特集　認知症研究の最近の進歩　3 学会それぞれの立場から認知症を極める

アルツハイマー病の分子病態と根本治療

岩坪　威

過去四半世紀の間に急速に進捗したアルツハイマー病（AD）の分子病態研究により，現在，病態メカニズムに則した“disease-modifying therapy”の開発が進みつつある．本稿では AD 基礎研究から臨床開発への橋渡しの現状と問題点について概説する．

<索引用語：アルツハイマー病，Aβ，根本治療法，ADNI>

1.　AD の分子病理学と Aβ

AD は病理学的に，大脳を中心とする広汎な神経細胞脱落とともに，老人斑（senile plaque），神経原線維変化（neurofibrillary change）の 2 種類の蓄積物の出現を特徴とする．このうち老人斑は最も初期から出現し，疾患特異性の上でも AD により関係の深い病変であることから，AD の病因との関連が注目されてきた．Glenner らは，脳アミロイドから分子量約 4 キロダルトンの新規蛋白を同定し，β アミロイド蛋白（amyloid β peptide；Aβ）と名付けた[2]．ついで Aβ の前駆体としてクローニングされた APP は，695-770 アミノ酸からなる 1 回膜貫通型蛋白であり，Aβ はその細胞外から膜内にかけての一部分として切り出されることが明らかになった（図 1）．N 末端の切り出しには β セクレターゼ（BACE1），膜内における C 末端の切り出しには γ セクレターゼの，2 種類のプロテアーゼが作用する．

脳アミロイドから回収される Aβ の C 末端は第 42 番目の Ala まで伸びた Aβ 42 が多いのに対して，正常細胞が分泌する Aβ は第 40 番目の Val で終わる Aβ 40 が 90 % を占める．Aβ 42 は極めて凝集しやすいことが *in vitro* の実験で示され，AD の病理過程でも先行して生じることが明らかにされた[4]．これらの Aβ の一次構造の微細な差異に基づく凝集・蓄積の変化は，次に述べる家族性 AD（FAD）の分子遺伝学と呼応し，Aβ の AD 病因分子としての位置づけを確立した．

