

アルツハイマー病： 疾患修飾療法の現状と展望

Alzheimer's Disease: Current Status and Prospects for Disease-Modifying Therapies

金沢大学大学院医薬保健研究域脳神経内科学／教授

小野 賢二郎*

はじめに

認知症疾患で最も頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の研究・治療の方向性は、神経伝達物質からのアプローチと病理学、生化学(蓄積蛋白)からのアプローチに大別される。今までは前者のアプローチが中心であり、現在、本邦では AD 治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、そして NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンの 4 剤が使用されている。しかしながら、これらの薬剤は投与を続けても対症療法にとどまるため、後者のアプローチである認知機能低下の速度を低下させる薬剤、すなわち、投与によって AD の進行を修正できる疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の開発が期待されている¹⁾。

AD の病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) から成る老人斑、タウ蛋白 (tau) から成る神経原線維変化、さらに神経変性・細胞死があげられる。なかでも病態生理においては、 $A\beta$ が tau に先行して異常凝集し、神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられている (アミロイド仮説)¹⁻³⁾。また、 $A\beta$ 凝集過程の中で特に早期・中間凝集体である、可溶性オリゴマーやプロトフィブリルの毒性に注目が集まっている (オリゴマー仮説) (図 1)¹⁻³⁾。

① DMT を見据えた AD 診断

我々は、金沢大学のもの忘れ外来を受診された軽度認知障害および AD 患者 207 名における検査陽性率を検討したところ、頭部 MRI と脳血流 SPECT 検査はそれぞれ、77.4%、81.6%であった⁴⁾。この報告

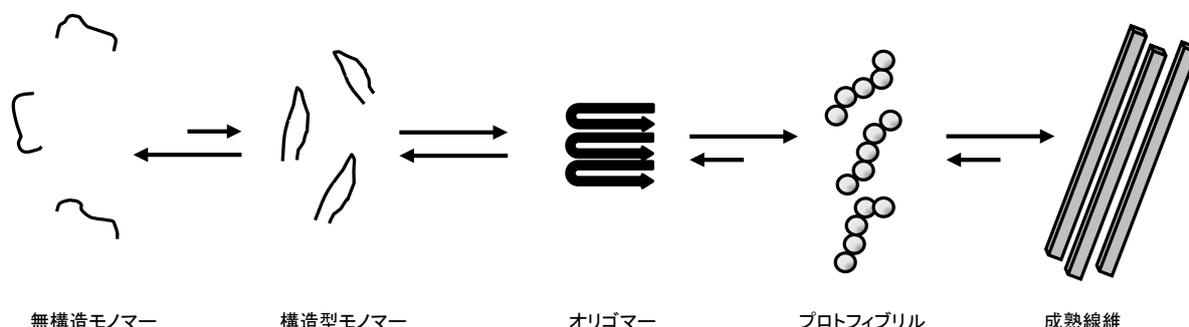


図 1 アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 凝集機序

$A\beta$ 凝集過程は、無構造のモノマーから始まり、最終段階のアミロイド線維が形成される。早期・中間段階には、可溶性オリゴマーやプロトフィブリルが含まれる (Ono K & Watanabae-Nakayama T, 2021)³⁾。

* Kenjiro Ono: Professor, Department of Neurology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

から、臨床的にADと診断された患者の約20%は病態学的にADではない可能性が示唆され、この要因の一つは、tauが主に神経突起内に蓄積し、A β 病理は認めない嗜銀顆粒性認知症⁵⁾、同じく海馬領域を中心とする多量の神経原線維変化の存在とA β 病理の欠除によって特徴づけられ神経原線維変化型老年期認知症⁶⁾といった高齢者タウオパチーなどの存在が考えられる。

よって、より正確にADと診断してDMTを導入していくには、A β 、tau、神経変性・細胞死といった病態に基づいた診断の確実度が重要になる。つまり、A β (A) は、脳脊髄液中のA β ₁₋₄₂の低下やアミロイドPET陽性、tau (T) は脳脊髄液中のリン酸化tauの低下やtau PET陽性、そして、神経変性・細胞死 (N) については頭部MRIでの萎縮、FDG-PETでの低下、脳脊髄液中の総tauの上昇で判断することでATNの組み合わせによる認知症のステージングが行えるようになった⁷⁾。

② A β 免疫療法

2000年代に期待されたA β ワクチンの臨床試験は脳炎の併発により開発は中止されたが、一部の患者に抗体価の上昇が見られ、それら患者の脳組織で老人斑の減少を認めた⁸⁾。

その後、抗A β 抗体薬は多数が開発されているものの、既に開発が中止・中断されているものも少なくない。最も開発が進んだのがヒトモノクローナル抗A β 抗体であるアデュカヌマブであり早期患者における臨床試験の結果では、認知機能低下の進行を抑制させるだけでなく、アミロイドPET画像においてアミロイド斑の減少も確認された⁹⁾。第3相試験は一時中止されたが、追加解析にて高用量投与群がプラセボと比較して有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成したことが発表され、2021年6月にアメリカ食品医薬品局 (FDA) から条件付きではあるが迅速承認された⁹⁾。本邦では同年12月の薬事・食品衛生審議会で審議されたが、1. 2つの国際共同第3相試験の結果に一貫性がない、2. アミロイド斑減少の臨床的意義が確立していない、3. アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities: ARIA) の存在などが議論となり、継続審議となっている⁹⁾。

抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブは、第2相試験において脳内アミロイド蓄積の減少と共に認知機能の一部に改善が認められたことが報告され、まもなく、第3相試験の結果が公表予定である⁹⁾。他

に第3相試験まで開発が進んでいるものとして、ドナネマブ、ガンテネルマブなどがある⁹⁾。レカネマブとドナネマブはFDAより画期的治療薬の指定を受けており、臨床的に意義のある評価項目を大幅に改善する可能性が臨床的エビデンスによって示された場合には迅速な審査がなされる可能性がある。

さらには、A β 蓄積に遅れて蓄積し、神経変性により直接的な関わりが考えられているtauの凝集体に対する抗体療法も現在第2相試験まで進められている薬剤もいくつかある¹⁰⁾。

おわりに

ADのDMTに関して、抗A β 抗体の臨床試験の一部で効果が報告されており、アデュカヌマブがFDA認可に至っている。今後はATNに基づいた診断の必要性が高くなり、簡便な診断のため脳脊髄液だけでなく、血液のバイオマーカー開発も進んでくると思われる。薬価や点滴投与に必要なスペースなど解決すべき課題は多いものの、AD根本治療薬の登場は待ち望まれるものであることに変わりはない。

文献

- 1) 小野賢二郎. 将来の認知症医療を見据えて 認知症領域におけるプロテノパチーの病因解明 up to date. 老年精神医学. 2020; 31 (増刊号 - I) : 39-45.
- 2) Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy. *Neurochem Int.* 2018; 119: 57-70.
- 3) Ono K, Watanabe-Nakayama T. Aggregation and structure of amyloid β -protein. *Neurochem Int.* 2021; 151: 105208.
- 4) Morinaga A, Ono K, Ikeda T, et al. A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30: 285-292.
- 5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63: 911-918.
- 6) Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology.* 2003; 23: 311-317.
- 7) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological

- definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 535-562.
- 8) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008; 372: 216-223.
- 9) <https://www.alzforum.org/therapeutics>
- 10) 栗原正典, 岩田 淳. 次世代の抗認知症薬の開発状況 タウを標的としたアルツハイマー病治療薬開発の現状. *老年精神医学.* 2019 ; 30 : 663-668.

この論文は、2022年10月8日(土)第24回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。