

認知症診断における核医学イメージングの新たな挑戦 - アミロイドイメージング製剤の研究開発 -

日本メジフィジックス(株) 創薬研究所
副主任研究員 谷 藤 樹 之

はじめに

認知症は高齢化社会の到来に伴って患者数が増加しており、社会的問題になっている。特に、当該疾患の約半数を占めるアルツハイマー病(AD)の克服は社会的要請において急務である。ADの克服に向けた現在の研究は、病態進行を抑制する治療薬(disease-modifying drug)の開発と早期診断・早期治療の実現を目指している^{1), 2)}。Disease-modifying drugの標的となるのは、AD発症の上流因子である可能性が高く、かつ神経脱落への直接的な関連が示唆されている分子である。具体的には脳アミロイド、過剰リン酸化タウ蛋白質等が報告されている。さらに脳アミロイドについては、ADの認知機能障害が発現する10年以上前に脳内に蓄積するとの病理学的知見も報

告されている^{3), 4)}。これらの背景を踏まえると、脳アミロイドを体外より非侵襲的に検出できれば、認知機能障害が発現する前にADを診断することが可能となり、早期診断・早期治療を含むdisease-modifying therapyの実現へ貢献すると期待される。

本稿では、核医学的手法を用いて脳アミロイドを非侵襲的に画像化する技術(アミロイドイメージング)の概要と当該技術に関する当社の取り組みについて紹介する。

アミロイドイメージングの概要

アミロイドイメージングは脳アミロイドに選択的に結合する放射性プローブを体内に投与し、これを体外より検出して脳内分布や濃度を測定する技術で

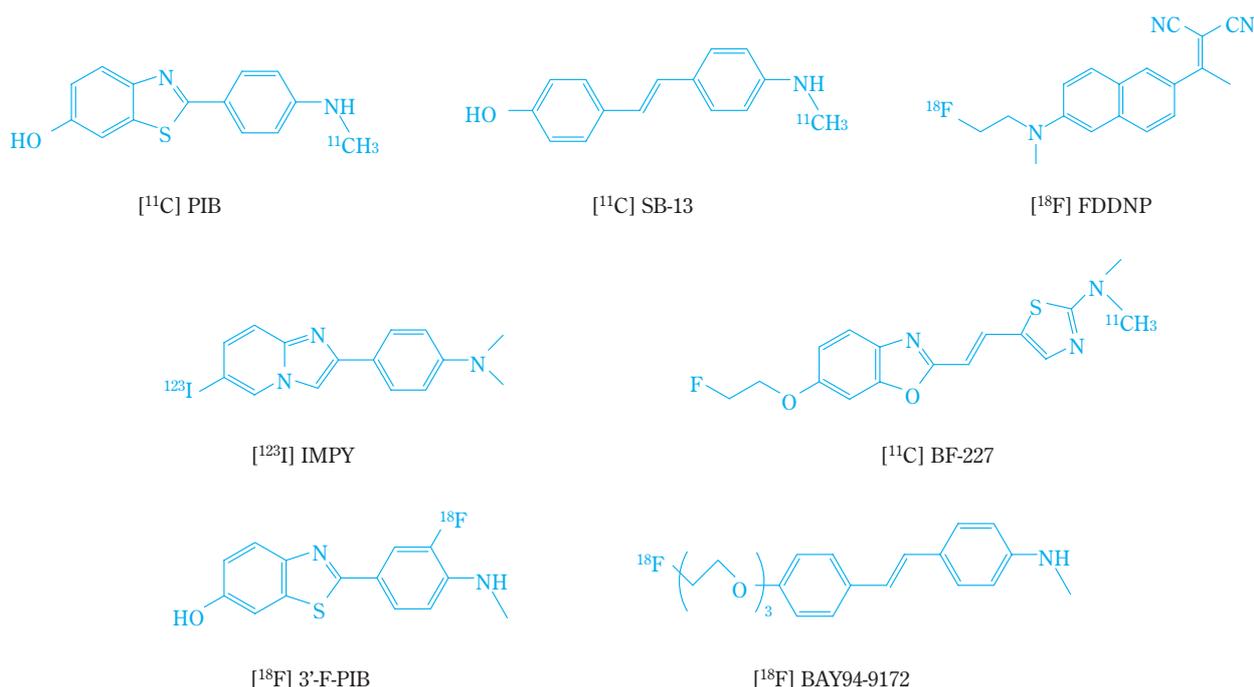


Fig. 1 Amyloid imaging probes with PET or SPECT in clinical research

ある。以下にその技術的背景を記したい。ポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) やシングルフォトンエミッショントモグラフィー (SPECT) を用いる核医学イメージングでは、ピコモルからナノモル ($10^{-12} \sim 10^{-9}$ mole) の高感度で標的分子を検出することが可能である。これに対してAD患者の脳アミロイドは、アミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) が凝集化して脳内に蓄積することで健常人の100倍以上である数百nM ~ 数 μ M ($10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L) の濃度に増加する⁴⁾。脳アミロイドに選択的に結合するアミロイドイメージング用放射性プローブの開発はこの数年で急速に進み、Fig. 1に示した放射性プローブは既に臨床研究が実施されている。この中でピッツバーグ大学のグループが開発した [N-methyl- ^{11}C] 2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxy-benzothiazol ([^{11}C] PIB) は、脳アミロイドに特異的に結合し、画像コントラストの高いイメージを得られることから現時点で有望視されているPET用放射性プローブである^{5)~8)}。

