

# アルツハイマー病： 脳の糖尿病の治療薬開発

## Alzheimer's disease: Development of drugs for brain diabetes

愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学

大八木保政\*

### はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は老年期認知症の主要な原因疾患であり、現在のコリンエステラーゼ阻害薬やグルタミン酸拮抗薬などは一定の進行抑制効果はあるが、根本治療薬は確立されていない。AD 病理マーカーとして、リン酸化タウ蛋白 (p-tau) が蓄積した神経原線維変化およびアミロイドβ蛋白 (Aβ) が蓄積した老人斑が知られている。これまで、認知症発症前から蓄積する Aβ による「アミロイドカスケード仮説」<sup>1)</sup> に基づいて、β-γ-セクレターゼ阻害薬、Aβ凝集阻害薬、Aβ免疫治療薬などが開発されてきたが、抗 Aβ抗体の臨床試験では十分な有効性を示すには至らなかった<sup>2,3)</sup>。しかし、これらの抗体治療では画像的・バイオマーカー的には脳内 Aβの減少を示唆しており、一次及び二次予防効果は期待できるかもしれない。別の治療戦略として p-tau に対する抗体治療も研究されているが、脳内の異常蓄積蛋白を標的とする治療法だけで高齢孤発性 AD の認知障害を回復できるかは不明である。認知機能改善には脳内神経ネットワークを回復させる必要があり、その治療標的の一つとして神経細胞の糖インスリン代謝が注目されている。

### AD と糖尿病の接点

以前より、糖尿病と認知症について多くの疫学的研究がなされてきた。糖尿病は高血圧とともに血管性認知症の危険因子として知られているが、脳の糖インスリン代謝異常を介して AD 発症を促進することが知られてきており<sup>4-6)</sup>、近年 AD は「3型糖尿病」

あるいは「脳の糖尿病」と言われている (図 1)。脳内では、神経細胞がインスリンを生成・分泌し、アストロサイトによる血管からの糖の取り込みや乳酸生成を促進して神経細胞にエネルギー源を供給している。AD 脳でそのシステムが障害されているとすれば<sup>6)</sup>、インスリンを脳内に供給することで認知機能の改善が期待できる。実際に、AD 患者にインスリンを点鼻投与することで一定の記憶力改善効果が確認されている<sup>7,8)</sup>。さらに、末梢のインスリン抵抗性を低下させるピオグリタゾンの使用が認知症の発症

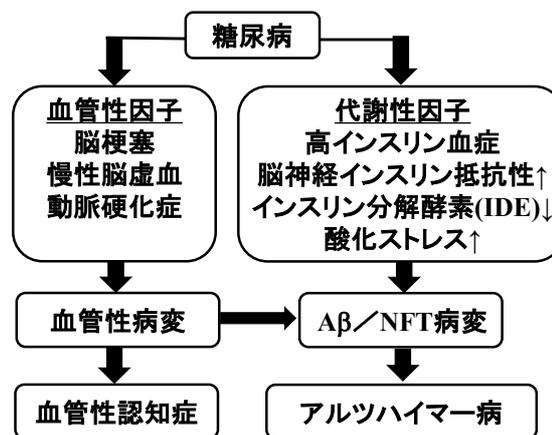


図 1 糖尿病と血管性認知症およびアルツハイマー病 (AD) のつながり

糖尿病は脳梗塞や動脈硬化症などの血管性病変を促進し、血管性認知症の主要な促進因子の一つである。一方、脳神経のインスリン抵抗性上昇、IDE 低下、酸化ストレス上昇などにより、AD 病理を促進する。また、血管性病変も Aβや NFT 病変形成を促進し、AD 発症を促進する。

\* Yasumasa Ohyagi: Department of Neurology and Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Ehime University

