

認知症を克服するために —画像診断からみる現状と将来—



出席者 伊藤 健吾¹⁾
羽生 春夫²⁾
須原 哲也³⁾
松田 博史⁴⁾
(司会) 石井 賢二⁵⁾

【2014年8月20日(水)開催】

石井(司会) 本日は“認知症を克服するために—画像診断からみる現状と将来—”というテーマで座談会です。私は東京都健康長寿医療センターの石井です。神経内科が専門ですが、認知症の診療、PETを中心とした画像診断研究を行っています。

伊藤 国立長寿医療研究センターの伊藤です。放射線科で、核医学の診療・研究に関わっていましたが、長寿医療研究センターでは認知症に関する核医学診断について研究あるいは診療に携わっています。

羽生 東京医科大学高齢診療科の羽生です。高齢診療科は高齢者を中心に診る診療科ですが、認知症は一番多い代表的な疾患です。認知症の臨床、特に画像、MRIやSPECTを用いて早期診断と鑑別を中心にやっています。

須原 放射線医学総合研究所の須原です。精

神科医で、精神疾患治療薬の標的分子のPETイメージングをやってきました。現在は、正常タンパクだけではなく、アミロイド、タウなどの異常タンパク、更には炎症のような脳の中の反応を画像化することをやっています。

松田 国立精神・神経医療研究センターの松田です。放射線科医であり、脳の核医学が専門です。現在属している脳病態統合イメージングセンターというのは基盤研究と臨床研究を研究所と病院を橋渡しする形で行っており、認知症も1つの大きなテーマです。私自身はMRI、PET、SPECTで認知症に関わっています。

—我が国の認知症の状況—

石井 認知症は従来、その多くが進行性で不治の病であって、発症したらケアをして対症的な治療をするという疾患でした。しかし患者さんの激増とともに、早期に診断治療することが重要であり、特にアイソトープが核医学の開発研究の部分にも使われるようになり、今後、疾患克服に向けた動きが期待されます。我が国の認知症の現状について羽生先生から紹介をお願いします。

1) 国立長寿医療研究センター

2) 東京医科大学

3) 放射線医学総合研究所

4) 国立精神・神経医療研究センター

5) 東京都健康長寿医療センター

羽生 2012年の疫学調査では、既に認知症は462万人、その前段階の軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment：MCI）も400万人、合わせて800万人という数値です。65歳以上の4人のうち1人が認知症またはその前段階ということになっています。この数は今後10年間確実に増えていくと考えられています。

画像診断の進歩によって、特にアルツハイマー病の早期診断や鑑別が可能になってきました。根本治療薬ではないのですが、症候改善薬が出ました。早期に診断して治療を開始すると、1～2年あるいはそれ以上、進行を停止させることも可能だということで、早期診断、早期治療の有用性が今、非常に強調されています。

この10～20年、認知症の診療に関しては明らかに大きな進歩が見られているというのが現状かと思います。

—各画像診断の意義・現状—

石井 日常診療での診断、研究開発の中で、いろいろな検査モダリティ*1が使われています。羽生先生、脳血流SPECTについて、どのような意義があり、どんなふうに使われているのかをお話いただけますか。

羽生 画像診断では、MRIと、脳血流SPECTが保険診療内で広く活用されています。認知症の原因疾患にはアルツハイマー病のほかに血管性、レビー小体型などがあるのですが、脳血流SPECTは鑑別に非常に役立つことと、アルツハイマー病の発症初期あるいは発症前の時期から特徴的な異常パターンを捉えることも可能になってきました。したがって、アルツハイマー病の早期診断、鑑別では、MRIとともに、脳血流SPECTが臨床で多く活用されているわけです。

羽生 脳血流SPECTは脳の病態、機能的な

*1 検査モダリティ：医療現場で使用される各種検査装置。



伊藤 健吾氏

変化を的確に捉えることができるので、治療とともに、効果判定、治療予測など、経過を見る上でも活用されていると思います。

石井 次にMRI診断について、松田先生、お願いします。

松田 MRIは、微細な構造を見ることができるということと、組織コントラストが良く、灰白質と白質及び脳脊髄液をしっかりと分離できるということで、認知症診断にはよく使われています。認知症における神経細胞の脱落による脳の萎縮を細かく捉えて診断していくという技術が進歩してきており、例えば根治治療薬の治療における効果判定にも積極的に使われるようになってきました。

最近では日本でも諸外国でも、3テスラの高磁場のMRI装置が普及し、それによって機能的なイメージングが行われています。機能的イメージングによってMRI診断が更に認知症に役立つのではないかと言及されています。

