
アルツハイマー病：抗A β 抗体治療の 実際と早期介入の可能性について

Alzheimer's Disease: Clinical Practice of Anti-A β Antibody Therapy and the Potential for Early Intervention

金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学

小野 賢二郎*

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は認知症をきたす最も頻度の高い疾患であり、わが国で長らくAD治療薬として使用されているドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンは、投与を続けても認知機能低下を抑制できないため、早期投与によってAD病態そのものを修飾して認知機能低下の進行を抑制する疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の登場が期待されていた¹⁾。

ADの病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein: A β) から成る老人斑、タウ蛋白が異常リン酸化され凝集した神経原線維変化、そして神経細胞死があげられる¹⁾。なかでもA β が異常凝集し、神経細胞を傷害する過程がADの病態生理において重要な役割を果たすと考えられている (アミロイド仮説²⁾)。また、A β がモノマーから成熟線維に凝集していく過程で、脳内に沈着する最終段階の線維が神経毒性につながると考えられていたが、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はより毒性の強い凝集体として重要視されている³⁾。

わが国で使用可能なAD治療薬は長らく上述のようにいずれも対症療法が中心であったが、2023年より抗A β 抗体であるレカネマブとドナネマブの使用が可能となっている。

①A β プロトフィブリル

1997年、WalshやTeplowらは、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて低分子A β 分画の前に分子量10万以上の可溶性分画を見出し、電子顕微鏡で観察したところ、直径6~8nm、長さ200nm未満の湾曲した凝集体であることを明らかにし、彼らは、それらをA β 線維が形成される過程において新たな中間凝集体として“プロトフィブリル”と名付けた⁴⁾。最近、我々は、高速原子間力顕微鏡を用いてレカネマブが、他の抗A β 抗体より高い親和性でプロトフィブリルへ結合し取り囲むことで免疫機構が働きやすいことを示した⁵⁾。

②レカネマブ

抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブは、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) および軽度AD患者1,795名を対象に第3相臨床試験が行われた⁶⁾。被験者はレカネマブ10mg/kgを2週間ごとに投与される群とプラセボ投与群に1:1で割りつけられ、主要評価項目は投与18か月時点でのCDR-SBスコアとされた。CDR-SBスコアの平均変化量はレカネマブ投与群が1.21、プラセボ投与群は1.66であり、27%の悪化抑制効果を認めた。アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities: ARIA) については、ARIA-Eの発現率は、レカネマブ投与群で12.6%、プラセボ投与群で1.7%であった。

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

レカネマブは2023年9月に本邦で承認され、12月に発売が開始された。我々は、最近、レカネマブ治療を受けた早期アルツハイマー病患者100例を対象とした実臨床研究において、治療効果、安全性、およびそれらを予測するバイオマーカーについて検討した結果を報告した⁷⁾。認知機能は最大12か月間追跡され、安全性については主として14回目投与前(約6~7か月)までMRIによるARIA評価が実施された。MRI評価が可能であった71例中12例(16.9%)にARIAが認められ、その多くは無症候性であった。ベースラインの脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中のphosphorylated tau181 (ptau181)はARIA発症例で有意に高値を示し、ROC解析では78.6 pg/mLがARIA予測のカットオフ値として示された。さらに、このカットオフ値以上の高ptau181群では、治療開始後6か月および12か月のいずれにおいてもMMSE低下が低ptau181群より大きく、特に12か月後には認知機能低下が有意に進行していた。一方、低ptau181群では認知機能低下が比較的軽度であり、レカネマブによる認知機能維持効果がより良好である可能性が示唆された。これらの結果は、CSF ptau181がレカネマブ治療における有効性とARIAリスクの双方を予測し得る有望なバイオマーカーであることを示すとともに、タウ病理の進行した患者では治療効果が限定的であり早期介入の方がより望ましい可能性、安全性にもより慎重な配慮が必要である可能性を示唆している。

③ドナネマブ

ドナネマブは、A β プラークのピログルタミル化修飾A β N末端に対する抗体で、MCIおよび軽度AD患者を対象に第3相臨床試験が行われた⁸⁾。1,736名がドナネマブ投与群とプラセボ群に分けられ、4週間ごとに72週間投与を受けた。主要評価項目であるintegrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS)スコアの76週時点での平均変化量は、軽度から中等度のタウ沈着を認めたドナネマブ投与群ではプラセボ群と比較して35.1%の悪化抑制を認め、CDR-SBでも悪化が36.0%抑制された。ARIA-Eの発現率はドナネマブ投与群で24.0%、プラセボ投与群で2.1%であった。ドナネマブは2024年11月より本邦でも実臨床での投与が始まっている。

④ガンテネルマブ

ガンテネルマブは凝集したA β のN末端及び中間ドメインを認識するモノクローナル抗体である。

ガンテネルマブの第3相臨床試験はMCIと軽度認知症のAD患者985名と980名を対象に実施された⁹⁾。被験者はガンテネルマブを漸増し最終的にガンテネルマブ510mgを2週おきに投与される群とプラセボ群に1:1で割り付けられた。アミロイドPETによる評価ではガンテネルマブ群でアミロイド沈着の減少が確認されたが、主要評価項目のCDR-SBの116週時点の変化量は達成することができなかった。

しかしながら、ガンテネルマブにBrainshuttle技術(抗アミロイド β /TfR1融合蛋白にトランスフェリン受容体結合抗体の一部を付加する)を応用することで、より効率的に血液脳関門を通過しやすいトロンティネマブが開発され、現在、臨床第1b/2a相試験が進行中であり、中間解析ではアミロイド軽減効果だけでなく、ARIA-EやARIA-Hの発現率も大幅に減少していることが報告された¹⁰⁾。

おわりに

ADのDMT開発は、抗A β 抗体が主体であり、レカネマブとドナネマブが第3相臨床試験にて有効性が確認され社会実装されている。また、レカネマブはリアルワールドデータに基づいた早期介入の有用性も報告されている。ARIAなど解決すべき課題も少なくないが、Brainshuttle技術を用いた抗A β 抗体を含めADに対するDMTの開発は着実に進んでいる。

文献

- 1) 小野賢二郎. 認知症のPatient Journeyを見つめた医療介入. 老年精神医学雑誌. 2022; 33 (増刊号): 19-25.
- 2) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002; 297: 353-356.
- 3) Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy. Neurochem Int. 2018; 119: 57-70.
- 4) Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB, et al. Amyloid beta-protein fibrillogenesis. Detection of a protofibrillar intermediate. J Biol Chem. 1997; 272: 22364-22372.
- 5) Watanabe-Nakayama T, Tsuji M, Umeda K, et al. Structural Dynamics of Amyloid- β Protofibrils and Actions of Anti-Amyloid- β Antibodies as Observed by High-Speed Atomic Force Microscopy. Nano Lett. 2023; 23: 6259-6268.
- 6) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al.

- Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023; 388: 9-21.
- 7) Noguchi-Shinohara M, Yoshinobu T, Ozaki T, et al. Higher phosphorylated tau levels predict cognitive decline and amyloid-related imaging abnormalities during lecanemab treatment: clinical practice data. Alzheimers Res Ther. 2025; 17: 251.
- 8) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023; 330: 512-527.
- 9) Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023; 389: 1862-1876.
- 10) <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ctad-2025/medical-material/CTAD-2025-presentation-kulic-brainshuttle-tm-ad-new-interim-results-pdf.html>
- この論文は、2026年7月25日（土）第39回老年期認知症研究会で発表された論文です。