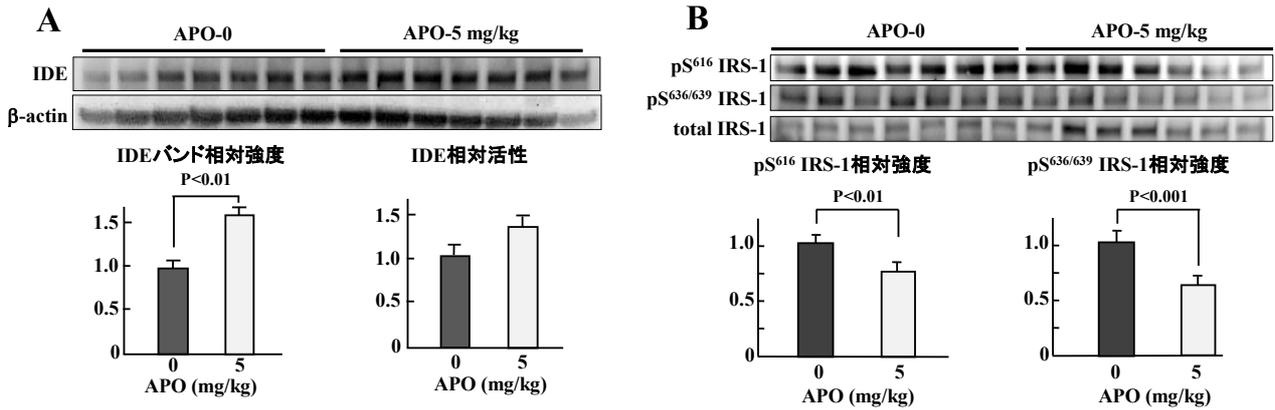


図2 3xTg-AD マウス脳組織のウェスタンブロット

- A) IDE:  $\beta$ -actin で補正した IDE バンドの相対強度は APO 治療マウスで有意に増加し (下段左、 $n=7$ )、IDE 活性測定でも上昇傾向 (下段右、 $n=7$ )。  
 B) IRS-1: Total IRS-1 に対する  $pS^{616}$  IRS-1 および  $pS^{636+639}$  IRS-1 の相対量が APO 治療マウスで有意に低下。

リスクを有意に低下させることが報告されており<sup>9)</sup>、インスリンを含めた DM 治療薬は AD 発症・進行予防薬となる可能性が考えられる。末梢インスリン抵抗性上昇と脳神経細胞のインスリン抵抗性上昇をつなぐ機序は詳細不明であるが、AD モデルマウスにおいても病理や記憶障害が高脂肪食飼育で増悪すること<sup>10)</sup>やインスリン投与により改善すること<sup>11)</sup>が報告されており、末梢と中枢は密接に連動していると考えられる。

### 脳のインスリン抵抗性に対するアポモルフィンの作用

以前、我々は酸化ストレスで神経細胞内に蓄積する A $\beta$ 42 に注目し<sup>12)</sup>、それが p53 を介した神経変性を促進することから<sup>13)</sup>、細胞内蓄積 A $\beta$ 42 の分解促進薬を探索していた。その結果、そのような新規薬剤の一つとしてドパミンアゴニストであるアポモルフィン (APO) を見出し、3xTg-AD マウス (*APP<sub>KM670/671NL</sub>/PS1<sub>M146V</sub>/Tau<sub>P301L</sub>*) の記憶障害および AD 病理を改善することを証明した<sup>14)</sup>。APO は A $\beta$ 分解酵素であるインスリン分解酵素 (IDE) 活性を上昇させることは確認していたが、その機序は不明であった。その後の DNA マイクロアレイ解析で、APO が細胞周期やインスリンシグナリングに影響する可能性を見出した。実際に、APO 治療を行った 3xTg-AD マウス脳では、IDE 蛋白の発現増加 (図 2A) とインスリン抵抗性指標のセリンリン酸化インスリン基質-1 ( $pS^{616}$  および  $pS^{636+639}$  IRS-1) が低下していた (図 2B)。以上の結果から、APO は直接的もしくは間接的にインスリン抵抗性低下およびインスリ

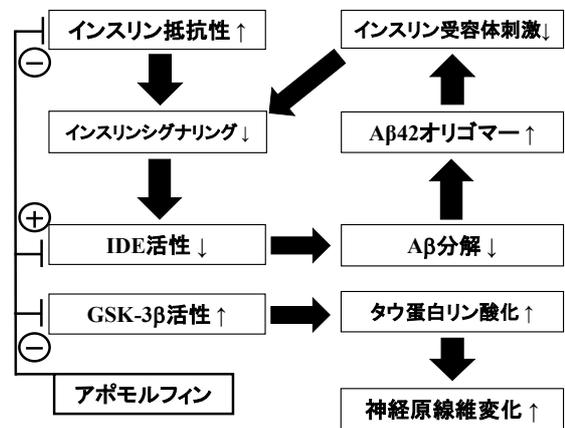


図3 AD 脳におけるインスリン抵抗性の分子病態と APO の治療標的 (仮説)