[^{11}C] PIBによる初めての臨床研究として、軽度AD症例の大脳皮質において健常人の約2倍の放射能が集積することが報告された⁵⁾。さらに、もの忘れ程度の認知機能障害のみを有する症例群 (MCI) を対象とする臨床研究が実施され、約半数の症例においてAD同様の放射能集積が見られることが報告された⁶⁾。Fig. 2に文献⁶⁾で報告されたPETイメージを示すが他のグループからも同様の結果が報告されている^{7), 8)}。

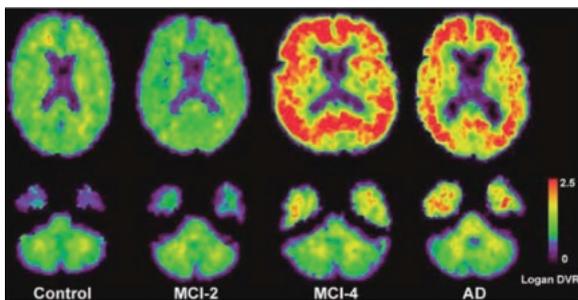


Fig. 2 PET images with [^{11}C]PIB for normal control, a 'control-like' mild cognitive impairment (MCI), an 'AD-like' MCI, and the AD subject

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd : Journal of Cerebral Blood Flow (25: 1528-1547), copyright (2005)

MCIの一部は数年後に軽度ADに進行することが一般に報告されており、上記の報告はアミロイドイメージングが認知機能障害の発現前のAD患者を検出できること、そのような段階で既に脳アミロイドの蓄積が進行していることを示している。

以上の点から [^{11}C] PIBによるアミロイドイメージングは脳アミロイドを非侵襲的に画像化する技術として注目されることとなった。現在、ADバイオマーカーとしての有用性を検証するための大規模な多施設臨床研究が国内外で進められている^{9), 10)}。

当社におけるアミロイドイメージング製剤の研究開発

[^{11}C] PIBによるアミロイドイメージングは、標識核種 (^{11}C) を作り出すための特別な設備 (サイクロトロン) を持つ施設が必要なため、研究レベルに止まっている。さらに [^{11}C] PIBの放射性医薬品としての商業的な実用性を考えた場合、最も大きな課題は標識核種 (^{11}C) の半減期が約20分と短い種々の時間的制約が大きい点である。これに対する解決方法の一つは、半減期が約110分のフッ素18 (^{18}F) で標識されたPET用放射性プローブや半減期が約13時間のヨウ素123 (^{123}I) で標識されたSPECT用放射性プローブの開発である。当社は放射性医薬品の製造・販売を事業としており、 ^{18}F や ^{123}I のような半減期の製品でも安定供給する体制を有している。すなわち、 ^{18}F や ^{123}I で標識したアミロイドイメージング用放射性プローブを医薬品として開発すれば、これを全国の医療機関に供給することが可能となる。筆者らは、臨床研究に到達したPIB等の基本性能を参考としながら、実用の可能性がより高い新規の放射性プローブを基礎的に探索してきた。この点について現在までの概況を以下に記したい。

目的の放射性プローブに必要とされる基本性能は、

- ① 脳アミロイドに対する結合性及び特異性の高さ、
 - ② 脳内移行性の高さ、
 - ③ 脳組織に対する非特異的結合の低さ、
 - ④ 安全性の高さ、
- の4項目である。そこで各項目に評価基準を設定して既報の放射性プローブ数種を用いて有望な基本骨格の選定をおこなった。その結果、6-iodo-2-(4'-dimethylamino-)phenyl-imidazo [1,2-a] pyridine (IMPY、Fig. 1参照) を始めとするイミダゾピリジン誘導体が上記① ~ ③項について