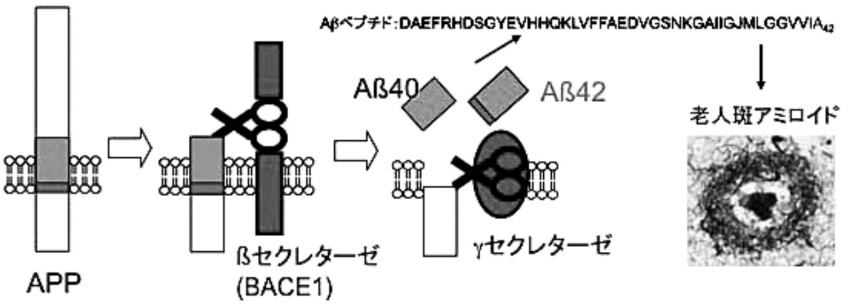

図 1　APP 代謝と Aβ の形成過程

著者所属：東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

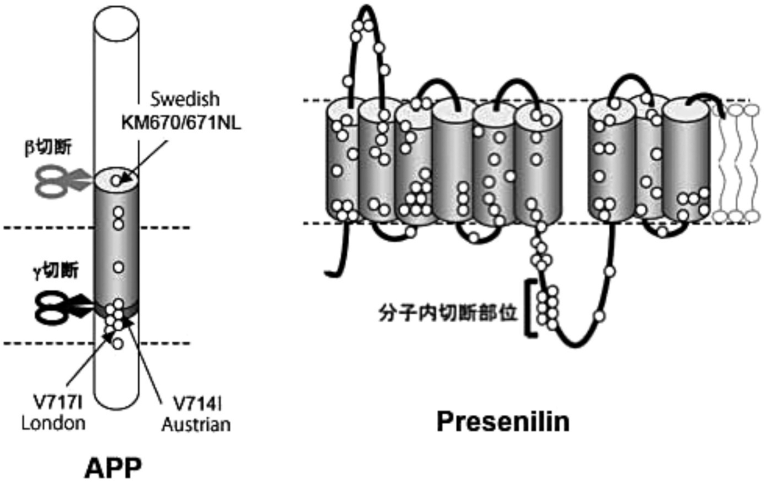

図 2　家族性アルツハイマー病の病因遺伝子
APP（左）とプレセニリン（右）の構造と，家族性 AD に連鎖する主な変異アミノ酸の位置を○で示す．

AD の一部は常染色体性優性遺伝形式をとる FAD として発症する．FAD の病因遺伝子として Aβ の前駆体である βAPP が最初に同定された．Aβ の N 末端近傍の Sweden 型変異は，β セクレターゼによる切断効率を劇的に増加させ，Aβ の産生総量を顕著に増加させるのに対し，最も頻度の高い London 型変異（V717I）から，最近発見された Austria 型変異（V714I）に至る複数の変異は，いずれも Aβ 42 の産生比率を特異的に増加させる[7]（図 2）．しかし βAPP 変異は FAD のごく一部を占めるに過ぎず，14 番染色体上に同定された presenilin 1（PS1）が，FAD の半数以上を占めることが示された（図 2）．

PS 遺伝子には，14 番染色体に存在する PS1 と，1 番染色体に存在する PS2 が存在し，両者は相同な四百数十アミノ酸からなる 9 回膜貫通型蛋白 PS1，PS2 をコードする（図 2）．PS1 遺伝子には，現在までに 100 種を越える変異が報告されている．培養細胞やトランスジェニック動物を用いた検討から，PS 変異も APP 変異と同様に，凝集・蓄積しやすい Aβ 42 の産生亢進を招来することが明らかになった[9]．これらの事実が，Aβ の蓄積過程を AD の病因と考え，神経細胞の変化はその下流で生じる現象と想定する「アミロイド仮説」の最も強い根拠となっている．このように Aβ の過剰産生ないし凝集が AD の病因となることは，家族例の遺伝学から確実と考えられ，孤発例においても Aβ 蓄積に至る過程が病因にリンクすることは間違いないと考えられる．しかし Aβ 仮説の実証は，次項で述べる抗 Aβ 療法により AD の進行ないし発症抑制の確認をまたねばならない．

Wolfe らは PS の第 6，7 膜貫通部位にそれぞれ 1 個ずつのアスパラギン酸（Asp）残基があり，これらを変異させると γ セクレターゼ活性が消失することから，PS が γ セクレターゼの本体であると想定した．この仮説は，γ セクレターゼ阻害薬のうち，活性中心に直接結合すると考えられる「基質遷移状態模倣型」プロテアーゼ阻害薬が PS1 及び PS2 の N，C 末端断片と結合することが示され，実証されるに至った[6]（図 3）．γ セクレターゼは PS を活性中心サブユニットとし，ニカストリン，APH-1，PEN-2 を必須の結合蛋白質とする 4 種の膜蛋白質複合体からなる[8]．また PS1 の正常機能の一つは，発生・分化に必須の役割を果たす Notch 受容体を切断し，活性化す

