

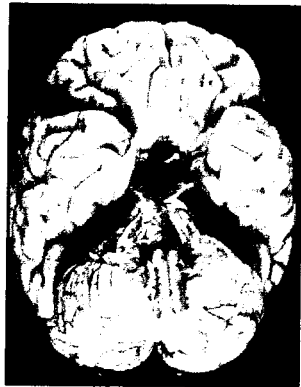
## アルツハイマー病の画像診断等 バイオマーカーを用いた評価の現状について

平成19年3月2日 有効で安全な医薬品を迅速  
に提供するための検討会提出資料

東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室  
教授 岩坪 威

## アルツハイマー病の脳では何が 起こっているのか

アルツハイマー病  
海馬の顕微鏡写真



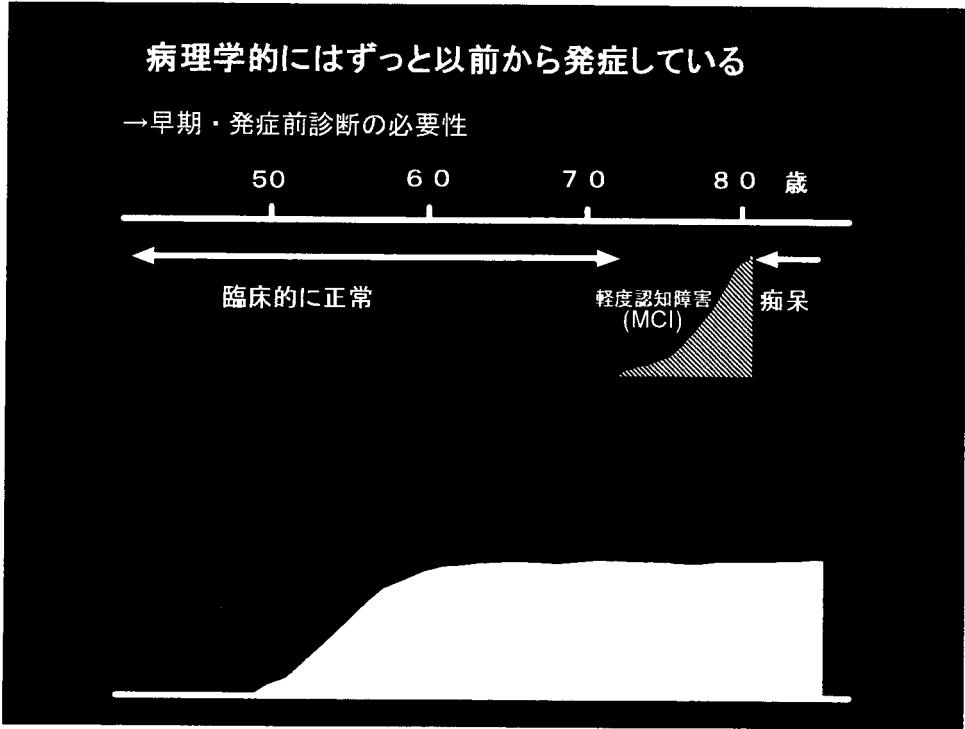
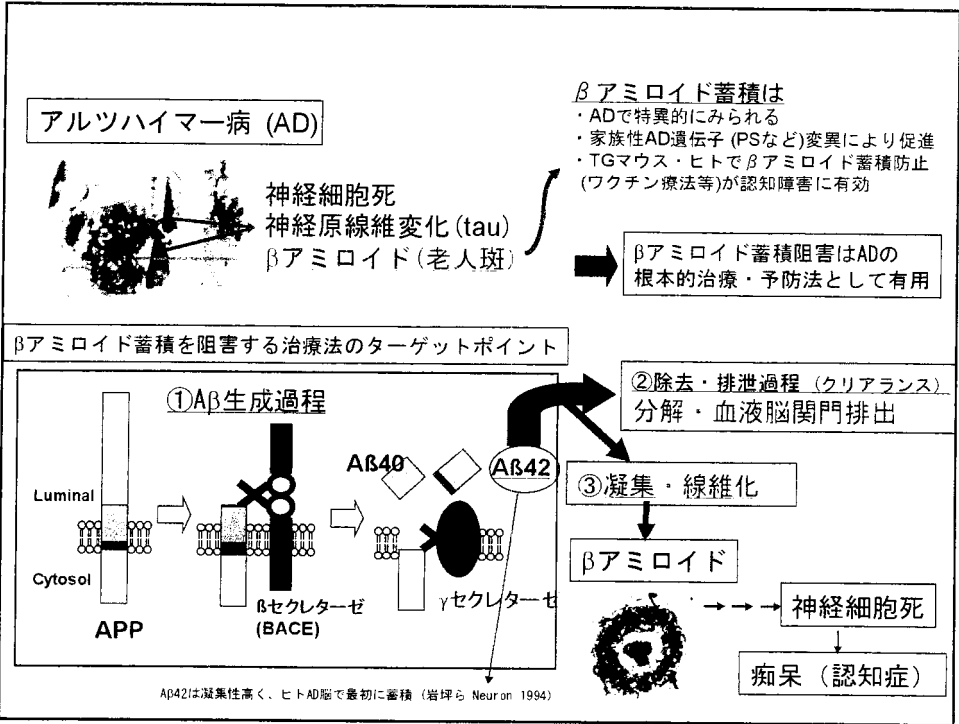
正常な脳



