実験技術

アミロイドイメージング・タウイメージングの現状と展望

岡村 信行^{1, 2)}, 原田 龍一²⁾, 工藤 幸司²⁾, 谷内 一彦¹⁾

要約：ミスフォールディングタンパク質の脳内蓄積は、血液脳関門透過性を有する β シート結合プローブを放射性標識し、これを生体に投与することによって計測可能である。PET（陽電子断層撮像法）を用いたアミロイド β タンパク質および微小管結合タンパク質（タウ）のin vivo計測法が近年実用化され、アルツハイマー病に代表される神経変性疾患の診断補助マーカーとして活用されている。またアルツハイマー病における中核的病理像の存在を直接的に反映するバイオマーカーとして、新規治療薬の概念実証や治療対象者の絞り込みにも利用される。アミロイドイメージングでは標準的なPETプローブである $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ のほか、デリバリー供給も可能な ^{18}F 標識薬剤が複数実用化されている。近年のアミロイドPET研究では、認知機能の障害されていない高齢者でも高頻度にアミロイド β タンパク質の脳内蓄積が観察されている。プレクリニカル・アルツハイマー病と呼称されるこうした高齢者の一群は、認知症発症のハイリスク群とみなされ、予防的介入研究の対象とされている。一方、脳内に蓄積したタウを画像化する技術はまだ確立されていないが、複数の有力なPETプローブが開発され、その臨床応用報告が近年相次いでいる。タウPETプローブの脳内集積量は疾患重症度とよく相関し、神経変性との密接な関わりを持つ新たな画像バイオマーカーとして注目されている。本技術は疾患モデル動物を用いた小動物イメージングにも応用可能である。これまで死後にしか知り得なかった線維化タンパク質の脳内蓄積を経時的に追跡することで、病初期におけるミスフォールディングタンパク質の形成プロセスを明らかにし、また治療前後での変化をモニタリングすることが可能である。

1. はじめに

タンパク質はアミノ酸の直鎖が折りたたまれることによって特定の構造を形成して特異的な機能を獲得するが、遺伝的変異や後天的異常によって折りたたみに失敗すると（ミスフォールディング）、不溶性の線維を形成する。アルツハイマー病（AD）における特徴的な脳病理所見である老人斑と神経原線維変化は、それぞれアミロイド β タンパク質（A β ）と微小管結合タンパク質（タウ）のミスフォールディングによって形成された沈着物である。A β の蓄積はADの最初期病変であり、その重合の過程で形成されるオリゴマーがシナプス機能障害をもたらすとされている。さらにA β の蓄積は、タウの過剰リン酸化と神経細胞内への蓄積を誘導することによって神経変性をもたらす。ADの根本的治療薬開発は、このようなアミロイド仮説に基づいて進められてきた。今世紀初頭に登場したA β ワクチン療法は根本的治療薬の実現を強く予感させたが、その後の抗A β 薬の臨床治験は難航しており、上市された薬剤は存在しない。治験が成功しない原因として、自己免疫性脳炎などの重篤な副作用、薬剤の脳移行性不良、不適切な用量設定、不十分な症例数などの問題に加えて、治療を開始するタイミングの遅延や不適切な治療対象者（すなわちA β 蓄積のみられない患者）の混入などが問題視されている(1)。ADの確定診断は死後の病理組織検査で老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落を確認することによって下される。生前の臨床診断がこの確定診断と一致しないことが多いため、AD治療薬の臨床治験においては誤診例を含むヘテロな集団が治療対象となりやすい傾向にある。またADの病理組織所見と臨床症候の進展には10~15年程度の時間的な乖離も存在する。したがってADの臨床症

キーワード：アミロイド, タウ, アルツハイマー病, 認知症, イメージング

¹⁾ 東北大学大学院 医学系研究科 機能薬理学分野（〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1）

²⁾ 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究（住友電工）寄附研究部門（〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1）

Title: Amyloid and tau imaging, its present and future

Author: Nobuyuki Okamura, Ryuichi Harada, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai

状が顕在化した段階では、ADの中核的な病理所見である老人斑と神経原線維変化の沈着がすでに高度に進行している可能性が高い。ADの発症予防をめざすには、タウの蓄積とそれに続発する神経変性、認知機能障害が進行する前の段階で治療介入を図ることが理想である。

