

— 話題 —

認知症の分子イメージング

日本医科大学精神医学
館野 周, 大久保善朗

分子イメージング研究とは

脳内に病変あるいは治療薬の作用点がある精神疾患では、生体の脳内変化の評価が必要である。それを可能にした技術の一つが生体内の物質の動態を評価する分子イメージングであり、その中でポジトロン断層撮像 (PET) を用いるものを PET 研究と呼ぶ。PET は、陽電子を放出する核種で標識された検査薬を被験者に投与し、放射能の臓器内分布を検出器で断層画像に撮影するものである。腫瘍などに対する [¹⁸F]FDG が保険適応だが、健診でも使用されている。それ以外でも検査薬を変えることで、神経伝達物質や様々な物質の脳内動態を評価できる。PET 研究を行うには PET 装置だけでなく、サイクロトロンで検査薬を合成することが必要である。一部デリバリー対応の検査薬もあるがその種類は少なく、PET 研究を行っている施設は国内でも限られている。

日本医科大学における PET 研究

日本医科大学は健診医療センターに PET 装置、MRI 装置のほか、サイクロトロンも有しており、普段は [¹⁸F]FDG を合成し、診療・健診を行っている。

精神神経科は、大久保教授の指導の下、放射線医学総合研究所や放射線科、健診医療センターと協力して 2006 年より PET 研究を開始した。これまでにドパミン D₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体、ドパミントランスポーター、セロトニン_{1B} 受容体、セロトニントランスポーター、アミロイド β 蛋白 (Aβ)、タウ蛋白など様々な物質用の検査薬を導入して、①精神疾患の病態解明研究、②精神科治療の効果研究、③向知性薬によるドーピング作用研究、④治験、などを行ってきた。

国内有数の PET 研究設備、体制に加えて、最先端の脳科学研究を行っている研究機関との連携、他施設と比べても高い合成成功率を誇るスタッフ、などが日本医科大学の PET 研究の特徴であり、精神医学、脳科学領域における数多くの研究成果につながっている。

アミロイドイメージングとタウイメージング

アルツハイマー病 (AD) の発症と進行には Aβ とタウ蛋白が関与しているとされる。AD の確定診断は病理解剖

により脳内に老人斑 (Aβ の蓄積) および神経原線維 (タウ蛋白質のリン酸化) が一定量以上あることを確認することである。しかし現実には臨床症状から疾患を疑い、MRI や Single Photon Emission CT (SPECT) などの画像検査を補助診断として診断を進めて行く。これら画像検査は診断に対する感度と特異度ともに良好であり、臨床的には画像バイオマーカーとしての意義を十分に確立している。しかし、将来の AD の根治療法を考えると、疾患特異的な病態を捉え、その変化を評価できるバイオマーカーが必要となる。

脳脊髄液中の Aβ やタウ蛋白濃度はその一つであるが、脳内変化を直接捉えてはいる点がない点が MRI や SPECT 同様に問題となる。2000 年代に入って登場したアミロイドイメージング、それに続くタウイメージングは AD 診断に対する感度・特異度ともに良好であり、生体内での Aβ、タウ蛋白の集積を評価する検査薬となっている。わが国でも薬価収載はされていないが、アミロイドイメージング用検査薬 [¹⁸F]florbetapir が 2014 年、 [¹⁸F]flutemetamol が 2015 年に使用承認された。そして検査薬デリバリーシステムの整備とともにアミロイドイメージングを実施する医療機関や健診施設は増えている。

われわれは 2010 年より当時 Avid 社代表であった Skovronsky 先生のご厚意により [¹⁸F]AV-45 と呼ばれていた [¹⁸F]florbetapir を用いた臨床研究を開始した。そして日本で初めて AD に対する [¹⁸F]florbetapir の有用性に関する研究成果を発表した¹⁾。さらには [¹⁸F]florbetapir の多施設共同研究にも参加し、国内での製造承認にも貢献した。また放射線医学総合研究所による世界初の脳内タウ蛋白画像化に用いられた検査薬 [¹¹C]PBB3 を 2014 年より導入し、AD だけでなく老年期うつ病など精神疾患への Aβ とタウ蛋白の関与に関して研究している。本年度より同研究所の支援を得て、より高性能で使いやすい検査薬 [¹⁸F]PM-PBB3 を用いた研究を開始する予定である。

今後の展望

数多くの物質を対象とした PET 研究を実施できる施設は日本の中でも数施設しかなく、この結果数多くの PET を利用した治験がわれわれへ依頼されている。また老年期発症のうつ病の一部に AD 病理が関与している可能性²⁾や老年期の精神病症状とタウ蛋白の関係性など、精神疾患と変性疾患の病態の関連性が近年関心を集めており、分子イメージング研究はこの分野への貢献が期待されている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, et al: Comparison of imaging biomarker for Alzheimer's

disease: Amyloid imaging with [18F]florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 505–513.

2. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, et al.: Amyloid imaging with [(18)F]florbetapir in geriatric depression: Early-onset versus late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 720–728.

(受付：2020年8月3日)

(受理：2020年8月24日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。