

2. タウ PET の今後の展望

互 健二 量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究センター

アルツハイマー病(AD)におけるアミロイド β を標的とした疾患修飾薬レカネマブの承認を受け、2023年12月にアミロイドPETが保険適用となった。同様に、疾患修飾薬ドナネマブも保険適用となり、認知症診断におけるPETイメージングの重要性が高まっている。アミロイドPETに続き、タウ病変を画像化するタウPETの開発も急速に進展しており、診断から治療効果判定まで幅広い応用が期待されている。本稿では、タウPET技術の現状と将来の展望について概説する。

タウ病変について

タウは、微小管に結合し細胞骨格の形成と維持を促す細胞内タンパク質だが、立体構造の変化により変性を来すと自己凝集し、重合と束化を経て異常なタウ線維となる。タウ線維の神経細胞への蓄積によりタウ病変が形成され、神経障害が誘導された際に発症が想定される疾患群をタウオバチーと称する。タウオバチーは、疾患により臨床症状、タウ病変の分布およびその病理像が異なり、ADと前頭側頭葉変性症(FTLD)をはじめとした非ADタウオバチーに大別される。このような多様性を生む成因として、蓄積するタウアイソフォーム組成の違いが考えられている。タウは、第17染色体にある一つの遺伝子からmRNAの選択的スプライシングを通じて6種類のアイソフォームが形成され、繰り返し配列ドメインを3個含む3リピートタウと、同ドメインを4個含む4リピートタウに分

類される。例えば、FTLDの一部であるピック病(PiD)では3リピートタウが、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)および嗜銀顆粒性認知症(AGD)では4リピートタウが、ADでは3リピートと4リピートを含む6つのアイソフォームの蓄積したタウ病変が認められる。

タウ PET プローブの開発と進歩

1. 第一世代プローブから第二世代プローブへ

タウ PET は、2005年に Okamuraらが、キノリン誘導体やベンズイミダゾール誘導体がタウ病変に結合することを見出したこと始まる¹⁾。その後、¹⁸F-T807(¹⁸F-flortaucipir)²⁾、¹¹C-PBB3³⁾、¹⁸F-THK5351⁴⁾などの第一世代プローブが開発された。しかし、これらのプローブは、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)やモノアミンオキシダーゼA(MAO-A)への非特異的結合、脈絡叢や大脳基底核への非特異的集積、さらに、脳内の放射性代謝産物の問題などが指摘されていた。第二世代プローブは、これらの課題を解決し、シグナル対バックグラウンド比を向上させることを目的として開発された。現在利用可能な第二世代化合物の多くは¹⁸F-flortaucipirの誘導体であり、¹⁸F-MK-6240⁵⁾、¹⁸F-RO-948⁶⁾、¹⁸F-PI-2620⁷⁾、¹⁸F-GTP-1⁸⁾、¹⁸F-PM-PBB3(¹⁸F-florzolotau)⁹⁾などが代表的

である。これらの多くはADのタウ病変を高感度に検出するが、¹⁸F-PI-2620および¹⁸F-florzolotauは非ADタウオバチーも検出する。

2. クライオ電子顕微鏡による結合機序の解明

近年のクライオ電子顕微鏡(クライオ電顕)技術の進歩により、各疾患に特有のタウ線維コアの三次元構造が解明され、タウ PET プローブとの結合様式も明らかになってきた。AD脳のタウ線維は paired helical filament と straight filament から構成され、これらのフィラメントは空洞状の構造内に溝状のポケットを形成する。florzolotauはこの溝にはまり込む形で結合し、さらなる florzolotau の結合も積み重なる形で生じる¹⁰⁾。一方、GTP-1やMK-6240のような flortaucipir類似プローブは、ADのタウ線維において4つのアミノ酸残基側鎖が形成するポケットに結合するが、このポケットは非AD型の4リピートタウや3リピートタウの線維には存在しない^{11), 12)}。これが、flortaucipirおよびその誘導体プローブがAD型タウに選択的原因と考えられる。

3. ADへの有用性

ADにおいてタウ PET は、Braakが提唱した神経病理学的なタウのステージにしたがって、内側側頭葉から大脳辺縁系、それに続いて、大脳新皮質へと拡大するタウ沈着を PET で追跡することができる(図1 a)。アミロイド PET プ