

特集 認知症, これからの診断, 治療——新たな抗アルツハイマー病薬の開発をへて——

アルツハイマー病の治療：現状と展望

柳澤 勝彦

アルツハイマー病をめぐるのは、2011年春、新たな治療薬が承認され、臨床の現場では、これまでも増して質の高い治療の実践へと期待が高まっている。「症状改善薬」とまとめられるこれらの薬剤は海外ではすでに使用されており、それらの実績に基づく報告も数多くなされている。それらの情報にも注意を払いつつ、適切な処方となされることを願いたい。症状改善薬に対して、より根治的な効果を狙う「疾患修飾薬」の開発研究も欧米の大手製薬企業を中心に精力的に進められている。アミロイドβ蛋白質(Aβ)の産生、重合および毒性、さらにタウ蛋白質が関与する神経細胞傷害の分子過程を薬剤により修飾することで、アルツハイマー病の発生や進行を阻止することを企図した薬剤開発である。現在、経口投与可能な低分子化合物薬の開発や抗アミロイド抗体医薬などの検討がなされているが、残念ながら、これまでのところ臨床試験での有効性と安全性の確認に至った事例はない。ここ2年ほど、低分子化合物薬の開発に関しては、アミロイド・カスケード仮説に依拠した精緻な検討の上に進められたはずの臨床試験の不成功が相次いでいる。薬剤開発にあたっては、これらの失敗事例をも慎重に検証し、今後の展開をはかる必要があると考えられる。また、製薬企業とアカデミアは従前の垣根を越え、これまでとは異なる新たな協力関係を構築し、可能な限り情報や資源を共有しつつ開発を進めることも重要と考えられる。幸いにして、脳内でのアミロイドの蓄積を、脳脊髄液中のAβの測定やアミロイド・イメージングによって発症にはるかに先んじて捕捉することが可能になりつつある。近い将来、登場するであろう疾患修飾薬の使用を、これらの早期診断と連関させることで、発症を防止し、進行を鈍化させることが可能になると期待される。「アルツハイマー病は早期診断と早期治療が大切です」と胸をはって言える日が遠からんことを願う。

〈索引用語：アルツハイマー病, アミロイド, 疾患修飾薬〉

1. はじめに

高齢者人口の増加とあいまってアルツハイマー病(AD)患者数は増加の一途を辿っており、国内で150万人をすでに超え、発症に至っていないものの、脳内ではAD病変が進行している高齢者を加えれば、相当の数に上ると考えられる。2011年、AD治療薬として新たに3薬が承認され、臨床現場での処方の幅が広がることとなった。このことは大変喜ばしいことであるが、すでにこれらの薬剤が使用されている欧米の情報からは、新承認薬の臨床的有効性の限界がみとれる。したがって、今日においてもなおADはunmet

medical needが最大の疾患と認識されている²⁾。

1日も早い、予防法の確立と根治的な治療薬の誕生が待たれている。本稿は、第107回日本精神神経学会総会にて行われたシンポジウム「認知症、これからの診断、治療」において筆者が行った講演をもととしている。アルツハイマー病の基本病態をあらためて検証した上で、AD治療薬開発の現状と展望を論述したい。

2. アルツハイマー病基本病態の検証

ここ数年、アミロイドを標的とするAD疾患修飾薬(Disease-modifying drug)の臨床試験

における不成功が相次ぎ、アミロイドの形成と蓄積がAD発症病態の中心にあるとする考え方（アミロイド・カスケード仮説）に疑問の目が向けられている。果たして、これまでAD根治薬開発の理論的な拠り所とされているアミロイド・カスケード仮説は誤りなのだろうか。

1) アミロイド・カスケード仮説とは

ADは10年以上の長い緩徐進行性の経過で認知機能の障害や様々な周辺症状を示し、最終的には摂食困難による栄養障害や感染症などの合併症によって致命的経過をとる。これらの症状を臨床的に認める一方で、脳内では発症に先行すること、10年ないしは15年前に、老人斑を構成するアミロイド β 蛋白質(A β)やタウ蛋白質の脳内蓄積やシナプスの機能・形態異常や神経細胞脱落といった病理学的変化が生じている。アルツハイマー病の病態生理に関しては、アミロイドと呼ばれる重合したA β の沈着が客観的に捉えられる最も早期の脳内変化であること、またA β の前駆体蛋白質(amyloid precursor protein, APP)をコードするAPP遺伝子の変異が家族性ADの原因として認められることなどから、アミロイドの蓄積がAD発症の最上流にあって、全てのADの病理学的事象を誘導するとの考え方（アミロイド・カスケード仮説）が提示された⁹⁾。その後、AD脳にあって神経細胞を傷害するA β の責任重合形態はアミロイド（線維）ではなく、より小さなオリゴマーである可能性が広く議論され、アミロイド・カスケード仮説には若干の修正が求められているが、A β の重合体がAD発症の物質的基盤であるとする考えには変わりはない。