石井 松田先生、最近、診療で使えるようになったドパミントランスポーター、それからMIBG*2についても言及いただけますか。

*2 MIBG：ヨード123標識MIBGは、褐色細胞腫、傍神経節腫瘍、小児の神経芽腫など副腎髄質や交感神経から発生した腫瘍や心筋の交感神経終末に集まることから、これらの診断に使用されてきたが、最近レビー小体病の診断における有用性が確立した。

松田 昨年(2014年), ドパミントランスポーター SPECT の診断法が保険収載されて, 普及しつつあります。これにより線条体におけるドパミントランスポーターの分布を非侵襲的に見ることができます。レビー小体型認知症では両側の線条体でほぼ対称性にドパミントランスポーターの集積が落ちるので, ドパミントランスポーターが正常に保たれるアルツハイマー病との鑑別がよくできるようになりました。

心筋の交感神経シンチグラフィである MIBG もよく使われています。これはレビー小体病が全身病であり, 末梢の心筋においてもレビー小体が発現して心筋の交感神経機能が低下するというので, 脳の病気を心臓で診るという診断法です。今後いろいろな比較が行われることによって, ドパミントランスポーター SPECT とどのように使い分けていくかが研究されていくのではないかと考えています。

石井 以上の検査モダリティは既に日常の診療の中で使われているものです。実際, 大学病院では精査が必要な患者さんがほとんどで, これらの検査をどういう順番でどのくらいの割合で使っていますか。

羽生 もの忘れ外来に来られる方は, 通常は MRI で, 脳の中に認知症を起こす病変がないかどうかをまず確認します。例えば脳血管障害, 脳腫瘍, 硬膜下血腫, 水頭症のような脳の中の形態病変を見て, 次に脳血流 SPECT を見て, アルツハイマーの早期か, ほかの認知症疾患かを鑑別していくのが普通です。

アルツハイマー病とレビー小体型認知症は鑑別が非常に難しく, オーバーラップしている面もあります。しかし, ほかの薬物に対して副作用を示しやすいとか, 転倒, 骨折, 誤嚥など注意を払わなければいけない身体合併症を持っているのがレビー小体型認知症の特徴ですので, 鑑別が重要になってくるわけです。

その鑑別のときにドパミントランスポーターイメージング, MIBG シンチが行われるのですが, 日本ではドパミントランスポーターが使わ



羽生 春夫 氏

れ始めて約1年で, MIBG とドパミントランスポーターの使い分けがまだ十分検討されていないため, 今後の課題です。

石井 脳血流 SPECT は必須ですか。

羽生 認知症もかなり進行した状態では, ケアが対象になってくるので, CT スキャン1枚でもいいと思っています。ただ, 病初期の場合には正確な鑑別が必要で, MCI レベルでは, 早期にアルツハイマー病にコンバートするのかわからないのかを適切に見極めることが重要です。

こういった初期の段階では, 脳血流 SPECT が MRI で捉えられない変化を検出できるので, アルツハイマー病に移行しやすいかどうかの予測もある程度可能な場合もあります。専門病院はかかりつけの先生との連携を中心に行っていて, 早期あるいは病初期の患者さんを紹介されたときには, 正確な診断をして, かかりつけの先生に治療をお願いするという連携が確立されつつあります。画像診断をうまく使って早期診断してあげることが重要だと思います。

石井 特に早期の正確な診断が重要であるということですね。次に FDG-PET, 古くて新しい検査で, 長年保険収載が望まれているがなかなか実現しないということですが, その意義, 研究開発, 診療における在り方について説明をお願いします。

伊藤 FDG-PET はがんの診断のイメージが

強いですが、もともと頭の機能診断を目的として開発された経緯があります。アルツハイマー病ならアルツハイマー病で特徴的な脳の糖代謝の低下部位を表すことができるので、診断に応用されています。認知症、特にアルツハイマー病の診断においては、FDG-PETは神経障害のバイオマーカーとして新しい診断基準において位置付けられています。

脳血流 SPECT と似たような機能的な情報を表すのですが、画像として SPECT に比べると PET の方が感度・分解能がよいので、いろいろな研究で SPECT に比べて総合的に 10~15% 診断の正確さが向上するのではないかとされています。

診療の場で FDG-PET を使いたいという現場の要望も強いのですが、日本ではまだ保険適用になっていません。アメリカでは保険適用になっており、アルツハイマー病と前頭側頭型認知症の鑑別に日常診療で使われています。

FDG-PET には歴史があるので、認知症の診断における成績はかなり蓄積とされています。特にアルツハイマー病と前頭側頭型認知症の鑑別に有用性が高いと言われています。

