

アルツハイマー病における タウ蛋白画像化の試み

The challenges of in vivo tau imaging in Alzheimer's disease

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野／准教授

岡村信行*

はじめに

認知症患者の増加にともなう医療・社会コストの増大は、多くの先進諸国が共通して抱える課題である。認知症の予防をめざした対策が急務とされており、特に認知症の過半数を占めるアルツハイマー病 (AD) の根本療法の確立が望まれる。AD ではアミロイドβ蛋白 (Aβ) の脳組織中への過剰蓄積が病態の最上流に位置すると考えられており (アミロイド仮説)、脳内 Aβ の蓄積抑止または排除をめざした治療薬開発がこれまで進められてきた。だがその期待とは裏腹に、抗 Aβ 薬の臨床治験は相次いで失敗している。その理由として、Aβ 単独で疾患を制御することの限界や治療開始のタイミングの遅れなどが指摘されている。図 1 に示すように、AD の病理像と臨床像の進展には時間的に大きな乖離が存在し、認知機能障害が表面化した段階では既に Aβ およびタウ蛋白の病理像が高度に進行してしまっている。抗 Aβ 薬による治療を奏功させるには、Aβ の沈着がみ

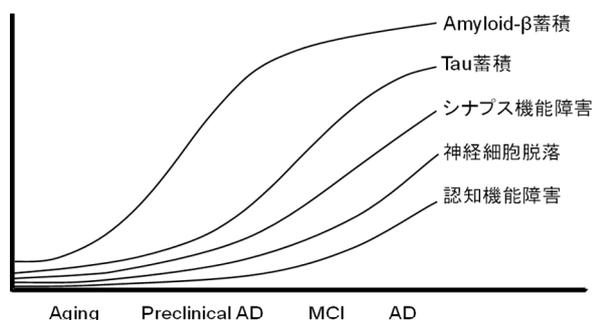


図 1 アルツハイマー病の病理像と臨床像の時間的推移

られながらもタウ蛋白の蓄積や神経変性がまだ高度に進展していない病初期段階から治療を開始するのが理想的と思われる。そのためには、タウ蛋白の蓄積量を生前に非侵襲的に評価する手段を確保することが重要となる。

タウイメージングの重要性

近年、脳内 Aβ 蓄積量の生前評価は、PiB-PET に代表されるアミロイドイメージングや脳脊髄液中 Aβ 濃度を計測することによって実現した。その一方で、タウ蛋白の脳内蓄積量を単独でモニタリングする手段は存在せず、PET を用いたタウイメージングに期待がかかる。タウの細胞内蓄積は臨床症状の発現よりも先行することから、タウイメージングは近未来の AD 発症を予測する上での有力な指標になると予想される。またタウ蛋白の脳内蓄積は Aβ よりも神経細胞の脱落や記憶障害と密接に関連することから¹⁾、病初期段階における重症度を正確に評価する上でも良い指標となるであろう。近年、タウ蛋白を標的とした治療薬開発が加速しており、その薬効評価系としてもタウイメージングに期待がかかる。さらに AD 以外のタウオパチー、すなわち前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、神経原線維変化型老年期認知症、嗜銀顆粒性認知症などの診断への応用も期待できる。

タウイメージング用 PET プローブの開発

タウ蛋白の PET イメージングには、アミロイド PET と同様、蛋白の二次構造である β シートに結合

* Nobuyuki Okamura (Associate Professor): Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine.