ADの治療薬開発においては、このような“病理像と臨床像の不一致”という問題を克服することが重要であり、脳脊髄液検査や画像診断などの種々のバイオマーカーを活用することによって、均一な背景病理をもつ集団への絞り込みが行われる。脳脊髄液中A β 濃度は脳内A β 病理像を反映する鋭敏な指標として、臨床診断に活用されている。しかしながら脳脊髄液サンプルの採取には侵襲的な腰椎穿刺を必要とするため、未発症者を広くスクリーニングする用途には適さない。画像診断は脳脊髄液検査に比べれば侵襲性が低く、健康人においても広く実施可能である。本稿で紹介するミスフォールディングタンパク質のPETイメージングは、ADにおける中核病理像の存在を直接反映するバイオマーカーとなるため、治療対象者のスクリーニングや薬効のエビデンス蓄積に有用と考えられる。本稿では近年進歩の著しいA β とタウのPETイメージングについて概説する。

2. アミロイドイメージングの現状

ミスフォールディングタンパク質のイメージングでは、タンパク質の β シート構造を認識するプローブを

生体に投与し、その脳内分布を体外から計測する(2)。非侵襲的な計測法として、PET(陽電子断層撮像法)、SPECT(単一光子放射断層撮像法)、MRI、光イメージングなど様々な手法が提案されているが、広く臨床応用されているのはPETを用いた手法である。アミロイドPETでは、 ^{11}C や ^{18}F などの陽電子放出核種(ポジトロン)で標識されたプローブを静脈内投与し、その脳内集積を撮像することによってA β の脳組織中濃度を計測する(図1)。プローブは静脈内に投与されるため、血液脳関門透過性を確保する必要がある。したがって低分子で適度な脂溶性(Log P値1~3程度)をもつことが要求される。またプローブは超短半減期の核種で標識されるため、投与したプローブが速やかに脳内へ移行し、その後、非結合薬剤が速やかに排出されなければならない。また ^{18}F 標識薬剤の場合には、骨集積の原因となる脱フッ素化も避ける必要がある。A β 線維に対するプローブの結合親和性は、Kd値あるいはKi値が20 nM以下であればA β 蓄積病変をインビボでコントラストよく描出できるとされている(3)。

図2におもなアミロイドPETプローブの化学構造式とその基本特性を示した。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ はアミロイドの染色剤として知られるThioflavin-Tの誘導体である。本プローブはA β 線維に対する結合親和性がきわめて高く(Ki 0.9 nM)、病変部をコントラストよく描出可能である。ただし本プローブは ^{11}C (半減期20分)で標識されるため、自施設での標識合成が必須となる。近年、デリバリーでの供給が可能な ^{18}F 標識プローブが

図1 PETを用いたアミロイド β 、タウタンパク質の計測方法

	PiB	Flutemetamol (Vizamyl TM)	Florbetaben (Neuraceq TM)	Florbetapir (Amyvid TM)
開発団体、企業	ピッツバーグ大	GE	Piramal	Avid
標識元素	^{11}C	^{18}F	^{18}F	^{18}F
分子量	256.32	273.32	359.19	359.43
A β 線維への結合親和性 (K_i , nM)	0.9	0.7	2.4	2.2
白質組織への結合性	中	高	高	高

図2 おもなアミロイド PET プローブの化学構造式とその基本特性の比較

開発され (図 2), 米国や欧州での商用供給が始まっている. $[^{18}\text{F}]\text{flutemetamol}$ (VizamylTM) は先に述べた PiB の ^{18}F 標識体である. PiB と同様, A β 線維に対する結合親和性が高く (K_i 0.7 nM), A β 蓄積部位を高いコントラストで描出する. しかしながら PiB に比べると脂溶性が高く, 白質組織に非特異的に集積しやすい特性がある. $[^{18}\text{F}]\text{florbetaben}$ (NeuraceqTM) と $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ (AmyvidTM) は, とともにスチルベン誘導体である $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ をもとに開発されたアミロイド PET プローブである. $[^{18}\text{F}]\text{flutemetamol}$ に比べると A β 線維に対する結合親和性がやや劣るものの, $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ に関しては正常組織からのクリアランス速度の面で他の薬剤よりも優れている (4). わが国では $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ と $[^{18}\text{F}]\text{flutemetamol}$ の標識合成装置が医療機器として薬事承認され, また放射性薬剤としての国内販売も計画されている.