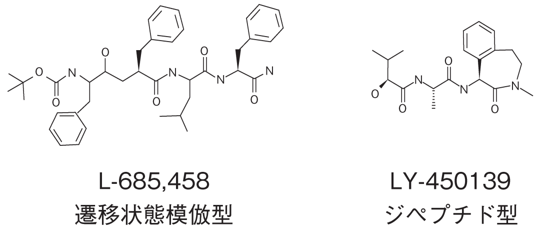

図 3　代表的な γ セクレターゼ阻害薬の構造

ることにあることが示された．

2．AD disease-modifying therapy 開発の現状

以上のごとく，アミロイド形成過程を AD の最上流の原因と考えるアミロイド仮説に基づき，Aβ を減少させる様々な治療法が開発されている．

まず Aβ の産生を阻害するセクレターゼ阻害薬の中で，γ セクレターゼ阻害薬の開発が先行した．γ セクレターゼ活性を非選択的に抑制すると，上記のごとく Notch 活性化阻害により消化管粘膜，免疫系などに副作用を生じるため，Notch sparing 阻害薬の臨床開発が進められている．ブリストルマイヤーズ社の BMS-708163 などがこれに相当する．また，一部の非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）が Aβ42 切断選択的な阻害作用を有することの発見を契機に，γ セクレターゼの総活性は保持しつつ，Aβ42 切断を選択的に阻害する γ セクレターゼ修飾薬（modulator）の開発も進められている．2010 年 8 月，リリー社の Semagacestat（LY-450139）（図 3）の第Ⅲ相試験が中止され，投薬群で偽薬群よりも認知機能低下が有意に顕著であったと報じられた．この原因はいまだ不明であるが，本薬は Notch sparing effect が弱いため中枢神経系における Notch 抑制によるシナプス機能障害が症候的増悪をもたらした可能性，APP その他の基質の C 末端断片の蓄積，off target な毒性効果などが議論されている．今後の開発は Notch sparing 阻害薬や修飾薬にシフトする可能性が高い．

β セクレターゼ（BACE1）阻害は，Notch 阻害のような重篤な副作用が予想されず，Aβ 産生の律速段階を阻害することからより効果的と期待されてきたが，BACE1 の活性ポケット構造が浅く広いことから，阻害薬のスクリーニングは遅れていた．しかし最近になり BACE1 阻害薬の報告が相次ぎ，構造情報に基づいて設計され強い阻害能を示すもの（LY-2811376），ペプチド誘導体の経口投与可能な低分子化合物（CTS-21166），脳移行性の高いもの（TAK-070）[1] などが公表されている．

産生後の Aβ のクリアランスを増強する Aβ 免疫療法（immunotherapy）も臨床開発が進んでいる．当初 Schenk らにより創案された Aβ ペプチドを皮下接種する能動免疫法がヒト臨床治験に入ったが，一部の被験者が自己免疫性脳炎を生じたために中断された．免疫療法の作用機序としては，血液中に生じた抗 Aβ 抗体が脳 Aβ 蓄積の抑制を生じるものと考えられ，現在抗 Aβ 抗体の投与による受動免疫療法のグローバル臨床治験（bapineuzmab，solanezumab，ponezumab など）が進行中である．抗体の作用メカニズムについては諸説があるが，抗体が脳実質に進入して Aβ の除去・凝集抑制に働くとの仮説が有力であり，抗体が末梢血液中で脳からの Aβ 引き抜きを促進するとの「シンク仮説」に対しては，最近否定的な結果が報告されている[10]．

抗 Aβ 療法の治験はいまだ成功に至っていないが，前述のようにアミロイド仮説とは「Aβ が AD の病因となる」という因果関係を，主として遺伝学的知見に基づいて論じるものであり，現行の，発症後の AD を対象とする治験の未成功から「アミロイド仮説が揺らいでいる」と評する向きもあるが，これは議論のはき違えと申せよう．

3．画像・バイオマーカーを用いた超早期診断と薬効評価

Disease-modifying therapy（DMT）の開発を進める上で，AD の病理学的変化，とくにアミロイド蓄積は，臨床的な認知症症状の発症，さらには先行する健忘型軽度認知障害（amnestic