神経細胞のインスリン抵抗性が上昇してインスリンシグナリングが低下すると、IDE 活性低下および GSK-3 $\beta$ 活性上昇により A $\beta$ 42 オリゴマーや神経原線維が増加する。A $\beta$ 42 オリゴマー増加はインスリン抵抗性を悪化させ、悪循環を生じる。アポモルフィンの作用は、この悪循環を抑制する。

ンシグナリング回復を誘導し、AD 病理および記憶障害を改善している可能性が考えられる (図 3)。

### AD 患者に対する APO 治療の効果

現在、APO はパーキンソン病患者用の薬剤 (アポカイン<sup>®</sup>皮下注) として市販されている。国立病院機構大牟田病院の通院 AD 患者に対して APO 治療の有効性の検証を行った。軽度あるいは中等度 AD と診断した患者 5 名 (男 3 名、女 2 名、72~79 歳)。MMSE は 16~23 点で、治験前からのコリンエステラーゼ阻害薬内服は継続した。アポカイン<sup>®</sup>皮下注 1 mg (100  $\mu$ l)

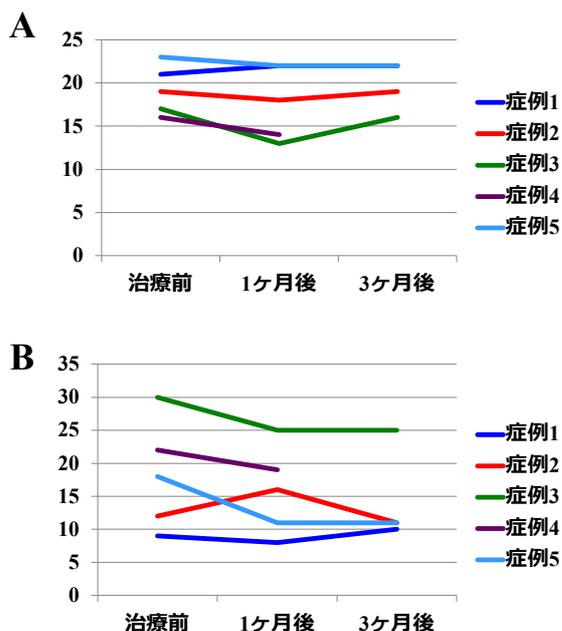


図4 AD患者に対するAPO治療と認知機能  
A) MMSE B) ADAS-Jcog

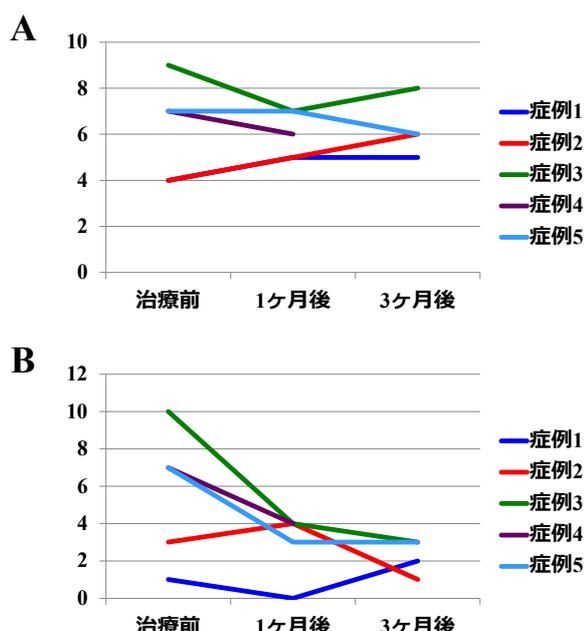


図5 AD患者に対するAPO治療とADAS-Jcogの記憶機能  
A) 言葉の遅延再生 B) 言葉の遅延再認

を週一回、計12回皮下注射し、治療開始前、4週間後(当日のアポカイン注射前)、12週間後(最終投与の1週間後)に、MMSE, ADAS-Jcog, Neuropsychiatric Inventory (NPI)を行った。女性1名は偶発的な転倒・大腿頸部骨折で脱落した。MMSE平均スコアはあき