アミロイドイメージングは抗 A β 薬の臨床治験においても広く活用されている. 例えば, 抗 A β モノクローナル抗体 bapineuzumab の評価では, 治療前後でアミロイド PET が実施され, 治療群における A β 蓄積量の有意な減少効果が確認されている (5). 現状においては, A β 蓄積量の減少がどれほどの臨床効果をもたらすのかがまだ明確ではないため, アミロイド PET をサロゲートマーカーとして用いるのは時期尚早である. しかしながら認知機能の変動では捉えきれない薬効を確認することができ, 至適用量を決定する際に有力な判断材料となることは確かである. また冒頭で述べたように, AD 治療薬の臨床治験では誤診例が対象者に含まれやすいことから, 治療対象者の絞り込みに

においてもアミロイド PET は有用である.

認知機能正常な高齢者の脳でも A β 沈着がみられることは古くから知られていた. 近年のアミロイド PET 研究では, これを裏付ける所見が得られている. アミロイド PET 陽性率は加齢とともに上昇し, 80 歳を超えると半数以上の高齢者で陽性になるとされている (6). 明らかな認知機能障害はみられないものの A β 病理像の存在が示唆される病態はプレクリニカル・アルツハイマー病 (preclinical AD) と呼ばれ, 認知症発症のハイリスク集団と位置づけられている (7). Preclinical AD は次に述べる 3 つのステージに分類される. Stage 1 は無症候ながらも脳内 A β 蓄積のエビデンス (アミロイド PET 陽性もしくは脳脊髄液中 A β 濃度低下) を有する段階, Stage 2 がこれに神経変性に加わった段階, Stage 3 がさらにごく軽微な認知機能低下がみられ始めた段階である. Stage 1 から 2, 3 へと進むにつれて AD の発症リスクが高まると考えられている. このような preclinical AD を対象とした予防的介入研究がいくつか進行中である. A4 (anti-amyloid treatment in asymptomatic AD) と呼ばれる介入研究では, 治療対象者のスクリーニングにアミロイド PET が採用されている. アミロイド PET 陽性の 1000 名の preclinical AD 症例を対象として抗 A β 抗体 Solanezumab が投与され, その発症予防効果が検証される予定であり, その結果が注目される.

3. アミロイドイメージングの問題点

大脳皮質におけるアミロイド PET プローブの集積が脳内 A β 病理像を忠実に反映することは, 画像と病

理所見との対応を調べることによって証明されている。しかしながらアミロイドPETプローブは、A β 病変が存在しない皮質下白質や脳幹部にも集積しやすい特性がある。これは白質のミエリンを構成する myelin basic protein が β シート構造を形成するためである。また白質への集積量はプローブの脂溶性にも依存し、 ^{18}F で標識される高脂溶性のプローブほど白質への集積が高い。このような白質への集積がA β 病変と誤認される危険性があるため、正確な画像評価ができるようにプローブの特性に合わせた画像読影のトレーニングプログラムが準備されている。

PET 画像データを定量化する場合、ダイナミック撮像画像から得られる時間放射能曲線と血中放射性薬剤濃度のデータを用いてコンパートメントモデル解析を行うのが基本である。しかしこのような解析は、動脈ラインからの連続採血データを必要とするため、一般には採用されない。採血データを要しない半定量的な手法として、特異的結合が存在しない参照領域（小脳や橋）と関心領域（大脳皮質）における集積の比（SUVR）がプローブ結合量の指標として算出される。PiB-PET においては、小脳を参照領域とした場合、大脳皮質平均 SUVR のカットオフ値は 1.5 前後に設定されることが多く、これを上回る場合にはアミロイドPET陽性、下回る場合には陰性と判定される。先に述べたように各プローブ間でA β 線維に対する結合親和性に違いがみられるため、プローブによってカットオフ値は当然異なる。また関心領域や参照領域の設定方法は施設によって統一されておらず、またPETスキャナーの種類や再構成アルゴリズム、減衰補正の方法によっても計測値が大きく変化するため、カットオフ値は施設毎に設定する必要がある。したがって複数の施設で得られたアミロイドPETデータを画像バイオマーカーとして活用する場合、計測データの標準化が求められる。施設間、プローブ間での計測値の違いを補正するため、計測値を 100 点満点のスケールに変換して標準化する Centiloid プロジェクトが進行中である(8)。

前述したように、認知機能正常な高齢者においてもアミロイドPET陽性所見がみられ、認知症発症への高いリスクと考えられている。しかしながら、アミロイドが脳内に蓄積し始めてから臨床症状が発現するまで、およそ 10~15 年程度の長いインターバルが存在する。したがって仮にある高齢者がアミロイドPETで陽性所見を示したとしても、いつごろ認知症を発症するのか、その発症時期までを正確に予測することはできない。正確な予後予測のためには、アミロイド蓄積の下

