

治療

新たなAD治療薬とその他の薬物について

中村 祐

認知症の多くの部分を占めるのは、アルツハイマー型認知症（AD）であり、その病態に関しては研究が進み、現在では多くの治療薬の開発がなされている。本稿では、新たなAD治療薬とその他の薬物について概説する。

アリセプト[®]とその他の

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤

AD脳内では、アセチルコリンを分泌する神経細胞の変性・脱落が生じているために脳内のアセチルコリンの減少が生じている。アセチルコリン分泌神経細胞の変性・脱落は、ADの病

態では最下流に位置することから、認知機能障害の発現に最も密接に関係している。この病態に対して、アセチルコリンの分解を阻害するドネペジル（アリセプト[®]）が現在わが国で使用可能な唯一のAD治療薬である。他に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤にはリバスチグミン、ガラントタミンがあり、欧米では承認されている。リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの両方の阻害作用を持つ、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の中で最も吸収も排泄も速い薬剤である。低分子量であることを利用して、パッチ剤（貼布

劑)が、わが国で開発中である。一方、ガラノタミンは、ヒガンバナ科の植物マツユキソウから抽出されたアルカロイドであり、可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害性を示す他に、ニコチン受容体に対してアロステリックな作用を有しており、これもわが国において開発が進められている。

メマンチン

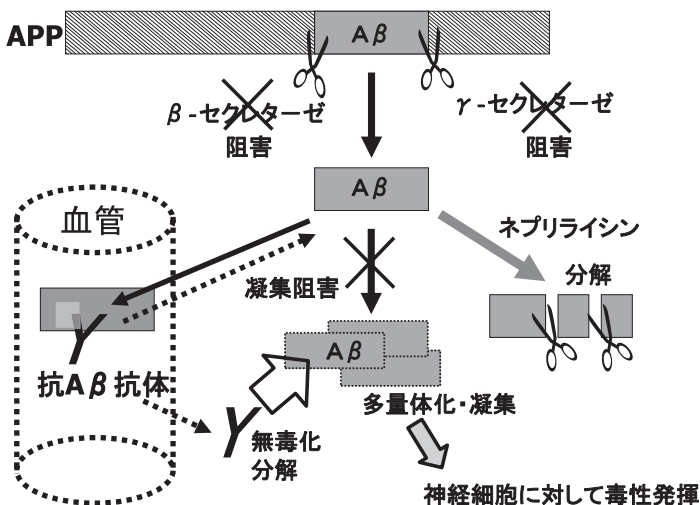
メマンチンは、amantadine (シンメトレル[®])と共通の骨格を持つNメチルDアスパラギン酸受容体に対する非競合的アンタゴニストである。メマンチンは持続的で比較的低濃度のグルタミン酸の遊離による神経細胞傷害に対して保護作用を発揮すると考えられている。現在、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤以外でADに適応を有している唯一の薬剤であり、米国ではアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との併用が標準的なAD治療法とされている。わが国では、現

在開発が進められている。

γセクレターゼ阻害剤の開発現況

βアミロイド蛋白(Aβ)がAD病態の中核であり、Aβは多量体化(何分子かが集合)または凝集することにより神経毒性を発揮すると考えられている(図①)。Aβが生成されるには、2カ所でアミロイド前駆体蛋白(APP)が切断される必要があり、これらを阻害することにより、Aβの生成を抑制することが可能である。APPは、まずβセクレターゼによりN末端側が切断され、次にγセクレターゼにより切断される。γセクレターゼ阻害剤は、Aβの生成を減少させる効果が明らかであり、盛んに新規薬物の開発が行われている。しかし、γセクレターゼは、Notchなど他の重要な蛋白の代謝にも関連しており、γセクレターゼ阻害剤には重大な副作用があるのではないかという懸念がある。そのような懸念の少ない薬剤の

①アミロイドの生成過程、毒性発揮のメカニズムと治療戦略



開発、また、そのような影響のない薬剤量を見つめる努力が続けられている。

現在、わが国を含む世界各国でγセクレターゼ阻害剤（LY450139、リリー）の国際共同試験が進行中であり、2～3年の間に結果が出るものと思われる。また、Notchなど他の重要な蛋白の代謝に影響が少ないγセクレターゼ modulator（γセクレターゼの機能を調節）の開発がなされている。残念なことに Flutazam（MPC-7869、ミリアッド社）は開発に失敗したが、その他の薬剤（E2012、エーザイ）は現在も開発が進められている。

アミロイドワクチンの現状

ADの病態の中核にあるAβを除去または無毒化するアミロイドワクチンには現在大きな期待が寄せられている。2000年に世界初の能動ワクチン（AN-1792、42アミノ酸からなるAβと免疫強化剤の混合物）の臨床試