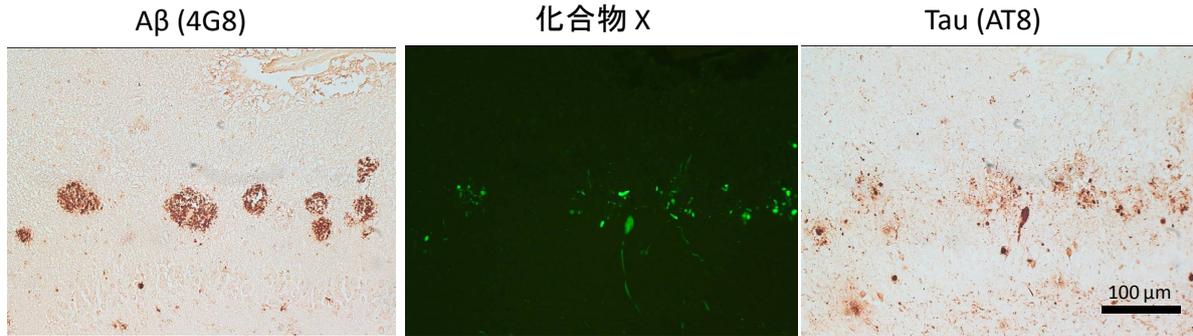


図2 アルツハイマー病連続切片における化合物 X 染色像と Aβ、タウ免疫染色像の比較

する低分子有機化合物をポジトロン核種 (^{11}C 、 ^{18}F) で標識して使用する。アミロイド PET プロブの創生期に開発された ^{18}F FDDNP は、タウ蛋白の検出が可能な PET プロブとして報告されている²⁾。ただし本プロブはタウ蛋白への結合選択性をもたず、また生体用プロブとしての結合親和性も不足していることから³⁾、普及には至っていない。タウイメージングを成功させるには、プロブの Aβ 病変への結合性を最低限にとどめ、かつタウ蛋白への十分な特異的結合量および親和性を確保することが求められる。さらに生体用プロブとして十分な脳血液関門透過性、正常組織からの速やかなクリアランス、生体における安定性、安全性等を兼ね備える必要もある⁴⁾。

筆者らはアミロイド PET プロブの開発過程で、タウ病理像の染色性に優れた化合物群を偶然発見した(図2)⁵⁾。これらの化合物の一つであるキノリン誘導体 ^{18}F THK-523 のタウ蛋白線維との結合性を検証したところ、Aβ 線維 ($K_d = 20.7 \text{ nM}$) よりもタウ蛋白線維 ($K_d = 1.67 \text{ nM}$) に対して高い結合親和性を示した。タウ蛋白に対する優れた結合選択性は、AD 患者脳サンプルを用いたオートラジオグラフィーによっても証明され、 ^{18}F THK-523 の集積分布はタウ蛋白の沈着と一致し、PiB などのアミロイド PET プロブとは異なることが確認された(図3)。さらに本プロブのタウ蛋白検出能は *in vivo* でも証明され、プロブ静注 30 分後にタウトランスジェニックマウス脳内へのプロブの集積上昇が確認された⁶⁾。最近新たに開発されたプロブは、 ^{18}F THK-523 の 2 倍以上の脳移行性を有し、かつ正常脳組織からの洗い出しが速く、タウ蛋白病理に対する結合親和性にも優れている。新規 ^{18}F 標識プロブの臨床評価を近く実施し、その有用性を検証する予定である。

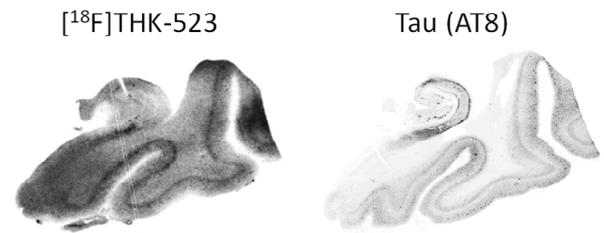


図3 ^{18}F THK-523 によるアルツハイマー病側頭葉内側部切片のオートラジオグラフィー像(左)と近隣切片におけるタウ免疫染色像(右)

おわりに

PET を用いたタウイメージングは、今後の AD 発症予防へ向けた取り組みにおいて重要なカギを握る検査になるものと予想している。本検査の普及に向けて、今後も精力的に研究を進めていきたい。

文献

- 1) Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002; 58: 750-757.
- 2) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, Lavretsky H, Burggren AC, Cole GM, Vinters HV, Thompson PM, Huang SC, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2652-2663.
- 3) Thompson PW, Ye L, Morgenstern JL, Sue L, Beach TG, Judd DJ, Shipley NJ, Libri V, Lockhart A. Interaction of the amyloid imaging tracer FDDNP with hallmark Alzheimer's disease pathologies. *J*

- Neurochem. 2009; 109: 623-630.
- 4) Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M, Harada R, Mulligan RS, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Okamura N. The challenges of tau imaging. *Future Neurol.* 2012; 7: 409-421.
- 5) Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Fujiwara H, Nemoto M, Maruyama M, Arai H, Yanai K, Sawada T, Kudo Y. Quinoline and benzimidazole derivatives: Candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005; 25: 10857-10862.
- 6) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor A, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. [¹⁸F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain.* 2011; 134: 1089-1100.

この論文は、平成 24 年 7 月 28 日（土）第 26 回老年期認知症研究会で発表された内容です。