

3 認知症の新薬開発の最前線

池内 健

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

Frontline of Drug Development for Dementia

Takeshi IKEUCHI

Center for Bioresource - based Researches, Brain Research Institute,
Niigata University

要 旨

認知症患者の増加が大きな社会問題となる中、認知症に対する新薬開発の期待は大きい。認知症の中で最も頻度の高いアルツハイマー病は、アミロイド β とリン酸化タウを中心とした病態機序の解明が進み、新たな治療法が開発されてきた。特に抗アミロイド抗体を用いた免疫療法には大きな期待が寄せられ、モノクローナル抗体 bapineuzumab と solanezumab を用いた治験がグローバルに展開された。その治験の結果が2014年明らかにされたが、残念ながらエンドポイントにおいて臨床的有効性を示すことができなかった。アルツハイマー病の脳内病変は、臨床症状が出現する10年以上前から始まっていることから、抗体療法を用いた臨床治験が失敗した理由として、治療開始時期が遅かった可能性が指摘されている。その点をふまえ、アルツハイマー病の認知障害が出現する前の段階（プレクリニカル・ステージ）で介入を行う治験が欧米で進んでいる。このような症状が出現する前の段階の予防介入は先制医療と呼ばれ、新たな可能性を有した治療法として注目を集めている。

キーワード：アルツハイマー病、根本治療薬、発症前治療、プレクリニカル、先制医療

はじめに

65歳以上の高齢者の約15%は認知症を発症しており、さらに認知症を発症する前段階といわれる軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）の方も約400万人控えているという集計が厚生労働省の研究班（朝田隆教授班長）から発表された。この発表をうけ、「認知症高齢者456万人、新推計で160万人増」という見出しが全国紙の一面を賑わせた。アルツハイマー病を始めとする認知症の患者数は、まさしく予想を超えるスピードで増加しているといえる。医療、介護、福祉の現場では、マンパワーを総動員して認知症患者に対応する努力を日夜しているが、今後の後期高齢者の増加、あるいは独居世帯や老々介護の増加を考えると、解決の糸口がみえていたとはいえない。

い。行政の面では、厚生労働省が認知症5ヵ年計画としてオレンジプランを施策として制定し、理念と大枠のロードマップは示されているものの、どれだけ有効性を発揮できるかについては未だ見通しがついていない。このような背景のもと、認知症に対する新薬開発の期待は大きいものがある。本稿では、最近発表されたアルツハイマー病に対する新薬の治験の結果を概説し、今後の認知症治療薬開発の方向性を議論したい。

抗認知症剤の現状と課題

2011年、ドネペジル（アリセプト）に加えて、ガランタミン（レミニール）、リバスチグミン（リバスタッチ、イクセロン）、メマンチン（メマリー）の3剤が新たな抗認知症剤として本邦で認

可された。これにより、認知症の薬物治療に新たな展開がみられている。内服薬に加えて貼付剤(リバスチグミン)を選択できるようになり、薬効の面でも NMDA 受容体の障害の機序を持つ薬剤(メマンチン)を併用することが可能になるなど、多様な薬物療法の中から選択が行えるようになった。この点は大変喜ばしい進歩といえるが、現在の抗認知症剤にはいくつかの課題が残されている。例えば、現在の抗認知症剤は、あくまで症状改善を目指した症候改善剤であり、一時的には認知症の症状を改善することがあっても、長期的にはその効果は減弱する。つまり、現在の抗認知症剤を内服し続けたとしても、脳内で生じているアルツハイマー病の病理変化は時が経ると確実に進行する。従って現在の抗認知症剤は、病初期には症状を改善することはできても、長期的には認知症は進行し、最終的に脳機能の喪失に至るという自然歴を変えることは期待できない。

アルツハイマー病の病態

ここでアルツハイマー病の病態が現在どのように理解されているかについて紹介する(図1)。アルツハイマー病患者の脳内で最初に出現する病理変化は、アミロイド β の沈着である。このアミロイド β の出現に関係する要因としては、アポリポタンパク E (APOE) を代表とする遺伝的因子、糖尿病などの生活習慣病、そして加齢などが知られている¹⁾²⁾。アミロイド β の出現に引き続き生じる変化は、異常リン酸化されたタウタンパクが神経細胞内で蓄積することで生じる神経原線維変化である。このタウタンパクの蓄積に引き続き神経細胞の脱落が生じ、ある一定以上の神経細胞の脱落が生じると認知症が発症すると考えられている。この病態機序は、「アミロイド仮説」と呼ばれており、2002年に Hardy と Selkoe というアルツハイマー病の遺伝子研究と生化学研究のそれぞれの第一人者が合同で提唱した概念であり、現在でもこの仮説は多くの研究者に支持されている³⁾。