②2009年12月時点でのアミロイドワクチンの開発現況
(<http://clinicaltrials.gov/>を参照)

相	開発薬剤名	主要評価項目	規模	治験期間
Active immunisation (能動ワクチン)				
Phase II	ACC-001+QS21 vs ACC-001 vs placebo	Safety, tolerability	228	Nov, 2007 ~ March, 2012
Phase II	CAD106	Safety, tolerability	30	Oct, 2008 ~ March, 2010
Phase I	V950	Safety	70	April, 2007 ~ Sept, 2011
Passive immunisation (受動ワクチン)				
Phase III	Bapineuzumab (AAB-001)	Cognitive, Functional	2025	Dec, 2007 ~ June, 2011 (Apo E 4+は募集終了)
Phase III	Solanezumab (LY2062430)	ADAS-cog11, ADCS-ADL	2000	May, 2009 ~ July, 2012
Phase III	Intravenous immunoglobulin	Cognition, Global function	360	Dec, 2008 ~ July, 2011 (Baxter社)
Phase II	PF-04360365	Safety, tolerability, cognitive, MRI	211	Dec, 2008 ~ Nov, 2011
Phase I	R1450	Adverse events, laboratory measures, vital signs	60	Dec, 2006 ~ 終了

験が開始されたが、被験者全体の6%が脳炎(1例はT細胞性の脳脊髄膜炎と診断)になったこと¹⁾によって2002年に中断された。そこで、T細胞を活性化させない工夫が色々と行われ、現在では、血中に外来性に抗アミロイド抗体を注入することにより効果を発揮させようとする試みが多く行われている(表②)。この方法は、一般のワクチンが active immunization (能動ワクチン)と呼ばれているのに対して、 passive immunization (受動ワクチン)と呼ばれている。しかし、受動ワクチンも必ずしも安全ではない。開発が進んでいるAAB-001 (Bapineuzumab)、ワイス・ファイザー社、抗アミロイド抗体製剤)の治験においては、一部の被験者で Vasogenic Edema (血管性浮腫) という有害事象が見られており、2009年の4月にプロトコルの一部が改訂されている²⁾。

また、AN-1792臨床試験に参加した被験者を長期に追跡した結果および死亡した被験

者の剖検結果が報告された³⁾。症例数は極めて少ないが、抗体価の上昇と脳におけるアミロイド斑の除去には相関が見られた。しかしながら、

アミロイド斑が除去された症例においても認知症の進行は抑えられていなかった。生存率や高度認知症への進行率について、追跡できた被験者で検討したところ、AN-1792接種群とプラセボ（偽薬）群の間には全く差異がなかった。しかし、抗体価が十分に上昇した被験者では、高度認知症への進行抑制が見られ、抗アミロイド抗体にはADの進行抑制効果があるのではないかと考えられている。

アミロイドワクチン療法には大きな期待が寄せられているが、副作用の発生機序が解明されておらず、また、安全域では効果に限界があるのではないかとの懸念があり、しかも効果にも疑問が投げ掛けられている状況である。

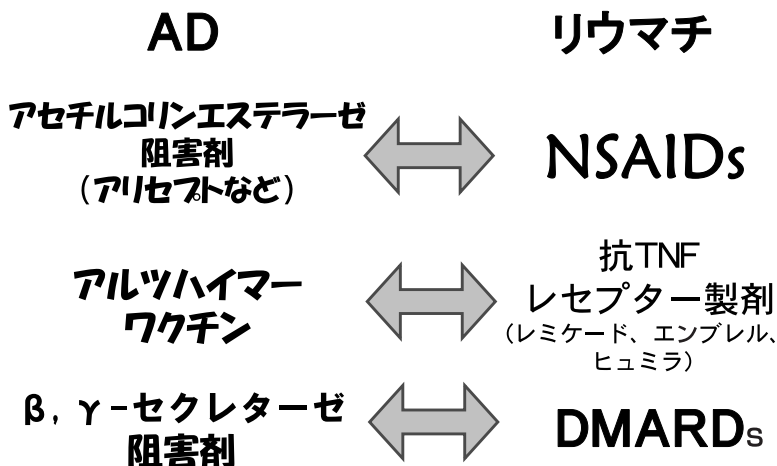
最近、わが国では、AAB-001に続いて抗アミロイド抗体製剤であるLY206243