良好な性能を有するとの結論に達した。次に、種々のイミダゾピリジン誘導体をデザイン・合成して4つの評価項目(①~④)についての構造活性相関を検討した。その結果、イミダゾピリジン環とフェノール環を結合させたドラッグデザインが①~③項に関する良好な性能を保ちつつ、④項についても高い安全性を有する化合物群となることを見出した。これらの検討を通じ、筆者らが新規に見出した放射性プローブの一例として、ABC-209及びABC-215の化学構造をFig. 3に示す。ABC-209は¹⁸F標識のPET用放射性プローブとして、ABC-215はPETのみならず¹²³I標識のSPECT用放射性プローブとしても開発可能なようにドラッグデザインされている。なお、2つの放射性プローブに付与したコードABCはamyloid-binding compoundの頭文字に由来する。

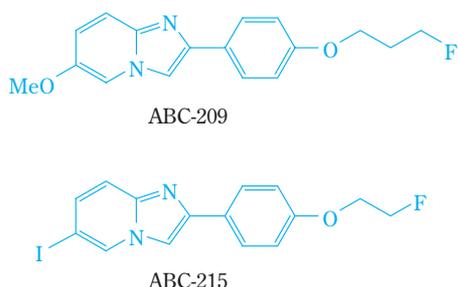


Fig. 3 Chemical structures of ABC-209 and ABC-215

以下にABC-209及びABC-215のアミロイドイメージング用放射性プローブとしての基本性能を記す。¹⁸F ABC-209及び¹²³I ABC-215の脳アミロイドに対する結合性・特異性については、AD患者の剖検脳由来の隣接切片を用いたオートラジオグラフィー研究等によって確認した。その結果をFig. 4に示す。脳アミロイドの主要構成成分であるAβに対する免疫染色によって、沈着したAβ(脳アミロイド)が大脳皮質の広範な領域に分布していることが確認された(Fig. 4、右)。この免疫染色像とオートラジオグラフィーによって得られた画像を比較した結果、脳アミロイドの分布する領域に放射能が集積することを確認した(Fig. 4、左及び中央)。この放射能集積は組織中に存在する各種の神経受容体等への結合に由来するものではないことも別途確認された。これらの結果より、¹⁸F ABC-209及び¹²³I ABC-215は脳アミロイドに対する特異的結合性を有することが示唆された。

脳内移行性については正常ラットを用いた体内分布試験によって確認した。その結果をFig. 5に示す。核医学の脳イメージング剤として成功している放射性プローブの多くは、投与した放射能の1~2%が正常ラット脳内に移行する。¹⁸F ABC-209或いは¹²³I ABC-215を尾静脈より投与した2分後において、脳内の放射能は投与放射能の2.1%或いは1.3%に達していた。また、脳内に移行した放射性プローブのうち、脳アミロイドに結合しないものは画像コントラスト

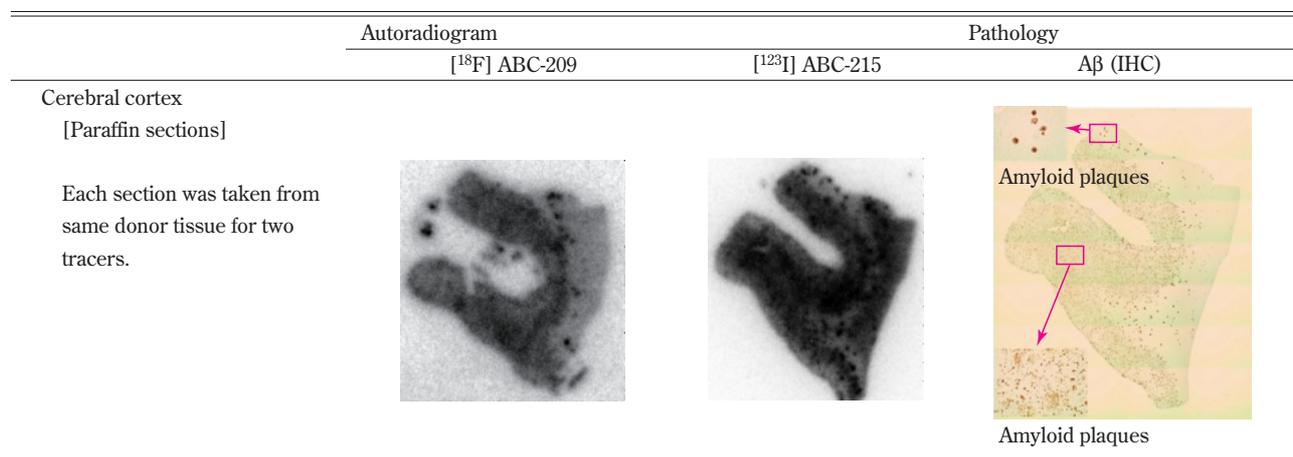


Fig. 4 Affinity for amyloid in the brain of AD patients : *In vitro* ARG using serial sections derived from AD patients' postmortem brain