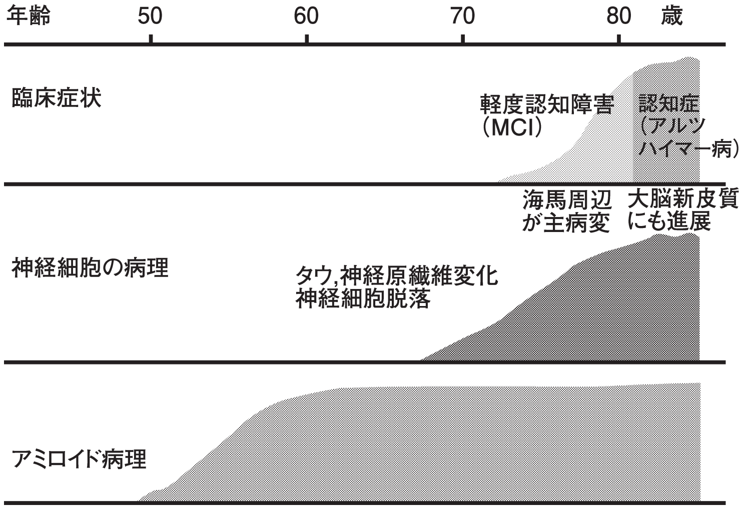

図4　アルツハイマー病における病理学的変化の先行（井原康夫教授の原図）

MCI）の時期よりも先行して生じることは重要である（図4）．この事実を踏まえると，将来のDMTは，現在臨床治験の対象となっている早期ADから，MCI，さらに将来的には，それに先行するAD病理陽性無症候期を対象にするのが最も有効となる可能性がある．しかし早期ほど評価基準となる認知機能異常は軽微であり，変化も緩徐であること，また認知機能検査にはバラツキが不可避であることから，認知機能低下を予測する画像・生化学バイオマーカーを制定し，DMTにおける薬効評価の指標として用いることが計画されている．現在米国AD Neuroimaging Initiative（ADNI）や，本邦のJ-ADNIなどの縦断的観察研究により，MCIからADに向かうnatural courseを詳細に解明し，AD発症を予測する画像・バイオマーカーの開発が進められている（図5）[3]．最近，米国ADNIの結果から，健常高齢者でも海馬萎縮は進行すること，そして髄液Aβ（1-42）が192 pg/mL以下の低値を示す群（脳内アミロイド蓄積の存在が示唆される）では，高値（正常）群に比して，海馬萎縮の速度が60％以上速い（年間萎縮率3.6±3.2％ vs. 2.2±4.3％）ことが示された．このデータから試算すると，仮に年間25％の萎縮軽減効果をもつ治療法が開発されれば，治療群・偽薬群それぞれ316例を1年間追跡することにより，この効果を，統計学的有意差をもって検出できるという．

従来除外診断を基本に定められていたNINCDS-ADRDAによるADの臨床診断基準が，画像・バイオマーカーなどが利用可能な場合には，ADあるいはその早期段階（MCI due to AD, preclinical AD）の診断に積極的に利用することを推奨する形で改訂されようとしている[5]．これらの客観指標の中でも，アミロイドPETイメージング，脳脊髄液Aβ（1-42）の測定は，脳アミロイド蓄積の早期診断マーカーとして重要な位置を占めることとなろう．しかしアミロイド陽性者の全てが，生涯のうちにADを発症するとは考えにくく，アミロイド，apoEε4などの危険因子の働きに影響を与える未知の遺伝・環境因子の存在が想定される．アミロイド陽性の無症候者の中からMCI，ADを発症するリスク因子の高い個人を同定し，それらに対し二次予防に相当する超早期治療を施すことが将来的な目標となるだろう．

