

V 先端的研究の現状と今後の見通し

2. 新しいPET製剤の開発 — アミロイド・タウイメージングプローブ 開発の現状

岡村 信行 / 古本 祥三 / 谷内 一彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
工藤 幸司 東北大学未来医工学治療開発センター

近年のアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 研究においては、患者の脳内に蓄積した異常タンパク (老人斑, 神経原線維変化) の生成メカニズムを解明することに主眼が置かれてきた。こうした中で、老人斑を構成するアミロイドβタンパク (Aβ) の蓄積が、病態の最上流に位置し、その毒性やタウタンパクの蓄積の誘導を通じて神経変性がもたらされる、というアミロイドカスケード仮説が提唱された¹⁾。本仮説に基づいて、脳内Aβの排除をめざした根本的治療薬の開発が進められ、1999年に、Schenkらによって開発されたAβワクチン療法は、近い将来の根本的治療薬の実現を強く予感させた²⁾。だが、その期待とは裏腹に、抗Aβ療法の臨床試験は、その後失敗が相次ぎ、治療薬の実現にはいまだ至っていない。AβワクチンAN-1792の接種を受けた症例のフォローアップにおいて、脳内のAβが除去されながら、認知機能の悪化を防ぎきれなかったというショッキングな事実も報告された³⁾。

このように、抗Aβ薬の臨床試験が成功しない理由として、アミロイドカスケード仮説に基づく治療の限界が指摘される一方、治療開始のタイミングが遅すぎるためではないかという意見も多く聞かれる。図1に示すように、ADの病理像と臨床像の進展には大きな時間的乖離が存在する。現在の診断基準に忠実に従って、ADの臨床診断が下された段階においては、Aβおよびタウタンパクの病理像は高度に進行し、根本的治療薬によって介入を図るにはすでに手遅れの状態となってしまう。根本的治療薬の薬効を最大限発揮させるには、

タウタンパクの沈着と神経細胞障害が進展していない病初期段階から治療的介入を図る必要があろう。

現在のCT, MRI, PET, SPECTを用いた認知症画像診断では、神経細胞の脱落やシナプス機能障害などに基づく変化をとらえ、その解剖学的局在から診断に有用な情報が引き出される。だが、神経細胞脱落やシナプス機能障害は、加齢や脳虚血などの他の病態によってももたらされるため、ある程度の偽陽性は避けられない。また、ADの病初期においては、その軽微な変化を生体ではとらえきれない場合もある。病初期段階での診断感度を高めるには、ADの二大病理像である老人斑 (Aβ) と、神経原線維変化 (タウ) を画像化することが理想的である。

PiB-PETに代表されるアミロイドイメージングは、Aβ初期病変の検出感度がきわめて高く、Aβ病理が見られる症例を効率良くスクリーニングすることに成功している。同時に、脳内Aβ蓄積量を計測するバイオマーカーとしての期待も大きく、抗Aβ療法の臨床試験に積極的に導入されている⁴⁾。その一方で、神経原線維変化などのタウ病理像を検出するタウイメージングは、アミロイドイメージングに比べてプローブの開発が難しく、実用化には至っていない。しかし、80歳以上の高齢者において、神経原線維変化型老年認知症 (SD-NFT) や嗜銀顆粒性疾患 (AGD) などの高齢者タウオパチーは、認知症の原因として無視することができない⁵⁾。これらの疾患は、Aβ病理像に乏しいことから、アミロイドイメージングを含む現在の画像診断技術では、患者

を把握することが難しく、タウイメージングが有力な検査法として期待されている (図1)。

¹⁸F 標識アミロイドPET プローブの開発状況

PiBは、現状において最も優れた病変コントラストを実現するアミロイドPETプローブである。しかしながら、同薬剤は¹¹C標識体であるため、自施設でサイクロトロンを保有し、かつ、標識薬剤を合成できる施設でしか検査を実施できない。これでは、今後も急増する認知症患者への対応が難しく、また、新薬治験における需要にも応えられない。こうした背景から、¹⁸F-flutemetamol (GE067)、¹⁸F-florbetaben (BAY 94-9172)、¹⁸F-flobetapir (AV-45) の3薬剤が、放射性医薬品としての承認をめざして、世界規模で臨床試験が進められている^{6)~8)}。PiBの¹⁸F標識体である¹⁸F-flutemetamolは、¹¹C-PiBと同様にSNRに優れており、AD初期病変の高感度検出に威力を発揮することが期待されているプローブである。¹⁸F-florbetabenおよび¹⁸F-flobetapirは、いずれも米国Avid社で開発され、前者はバイエル・シェーリング社のもとで国際第三相臨床試験が進められている。¹⁸F-flobetapirは、Avid社のもとで第三相臨床試験が実施され、35名の剖検例においてAβ病理所見とPET画像所見との高い一致度が示された。近い将来、これらの薬剤が承認され、臨床の場で容易に使用可能となるであろう。