
アルツハイマー型認知症の 治療の進歩

Progress of Treatment of Alzheimer's disease

香川大学医学部 精神神経医学講座

中村 祐*

はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) の病態がわかり始めたのは、1970年代になってからであり、当初は神経伝達物質の変化についての研究が盛んに行われた。その結果、AD 脳において最も顕著な変化を示す神経伝達物質はアセチルコリン (ACh) 系であり、ACh の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性が大脳皮質や海馬において著しく低下していることが判明した。現在、市販されている AD に対する薬剤は、この病態を target として開発されたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が主軸である。一方では、AD の病理が解明され、その中核にアミロイド蛋白の蓄積があることがわかってきた。1984年にAD脳内に沈着してアミロイドを形成するアミロイド β 蛋白 (A β) が同定され¹⁾、1987年にはA β の前駆体であるアミロイド β 蛋白前駆体 (amyloid protein precursor ; APP) が同定された²⁾。アミロイド蛋白の沈着を阻害、または沈着したアミロイド蛋白を消失ないし減少させることが、AD の治療に有効であると考えられ、アミロイド蛋白関連のADの治療薬の開発が盛んに行われているのが現状である。

アルツハイマー型認知症治療の現在

1) タクリンの開発

AD脳においては、前脳基底核から大脳新皮質・海馬に投射されるアセチルコリン作動性神経細

胞に変性が生じるが、AD 初期ではシナプス後部の皮質神経細胞 (ムスカリン性) の機能は比較的保たれている。そのため、シナプス間のアセチルコリン濃度を高めることができれば、初期においては大脳高次機能の低下が防げるのではないかと考えられた。そこで登場したのが、タクリンである。1993年にFDAにより承認されたが、肝毒性が強いために広く使われるには至らなかった。

2) 塩酸ドネペジル (アリセプト[®]) の開発

タクリンの臨床試験が進む中、他のAChE阻害剤も多く開発された。その中で現在、我が国で唯一ADに対する薬剤として認可されているのが塩酸ドネペジルである。塩酸ドネペジルは、タクリンの比べると遙かに肝毒性が低く、また、血中の半減期も長い。アメリカでは1996年に承認され⁵⁾、日本においては1999年に認可された。現在では、塩酸ドネペジルは世界で最も汎用されているAChE阻害剤である。

3) その他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤

他のAChE阻害剤の中で、欧米で認可に至っているのは、偽非可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるリバスチグミン (エクセロン[®])、と可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるガランタミン (レミニール[®]) である。

リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチルコリンエステラーゼの両方の阻害作

* Yu Nakamura, M.D., Ph.D.:Department of Neuropsychiatry, Faculty of medicine, Kagawa University

用を持つ、AChE 阻害剤の中で最も吸収も排泄も速い薬剤である。低分子量であることを利用して、パッチ剤（貼布剤）が、日欧米で開発中である。一方、ガラントミンは、ヒガンバナ科の植物から抽出されたアルカロイドであり、可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害を示す他にニコチン受容体に対してアロステリックな作用を有しており、現在我が国において開発が進められている。

4) メマンチン

メマンチンは、amantadine と共通の骨格をもつ NMDA 受容体に対する非競合的アンタゴニストである。メマンチンは持続的で比較的低濃度のグルタミン酸の遊離による神経細胞傷害に対しては保護作用を発揮するのではないかと考えられている。現在、AChE 阻害剤以外で認知症に適応を有している唯一の薬剤である。我が国では、現在臨床開発中である。

アルツハイマー型認知症治療の未来

1) β セクレターゼ 及び γ セクレターゼ 阻害剤

A β が生成されるには、2ヶ所でアミロイド前駆体蛋白 (APP) が切断される必要があり、これらを阻害することにより、A β の生成を抑制することができるのではないかと考えられている。A β のN末端切断酵素を β セクレターゼ、C末端切断酵素を γ セクレターゼ阻害剤と呼んでいる。