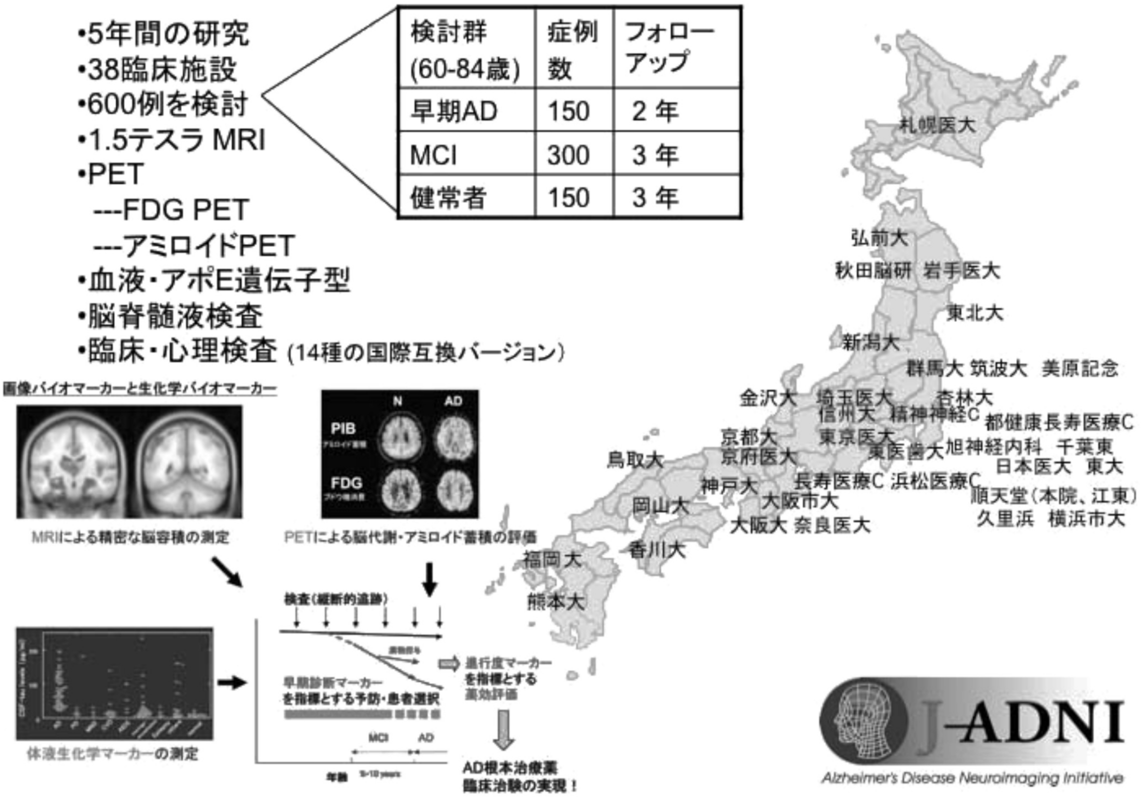

図 5 J-ADNI 研究の概要

文 献

1）Fukumoto, H., Takahashi, H., Tarui, N., et al.: A non-competitive BACE1 inhibitor TAK-070 ameliorates Aβ pathology and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci, 30; 11157-11166, 2011

2）Glenner, G.G., Wong, C.W.: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun, 120; 885-890, 1984

3）Iwatsubo, T.: Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative: present status and future. Alzheimers Dement, 6; 297-299, 2010

4）Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., et al.: Visualization of Aβ42 (43) and Aβ40 in senile plaques with end-specific Aβ-monoclonals: Evidence that an initially deposited species is Aβ42 (43). Neuron, 13; 45-53, 1994

5）Jack, C.R., Albert, M.S., Knopman, D.S., et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 7; 257-262, 2001 http://www.alz.org/research/diagnostic%5Fcriteria/

6）Li, Y.M., Xu, M., Lai, M.T., et al.: Photoactivated γ-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. Nature, 405; 689-694, 2000

7）Suzuki, N., Cheung, T.T., Cai, X.D., et al.: An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (βAPP717) mutants. Science, 264; 1336, 1994

8）Takasugi, N., Tomita, T., Hayashi, I., et al.: The role of presenilin cofactors in the γ-secretase complex. Nature, 422; 438-441, 2003

9）Tomita, T., Maruyama, K., Saido, T.C., et al.: The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. Proc Natl Acad Sci USA, 94 ; 2025-2030, 1997

10）Yamada, K., Yabuki, C., Seubert, P., et al.: Aβ immunotherapy : intracerebral sequestration of Aβ by an anti-Aβ monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Aβ. J Neurosci, 29 ; 11393-11398, 2009

Molecular Pathology and Disease-modifying Therapy of Alzheimer Disease

Takeshi Iwatsubo

Department of Neuropathology, School of Medicine, University of Tokyo

Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease are under development based on the outcomes of molecular pathological studies that have progressed over the last 25 years. The current status of basic research on Alzheimer's disease, its translation into clinical applications, and associated problems, will be discussed.

<Author's abstract>