
アルツハイマー病： 治療における新たな展開

Alzheimer Disease: advance of therapy

弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座／教授

東海林幹夫*

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer Disease : AD) は中高年において、A β を主成分とする脳アミロイドが大脳皮質中心に老人斑やアミロイド・アンギオパチーとして沈着し、神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle : NFT) や神経細胞脱落をともなって認知症を呈し、徐々に進行して死に至る疾患である。脳アミロイド蓄積は正常加齢と共に頻度が増加し、40 歳代で 6% に出現し、50 歳代で 16%、60 歳代で 33%、70 歳代 54%、80 歳代で 70%、90 歳代は 80% に認められる。このうち大量の脳アミロイドと神経原性変化が認められ臨床的に AD と診断されるのは 60 歳代 1%、70 歳 5%、80 歳代 10%、90 歳代 20% である¹⁾。本邦では地域の認知症有病率調査では 65 歳以上の人口の 1.7% から 7% に AD が認められ、平均有病率は 3.2% である。65 歳以上の住民 828 名を 17 年間追跡した久山町研究では、275 人が認知症を発症し約 60% が病理検索された。認知症の発症率は 32.3/1000 人年、AD は 14.6/1000 人年であった²⁾。米国で行われている大規模共同体研究では軽度認知障害 (MCI) から AD の発症は 1 年間で 19% であった。

2. 病態解析の進歩

この 15 年の研究の進歩は①AD では A β 40、A β 42 からなる老人斑アミロイドとリン酸化 tau からなる神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle : NFT) が脳に大量に蓄積すること、②常染色体優性遺伝形式をとる家族性 AD の原因遺伝子変異は BAPP と presenilin-1/2 に集中しており、この変異のすべてが A β 42 の生成や A β の凝集を亢進させること、③ β -secretase としての BACE1、

presenilin-1/2 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。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 Nellylisin の存在が明らかにされた。④A β は自己凝集してアミロイド細線維を形成するが、A β 42 は A β 40 に比べてはるかに凝集能が高く、AD 脳に最も早く蓄積することから、A β 42 が凝集蓄積することが AD 発症の病因と考えられている。最近では A β の小凝集体 (A β oligomer) が lipid rafts に蓄積してシナプスを障害することが直接的な原因と考えられている。⑤開発された脳のアミロイド蓄積を再現するマウスモデルを用いて、 γ -secretase 阻害薬や抗 A β 抗体による受動免疫療法など様々な AD の根本的治療法の開発が進められている。

3. バイオマーカー研究の進歩

AD における主な脳脊髄液バイオマーカーの研究では、多施設大規模追跡研究、コミュニティ前向き研究、病理所見との対応、システムレビュー、メタ解析が既に行われており、診断感度は CSF A β 42 低下と総 tau 増加の組み合わせで 71%~94%、診断特異性は 80%~100% と十分なエビデンスが報告されている。MCI から AD 発症の予測に関する大規模追跡研究では、脳脊髄液 A β 42 低下と総 tau 増加の組み合わせで予測感度、特異性ともに高い値が認められている³⁾。

4. 薬物療法のエビデンス

現在、AD の治療薬として認知機能の改善のために

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

臨床で実際に使用されている薬剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジル (Donepezil)、リバスタグミン (Rivastigmine)、ガラタミン (Galantamine) の3種類とメマンチン (Memantine) である。これらの薬剤の効果は1986年から2006年までの英文RCTで認知機能 (ADAS; MMSE; SIB)、全般的機能 (CIBIC)、行動 (NPI)、ADL、施設入所、死亡率、副作用などの項目に対してメタ解析が行われ、エビデンスが明らかにされている⁴⁾。

5. 新たな治療法開発の展望

2001年合成 Aβ1-42 (AN1792) を adjuvant QS-21 と共に筋肉内注射する Phase I 試験がイギリスで行われた。2001年9月にアメリカとヨーロッパで中等症のAD患者を対象とした Phase II a 試験が開始された (Study201)。昨年、AN1792 の Phase I 治験 (Study102) に参加した80例の5年後の長期観察結果が発表された。20例が観察研究開始以前に死亡し、22例が観察中に死亡した。8例で病理学的検索がなされ、脳アミロイド蓄積の有意な改善が認められた。しかし、神経原線維変化は変化無く、臨床的にも生存率と認知機能障害の有意な改善はみられなかった⁵⁾。

6. 結語

以上の膨大な検討結果から、脳アミロイドの免疫療法の開発はあらたな段階をむかえている。一方では脳髄膜炎を防ぐために細胞性免疫を誘発せずに液性免疫を誘導するための様々な試みであり、他方では様々な抗 Aβ 抗体の臨床応用を目指した多くの検討が始まっている。表1に現在進行中の免疫治療法をまとめた。これらの開発中のADの根本療法の中から、いち早く実用化される薬剤があることを期待している。

文献

- 1) 日本認知症学会. 認知症テキストブック中外医学社, 東京, 2008
- 2) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T et al.: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80(4): 366-70.
- 3) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann Neurol. 2009 Mar 18; 65(4): 403-413.

表1 Aβアミロイドに対する免疫治療の主な開発状況

Company	Approach	Aβ Epitope	Biological	Stage
Elan/Wyeth	Passive	N-terminus	Bapineuzumab	Phase III
Elan/Wyeth	Active	N-terminus	ACC-001	Phase IIb
Eli Lilly	Passive	Central domain	Solanezumab(LY2062430)	Phase III
Baxter/Cornell	Passive	IVIg - mix	Gammaguard	Phase III
Novartis	Active	N-terminus	CAD106	Phase I
Roche	Passive	N-terminus + central domain	R1450	Phase I
Pfizer	Passive	C-terminus	PF04360365	Phase I
Merck	Active		V950	Phase I
GlaxoSmithKline	Passive		GSK933776A	Phase I
Elan/Wyeth	Passive	N-terminus	Bapineuzumab s.c.	Phase I
Affiris	Active	Aβ mimetic	Affitope AD1 and AD2	Phase I
Abbott	Passive			Preclinical
Elan/Wyeth	Passive	Conformational	AAB-002	Preclinical
Genentech/ACImmune	Passive	Conformational		Preclinical
BiogenIdec/Neurimmune	Passive			Preclinical
Eisai/BioArctic	Passive	Protofibrils		Preclinical
Boehringer/Ablynx	Nanobodies	Aβ		Preclinical
Matsubara/kawarabayashi	Passive	Oligomer, Aβ42/Aβ40		Preclinical

- 4) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al.: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4; 148(5): 379-97. Review. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4; 148(5): I41.
- 5) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008 Jul 19; 372(9634): 216-23.

この論文は、平成21年10月17日（土）第18回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。