流に位置する病変の進行を確認する必要がある。また認知症発症後の段階においては、MRI（脳萎縮）やFDG-PET（糖代謝）などの神経変性マーカーの変動に比べると、アミロイドPETプローブ集積量の経時変化は比較的軽微である。これはADの臨床診断が下された段階では、A β 病理像が完成に近づきつつあるためである(9, 10)。認知症発症後に進行をモニタリングする場合には、アミロイドPETよりも神経変性との関連性が強いバイオマーカーの方が有利である。このような目的に適用と考えられているのが、PETを用いたタウイメージングである。

4. タウイメージングの開発現状

タウのイメージングにおいてもアミロイドPETと同様、 β シート構造への親和性をもつ低分子化合物をPETプローブとして使用する(11)。タウ選択的イメージングの実現には、タウ線維のコンフォメーションへのプローブの高い結合選択性が要求される。図3におもなタウPETプローブの化学構造式とその特徴をまとめた。 $^{[11]\text{C}}\text{PBB3}$ はわが国の放射線医学総合研究所で開発されたタウPETプローブである。AD患者を対象とした臨床研究ではタウ病変の好発する側頭葉内側部への高いプローブ集積が観察されている(12)。また進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症などのAD以外のタウオパチー患者においても、脳幹部や基底核における特徴的なプローブ集積像が観察されている。また本プローブはタウトランスジェニックマウスのPETイメージングにも応用され、脳内タウ病変を高感度に検出可能であることが確認されている。AD以外の様々な神経疾患のタウ病変に対して幅広い結合性を有することが本プローブの特徴である。ただし後述する $^{[18]\text{F}}\text{AV-1451}$ に比べると、画像のダイナミックレンジが相対的に狭く、また光によって異性化しやすいことが欠点である(13)。 $^{[18]\text{F}}\text{AV-1451}$ (T807) はシーメンス社で開発され、現在はイーライリリー社傘下のAvid Radiopharmaceuticals社で臨床評価が進められている。タウ線維への結合親和性、選択性が高く、A β 、 α -synuclein、TDP43などの他のタンパク質によるミスフォールディング病変は検出しないとされている。また動物実験において、優れた脳移行性が確認されている。AD患者を対象とした臨床研究では、 $^{[11]\text{C}}\text{PBB}$ と比べても背景ノイズの少ない、優れたコントラストの画像が得られる(14)。AD以外のタウオパチー疾患の診断にも応用されているほか、先に述べた preclinical AD を対象とした予防的介入研究にも導入されている。Preclinical AD の症例では、側頭葉内側部のみならず

図3 おもなタウ PET プローブの化学構造式とその特徴

大脳皮質（側頭葉）においてもプローブ集積が上昇すると報告されており， $\text{A}\beta$ 病理像がタウ病理像の進行を加速させることを示唆する所見と思われる(7)。

筆者らもこれまで独自にタウ PET プローブの開発を進めてきた。プローブのリード化合物となったキノリン誘導体 BF-170 がアミロイド PET プローブ開発のための化合物スクリーニング中に偶然発見され(15)，その ^{18}F 標識体はタウ線維に対する結合親和性が高く，AD 患者脳切片上でタウ病変を選択的に認識する(16)。その後，結合性や脳内動態面での最適化を進めた結果，3 プローブ (^{18}F]THK-5105, ^{18}F]THK-5117, ^{18}F]THK-5351) の開発に至った(17, 18)。これらのプローブ First-in-man 研究は，東北大学とメルボルン大学において 2012 年から 2014 年にかけて実施され，いずれのプローブもタウ病理像の好発する海馬や側頭葉下部に集積することが確認された。AD 患者におけるプローブ集積量は認知症重症度と強い相関関係がみられ(17)，軽度認知障害を含む軽症例ではプローブ集積が側頭葉に限局し，重症化に伴って集積範囲が他の皮質にも拡大する傾向が観察されている。プローブの集積分布は多数例の剖検脳観察から構築された Braak のステージ分類にほぼ合致しており，タウ病変が局所から連続性に進展する傾向が強いことが示唆される(19)。 ^{18}F]THK-5105 や ^{18}F]THK-5117 はアミロイド PET プローブと同様，白質組織に集積しやすいことが欠点であったが，改良型である ^{18}F]THK-5351 では白質組織への結合性が弱まり，病変部のコントラストが大幅に改善している。

今後，上記タウ PET プローブを用いた計測値を画像バイオマーカーとして活用するためには，プローブ集積量が脳内タウ病理像を真に反映しているか否かを検証しなければならない。また計測値の再現性や定量性を検証することも重要であり，多施設試験で使用する場合には，アミロイド PET と同様，計測値の標準化へ向けた作業が求められる。