一方、データは蓄積されつつあるのですが、早期診断については十分なエビデンスがあるところまではいっていません。今後早期診断も含めて使えるようになるかと期待されているわけですが、FDG-PET は現状では研究目的での使用にとどまっています。将来、日常診療の場での利用が可能になることが強く望まれています。

石井 アミロイドイメージングについて私から話したいと思います。アミロイドとは、アルツハイマー病の脳の病理で見られる老人斑の構成成分であるアミロイド β が沈着したもので、それを可視化することができるということなのです。

アルツハイマー病の確定診断は従来、病理診断でした。亡くなった後、脳を解剖、剖検して、染色して、そこに老人斑と神経原線維変化という 2 つの構造あるいは異常タンパクの蓄積

があることが確認されると、アルツハイマー病であったことが確定します。ですから、亡くなるまでは生検でもしない限り確定することが難しかったわけです。

しかし、アミロイドを核医学診断法として可視化することができる技術が開発されました。2004年にピッツバーグ大学のグループが Pittsburgh Compound-B (PiB)^{*3} という薬を発表し、それが感度、特異性の非常に優れた薬で、瞬く間に世界の研究者が使うようになりました。

その頃アメリカは、多施設でアルツハイマー病の経過を観察する ADNI 研究^{*4}が始まり、当初は MRI を中心とした計画だったのですが、それにアミロイドイメージングも追加されて、非常に早期から、MCI の段階だけではなく、健常者でもアミロイドがたまった人が見いだされることが分かりました。60 歳以上の健常者の 10~20% が陽性になっています。アミロイドがたまってから認知症の発症まで 20 年ぐらい掛かって病態が進展すると推定されています。

この診断技術の登場により、早期病態の研究が加速しました。ただ、PiB 自体は優れた薬だったのですが、半減期が 20 分の ¹¹C で標識されているため、院内製造だと使用範囲が限られます。半減期が 110 分の ¹⁸F で標識された同等の薬が普及薬として開発、治験され、今、欧米では 3 剤が診断薬として承認されるという状態になりました。我が国でも 2014 年 7 月に ¹⁸F 標識アミロイド診断薬のうちの 1 剤の合成装置が薬事承認を得ましたので、2015 年 1 月には臨床使用ができる状態になっていると推定され

^{*3} PiB: アミロイドの組織染色に用いる蛍光色素チオフラビン T の誘導体を ¹¹C で標識した PET 薬剤。既に沈着したアミロイドを可視化できる。

^{*4} ADNI 研究: 米国国立保健研究所 (NIH) が主導して 2004 年から開始されたアルツハイマー病のバイオマーカー探索研究。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative。



須原 哲也 氏

ます。アミロイドPETはアルツハイマー病の原因と言われているアミロイドの存在を確認する検査ですので、陰性所見であればアルツハイマー病の可能性を否定できる検査となります。

認知症にはアミロイドのほか、タウや α -シヌクレイン*⁵などのいろいろな異常タンパクの蓄積が絡んでいるということで、第2、第3の蓄積物診断ができないかと期待されているわけです。

タウイメージングができればと長年期待があったのですが、いま主に3つの薬が研究に使われるようになっていますが、その2つは日本発です。須原先生にタウイメージングの研究、意義についてお願いします。

須原 これまでは患者さんが亡くなった後、脳組織を顕微鏡で観察して老人斑と神経原線維変化があることでアルツハイマー病の確定診断が行われていました。老人斑の構成分子がアミロイド β 、神経原線維変化の構成分子がタウタンパクで、アミロイド β は神経細胞の外、タウは神経細胞の中にたまってくることからタウはアルツハイマー病の神経細胞死により直接的に関係があるのではないかと考えられています。

*⁵ α -シヌクレイン：主として神経組織内に見られる機能不明のタンパク質。パーキンソン病や関連疾患で見られるレビー小体の主要構成成分であり、凝集体が神経変性の原因であることが有力視されている。

一方、アルツハイマー病では早い時期にアミロイド β が蓄積することや、遺伝性のアルツハイマー病でアミロイド β の産生に関わる異常が見付かったことから、アミロイド β の蓄積が病気の最初の異常であり、これを減らせばアルツハイマー病の根本治療になるのではないかと期待されました。しかし、これまで報告されたアミロイド β のワクチン療法の結果からはアミロイド β を減らしても神経細胞死そのものが抑えられないと報告されています。

