

アルツハイマー病の早期診断と薬効評価のための新規画像バイオマーカーの確立

岡村信行¹⁾，古本祥三²⁾，原田龍一³⁾，古川勝敏⁴⁾

- 1) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野
- 2) 東北大学サイクロترون RI センター
- 3) 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究部門
- 4) 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野

【研究の背景】

老人斑、神経原線維変化は、アルツハイマー病 (AD) の特徴的病理所見として知られている。これらはそれぞれアミロイド β ($A\beta$) 蛋白、タウ蛋白が不溶化した脳内沈着物である。 $A\beta$ 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 $A\beta$ の蓄積は、タウの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導くと考えられている。これまで $A\beta$ を標的とした治療薬開発が積極的に進められてきたが、度重なる臨床試験の失敗もあり、 $A\beta$ からタウへと治療標的がシフトしつつある。タウは脳萎縮部位に一致して蓄積することから、神経変性の直接的な誘因になると考えられ、有望な治療標的と考えられる。こうした治療薬開発を成功に導くためには、脳内のタウ蛋白蓄積量を計測することによって患者を病初期段階で正確に診断し、薬効を客観的に評価する必要がある。

【目 的】

我々は脳内タウ蛋白を生体画像化する目的で、PET プローブ [^{18}F]THK-5351 を開発した。本 PET プローブの臨床的有用性を確認する目的で、AD 患者や軽度認知障害 (MCI) の症例を対象とした臨床研究を実施した。

【方 法】

AD 患者 13 名 (年齢 76.5 ± 9.1 歳、男性 9 名、女性 4 名、MMSE スコア 19.2 ± 4.2 点)、MCI 4 名 (年齢 80.5 ± 1.3 歳、男性 1 名、女性 3 名、MMSE スコア 26.5 ± 1.9 点)、健常高齢者 9 名 (年齢 71.6 ± 6.6 歳、男性 5 名、女性 4 名、MMSE スコア 28.6 ± 1.5 点) を対象とした。AD の臨床診断は NINCDS-ADRDA による probable AD の基準を、また MCI の診断は 1996 年に Petersen らが定義した基準をそれぞれ使用した。本臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して倫理面で最大限の配慮を行い、東北大学病院倫理委員会の承認を得て実施した。

PET 検査は東北大学サイクロترون RI センターで実施した。PET スキャナーは Eminence STARGATE (島津製作所製) を使用し、185 MBq の [^{18}F]THK-5351 を静脈内投与直後より 60 分間のダイナミックスキャンを実施した。また同一被検者で PiB-PET スキャンを実施した。296 MBq の [^{11}C]PiB 投与後、70 分間のダイナミックスキャンを実施した。

PET 画像の解析においては、MNI の標準脳座標空間において設定した maximum probability atlas を各個人の脳座標空間に逆変換することによって関心領域 (VOI) を設定した。AD 患者においてタウ病変が存在しないとされている小脳皮質を参照領域として、[^{18}F]THK-5351 投与後 50～60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUV ratio) を算出した。上記 VOI 解析は PMOD (ver. 3.6) ソフトウェアを用いて実施した。

【結 果】

薬剤投与に伴う有害事象の発生はみられなかった。[^{18}F]THK-5351 は AD 患者でタウ病変が好発する側頭頭頂皮質において顕著に集積し、大脳皮質全体に広範に集積する [^{11}C]PiB の集積パターンとは異なっていた。ダイナミック画像データを

解析した結果、AD 患者では健常高齢者に比べて下部側頭葉でのトレーサー排出が遅延していた。AD 患者の下部側頭葉における ^{18}F THK-5351 SUVR 値は投与 40～50 分前後でピークに達した後、一定化したことから、投与後 40～60 分あるいは 50～60 分が本プローブを用いた PET 撮像における最適な時間帯と考えられた。健常高齢者、MCI、AD 患者の三群間で脳各領域における ^{18}F THK-5351 SUVR 値を比較したところ、AD 患者では広範な皮質領域で有意な集積上昇を認めた。AD 群と健常高齢者の二群間の差の効果量は中下側頭回で最も高く、上頭頂小葉、紡錘状回がこれに続いた。また MCI 群においても上頭頂小葉、紡錘状回において有意な集積上昇を認めた。一方、皮質下白質では三群間で有意な集積の差を認めなかった。 ^{18}F THK-5351 集積量と認知症重症度の指標となる ADAS-cog スコアとの関係について調べたところ、海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉における THK-5351 SUVR 値は ADAS-cog スコアと有意な正の相関を示した。

【考 察】

^{18}F THK-5351 の集積は AD 患者の側頭葉を中心に観察され、本プローブがタウ蛋白病理像を選択的に認識している可能性が高いと考えられた。本プローブの結合選択性に関しては、画像所見と死後の病理所見との対応を調べることによって最終確認する必要がある。 ^{18}F THK-5351 の集積量は MCI、AD 患者の ADAS-cog スコアと相関することから、臨床的重症度を強く反映するバイオマーカーと考えられた。MCI 症例におけるトレーサー集積パターンは AD 患者とほぼ共通していたが、AD 患者に比べると集積量が相対的に低いことから、MCI の大脳皮質ではタウ病理が形成途上にあると考えられた。 ^{18}F THK-5351 は白質組織からのクリアランスが速やかであり、従来型のプローブである ^{18}F THK-5117 よりも高いコントラストでタウ病変の描出が可能であった。したがって ^{18}F THK-5351 を用いることによって病初期段階における軽微なタウ病理像の検出力向上が期待できる。また AD 以外のタウオパチー疾患では、脳幹部においてもタウ病変が形成されることがあるため、このようなタウ病変の検出も期待できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

^{18}F THK-5351 は AD 患者の脳内タウ病理像を高感度に検出し、タウ病理像を反映する画像バイオマーカーとして臨床的有用性が高いと考えられた。従来、タウ病理像の形成過程は、死後脳を用いた横断的評価によって類推するしか手段がなかった。 ^{18}F THK-5351 を用い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し、今後の AD 治療薬開発や臨床治験において重要な役割を果たすものと期待される。