2) アミロイド・カスケード仮説が疑問視される理由

(1)アミロイドの蓄積量が認知機能障害や神経細胞脱落の程度と一致しないという事実

認知機能の障害が認められなかった高齢者の剖検脳に、AD患者脳に相当するアミロイドの蓄積がしばしば認められる。また、ADモデル動物で

ある家族性ADで検出された遺伝子変異を導入させたトランスジェニックマウスの脳においては、アミロイドが極めて高度に蓄積しているにもかかわらず、有意な神経細胞の脱落が認められないことが多い⁹⁾。これらの事実をもとに、アミロイド・カスケードを否定的に捉える研究者も少なくない。しかしながら、この不一致性については、アミロイド蓄積に起因する様々な病理過程の進行とその結果としての臨床症状の出現までに要する時間を考慮すれば、必ずしもアミロイド・カスケード仮説を否定する根拠にはなり得ないことが理解できる。

(2)抗アミロイド医薬の開発が成功に至っていないという事実

A β 産生酵素の特異的な阻害薬（インヒビター）が開発され、臨床試験での評価が続けられている。これらのうち γ セクレターゼ阻害薬に関しては、FlurizanやSemagacestatといった前臨床試験や早期臨床試験の結果から有望視された候補分子も臨床試験第3相では有効性が認められず、認知機能障害の増悪が認められる場合があり、これまでのところ開発は成功していない。この他、A β 分子に直接結合することによるA β 重合を阻害することを企図した低分子化合物(Alzhemed)の開発にも期待が寄せられていたが、やはり臨床試験第3相では有効性を認めることができなかった。これらの薬剤の有効性が認められなかった理由の詳細は不明であるが、アミロイドの蓄積に端を発するADの病理過程の進行には10数年を要することを考えれば、これまでの臨床試験での抗アミロイド医薬の投与開始は遅きに失していた可能性がある。少なくとも、これらの失敗事例で、アミロイド・カスケード仮説を否定することはできなく、また抗アミロイド医薬開発の旗を降ろす必要もないと考える。

3) アミロイド仮説を支持する新たな事実

(1)アミロイド・イメージングとfunctional MRIの併用で明らかになった事実

脳内のアミロイド蓄積の可視化がアミロイド・

イメージングにより可能となり、また微細な脳機能の画像化も functional MRI の発達により可能となり、アミロイドの病因性を支持する新たな事実が得られている。すなわち、アミロイドの蓄積には領域選択性があり、後部帯状回や楔前部などから始まることが示され、その一方で、これらの領域が担う記憶の形成と再生に必須な default network 機能が、アミロイドの蓄積に伴い認知症の発症前にすでに障害されていることが functional MRI で明らかにされた⁸⁾。興味深いことに、アミロイド・イメージングの陽性所見は脳脊髄液中の A β 42 の減少と同期することも報告されており¹⁰⁾、発症前のアミロイド蓄積の病的意義を議論する上での貴重な知見は集積している。

(2)高精度 MRI による非認知症高齢者脳の形態測定からわかった事実

アミロイド蓄積の病因性をより直接的に評価するためには、アミロイド蓄積部位の脳萎縮（大脳皮質厚の減少）を評価することが有効と考えられる。アミロイドイメージングにより陽性を示した非認知症高齢者を対象に高精度の MRI により、シナプスや神経細胞の脱落を反映すると考えられる大脳皮質厚の減少が定量的に検討されている。これまでのところ、アミロイドの蓄積に伴い functional MRI で機能障害が認められる後部帯状回から楔前部の大脳皮質厚は、アミロイドの蓄積に関連して、臨床症状の出現前にすでに減少していることが確認された¹¹⁾。このことは、アミロイドの病因性を示していると考えられる。

3. 抗アミロイド医薬開発の現状

以上、述べてきたように、アミロイド・カスケード仮説を明確に否定しうる事実はこれまでのところ存在しない。大手製薬企業では、アミロイド・カスケード仮説に依拠し、アミロイドあるいはその構成要素である A β を標的とした治療薬（本稿では抗アミロイド医薬と総称する）の開発を精力的に進めている。しかし残念ながら、本稿を執筆している平成 23 年の 11 月の段階では、安全性と有効性が確認された薬剤は誕生していない。