アルツハイマー病の脳  
大脳の萎縮がみられる



神経細胞脱落  
神経原線維変化



## アルツハイマー病治療薬開発の問題点

--正しい診断と進行度評価の標準化が重要

- 既にいくつかの新しい治療薬が開発され、欧米では臨床治験が開始されている  
βアミロイドワクチン療法、γセクレターゼ阻害剤など
- 臨床治験における問題点
  - (1)臨床症状を指標とするとばらつきが大きく不確実
  - (2)他の疾患に比して長年月を要する:特にアルツハイマー病初期の「軽度認知障害」(MCI)を対象とする場合に深刻
  - (3)発症時には病理学的に既に進行→客観的指標によらねば効果の検出は困難?



ADの進行、MCIからADの発症を忠実に反映する代理バイオマーカー(surrogate biomarker)に基づく評価法の必要性

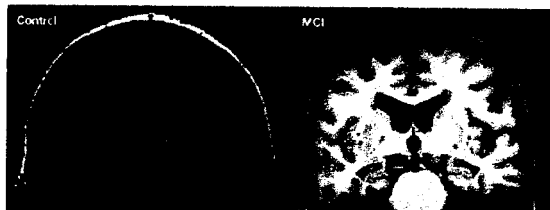
## 米国ADNI:NIAアルツハイマー病対策の中核プロジェクト

- 国際製薬企業(メガファーマ)、アカデミック研究者、NIHはそれぞれADの薬物・非薬物的治療法を開発中→しかし、いずれも単独の活動では客観的な評価基準を策定することは不可能
  - →アルツハイマー病の効率的な治療法確立を、イメージングと生化学マーカーの解析を通じて実現するための「大規模観察研究」としてADNI (AD Neuroimaging Initiative)を開始
  - ADNIの目標:多施設・縦断的・観察研究を通じて
    - (1)脳イメージングと生化学マーカーのデータを蓄積、データベースを構築する
    - (2)臨床治験におけるデータ取得・処理方法の最適化を図る
    - (3)画像診断と生化学マーカー診断の「標準的方法」を確定する
    - (4)画像・生化学データの意義を、臨床・心理学データと関連づけることにより高め、FDAによる新規アルツハイマー治療法の承認促進に役立てる
- \* FDAはADの症候エンドポイントのみを認めているが、近未来には“disease modifying drug”へのレベルアップを求めると明言(2005年 AD prevention meeting in Washington DC)

## 米国ADNIの研究デザインとスケジュール

- MCI (400例): 0, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月 (3年間の追跡)
  - 軽症AD (200例): 0, 6, 12, 24 ヶ月 (2年間の追跡)
  - コントロール老年者 (200例): 0, 6, 12, 24, 36 ヶ月 (3年間の追跡)
  - 全例 (55-90歳): 臨床症状, MRI (1.5 テスラ) を全時点で検査
  - FDG PET を50%の症例で、全時点で検査
  - 3 テスラ MRI を 25%の症例で、全時点で検査
  - 血液・尿は全例全時点, 脳脊髄液は20-30%で検査, apoE, DNA
  - $\beta$  アミロイドイメージング (発症前診断法) が重要項目として追加
- 2004年10月補助金の交付 (5年間: 6000万ドル=70億円、NIHが2/3, アルツハイマー協会・製薬企業が1/3を拠出)
  - 2004年10月 - 2005年7月: 準備期間, 2005年8月: 患者登録開始
  - 2007年1月現在: 86%の被験者登録完了, 2009/2010年までに研究を完了予定