そこで、より神経細胞死に直結していることが示唆されているタウを標的に病気の進行を評価し、治療薬もタウを標的にした方が有効ではないかとの考えが出てきました。ただ、アミロイドと違ってタウは分子種が複数あって、必ずしもアミロイドのように画像化がうまくいきませんでした。放射線医学総合研究所ではPBB3という様々なタウの分子種に結合する化合物を開発し、アルツハイマー病だけではなく、非アルツハイマー型認知症におけるタウの蓄積もPETで画像化できるようになりました。その結果、アミロイドイメージングではMCIの段階で既に十分に病変が蓄積していて、症状が進行しても症状の進行に伴う蓄積の増加はあまり見られないのに対し、タウは症状の進行に伴って脳内に蓄積が広がっていくことが明らかになってきました。

さらに、非アルツハイマー型の認知症の中には、アミロイド β が蓄積せずにタウタンパクだけがたまるものもあり、タウがたまる場所によって症状の出方が違ってくることが知られています。そのような認知症もタウイメージングによって、タウの蓄積している脳領域を同定することによって診断が可能になることが期待されています。

タウのイメージングができることによって、いろいろな種類の認知症の鑑別診断が可能になると予想されます。さらに、タウは認知症の新しい治療薬標的として非常に注目されていることから、今後そのような治療薬が治験段階に上

がってくると、患者の選択や治療薬の効果判定の場面でタウのイメージングが重要になってくると考えられます。

またタウイメージングは認知症だけではなく、頭部外傷のような病態の研究においても応用が期待されています。アメリカでは、ボクサーやアメリカンフットボールの選手などで、頭部外傷後数年から数十年たつて記憶力低下や抑うつ、錯乱などの症状が出てくる慢性外傷性脳症の原因として、近年脳内にタウタンパクがたまっていくことが注目されています。もしタウの蓄積が原因であるとすれば、タウイメージングによって、今まで分からなかった頭部外傷後の精神障害、認知機能障害に対してもアプローチできるのではないかと考えています。

石井 アミロイドとタウは、アミロイドが行するということがモデルとしては考えられているわけですが、最近ではアミロイド・ファーストだけでなく、実はタウが引き金になってアミロイドが誘導されてくる場合もあるのではないかと議論されています。その辺りも少し分かってくるのではないかと。

須原 我々の予備的結果で、健常高齢者の中には、海馬周辺に限局してタウが蓄積している方がいらっしゃいました。その方のアミロイドイメージングではアミロイドはたまっていない。もしかすると高齢者のある群に関しては、タウが最初にたまってきて、アミロイドがたまることによって、タウの蓄積が一気に加速されるという考え方も成り立つのではないかと思います。そのようなアルツハイマー病の病態を解明する上では、タウとアミロイドのイメージングを組み合わせた縦断的研究が求められてくると思います。

またタウタンパクには、脳内の局所にタウがたまると、それがプリオンのようにどんどん脳内に広がっていく可能性があるという報告もあります。仮にタウイメージングによってタウの脳内での伝播性が確認され、更に抗タウ療法が開発されたとして、タウイメージングでどのス

テージでタウの伝播を止めれば症状の進行が止められるかということが分かるようになれば、認知症の医療は大きく変わると思います。

—認知症画像診断の課題と展望—

石井 脳血流、形態の情報を組み合わせていくことによって発症のメカニズムをより詳細に調べることができる時代が来た。今後そのような臨床研究をして、それを診療に落とし込んでいくプロセスがこれからあると思いますが、その上ではいろいろな課題があります。例えば血圧や血糖値を測ると、その値が幾つかというのはどこの病院で測っても同じ値、同じ意味を持つというのが普通の理解ですが、画像診断に関しては、従来は撮像装置ごと、撮影の仕方によって皆違う。きちんと標準化された状態にならなければいけないと思います。そうした画像診断の標準化、それに基づいてどのように普及を図るか、伊藤先生、いかがですか。

伊藤 アミロイドイメージング、タウイメージングという核医学の新しい診断手法が研究で用いられ、認知症の病態の解明、新しい治療法の評価といったところで非常に期待されます。今後それらが診療の場に普及していく段階での課題として、品質管理、標準化などをきっちりやっていく必要があると考えられています。

どのような撮像の仕方をするのか、画像の再構成をするのかということ以前に、カメラそのものの品質管理が日常的にきちんと行われているというのは臨床検査としては当然ですが、臨床の現場で十分にされていなかった部分もあります。そこで日本核医学会が取り組んでいるテーマの1つは、撮像に関する標準化です。標準化を担保するために学会が撮像の施設認証する試みも始まっています。