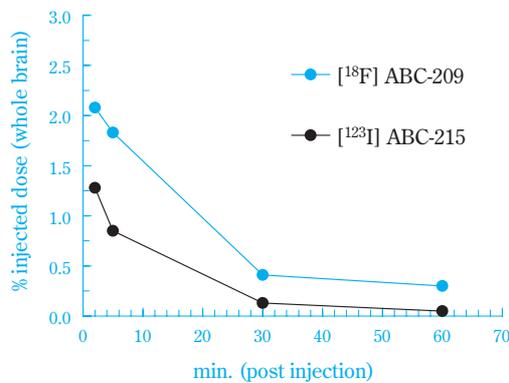


Fig. 5 Biodistribution of [¹⁸F] ABC-209 or [¹²³I] ABC-215 in normal rats : initial brain uptake and brain clearance

を下げるノイズとなるため、脳より洗い出される必要がある。Fig. 5に示すように[¹⁸F]ABC-209、[¹²³I]ABC-215はともに、投与後2分の放射能集積に対して投与後30分以降では90%以上が洗い出されることが確認された。以上の結果より、[¹⁸F]ABC-209及び[¹²³I]ABC-215の性能として、良好な脳内移行性と脳内における非特異的結合の低さが示された。

ABC-209及びABC-215の安全性については、予備的評価として遺伝毒性をインピトロ（Ames試験）及びインピボ（マウス小核試験）で検討した。その結果、遺伝毒性は陰性であることが確認された。現在、単回投与毒性などの追加試験を実施して安全性の確認をさらに進めているところである。

以上の一連の研究結果より、ABC-209及びABC-215は有望な放射性プローブであることが示されたが、これらを放射性医薬品として開発するためにはさらに様々な観点からの検討が必要である。そのような観点から見た、製剤としてより適切な性能を持つ放射能プローブのデザイン及び評価を継続している。これらの詳細については次の機会に紹介したい。

おわりに

アミロイドイメージングは仮説であった脳内のアミロイドの蓄積過程を実証しつつあり、AD早期診断の有効なツールとなる可能性を十分に有すると考えられる。また、現在国内外の製薬企業によって抗ア

ミロイド治療薬の臨床試験が精力的に進められており、当該薬剤の薬効を予測・判定するためにアミロイドイメージングの重要性が高まると考えられる。アミロイドイメージング製剤の実用化は、放射性医薬品メーカーである当社にとっても社会的要請に応えるための重要なテーマであり、その責任は大きい。

引用文献

- 1) R. C. Mohs, C. Kawas and M. C. Carrillo, *Alzheimers Dement.*, **2**, 131 (2006).
- 2) J. L. Cummings, *Alzheimers Dement.*, **2**, 263 (2006).
- 3) H. Funato, M. Yoshimura, K. Kusui, A. Tamaoka, K. Ishikawa, N. Ohkoshi, K. Nametaka, R. Okeda and Y. Ihara, *Am. J. Pathol.*, **152**, 1633 (1998).
- 4) J. L. Price and J. C. Morris, *Ann. Neurol.*, **45**, 358 (1999).
- 5) W. E. Klunk, H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergström, I. Savitcheva, Guo-Feng Huang, S. Estrada, B. Ausén, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis and B. Långström, *Ann. Neurol.*, **55**, 306 (2004).
- 6) J. C. Price, W. E. Klunk, B. J. Lopresti, X. Lu, J. A. Hoge, S. K. Ziolko, D. P. Holt, C. C. Meltzer, S. T. DeKosky and C. A. Mathis, *Journal of Cerebral Blood Flow*, **25**, 1528 (2005).
- 7) 石井 賢二, *臨床神経学*, **47**, 915 (2007).
- 8) N. M. Kemppainen, S. Aalto, I. A. Wilson, K. Nägren, S. Helin, A. Brück, V. Oikonen, M. Kailajärvi, M. Scheinin, M. Viitanen, R. Parkkola and J. O. Rinne, *Neurology.*, **68**, 1603 (2007).
- 9) S. G. Mueller, M. W. Weiner, L. J. Thal, R. C. Petersen, C. R. Jack, W. Jagust, J. Q. Trojanowski, A. W. Toga and L. Beckett, *Alzheimers Dement.*, **1**, 55 (2005).
- 10) 荒井 啓行, *臨床神経学*, **47**, 905 (2007).