
アルツハイマー病の診断： 治療における新たな展開

Alzheimer's disease : New prospect of therapy

弘前大学大学院医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座／教授

東海林幹夫*

はじめに

先進各国とアジア諸国では人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している。今後中国をはじめとしたアジアでも急速な増加が予想されている。世界では2,430万人、米国では400万人、本邦でも既に200万人を超しており、少子超高齢化時代を迎える15年後には人口の11%、400万人と推計されている。未だに根本的な治療法はなく、認知症は早急に解決すべき国民の医療・福祉の最重要課題である。この認知症の約半数は既にアルツハイマー病 (AD) によると考えられ、残りの2割が脳血管性認知症、レビー小体型認知症が占めている。

アルツハイマー病 (AD とは)

ADでは優性遺伝を示す家族性ADは約100家系ほどであるが、ほとんどは孤発例で65歳以上の4% (120万人) を占めている。65歳以前発症を早期発症、それ以後を晩期発症と分け、約半数が寝たきりとなるのは平均5±3年、欧米では死亡原因の第7位で、前駆状態としての軽度認知障害 (MCI; 60歳以上の3%) が注目を浴びている。症状は記憶障害、高次機能障害、思考・遂行機能障害とした認知症で既にβ APP, presenilin-1/2, ApoE4, DMP, SORL1, CTNNA3がそれぞれ原因遺伝子、疾患関連遺伝子として明らかにされている。障害部位は大脳皮質、海馬、前脳底部で神経細胞死、シナプス減少とアセチルコリン低下がみられ、病理変化

として神経原線維変化 (tauopathy; 神経細胞内) と脳アミロイド (Aβ amyloidosis; 神経細胞外、大脳皮質、脳血管) が特徴である。

診断における進歩

近年のAD診断にはMRIにおける側頭葉内側面の進行性萎縮やPET, SPECTにおける後部帯状回の早期における血流障害などが注目されてきたが、最近ではバイオマーカーやアミロイド画像などに大きな進歩がみられている。脳脊髄液Aβとtau関してはこの数年間に大規模前向き共同研究で感度は70～80%、特異性は90%とほぼADの診断マーカーとして確立され、さらに根本的な治療法の評価やMCIからAD発症の予測因子としての重要性が確立しつつある。最近発表されたMAYO clinic, Rotterdamにおける大規模前向き追跡研究では、血漿Aβ42/40比の低下がAD発症のリスクであることが解明された。アミロイド画像としての標識PIB-PETも欧米では頻用されるようになり、ADではほぼ90%、MCIで60%、正常でも約20%で陽性と報告されつつある。Faganらは脳脊髄液Aβ42やtauの値とPIB-PETの相関を検討し、Aβ42が低下しtau値の高い例では正常であっても脳内には既にアミロイドが沈着していることを示している。このような、バイオマーカーと画像診断の進歩は昨年からの米国を先頭としたAlzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究にまとめられつつあり、CSFのバイオマーカー、MRI、

* Mikio Shoji, MD, PhD: Professor, Department of Neurology Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine

PRT, PIBアミロイド画像で正常者, MIC, 軽度AD患者を3年間追跡し, MCIからADを発症に至る各種因子の基本的情報の集積する方向に進んでいる。同時にこれらのバイオマーカーとアミロイド画像, 疾患関連遺伝子研究の成果から新たなADの診断基準の作成の試みもなされており, 本邦では昨年先端脳ゲノム班のバイオマーカーを含めたアルツハイマー病の新たな診断基準が提言された。米国でもこれまで使われてきたNINCDS-ADRDA診断基準が今年改訂され, アルツハイマー病の診断には進行性のエピソード記憶の障害に加えてMRIによる内側側頭葉萎縮, CSF A β 42, tauの変化, PIB画像, 遺伝子診断のどれか1つが陽性であるという全く新たな基準となった。今後, 診断感度と特異性がこれらの新しい診断基準によってどの程度改善するのかの報告が期待される (図1)。

アルツハイマー病の病態と新たな治療法

この10年のAD研究の進歩は, ①常染色体優性遺伝形式をとる家族性ADの原因遺伝子変異 (BAPP, presenilin-1/2) のすべてがA β 42の生成やA β の凝集を亢進させること, ②B-secretaseとしてのBACE1, presenilin-1/2, nicastrin, APH-1, PEN-2, TMP21の複合体からなる γ -secretase complexの全貌が明らかにされ, β APPから, A β 40, A β 42, C末端フラグメント (AICD) が生成する機序が明らかにされた。さらに, A β の主な輸送系としてのApolipoprotein EやA β の生理的な分解酵素であるinsulin degrading enzymeやNephrilysinの存在が明らかにされた。しかし, 依然として脳のA β 蓄積からtau蓄積までの過程は不明である。この過程で, ADにおけるシナプスや神経細胞を障害する直接の原因分子は実際には6~12個のA β からなる小さな凝集体 (A β oligomer) であることが明らかとなりつつある。我々は, A β 42 oligomerの

Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D, or E

Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment

1. Gradual and progressive changes in memory function reported by patients or informants over more 6months
2. Objective evidence of significant impaired episodic memory on testing
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

Supportive features

- B. Presence of medial temporal lobe atrophy
(volume loss of hippocampus, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI)
- C. Abnormal CSF biomarker (low A β 42, increased total tau or phospho-tau concentration)
- D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET (FDG, PIB, FDDNP)
- E. Proven AD autosomal dominant mutation within immediate family

Exclusion criteria

History (sudden onset, early occurrence of gait disturbance, seizures, behavioural changes)
Clinical features (Focal neurological features, early extrapyramidal signs)
Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms
(Non-AD dementia, Major depression, CVD, toxic and metabolic abnormalities, FLAIR or T2 abnormalities in the MTL)

Criteria for definite AD

Both clinical and histological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Regan criteria
Both clinical and genetic evidence (ch1, 14, 21) of AD

図1 Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria (Lancet Neurol 2007)

lipid raftへの蓄積が最早期の病変であり、脳アミロイド斑出現以前の6ヶ月目から蓄積を開始し、この蓄積が記憶障害と強く関連していることを示した。このlipid raftへのAβ42 oligomer蓄積はヒトではMCIの段階でも確認され、ApoE4の蓄積、過剰リン酸化tauの蓄積も誘発しており、NFT出現などの引き続くADの病理過程に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、我々はこれまでに、Tg2576に抗Aβ抗体を投与することによって、脳アミロイド蓄積が改善されることを示してきたが、これらの薬剤の作用が不溶性のAβ42 oligomerの減少であることを最近見いだした。したがって、根本的治療法の開発には、新たにAβ oligomerの生成・抑制機序の解明が必要であると考えられる。この仮説は現在、急速に世界的なコンセンサスとなりつつあり（Aβ oligomer, Aβ*56）、今後の重要な研究課題である。これらのAβ oligomerを標的とした第二世代のAD治療薬が次々に開発されてきており、抗Aβモノクローナル抗体などはすでにヒトでの臨床治験が進んでおり今後の展開が期待されている。

結語

アルツハイマー病における診断の進歩と病態解明に基づいた新たな治療法の進歩を紹介した。これらの開発中の薬剤は既にPhase IからIIIへと進みつつあり、今後の一般臨床への早期応用が期待される。

文献

- 1) 東海林幹夫ほか：アルツハイマー病診断・評価基準試案，臨床神経，45: 128-137, 2005.
- 2) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6 (8) :734-46.

この論文は、平成19年11月10日(土)第17回東北老年期痴呆研究会で発表された内容です。