APPは、まず β セクレターゼによりN末端側が切断され、次に γ セクレターゼにより切断されると考えられている(図1)。 β セクレターゼとして、BACE (beta-site APP-cleaving enzyme) がクローニングされ³⁾、BACE に特異的な阻害薬の検索が盛んに行われている。早発性家族性アルツハイマー病の家系より同定された蛋白 presenilin 1 が γ セクレターゼの一部を形成していると考えられており、presenilin の遺伝子変異により、42 残基の A β の生成が増加すると考えられている⁴⁾。 γ セクレターゼ阻害剤は、A β の生成を減少させる効果が明らかであり、盛んに新規薬物の開発が行われている。しかし、 γ セクレターゼは、Notch など他の重要な蛋白の代謝にも関連しており、 γ セクレターゼ阻害剤には重大な副作用があるのではないかという懸念がある。現在、アミロイドの代謝に特異的な γ セクレターゼ阻害剤の検索が行われており、一部は臨床試験の段階に入っている。

2) アミロイド重合阻害剤 (sheet breaker)

A β は凝集することにより線維化し、それが神経毒性を発揮すると考えられている(図1)。A β は、 β シート構造をとって重合することから、 β シート構を軽形成する重合を阻害する薬剤が治療薬になるのではないかと考えられている。現在では、AD脳で蓄積している A β を染色することができる Congo Red や Thioflavin の誘導体が主な候補となっている。最近、米国で塩酸ドネペジ

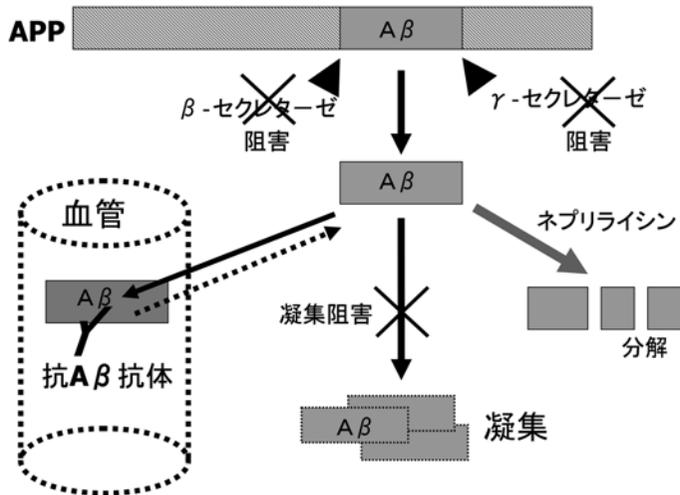


図1 アミロイドの代謝経路とアミロイド沈着を防ぐストラテジー

ルの併用したアミロイドの凝集阻害剤 (Alzhemed[®]、Neurochem., Inc.) の18ヶ月間の第三相試験が開始された⁵⁾。

3) 免疫療法 (ワクチン)

2000年に入ってADで世界初のワクチン (AN-1792) 臨床試験がエラン社により開始された。しかし、AN-1792の第II相試験は試験途中で被験者全体の6%が脳炎に罹ったことから2002年に中断した。2003年3月にAN-1792接種後に脳炎で死亡した被験者の剖検の結果が報告された⁶⁾。これらの結果を受けて新しいワクチンが我が国においても開発されている。一方、ワクチンの効果は血中の抗A β 抗体により血中のA β が除去されるために、脳内のA β が引き抜かれることにより生じるという仮説があり⁷⁾、それに従って、血中に外来性に抗A β 抗体を注入することにより効果を発揮させようとする試みも行われている (図1)。この方法は、一般のワクチンがactive immunizationと呼ばれているのに対して、passive immunizationと呼ばれている。

おわりに

アミロイドカスケードに作用する新規の抗認知症薬の開発は未だ途上であり、実際いつ臨床で使用可能になるかは現在のところは定かでない。現在市販されている、ないしは近い将来に市販されるAChE阻害剤やメマンチンには、神経保護作用などがあるのではないかとされており、当面はこれらの薬剤を用いて薬物治療を行っていくことになると思われる。

参考文献

- 1) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1131-1135, 1984
- 2) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al : The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733-736, 1987
- 3) Vassar R, Bennet BD, Babu-Khan S, et al. β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286: 735.
- 4) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, et al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature* 1999; 398: 513.
- 5) Announcement by Neurochem, The 8th International Montreal/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 14-17 2004, Montreal, Canada
- 6) Announcement by Ellan, The 8th International Montreal/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 14-17 2004, Montreal, Canada
- 7) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, et al. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002; 295:2264.

この論文は、平成19年4月21日(土) 第16回中・四国老年期痴呆研究会で発表された内容です。