アルツハイマー病の根本治療薬の臨床治験

上記のアミロイド仮説に基づき、アルツハイマー病の病態の上流に位置するアミロイド β を消失させることによりアルツハイマー病が治療可能なのではないかという期待が広まった。アミロイド β が蓄積するモデルマウスにアミロイド β を注射すると、脳内アミロイドがクリアランスされるという結果がエラン社の Shenck らにより 1999 年に報告された⁴⁾。後にワクチン療法といわれるこの治療法は、神経変性疾患を免疫的な機序を介して治療するという新しいパラダイムをもたらした。この動物実験の結果をうけ、アルツハイマー病患者を対象としたアミロイド β 注射によるワクチン療法の治験(AN-1792)が実施された。このワクチン療法では、被験者の約 6% に脳炎の副作用が生じたため治験は途中で中止された⁵⁾。またこの治験をうけた剖検例の検討においても、長期的な臨床的有効性について示すことはできなかった⁶⁾。

ワクチン療法で見られた過剰な免疫反応による副作用を回避するために、抗アミロイド β モノクローナル抗体を用い受動免疫を利用した治療が次に検討された。代表的な抗アミロイド β モノクローナル抗体としては、Pfeizer 社の bapineuzumab と Eli Lilly 社の solanezumab がある。これらの抗体を用いたグローバルな臨床治験が、実薬・プラセボ群、それぞれ 1,000 例以上という多数例を対象に展開された。その結果が 2012 年に発表されたが、いずれの治療法もエンドポイントで臨床的な有効性を示すことができず、期待された臨床治験は失望とともに失敗に終わった。さらには表 1 に示すように、抗体療法以外のアルツハイマー病の根本療法の臨床治験はいずれも有効性を示すことに失敗している。