0 (Solanezumab、リリー社) の国際共同試験が開始されている。

アリセプト[®]などアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の将来の位置づけ

慢性の疾患における薬物治療を大きく二つに分類すると symptomatic treatment (症状改善薬) と disease modification (病態改善薬) に分けることができる。symptomatic treatment は、症状出現に伴い発現する諸症状の緩和、改善、消失を目指すものである。一方、disease modification は、病態そのものに作用する薬物によって疾病の進行抑制、病態の改善、治癒を目指すものである。例えばリウマチにおいて、痛みや腫れに対してはNSAIDsなどの消炎鎮痛剤が処方されるが、これらは symptomatic な treatment の範疇に入る。disease modification に入るものとしては、抗TNFレセプター製剤（レミケード[®]、エンブレル[®]、ヒュミラ[®]）があり、また、病

③AD 薬物治療の将来

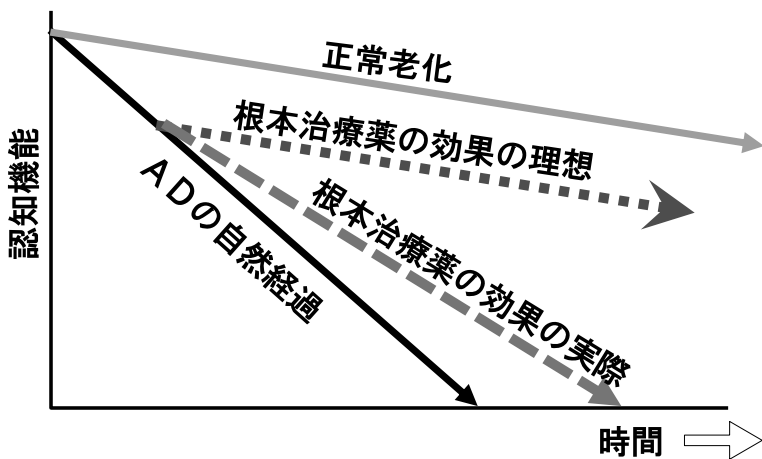


態を改善するDMARDsがある。

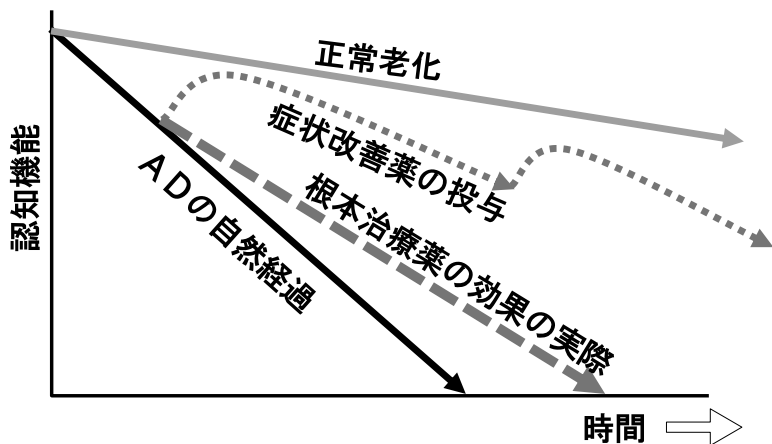
現在、わが国において抗認知症薬の中で、狭い意味で disease modification の範疇に入る薬剤はない。抗TNFレセプター製剤に相当するものとして、受動的、能動的アミロイドワクチンが将来有望であり、DMARDsに相当するものとして、 β 、 γ セクレターゼ阻害剤が将来期待される。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に関しては、病態にもある程度作用し、症状を緩和し、進行を遅延するという位置づけ、つまり、リウマチ治療でのNSAIDsに相当するものとして将来も使い続けられるものと考えられる。実際、世界で開発中の全ての病態改善薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤併用が基本となっており、ワクチンや β 、 γ セクレターゼ阻害剤が上市した後も併用が基本となると考えられる(図③)。

現在、アミロイドなど病態に作用する根本治療薬が開発されているが、実際のところ、その

④ 根本治療薬の効果の限界



⑤ 症状改善薬の併用の意義



理想とする薬効を得られるかは定かではない。恐らく、それらの根本治療薬の効果には限界があると思われる(図④)。したがって将来、根本治療薬が開発されても、症状改善薬を併用することが不可欠になると想像される(図⑤)。

おわりに

アミロイドに作用する新規の抗認知症薬の開発は未だ途上であり、実際にいつ臨床で使用可能になるかは現在のところは定かでない。近未来に使用可能になることが期待されるが、それらの薬剤が登場した後も、ドネペジルを代表とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は長く利用され続けられるものと考えられる。

(香川大学医学部 精神神経医学講座 教授)

文献

- (1) Announcement by Neurochem and Eilan, The 8th International Montreal/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 14-17 2004,

Montreal, Canada

(2) <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=78193&p=irol-newsArticle&ID=1272545&highlight=>

(3) Holmes, C., et al.: Long-term effects of Aβ₂ immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372, 216-223(2008)