抗アミロイド医薬のうち、A β 産生に関わる蛋白分解酵素のうちの 1 つの γ セクレターゼを阻害する薬剤が、これまで最も多く臨床試験に展開している。これらのなかには、非臨床試験や早期の臨床試験で好成績をおさめ、私どもの期待を集めていた薬剤も複数あったが、一昨年来、後期臨床試験（第 3 相）では有効性が認められず、相次いで開発計画から脱落する事態となっている。また A β の重合阻害を企図した薬剤に関しても、臨床試験の最終段階での有効性が認められず、開発の中止に追い込まれている。

これらの抗アミロイド医薬の有効性がこれまでの臨床試験で認められなかった最大の理由は、上述したように、アミロイドの蓄積から相当の年数を経過した後に薬剤の投与がなされたことと考えられる。今日ではまだ非現実的な考えではあるが、仮に、臨床症状出現の 10 数年前の段階で、まさに脳内でアミロイドの蓄積が開始し始めた時期に、これらの薬剤が投与されていれば、あるいは、それらの有効性は認められていたかも知れない。ただし、すでに開発中止に追い込まれた A β 産生阻害薬のなかには、臨床症状の増悪を誘導した事例（Semagacestat）があり、この薬剤に関しては、その症状増悪の原因を慎重に検討する必要があると考えられる。アミロイドの構成要素である A β の産生自体を阻止しようとする戦略は大変わかりやすいものであるが、A β がその前駆体である APP から切り出される過程はあくまで生理的であり、APP ならびに A β 産生にともない APP から派生する代謝産物の生理機能は不明であり、また A β が APP の二段階の、しかも細胞膜内での切断という複雑な過程を経て切り出されることの生理的意味も不明である現時点においては、A β 産生を人工的に阻止するという手法の適否、潜在的な危険性には今後も注意、配慮が必要とと思われる。

4. アルツハイマー病治療薬開発の展望

AD の根本的な治療薬、即ち、脳内の病的過程の制御を企図する疾患修飾薬開発の可能性、好ま

しい標的について考察を加えたい。本稿において繰り返し強調しているように、ADにおいては、アミロイドの脳内蓄積に起因し、10数年の長い経過の後に初めて臨床症状が出現すると考えられる。病態生理学的には、この10数年の過程を、アミロイド依存性の過程とアミロイド非依存性の過程とに分けて考えるのがよしい⁴⁾。ADの発症を抑止し、進行を阻止する本質的な治療薬（発症を抑止するという点では予防薬としての性格をもつ）を開発するためには、長期にわたるAD病理過程のどの段階を標的とするのかをまず明確にする必要がある。

1) アミロイド依存性過程とアミロイド非依存性過程

アミロイド依存性過程では、脳内においてA β が重合と蓄積を始め、アミロイドとなって早期の老人斑が形成され、時間経過とともに、アミロイドによる神経細胞や神経突起への物理的障害、酸化障害、ミトコンドリア障害、慢性炎症などが多層的に加わると考えられる。抗アミロイド医薬は、この過程のしかも早期の段階に投与されて、最もそれらの効果が発揮されると期待される。

次に、アミロイド非依存性過程では、アミロイド（あるいはアミロイドよりも小さなA β 重合体であるオリゴマー）が神経細胞に作用し、神経細胞の代謝や機能が次第に破壊され、神経細胞死へと進行すると考えられる。すなわち、アミロイドの作用により神経細胞内の蛋白質であるタウ蛋白質やカスパーゼなどが、本来の生理的機能からは逸脱した働きをして、神経ネットワークや記憶関連のシグナル伝達の障害、カルシウムホメオスタシスの破綻などを招く可能性が考えられる。この段階に至った脳に対しては、抗アミロイド医薬の効果は期待できない。

2) 抗アミロイド医薬開発の展望

ADの発症機構の中核をアミロイド・カスケードに求め、またADを生理的に発現された蛋白質が何らかの原因により生体（臓器）内で重合し

蓄積することで引き起こされる疾患群と定義されるアミロイドーシスに属する一疾患と捉えるならば、A β の脳内での重合を安全、かつ、確実に阻止することが抗アミロイド医薬開発の第一の目標と考えられる。A β 重合阻害薬の開発はすでに多方面で試みられているが、脳内で新生が続くA β ならびにすでにアミロイド化した線維からも解離し遊出すると考えられるA β を十分に捕捉しうる量の低分子化合物を如何に脳内で送達するかが課題と考えられる。一方、A β 産生阻害薬に関しては、A β 産生を担う分解酵素のAPP以外の基質への作用を阻害することのないよう高い選択性を確保する必要がある。同時に、上述したようなAPP代謝産物の生理機能に関する基礎的検討もさらに展開し、A β 産生酵素阻害の安全性を多角的に評価する必要がある。