アルツハイマー病は発症前から病気が進行している

アミロイド β を標的としたアルツハイマー病に対する臨床治験が失敗に終わった理由として、治

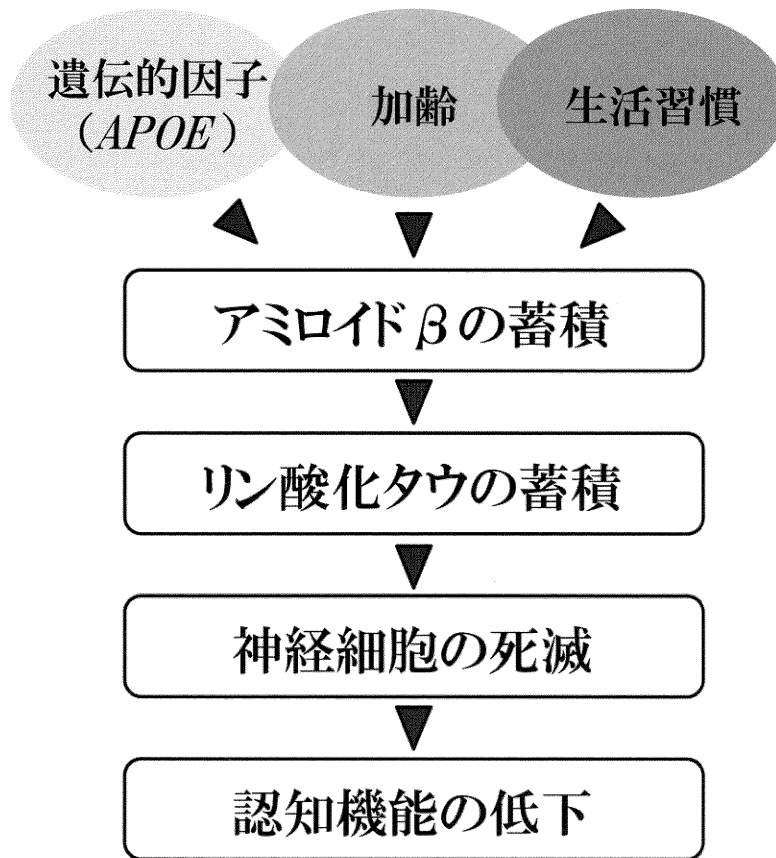


図1 アルツハイマー病の病態機序：アミロイドカスケード仮説

表1 アルツハイマー病に対する治験の結果

薬剤名	作用機序	結果
segamacestat	γセクレターゼ阻害剤	フェーズIIIで認知機能悪化, 皮膚癌の副作用
Flurizan	γセクレターゼ修飾剤	フェーズIIIで有効性なし. 脳移行性に問題
Alznhemed	アミロイド凝集阻害剤	フェーズIIIで有効性なし
AN1792	アミロイドワクチン	フェーズIIで脳炎の副作用のため中止
bapineuzumab	抗アミロイド抗体	フェーズIIIで有効性なし
solanezumab	抗アミロイド抗体	フェーズIIIで有効性なし

療介入のタイミングが遅すぎたのではないかと
いう懸念がある。最近のアミロイド・イメージング
画像解析の結果から、認知症の症状が出現する少
なくとも10年以上前から、アミロイド β が脳内
に蓄積し始めることが想定されている(図2)⁷⁾。
つまり、認知症の症状が出現した時点で、アミロ
イド β を脳内から消失させても、その下流の病態
にある異常タウリン酸化や神経細胞障害には影響
を及ぼさなかった可能性が指摘されている。この
観点からは、アルツハイマー病は認知機能障害を
伴わず脳内アミロイド β 蓄積が見られる時期(プ
レクリニカル・ステージ)を経て、認知症を発症
するスパンの長い慢性疾患として理解すべきなの
かもしれない。

アルツハイマー病の先制医療： プレクリニカル治療

アミロイド β を標的とする治療の有効性を引き
出すためには、症状が出現する前の段階、つまり
プレクリニカル・ステージで治療介入する必要性
が認識され始めている。欧米ではすでに現在4つ
のプレクリニカル・ステージの臨床治験の準備が
進んでいる(表2)。DIAN (dominantly inherited
Alzheimer's network) 研究とAPI (Alzheimer's
Prevention Initiative) 研究の2つの治験は、家族
性アルツハイマー病の家系員の中で、未発症の家
系員を対象としている。一方、A4 (Anti Amyloid
in Asymptomatic Alzheimer's Disease) 研究と
Zinfandel 研究は孤発性アルツハイマー病を発症
しうる可能性がある認知機能正常の高齢者を対象
にしている。いずれの臨床治験も、アメリカ食品
衛生局 (FDA) の認可を受けており、DIAN, API,