5. タウイメージングのアドバンテージ

これまでタウ病理像の加齢変化や病的変化は，病理サンプルを用いた横断的評価によって類推するしか手段が存在しなかった。タウイメージングは，タウ病理像の縦断的な評価を各個人レベルで可能にする画期的な技術である。本技術によってタウ病理像の進行スピードの評価が新たに可能となり，また病理像と進行予後との関連性についても解析可能となる。神経変性が $\text{A}\beta$ 沈着量とは相関せず，タウの蓄積と密接に関連することは，これまでの多くの病理研究によって示されてきた。近年のタウ PET 研究においても，これを裏付ける結果が示されている。タウの蓄積は神経変性や認知機能障害に先立って生ずると考えられるため，タウの脳内蓄積量を把握することは将来の神経変性進行や認知機能低下の予測に役立つかもしれない。

近年のアミロイド PET 研究の進展によって， $\text{A}\beta$ 蓄積が AD の最初期病変であることが明確になった。しかしながら抗 $\text{A}\beta$ 療法の臨床治験が難航しているという事実は， $\text{A}\beta$ 単独で病態を制御することが非常に難しいことを示唆している。 $\text{A}\beta$ が蓄積し始めてから神

図4 加齢およびアルツハイマー病の進行過程におけるアミロイドβ、タウタンパク質の関与

経変性を生じるまでには長い時間的インターバルが存在し、この両者を結び付ける因子と考えられるのがタウである。Aβの蓄積はタウ病変の側頭葉内側部から大脳皮質への進展を加速させ、タウの細胞内蓄積を介して神経変性、さらには広汎な認知機能障害をもたらすと考えられている(図4)。タウはAβとともにADの治療標的として重要であり、その脳内蓄積量をモニタリングするタウイメージングは、今後の薬剤開発、評価のカギを握る技術になると思われる。その一方、Aβの蓄積は伴わず、側頭葉内側部に限局したタウの蓄積と神経変性がみられることもある。このような病態はprimary age-related tauopathy (PART)と定義され、加齢に伴う記憶障害の原因となり得る(20)。タウイメージングはこのような加齢変化と病的変化の違いを明確化することにも寄与すると思われる。

6. おわりに

本稿で述べたアミロイドとタウのPETイメージングは、AD関連病理の経時変化の追跡を可能にする画期的技術である。ADの根本的治療薬は、いかなる標的に対して、どのようなタイミングで治療を開始すれ

ばよいか、暗中模索の状態これまで開発が進められてきた。今後両イメージング法を活用することによって、治療薬の実現が早まることを期待する。

著者の利益相反: 岡村信行 (GEヘルスケア・ジャパン株式会社, クリノ株式会社)。

文 献

- 1) Giacobini E, et al. Nat Rev Neurol. 2013;9:677-686.
- 2) Okamura N, et al. Expert Opin Med Diagn. 2009;3:705-716.
- 3) Furumoto S, et al. Curr Top Med Chem. 2007;7:1773-1789.
- 4) Herholz K, et al. Lancet Neurol. 2011;10:667-670.
- 5) Rinne JO, et al. Lancet Neurol. 2010;9:363-372.
- 6) Rowe CC, et al. Neurobiol Aging. 2010;31:1275-1283.
- 7) Sperling R, et al. Neuron. 2014;84:608-622.
- 8) Klunk WE, et al. Alzheimers Dement. 2015;11:1-15.
- 9) Jack CR, et al. Lancet Neurol. 2013;12:207-216.
- 10) Jack CR, et al. Neurology. 2013;80:890-896.
- 11) Villemagne VL, et al. Lancet Neurol. 2015;14:114-124.
- 12) Maruyama M, et al. Neuron. 2013;79:1094-1108.
- 13) Ariza M, et al. J Med Chem. 2015 in press.
- 14) Chien DT, et al. J Alzheimers Dis. 2013;34:457-468.
- 15) Okamura N, et al. J Neurosci. 2005;25:10857-10862.
- 16) Fodero-Tavoletti MT, et al. Brain. 2011;134:1089-1100.
- 17) Okamura N, et al. J Nucl Med. 2013;54:1420-1427.
- 18) Okamura N, et al. Brain. 2014;137:1762-1771.
- 19) Okamura N, et al. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14:500.
- 20) Crary JF, et al. Acta Neuropathol. 2014;128:755-766.