らかな変化はなかったが(図4A)、ADAS-Jcog平均スコアは低下し、認知機能の改善傾向が示唆された(図4B)。ADAS-Jcogの下位項目では、言葉の遅延再生は変化なかったが(図5A)、言葉の遅延再認は改善が認められた(図5B)。特に、最も重症度が高い症例3では、遅延再認スコアが10→4→3点とあきらかな改善が見られ(図5B)、立方体の模写も改善が見られた(図6)。さらに、NPI検査の平均スコアも低下傾向で、特に無為・無関心や易怒性の改善傾向が見られた。副作用としては、注射20~30分後に一過性の吐気や眠気が見られた。以上の結果から、少なくとも一部のAD患者ではAPO治療により短期的に記憶障害や失認・失行が改善することが示唆された。今後、症例数を増やし、愛媛大学病院で臨床研究を継続していく予定である。

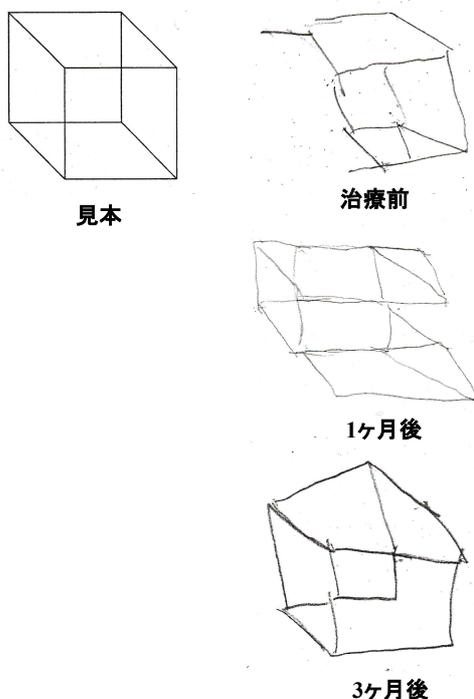


図6 症例3の立方体模写におけるAPO治療の効果

おわりに

ADの治療薬開発は、Aβや p-tau などの異常蛋白を標的として進められているが、認知障害の基盤にある神経ネットワーク障害を改善するために神経細胞やグリア細胞のエネルギー産生や代謝機能を改善する必要があると考えられる。脳のインスリン抵抗性を改善するAPO治療がADの新規治療につながることを期待している。

## 文 献

- 1) Jack Jr CR, Knopman, DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9: 119-128, 2010.
  - 2) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, Raman R, Sun X, Aisen PS, Siemers E, Liu-Seifert H, Mohs R: Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee: Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370: 311-321, 2014.
  - 3) Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR: Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370: 322-333, 2014.
  - 4) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011.
  - 5) Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 122: 1316-1338, 2012.
  - 6) Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, LaFerla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y. Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama study. *Cereb Cortex* 24: 2476-2488, 2014.
  - 7) Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 69: 29-38, 2012.
  - 8) Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, Callaghan M, Arbuckle M, Behl C, Craft S. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 44: 897-906, 2015.
  - 9) Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol* 78: 284-294, 2015.
  - 10) Maesako M, Uemura K, Kubota M, Kuzuya A, Sasaki K, Asada M, Watanabe K, Hayashida N, Ihara M, Ito H, Shimohama S, Kihara T, Kinoshita A. Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced A $\beta$  deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiol Aging* 33: 1011.e11-1011.e23, 2012.
  - 11) Vandal M, White PJ, Tremblay C, St-Amour I, Chevrier G, Emond V, Lefrancois D, Virgili J, Planel E, Giguere Y, Marette A, Calon F. Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain A $\beta$  and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. *Diabetes* 63: 4291-4301, 2014.
  - 12) Ohyagi Y, Yamada T, Nishioka K, Clarke NJ, Tomlinson AJ, Naylor S, Nakabeppu Y, Kira J, Younkin SG. Selective increase in cellular A $\beta$ 42 is related to apoptosis but not necrosis. *Neuroreport* 11: 167-171, 2000.
  - 13) Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, Tsuruta Y, Sakae N, Miyoshi K, Yamada T, Kikuchi H, Taniwaki T, Murai H, Ikezoe K, Furuya H, Kawarabayashi T, Shoji M, Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, Kira J, Tabira T. Intracellular A $\beta$ 42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB J* 19: 255-257, 2005.
  - 14) Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Soejima N, Yamasaki R, Hashimoto T, Tabira T, LaFerla FM, Kira J. Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- $\beta$  degradation. *Ann Neurol* 69: 248-256, 2011.
- この論文は、平成 28 年 7 月 30 日（土）第 30 回老年期認知症研究会で発表された内容です。