撮像に使う放射性薬剤としては、アミロイドならアミロイドイメージング用のものがあります。当面は院内製剤、自家製造になります。したがって、PETで使う放射性医薬品の製造に

関してもこれまで以上に標準化、品質管理などが求められており、日本核医学会によるPET用放射性医薬品の製造施設の認証も始まっています。

アミロイドイメージングの薬に関しては、つい最近、合成装置が薬事承認を受けて販売が可能になったということですが、その合成装置を使って薬を各施設で作っていく段階において、いま申し上げた製造施設に関する認証が求められていくのではないかと考えられます。

検査の標準化、品質管理などが進められ、多施設共同研究の中でも採用することによって、いろいろな施設でそういう仕組みが使われ普及が図られています。そして、その積み重ねによって日本全体で新しい核医学のイメージングがきちんと使える段階になると、保険診療という形での現場への導入が現実的になってくると思います。

一方、高価な新しいイメージングを臨床に導入するとなると、本当に臨床に必要な、あるいはそれによって治療が変わる、予後の推定ができるといった臨床的なインパクトが確実にある状況で用いられるということが必要になってきます。これに関しては石井先生が中心になってアミロイドイメージングのガイドラインを作られているので、そういうものも含めて、新しい診断法を普及させていくという点では今申し上げたようなことは重要な取り組みになると考えています。

石井 次に松田先生に、従来の診療における読影は経験のある放射線科医が臨床の文脈の中で診断なり決断を行うのですが、認知症の追跡研究や診断ではそういうレベルではなく、もっと感度の高い、定量性、再現性のある診断法が求められるようになってきているということ、解析関係の進捗についてお話しください。

松田 認知症においてMRIが役に立っていると申しましたが、基本は目で診断します。しかし、非常に早期の場合には診断がぶれる可能性もあります。それを補助診断ということで、



松田博史氏

何とかソフトウェアで自動解析できないかということが求められているわけです。

脳の全体は1,300 ccぐらいありますが、認知症で一番多いアルツハイマー病に関しては、海馬、嗅内皮質といった内側側頭葉の構造が特に選択的に萎縮します。この体積は両方合わせても10 ccに満たないということで、1,300 ccの中の10 ccをいかに診断していくかが重要です。

体積を自動的に測る方法として、米国でよく使われているのはFreeSurferというソフトウェアです。非常に優秀なソフトウェアですが、一検査で十数時間掛かり、臨床では使えません。

正常のデータベースと比較することによって、ある患者さんのある部位の体積が平均から何標準偏差分離れているかというZスコアで判断するというものが、MRIのみならず、脳血流SPECT、PETでも使われています。MRIに関しては、日本では、私どもが開発したVSRADというソフトウェアが2,000施設以上で使われています。核医学の脳血流SPECTに関しては、ワシントン大学の蓑島聡先生が開発された方法や私どもが開発した方法が数百施設で使われていて、臨床に補助診断として役に立っていると思います。

ただ気を付けなければいけないのは、いろいろなアーチファクトが出る可能性があり、基本は元の画像をしっかりと見て、解析結果を判断し

ていくことが重要です。特に最近では高磁場のMRIが普及してきていますが、形態を評価するときには、3テスラというのは欠陥があります。幾何学的なゆがみや信号値の不均一性が強いので、それを加味した上で、ときにはファントムを使って補正しないとイケないこともあります。

それからドパミントランスポーターイメージングに関してソフトウェアが出てきていますが、その精度に関しては今後いろいろな検討がなされていかなければいけないと思います。またSPECTは装置によるばらつきが大きく、統計解析においては健常者のデータベースと比較するわけですが、SPECT装置間のばらつきを補正する絶対的な方法は確立されていないので、今後の研究課題です。

石井 新しい診断薬、撮像法の開発だけではなく、解析法が非常に進歩したことが認知症の早期診断、病態研究に大きく貢献しているということですね。

以上、いろいろなモダリティの検査を客観的に再現性よく、使う環境も整えられつつ、様々な研究開発、特に治療や予防に向けた研究開発が行われています。アルツハイマー病を予防しよう、発症をそもそも阻止しようという研究も既に始まっています。

アルツハイマー病は症状のない時点からアミロイドやタウがたまり始めて、認知症が発症するまで20年ぐらい掛かります。健康な人、何も症状がない時点でアミロイドのある人が見付かるようになっていきます。そういう方々はアルツハイマー病のリスクを持っていると理解されるわけです。

認知症は基本的には後戻りのできない病気ですから、早く見付けて早く治療して進行を止めることができれば、あわよくば発症する前に予防することができれば理想的であるし、それが疾患の克服になるということです。