3) 抗アミロイド医薬以外の開発

ADの中核病変は老人斑と神経原線維変化、それに神経細胞脱落である。このうち、老人斑が形態学的に捉えられる最も早期の変化であることや、老人斑を構成するA β の前駆体であるAPPをコードする遺伝子の変異を有する家族性ADが存在することなどから、上述のようにA β やその重合体のアミロイドがAD発症において本質的に重要な役割を果たしていると考えられ、勢い、創薬もこれらを標的に進められてきた。しかしながら、根強いアミロイド・カスケードへの不信や、相次ぐ、抗アミロイド医薬開発の失敗から、創薬の標的をA β やアミロイドからタウ蛋白質へとシフトさせる傾向が現れている。タウ蛋白質は微小管の安定性を保つ上で重要な役割を果たしており、異常に重合して神経原線維変化となったタウ蛋白質には、その生理機能が失われ、神経細胞死を誘導するものと考えられている。加えて、最近の研究では、タウ蛋白質が記憶の形成に関わる神経ネットワークの機能を調整している可能性や⁶⁾、A β 重合体の神経細胞毒性を仲介している可能性が示されつつある⁵⁾。特に、A β 重合体の神経細胞毒性との関係を解析したADモデルマウスの

実験では、タウ蛋白質の発現を人工的に制限することで、これらのマウスの記憶障害の程度が緩和されるとの報告がなされており⁷⁾、タウ蛋白質の発現制御という治療戦略も議論されている。

5. おわりに

ADは原因論的には多様な症候群であり、10数年にわたる長い病理過程を経て、発症に至る。この長い時間軸を考慮せずに、ADの病態生理の全貌を捉えることは不可能であり、また治療薬開発の方途も議論し得ないといえる。高齢者人口の増加とも相まってAD患者数の増加は深刻な課題となっている。ここ数年の新薬開発の失敗の事実を謙虚に受けとめ、改めるべき戦略は見直し、あらたな挑戦をしかけたい。

文 献

- 1) Becker, J.A., Hedden, T., Carmasin, J., et al.: Amyloid- β associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol*, 69; 1032-1042, 2011
- 2) Citron, M.: Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov*, 9; 387-398, 2010
- 3) Hardy, J.A., Higgins, G.A.: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256; 184-185, 1992
- 4) Hyman, B.T.: Amyloid - dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 68; 1062-1064, 2011
- 5) Ittner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., et al.: Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 142; 387-397, 2010
- 6) Jo, J., Whitcomb, D.J., Olsen, K.M., et al.: A β (1-42) inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3 β . *Nat Neurosci*, 14; 545-547, 2011
- 7) Roberson, E.D., Scarce-Levie, K., Palop, J.J. et al.: Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, 316; 750-753, 2007
- 8) Sperling, R.A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., et al.: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 63; 178-188, 2009
- 9) Takeuchi, A., Irizarry, M.C., Duff, K., et al.: Age-related amyloid β deposition in transgenic mice overexpressing both Alzheimer mutant presenilin 1 and amyloid β precursor protein Swedish mutant is not associated with global neuronal loss. *Am J Pathol*, 157; 331-339, 2000
- 10) Weigand, S.D., Vemuri, P., Wiste, H.J., et al.: Transforming cerebrospinal fluid A β 42 measures into calculated Pittsburgh Compound B units of brain A β amyloid. *Alzheimers Dement*, 7; 133-141, 2011

Strategy and Perspectives for Development of Alzheimer Disease-modifying Drugs

Katsuhiko YANAGISAWA

*Center for Development of Advanced Medicine for Dementia (CAMD),
National Center for Geriatrics and Gerontology*

Although there has been a much progress in the clarification of the pathophysiology of Alzheimer disease (AD) over the last two decades, *bona fide* drugs that suppress the emergence and progression of the disease are not available yet. Fortunately, in addition to donepezil, two other cholinesterase inhibitors, namely galantamine and rivastigmine, and an NMDA receptor antagonist, memantine, have recently been approved for the treatment of AD patients at mild to moderately severe and moderately severe to severe stages of the disease, respectively, in Japan. These drugs potentially improve symptoms of AD; however, their disease-modifying effects are limited. Thus, AD is still the largest unmet medical need in neurology. To develop disease-modifying drugs for AD, the molecular mechanisms underlying AD must be clarified. On the basis of the findings that amyloid pathology proceeds 10 to 15 years prior to the emergence of clinical symptoms, disease-modifying drugs, particularly anti-amyloid drugs should be administered much earlier than that in the case of current clinical trials. Attention should also be paid to AD-associated pathologic proteins other than amyloid β -protein, e.g., tau, to control the progression of AD, because evidence is accumulating that tau is involved in the amyloid-dependent and-independent pathophysiology of AD.

<Author's abstract>

<Key words: Alzheimer disease, amyloid, disease-modifying drug>