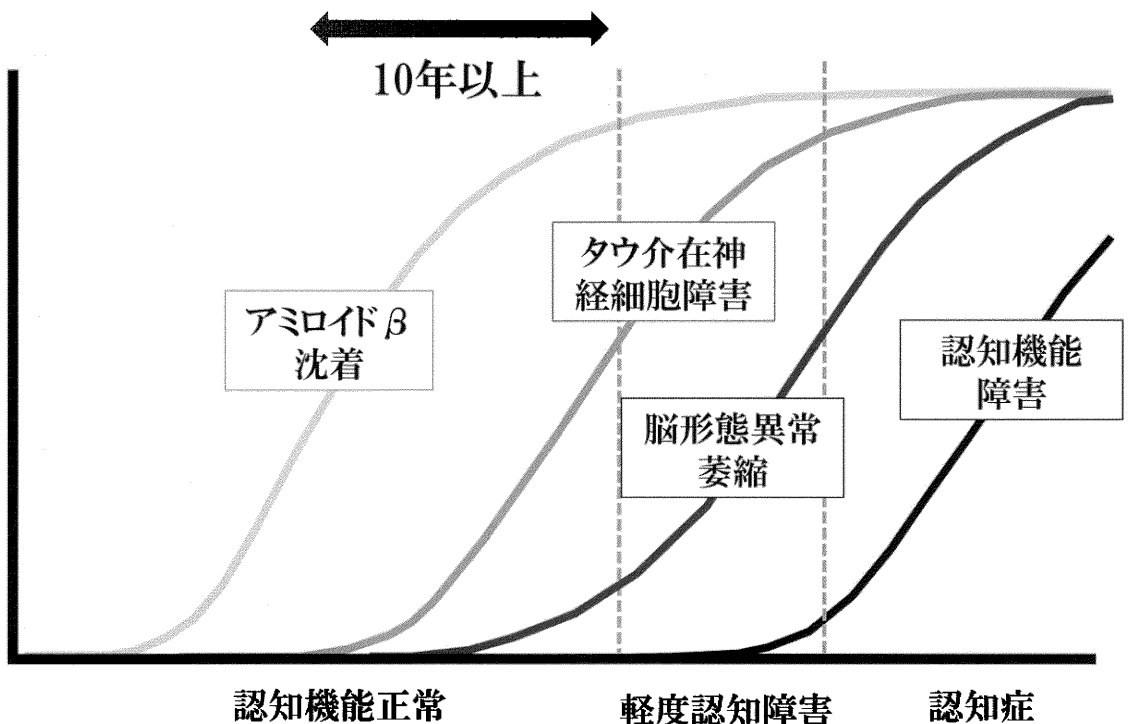


図2 アルツハイマー病の脳内病変の時間的進展と認知障害出現時期

表2 プリクリニカル・ステージにおけるアルツハイマー病・治験

対象者		薬剤
DIAN	家族性アルツハイマー病	ソラナズマブ (Lilly) ガンテネラブ (Roche/中外)
API	家族性アルツハイマー病	クレネズマブ (Genetech)
A4 study	孤発性アルツハイマー病	ソラナズマブ (Lilly)
TOMMORROW	孤発性アルツハイマー病	ピオグリタゾン (Takeda)

A4 研究は、国からの多額の研究費（National Institute on Aging）の支援を受けている。

プレクリニカル・ステージに行われる治験の中で DIAN 研究について紹介する。これは Washington 大学の John Morris 博士、Randell Bateman 博士らが主導する臨床治験で、遺伝子変異が同定されている優性遺伝性家族性アルツハイマー病の家系員を対象としている⁸⁾。この遺伝子変異の保因者は、40 歳～50 歳という若年でアルツハイマー病を発症する。DIAN 研究では、変異が同定されている家系の中で、未発症の家系員を対象に治療介入を行い、発症予防あるいは発症遅延の可能性を探究する臨床治験である。今年からすでにエントリーが始まっているが、最初の2年で3種類の治療薬を検討し、その結果を見極めた上で第Ⅲ層試験に移行する戦略をとっている。

おわりに

変異遺伝子を引き継いだ家族性アルツハイマー病の家系員は、親の発症年齢に達するとほぼ 100 %アルツハイマー病を発症する。将来アルツハイマー病の発症のリスクをもつ家系員に予防介入を行うことは今までは不可能であったが、

DIAN 研究や API 研究は、この予防介入の有効性を実証できる可能性を有している。著者は家族性アルツハイマー病の家系を数家系フォローしているが、発症した患者さんの子供たちの将来の発症リスクに歯がゆい思いをいつも抱いている。日本でもアルツハイマー病のプレクリニカル・ステージにおける予防介入を実現できるように仕組み作りに微力ながら尽力したいと考えている。

文 献

- 1) 池内 健：認知症の疫学・遺伝学。総合臨牀 60: 1809-1814, 2011.
- 2) 徳武孝允, 池内 健：インスリンシグナルとアルツハイマー病。月刊糖尿病 4: 21-25, 2012.
- 3) Hardy J and Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 297: 353-356, 2002.
- 4) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D and Seubert P:

- Immunization with amyloid - beta attenuates Alzheimer - disease - like pathology in the PDA PP mouse. *Nature* 400: 173 - 177, 1999.
- 5) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H and Weller RO: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid - beta peptide: a case report. *Nat Med* 9: 448 - 452, 2003.
- 6) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E and Nicoll JA: Long - term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow - up of a randomised, placebo - controlled phase I trial. *Lancet* 372: 216 - 223, 2008.
- 7) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC and Trojanowski JQ: Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 12: 207 - 216, 2013.
- 8) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC; Dominantly Inherited Alzheimer Network: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367: 795 - 804, 2012.

4 超高齢社会における地域医療のあり方

吉嶺 文俊

新潟大学大学院医歯学総合研究科総合地域医療学講座

Community - based Medicine in a Super Aging Society

Fumitoshi YOSHIMINE

*Department of Community Medicine, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

超高齢社会における地域医療において認知症は大きな課題のひとつである。健康ファイルや連携ノートなど紙媒体による情報共有や、ナイトスクールによる住民との対話などを通して、地域医療の再構築につなげていきたい。

キーワード：地域医療, 超高齢社会, ナイトスクール, 健康ファイル, 連携ノート

Reprint requests to: Fumitoshi YOSHIMINE
Department of Community Medicine
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科総合地域医療学講座
吉嶺 文俊