アミロイドイメージングが組み込まれたADNI研究などで、アミロイドの蓄積から発症



石井賢二氏

に至るまでの病態がいろいろな検査を組み合わせることでもかなり追跡できるということが分かりました。アメリカでは、アミロイドが脳にたまっていても症状が出ていない人を対象として、アミロイドを減らす、あるいは産生を減らす根本治療薬を使って発症を阻止できないかどうかを検証しようという臨床研究が既に始まっています。

その流れの背景としては、症状が出てからアミロイドを取り除いても症状を改善することができなかったというワクチンやモノクローナル抗体の治験の結果があるので、神経を破壊する病態が完全にでき上がっているところではなく、まだ非常に早い時期にアミロイドを減らす薬を使えば病気の進行を止められるかもしれないというアイデアがあります。その被験者を選ぶのにはアミロイドイメージングが欠かせないことになっています。治験は今までアルツハイマー病を発症した人を主に対象としていましたが、最近始まった治験はMCI、すなわち認知症には至っていないけれども認知症の前段階と考えられる人を対象として、アミロイドの修飾薬を使って発症を遅延する試みが行われています。その治験の対象者はアミロイドがたまっていることが前提ですので、対象者の選択にアミロイドイメージングを使います。

今後画像診断でどんなものが出てくるか。い

ろいろなものが期待もされていて、近い将来、実用化されるかもしれません。須原先生、いかがですか。

須原 認知症の病態カスケードとして、脳内に異常タンパクであるアミロイドやタウが蓄積して、それに伴って脳内で炎症反応が起こり、結果として特定の神経細胞の変性が促進され、神経伝達異常や神経細胞死に至ります。神経伝達機能の異常が一連の認知症の症状の背景にあるといえます。このような観点から神経伝達機能のイメージングも治療との関係で重要性があると思います。例えばアルツハイマー病ではアセチルコリン神経系が脱落しているので、アセチルコリンの伝達を補う治療法がなされるわけですが、アセチルコリン神経の変化を見る PET 薬剤で脱落の程度が定量的に評価できます。また、レビー小体型認知症はさらに強い程度でアセチルコリンの神経系が脱落していることが分かります。その一方で、前頭側頭型認知症はアセチルコリン神経系の脱落があまりありません。つまり、特定の神経系を見ることによって、認知症のタイプを見ることができると同時に、治療法の選択もできるようになります。

一方、神経炎症を引き起こすのは脳内で免疫機能を司っているミクログリア^{*6}という細胞ですが、この細胞の活性を画像化することによって、炎症と神経細胞死の関係を明らかにすることができ治療法の開発にもつながると考えられます。今、ミクログリアのイメージングは世界中で非常に広く研究が行われています。

ミクログリアに発現するトランスロケータープロテイン (TSPO^{*7}) をイメージングする標識リガンドが幾つか開発され、アルツハイマー病では脳内における TSPO の結合が高くなっていることが報告されていますが、そういうものが

認知症の病態にどの程度関係があって、治療によってどのように変化していくのかを見ていくことができれば、新しい認知症の治療に結び付く可能性があります。またタウイメージング、アミロイドイメージングとミクログリアのイメージングを結び付けることによって、どういうタイプの異常タンパクの蓄積であれば、脳内の炎症が強いのかも分かっていく可能性があります。このように現在、研究レベルでは認知症の複数のステップを捉えるイメージング剤が開発されようとしていて、診断だけではなく、治療、そして将来的には予防も含めて認知症を診ていくことができるのではないかと考えています。

石井 ミクログリアの活性を見る実用に近いものはありますか。

須原 TSPO に関しては複数のリガンドが開発されており、それらの特性評価が進んでいます。幾つか TSPO に代わるターゲットを見付けようという動きもあり、CB2^{*8} といわれるカンナビノイドの受容体も候補の1つです。また、TSPO そのものがミクログリアの活性に対してどういう影響を持っているのかという研究もなされています。TSPO を標的としてミクログリアの活性をイメージングすると同時に、調節できないかという考えもあるわけですが。PET のターゲットになるタンパクは、治療薬の標的タンパクともなり得るので、そういうものを使うことによって新たな治療法の開発も考えられています。

石井 脳内異常蓄積タンパクの画像診断は、細胞外に存在し量の多いアミロイドがまず標識できるようになり、難関と思われていたタウも克服されつつある。 α -シヌクレインや TDP-43^{*9}

