

# アミロイドイメージングの 現状と展望

## Current status and future perspective of myloid-imaging technology

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\*

### 1. はじめに

物忘れ症状を主訴として来院した非認知症高齢者の中から、将来認知症を発症するであろう症例を選別することは、臨床的にきわめて困難な作業である。これまで神経心理学的検査や画像診断、脳脊髄液マーカーなどの補助診断法を複数併用することで早期診断精度の向上が図られてきた<sup>1)</sup>。ただし検査時間や回数が増えると、患者や医療従事者の負担も増すため、高感度かつ簡便な診断法の開発が望まれてき

た。近年、アルツハイマー病 (AD) の早期診断における画期的な検査法として注目されているのが、脳内の老人斑を非侵襲的に画像化するアミロイドイメージングである。本検査は単独使用でも高精度な診断情報が得られ、AD 早期診断にきわめて有用性が高い。またアミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積を抑制する新規治療薬の薬効評価系としても活用でき、臨床治験への導入も進んでいる。

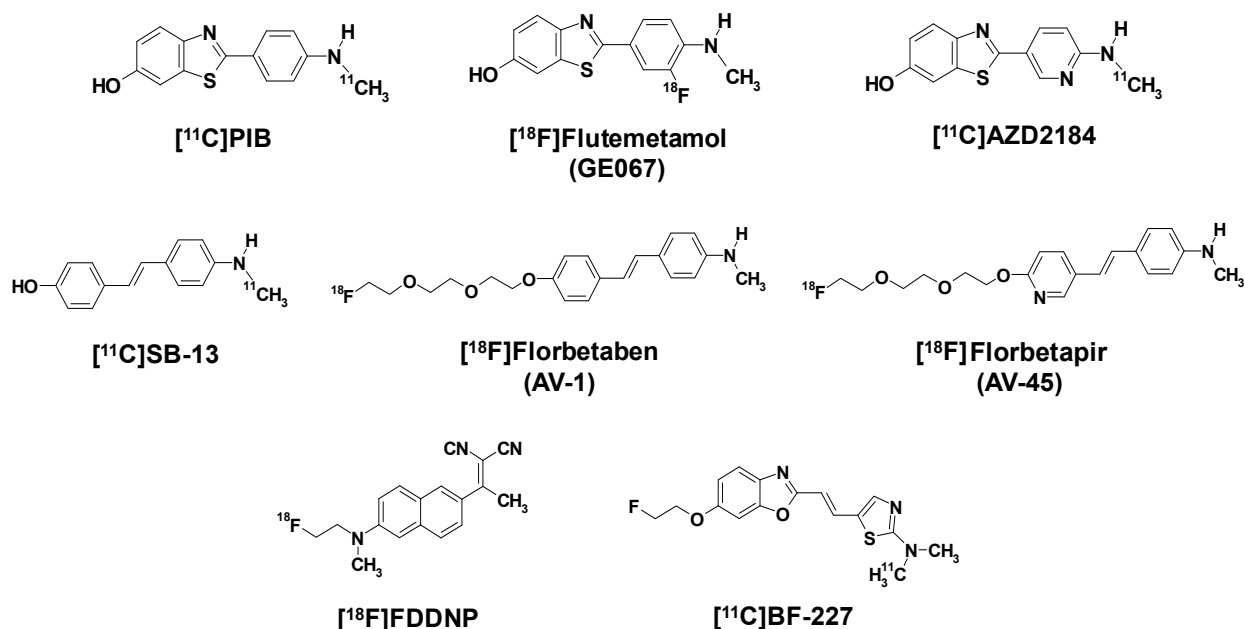


図 1

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

## 2. PET プローブ開発の現状

PET を利用したアミロイドイメージングでは、標的分子である老人斑への結合親和性に優れ、かつ脳血液関門透過性の高いプローブが要求される。これまでに蛋白質の二次構造である  $\beta$  sheet 構造に結合親和性があり、分子量 300~400 程度で適度な脂溶性を有する低分子化合物がプローブとして臨床応用されてきた (図 1)。アミロイドイメージングを一躍有名にしたのは、米国ピッツバーグ大学の Klunk、Mathis 両博士によって開発された PIB であり、国内外の多くの臨床施設で利用されている。このほか近年では、薬剤合成設備を有しない臨床施設へのデリバリー供給も可能な  $[^{18}\text{F}]\text{AV-1}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{GE-067}$  などの  $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブが続々と開発され、放射性薬剤としての承認をめざして臨床治験が進められている<sup>2)</sup>。

## 3. BF-227 の実用化

筆者は前所属の(株)ビーエフ研究所においてアミロイドイメージングプローブの開発に着手し、その候補化合物として benzoxazole 誘導体を見出した<sup>3)</sup>。その後 BF-227 を最終化合物として選定し、AD 患者を対象とした国内初のアミロイドイメージングに成功した<sup>4)</sup>。AD 患者の  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET 画像を健常高齢者と比較すると、脳内アミロイドとの結合を反映したプローブの異常集積が両側側頭頭頂部を中心に観察される (図 2)。こうした異常集積は、軽度認知機能障害 (MCI) でフォローアップ期間中に認知症を発症した症例 (MCI 進行例) でも観察することができる。大脳皮質における SUV の対小脳比 (SUVR)

