

認知症を取りまく話題 この10年とこれから

認知症根本治療へのアプローチ 岩坪 威

はじめに

高齢化社会を迎えた本邦にとって、認知症の根本治療実現は急務である。認知症の原因疾患の中で最も頻度の高いアルツハイマー病(AD)に関する基礎研究は過去四半世紀に飛躍的に進み、発症メカニズムに基づく根本的治療(disease-modifying therapy)の創薬標的が絞られ始めた。さらに最近、新規治療薬の臨床評価法の標準化に向けて、ADNI(AD Neuroimaging Initiative)などの大規模臨床研究が、世界的に開始されはじめた。本稿ではADを中心に、根本治療法開発に向けての潮流を概説する。

ADの分子病態

ADの脳では、神経細胞の死滅・脱落とともに、神経細胞内に神経原線維変化、細胞外に老人斑という2種類の特徴的な病理学的変化が出現する。神経原線維変化は微小管結合蛋白タウ、老人斑は、アミロイド ペプチド(A β)が重合したアミロイドに、神経・グリア突起が絡み合った構造物である。A β は前駆体タンパク質APPから、セクレターゼ、セクレターゼという2種類の切断酵素により産生される。稀な家族性ADの病因遺伝子としてAPPや、セクレターゼの本体であるプレセニリ

①β アミロイド仮説の模式図

Aβの産生増大・凝集亢進・除去低下

βアミロイド、凝集中間体の蓄積

↓
タウの細胞内蓄積

↓
シナプス機能障害、神経細胞死

↓
認知症の発症

ンが見出され、それらの変異がAの蓄積を増強する効果を持つことが示された。これらの知見は、ADにおけるアミロイド蓄積は、単なる結果ではなく、発症の原因に関係することを決定づけた。Aを発症の原因と考える「アミロイド仮説」は、現在ADの根本的治療薬創出の理論的根拠となっている(図①)。

タウ蛋白の蓄積は、ADにおいて神経細胞死の生じる部位に好発すること、タウ遺伝子変異が、神経変性疾患FTDP-17において見出されたことから、ADにおいても神経細胞死の原因として注目されている。

ADにおける神経細胞死に関連して、他にもグルタミン酸による興奮毒性、酸化ストレス、ミトコンドリア異常とエネルギー産生障害、炎症、アポトーシス亢進、そして老化過程など、様々な要因が議論されてきたが、真のメカニズムは未だ不明である。

ADに対する根本的治療のアプローチ

Aを標的とする治療法として、セクレターゼ阻害による産生の抑制、凝集阻害、免疫療法による除去の促進などが試みられている。

セクレターゼ阻害薬としては、セクレターゼ阻害薬が90年代から多く開発され、一部は臨床第Ⅲ相試験に入っている。セクレター

ゼを全般的に抑制すると、生理的基質である Notch の活性化障害により、消化管・リンパ球障害などの副作用が生じることから、Notch 切断を温存し、A 産生のみを選択的に阻害する「セクレターゼモジュレーター（修飾）薬」が開発されている。非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）の一部にモジュレーター作用があることが見出され、誘導体 R-flurbiprofen の治験が行われたが、第Ⅲ相試験では有効性が実証されなかった。これは脳移行性の低さに起因することが示され、中枢移行性・効能の高いモジュレーター薬の開発も進められている。セクレターゼ活性の本体である BA CE 1 の阻害薬は、セクレターゼ阻害薬に比して開発が遅れていたが、近年有効な低分子化合物が開発されるはじめ、実用化が期待されている。

抗 A 療法として最も臨床開発が進んでいるのが、A 免疫療法（immunotherapy）である。1999年 Schenkらは、アミロイドの

蓄積するモデルマウスに A ペプチドを免疫し、抗 A 抗体を産生させることにより、脳におけるアミロイド蓄積を抑制することに成功した。続いて行われた A 免疫によるヒト臨床試験では、ヒトリンパ球の活性化により、一部の患者に自己免疫性脳炎が発症し、ワクチン療法の治験は中止された。その後、抗 A モノクローナル抗体の受動免疫療法の治験が開始され、現在に至っている。その中で最も進んでいるヒト化抗 A モノクローナル抗体 bapineuzmab の臨床第Ⅱ相試験の結果が 2008年7月に報告された。主要評価項目として ADAS-Cog、CDR などの臨床・心理学的指標が用いられ、百数十名ずつの投与群、プラセボ群が18カ月間にわたり比較された。全被験者群では、bapineuzmab の有効性は統計学的有意差に達しなかったが、AD のリスク遺伝多型である apoE 遺伝子の 4 アレルを持たないグループでは有効性が示され、現在第Ⅲ相試験が行われている。

抗A療法は、最も確実な裏づけ (proof of concept) の存在する根本治療法であるが、最初期から生じる病変であるため、最大の効果を得るためには可及的早期の施行が重要と考えられる。この点で、ADの前駆状態を含むと考えられる、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) は、治療対象として重要である。

根本治療薬の臨床開発と実用化に向けて

ADNI研究のスタート

ADの根本治療薬 (disease-modifying drug) の効果を臨床試験において確実に判定するためには、評価方法の確実性を高め、標準化することが重要である。従来、ドネペジルなどの症候改善薬の評価は臨床・心理学的指標によってきた。一方 disease-modifying drug の評価に際しては、最終的には臨床・心理指標の改善を実証することが必要であるが、短期の試験期間中に症候の改善が明確とならないこともあり得る。

また臨床・心理学的指標は、被験者の状態によって変動が大きく、定量的評価に難点がある。

そのため、画像診断や生化学バイオマーカーなどの客観指標がADの病態をどのように反映するかを確定しておくことは、試験における薬効評価にバイオマーカーを用いるために重要である。この目的で、MCI・健康成人・早期AD患者を対象として、1・5テスラMRIによる精密な脳容積測定、FDG・アミロイドPETスキャン、脳脊髄液・血液のバイオマーカー測定、apoEその他の遺伝子解析、そして系統的な臨床・心理学的評価を縦断的に行う大規模臨床観察研究・ADNIが2005年から米国で開始された。総計800例の被験者の組み込みが約1年半で完了し、現在6カ月～1年間隔、全2～3年に及ぶ追跡研究が順調に進んでいる。本邦でも、総計600例の被験者を対象に、米国ADNIと同等の検討を行うJ・ADNI臨床研究が2007年より開始され、2008

②J - ADNI 研究の概要

- 5年間の研究
- 36臨床施設
- 600例を検討
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET
 - アミロイドPET
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液
- 臨床・心理検査
(14種の国際標準化テストバッテリー)

検討群 (60-84歳)	症例 数	フォロー アップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年



年より被験者組み入れが進んでいる。本研究は、厚生労働科学研究「J・ADNIエコーアスタディ」により基盤整備を行い、経産省NEDO橋渡し研究ならびに製薬企業10社の研究醸成により、36臨床施設により遂行される「J・ADNIグローバルスタディ」としての全国研究をカバールする体制で進められている(図②)。このような大規模臨床研究の遂行は、近未来におけるADの根本的治療薬の実用化に不可欠であるのみならず、本邦におけるAD臨床研究を世界レベルに引き上げるためにも極めて有効であろう。

J・ADNI研究ではMCIの方を中心に参加者を募集中です。次のホームページにリストされている臨床施設に、参加者をご紹介下さい。

<http://www.j-adni.org/>

(東京大学大学院医学系研究科

教授 神経病理学)