MRIで脳萎縮の進行を計量することにより、神経細胞の減少を評価できる



海馬容積 正常人 3.3 mm<sup>3</sup>

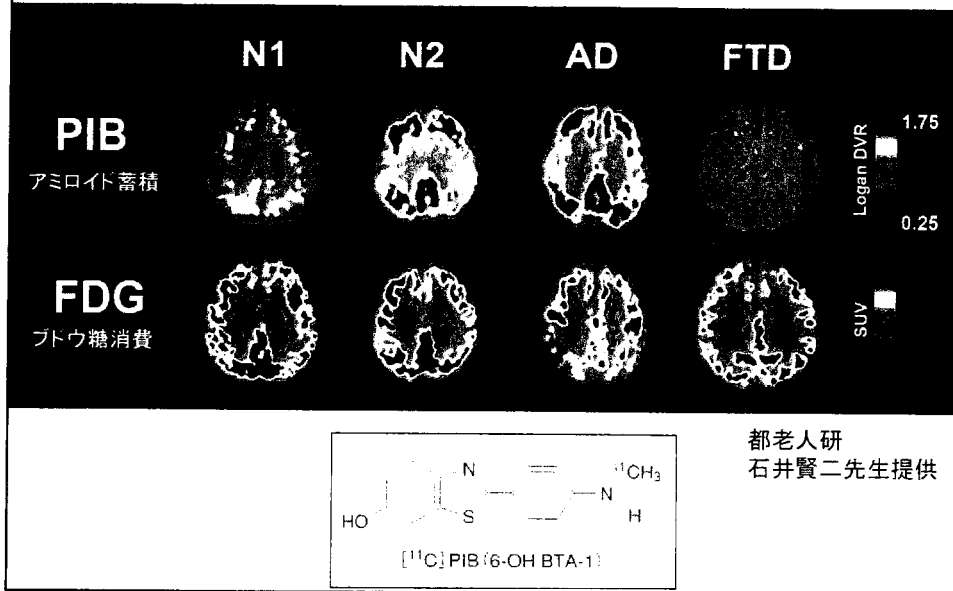
MCI 2.2 mm<sup>3</sup>



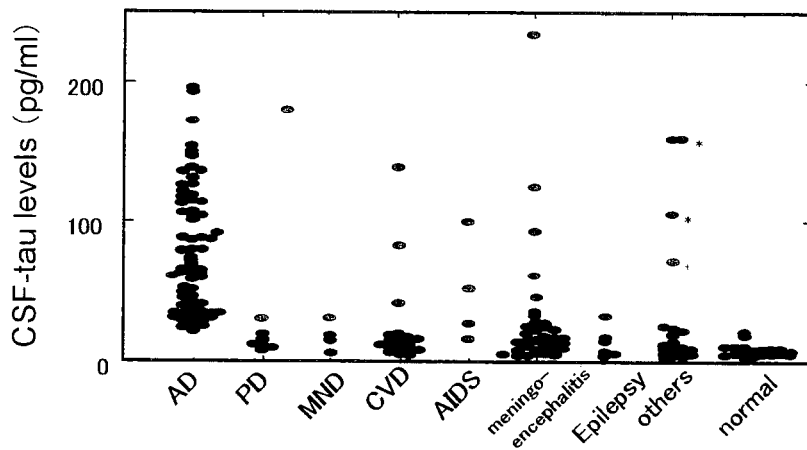
正常人と比較してMCIでは海馬・側頭葉が萎縮、では海馬容積

Cited from Nestor et al. *Nat Rev Neurosci* 10, S34-S41 (2004)

グルコース-PETによる脳機能画像と  
[<sup>11</sup>C]ピッツバーグ化合物B (PIB) を用いたアミロイドイメージング



脳脊髄液のタウ蛋白濃度はアルツハイマー病で上昇する  
体液バイオマーカーの実用例



東北大 荒井啓行ら *Ann. Neurol.* (1995)