は AD 患者のほぼ全例で上昇し、また MCI 進行例でも初診時から上昇していた (図 3)。このことから本検査により、従来の検査よりも高精度に MCI の進行予後を予測することが可能と考えられる<sup>5)</sup>。

## 4. 発症前診断の可能性

多くの人々がアミロイドイメージングに寄せる期待は、発症前診断法を実現することであろう。なぜならば不可逆的な神経細胞死がもたらされる前から根本的治療を開始してこそ、その効果が最大限に発揮されるからである。これまでの PIB-PET 研究では健常人における陽性例は約 20~30% と報告されている<sup>2)</sup>。現時点においてはアミロイドイメージングが臨床に導入されてまだ数年と日が浅いため、こうした陽性症例の中から AD に進行したものはごくわずかである。健常高齢者における PIB-PET 陽性率は剖検脳での  $\text{A}\beta$  沈着率に近く、また脳内における空間的分布も一致していることから、無症候段階での  $\text{A}\beta$  沈着を検出していることは間違いない。だが米国における Nun study の結果が示唆するように、 $\text{A}\beta$  沈着と認知症発症には数十年のタイムラグが存在し、このタイムラグは個々人の教育レベルなど複数の要因によって左右されるため、大きな個体差が存在する<sup>6)</sup>。当然ながら  $\text{A}\beta$  沈着がみられても認知症を発症せずに天寿を全うする人も存在するため、PIB 陽性例が皆、AD を発症するわけではない。よってアミロイドイメージングにおける異常所見を発症前診断の根拠として過信せず、あくまでも発症リスク要因の一つとして冷静に捉えるべきである。

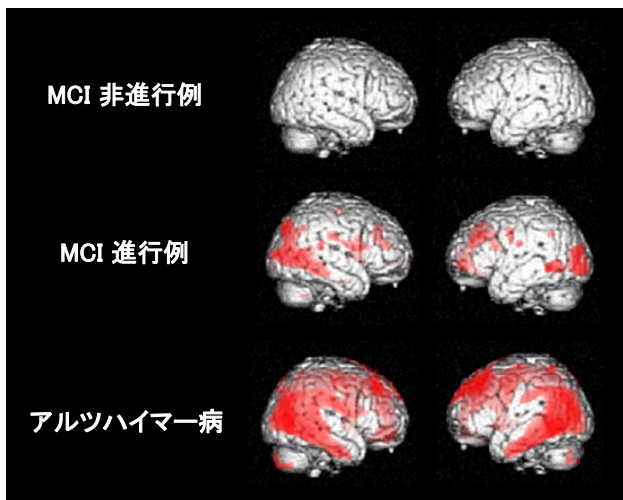


図 2

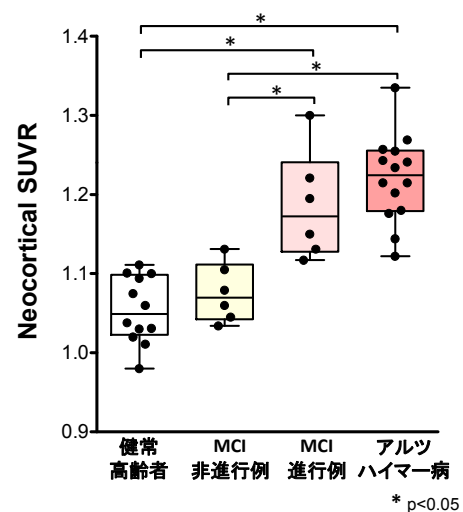


図 3

## 5. おわりに

アミロイドイメージングは疾患特異性の高い臨床検査法として、今後利用の拡大が進むであろう。早期診断の精度をさらに高めるには、老人斑に加えて神経原線維変化の沈着量を同時に把握できることが望ましい。タウ蛋白を標的とした新たなPETプローブの開発にも期待したい。

## 参考文献

- 1) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H. Combined analysis of CSF tau levels and [123I] Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiat.*, 2002; 159: 474-476.
- 2) Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, Furumoto S, Arai H, Masters CL, Yanai K, Villemagne VL. Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opinion on Medical Diagnostics.*, 2009; 3: 705-716.
- 3) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Shiomitsu T, Suzuki M, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Kudo Y, Sawada T. Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 2535-2541.
- 4) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med.*, 2007; 48: 553-561.
- 5) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2009; 285: 100-108.
- 6) Mortimer JA, Borenstein AR, Gosche KM, Snowdon DA. Very Early Detection of Alzheimer Neuropathology and the Role of Brain Reserve in Modifying Its Clinical Expression. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2005; 18: 218-223.

この論文は、平成21年11月14日(土)第18回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。