^{*6} ミクログリア：グリア細胞の一種で白血球の代わりに脳内で免疫防御を担っている。

^{*7} TSPO：ミトコンドリア外膜に存在する輸送タンパクで、ミクログリアでは細胞の活性化により増加することから、脳内炎症のマーカーともなる。

^{*8} CB2：カンナビノイド受容体の1つで炎症性頭痛に関係する。

^{*9} TDP-43：414のアミノ酸からなり、多くの組織・細胞で恒常的に発現する RNA 結合タンパク質。このタンパク質の異常が前頭側頭型認知症や筋萎縮性側索硬化症などの神経変成に関わっていると考えられる。

が染色されれば、病理診断は生きた状態で PET でできるようになるのではないかとおっしゃる方もいます。先生はどんなふうにお考えでしょうか。

須原 α -シヌクレインに関しては可能性のあるものが幾つか出てきていると思いますが、TDP-43 に関してはまだ出てきていないと思います。アイソトープで標識可能で更に脳移行性も高くしないといけないので、PET リガンドは低分子化合物からのスクリーニングになりますが、リガンドの標的に対する親和性と選択性は新しいイメージング剤を作るときには常に重要な点です。

石井 こういうものが画像化、可視化できたらいいというのがありますか。

松田 最近、安静時の機能的 MRI がかなり注目されており、数学的な手法を使って機能的な連絡、結合を見ます。今までは、ある A 部位と B 部位の連絡があるということだけしか分からなかったのですが、数学的な手法を使うと、どちらからどちらへの方向性を持たすことができるという話になってきています。このことにより治療効果判定がより詳細に分かるのではないかと期待されているようです。

羽生 脳内の異常タンパクは PET で少しずつ分かるようになってきましたが、MRI でタンパクを検出できるという可能性は将来的にどうですか。

松田 検出できる物質量が全然違います。MRI に関しては、PET に比べて感度ははるかに低いので、道は遠いのではないかという気がします。

羽生 老人斑を検出できる可能性は？

松田 7 テスラの MRI でアミロイド斑のようなものは見えていると報告されていますが、ほかのものもたくさん見えているので、選択的にアミロイド斑が見えているという意味ではないと言われています。

伊藤 アミロイドなど異常タンパクのイメージングは PET の独壇場ですが、普及度から考

えると SPECT でそういうことができたらいという話はあると思います。その可能性はどれくらいありますか。

須原 SPECT 製剤の場合はそれなりにいい製剤が研究レベルで開発されていると思います。ですから、将来は PET 製剤と同じ程度までの感度を求めることはできると思うのですが、SPECT 製剤の場合、デリバリーがないとなかなか難しいので、そういうところは製薬会社次第だと思います。

石井 感度の問題があると思います。アミロイドイメージングは陽性と判断した時点で、病理学的にはアルツハイマー病と診断するに十分な量の老人斑がたまっているということで、そこまで行ってから対応すれば間に合うのかどうか、それ以前の陽性に至るまでの長いプロセスをちゃんと追跡することができる感度の高いものが必要か必要ないのかです。

須原 治療法の開発と表裏一体だと思います。治療法が全くない状況の中で早く知ることにはどれだけ意味があるかは議論が多いところですよ。

石井 追跡観察研究は必要だと思いますが、意味があるかどうかはこれからということですね。認知症、特にアルツハイマー病を克服することができるのかどうかです。どういうところが課題で、どのように率直に思っているのでしょうか。

松田 アミロイド β タンパクのオリゴマー^{*10} やプロトフィブリンなどのイメージングは現在できませんが、できる可能性はないのでしょうか。

須原 今のアミロイドイメージング剤でもタウイメージング剤でも β シート構造を取ったものに結合する化合物を選択しますが、多層 β シート構造を取らないオリゴマーがこうした化合物の結合部位を豊富に含むとは考えにくいで

^{*10} オリゴマー：比較的少数のモノマーが結合した重合体のこと。

す。 β シートを結合標的としないスクリーニング法でよい化合物が見付かるかどうかは、今後の研究次第だと思います。

松田 そこが見付かると、治療も見えてくるという気もしたのですが。

オリゴマー仮説^{*11}は実験レベルでは検証もされていますが、ヒトの病態でいつからどのように関わっているのかはほとんど分かっていないと思います。

須原 オリゴマーによって誘発される神経炎症、要するに生体反応を画像化するというのが現時点でできるオリゴマー病態の評価法です。

石井 伊藤先生のところでは薬を使っただけでなく、運動して介入ということも試みられている。画像でそういう裏付けができれば……。

伊藤 当センターでは運動介入だけではなく、いろいろな介入を行っているプロジェクトがあります。そういうもので介入するとMRIで側頭葉内側部の萎縮は介入しないのに比べて少なかったというデータも出ているし、それ以外にもいろいろな評価がされています。根本治療薬が開発されるのが一番期待されるわけですが、発症を遅らせるという意味での非薬物的な介入にも期待できる部分はあると思っています。それを評価していく中で、MRIの使い勝手が一番いいと思いますが、そういうものでデータを取っていくことにも意義があると考えています。

