

V 先端的研究の現状と今後の見通し

1. PETによるアミロイドイメージングの現状と展望

石井 賢二 東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所

アミロイドイメージングは、生体における β アミロイド($A\beta$)の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、これまで死後脳の病理学的検索によって類推することしかできなかった、 $A\beta$ 沈着とアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)発症の関係について、生体を対象に再検証することが可能となった。アミロイドカスケード仮説¹⁾では、無症候期における $A\beta$ 沈着を最早期のイベントとし、それに引き続く神経機能障害、タウ沈着、神経細胞障害、それらの総和的結果としての認知機能障害や脳萎縮の出現、という流れが想定されている。このモデルに従えば、ADはアミロイドイメージングをはじめとするいくつかのバイオマーカーの変化を観察することによって、超早期診断、発症前診断も可能になると予想されるわけであるが(図1)、追跡研究によって、この仮説を検証しつつあるのが現状である。

本稿では、実用的な診断技術として確立しつつあるPETによるアミロイドイメージングのこれまでの知見をまとめ、今後のAD研究における位置づけについて概観する。

アミロイドPET診断薬の開発状況

アミロイドPET診断薬の開発は、組織アミロイド染色に従来用いられてきた色素である、コンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物の探索を中心に行われてきた。

アミロイドPET診断薬として要求される性質は、血液中に投与したとき、速やかに血液脳関門を通過して脳内に移行し、標的である老人斑を構成する線維化した $A\beta$ に特異的な結合性を有することである。このような性質を有する化合物をPET用放射性同位元素で標識することにより、診断薬とすることができる。これまでさまざまなモダリティ

によるアミロイドイメージングが研究されてきた中で、PETによるアミロイドイメージングがいち早く実用化した理由は、放射線計測の感度の高さと、優れた定量性をPETが兼ね備えていることによる。

現在、臨床研究に用いられている代表的なアミロイドPET診断薬を図2に示す。UCLAグループが開発した ^{18}F -FDDNPは、AD患者において、*in vivo*で $A\beta$ 蓄積を可視化した最初の実用的診断薬であるが²⁾、この薬剤は感度が低く、さらに $A\beta$ だけでなく、タウ³⁾やプリオンアミロイドにも集積することが報告されており、アミロイドプローブとしての特異性に問題があることが明らかになった。その後、 $A\beta$ に対する感度と選択性の高い ^{11}C -PiBが、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発され

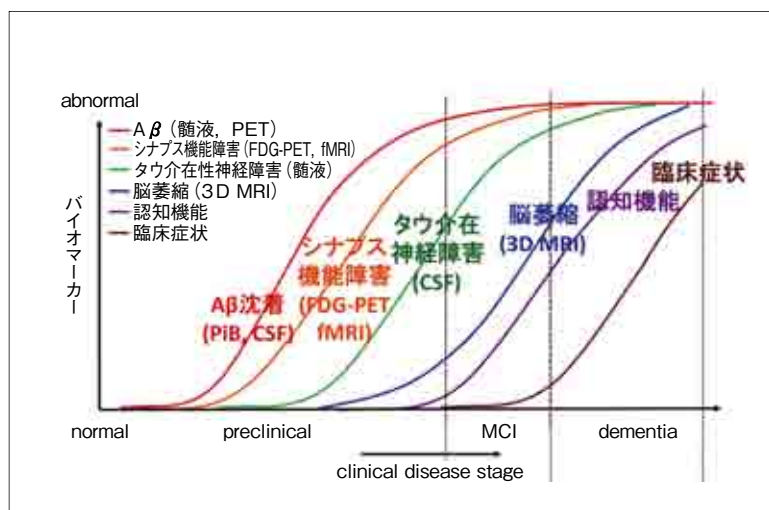


図1 ADの進展におけるバイオマーカーの変化と新しい診断基準案

ADの病態の進展とバイオマーカーの変化を表している。

(参考文献33)より改変)