今後、根本治療薬の開発がある程度うまくいった場合、介入の時期がどんどん早期になっていくのは間違いないと思います。そういう場合、介入すべきグループを特定するのに、いきなり核医学の手法を使うわけにいかないの、スクリーニング的に使える方法が必要です。そ

のスクリーニングの方法としては、1つは画像ではないのですが、血液、尿といった体液バイオマーカーで使えるものがあればいいと思います。MRIは、次の核医学的手法との間に位置付けるものとして、早期介入群の同定のためにどれくらい使えるかといったあたりの見通しはいかがですか。

松田 安静時の機能的MRIの研究により、人間の脳というのはかなり近い距離でネットワークを持っているということで、スモールワールドネスを形成していると言われるようになってきました。このネットワークがアルツハイマー病の初期で壊れるのではないかと言われているようです。かなり早期に検出できる可能性があると思いますが、どれだけ臨床的に役に立つかはこれからの検討だと思います。ただ、安静時の機能的MRIの測定自体は非常に楽で、あとは解析に任せればいいので、役に立つ可能性はある気がします。

石井 たくさんの話が出てきましたが、研究開発の部分でもずいぶんいろいろなことが行われつつあって、根本治療を目指して様々な研究が行われているわけです。認知症の診療の近未来像、どのように変わっていくかという期待を込めた展望を最後に羽生先生に語っていただければと思います。

羽生 現在の画像診断を駆使して、アルツハイマー病の早期診断と鑑別はかなり可能です。早期に受診される方は多いのですが、認知症、またその前段階を含めて、800万人の時代ということで、まだまだ潜在的な患者さんがいらっしやいます。

^{*11} オリゴマー仮説：アルツハイマー病の発症に関して、毒性を持つのはアミロイド線維ではなく、凝集過程の中間体である可溶性のA β オリゴマーこそが毒性発揮の中心的役割を担うとする仮説。

^{*12} DIAN：Dominantly Inherited Alzheimer Network。家族性アルツハイマー病の病態修飾薬を用いた発症予防介入を行う国際共同・大規模臨床試験。

^{*13} API：Alzheimer's Prevention Initiative。アルツハイマー病予防イニシアチブ。

^{*14} A4 スタディ：Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic AD Trial。無症候性アルツハイマー病の抗アミロイド治療法研究。

これは認知症専門医に限られているということと、そういった患者さんは一般かかりつけ医に高血圧や糖尿病といった病気で診察を受けています。そこでどうやって検出するかが今後の課題で、専門医だけではなく、一般かかりつけ医が広く、アルツハイマー病を含めた認知症を診ていくことになっていくと思います。

アミロイドイメージング、タウイメージングによって、前臨床の段階で発見できるので、実際に β アミロイド、老人斑を除去する治療薬はありますが、発症前の段階で使われて効果があるかどうか。先ほど先生方が言われたようなDIAN^{*12}とかAPI^{*13}、A4スタディ^{*14}がうまくいけばもちろん予防的な介入が可能になっていくと思います。

もう1つ期待されるのは、ある程度予防できる可能性があるということです。生活習慣、運動もそうですし、高血圧、糖尿病といった生活習慣病、様々な予防介入できる発症要因があって、シミュレーションデータですが、7つぐらいの要因を予防できると、50%のアルツハイマー病患者の発症を押さえることができると報告

されています。70歳代後半、80歳代のアルツハイマー病の方は発症を3~5年延長させることができれば、アルツハイマー病の発症予防も可能となり、様々な医療効果、経済効果も期待できます。

特に高齢者が増えてくる今後に関しては、予防的な介入も重要になってくると思います。日本も高齢化が進み、認知症はこれだけ増えてきたという発表が毎回なされてきましたが、将来的には減ってきたというデータも発表されるのではないかと期待しています。

石井 今日日は“認知症を克服するために一画像診断からみる現状と将来—”というテーマで、最前線で研究や診療に活躍されている先生方にお話しいただきました。アイソトープを使った診断モダリティが特に認知症の臨床研究や診断に有効であり、また新しい技術も期待されるということで、認知症の克服に向けて更なる発展を期待したいと思います。どうもありがとうございました。

(終)