

アルツハイマー病の分子病態と根本的治療を目指した治療薬の開発

武田 雅俊

わが国では1999年にアルツハイマー病治療薬としてドネペジルが開発されて以来、ドネペジルが唯一の薬剤であった。ようやく2011年になり新たな3剤（ガラントミン、リバスチグミン、メマンチン）が認可されて、アルツハイマー病の薬物療法の選択肢が広がった。欧米諸国においては、ドネペジルは1996年、リバスチグミンは1997年、ガラントミンは2000年、メマンチンは2002年に認可されているので、わが国におけるアルツハイマー病治療薬の開発は欧米と比較して3~14年遅れたことになる。思い返すと、ドネペジルの開発以前のわが国では30種以上の脳代謝改善剤・脳循環改善剤が使用されていた。これらの薬剤はイデベノン、ピンボセチン、Caホバンテネイトなどが代表であったが、向知性薬（nootropics）との範疇に位置付けられて広く使用されていた時期があった。そして代表的なCaホバンテネイトが再評価をクリアできずに、これを標準薬として認可されていた多くの脳代謝改善剤・脳循環改善剤の使用が認められなくなったのであるが、わが国におけるアルツハイマー病治療薬の臨床開発は世界の開発状況と比較するとずいぶん遅れてしまった。アルツハイマー病治療薬の過去・現在・未来の全体像を示しながら、本稿では主にアルツハイマー病治療薬の未来の部分について概説する。

<索引用語：アルツハイマー病，根本治療薬，アミロイドカスケード仮説，早期介入>

はじめに

アルツハイマー病治療薬は大きく3つの段階に分けて考えることができる。第一段階は、脳代謝・脳循環改善剤の時代であり、概ね1999年までの時代に相当する。現在は1999年のドネペジルが承認された後の段階であるが、ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンといったアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とNMDA拮抗剤メマンチンが広く使用されている。そして、現在は多くの根本治療薬の開発の努力が続けられている(図1)。

I. 根本治療薬

上に述べたドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンはいずれもアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤であり、メマンチンはNMDA受容体拮抗作用を有する薬剤である。こ

れらの薬剤は、投与を続けていても患者の認知機能は自然経過とほぼ同様の速度で低下する。アルツハイマー病患者の認知機能低下の速度は患者により大きく異なることは言うまでもないが、平均的な認知機能低下としてADAS-cog得点が1年間で8点ほど悪化するとすれば、この自然経過と比較して治療薬剤に認知機能低下を抑制する作用があるかどうか問題とされる。上に挙げた4剤は、投与初期(12週間)には一時的に認知機能の改善が認められるものの、その後は服用を続けても患者の認知機能は低下し、約1年(48週)後には患者の認知機能レベルは当初のレベルを超えて低下し始める。したがってこのような薬剤は対症療法薬と言うべきであり、これらの薬剤には大きな限界がある。

図2に示した根本治療薬は、アルツハイマー病

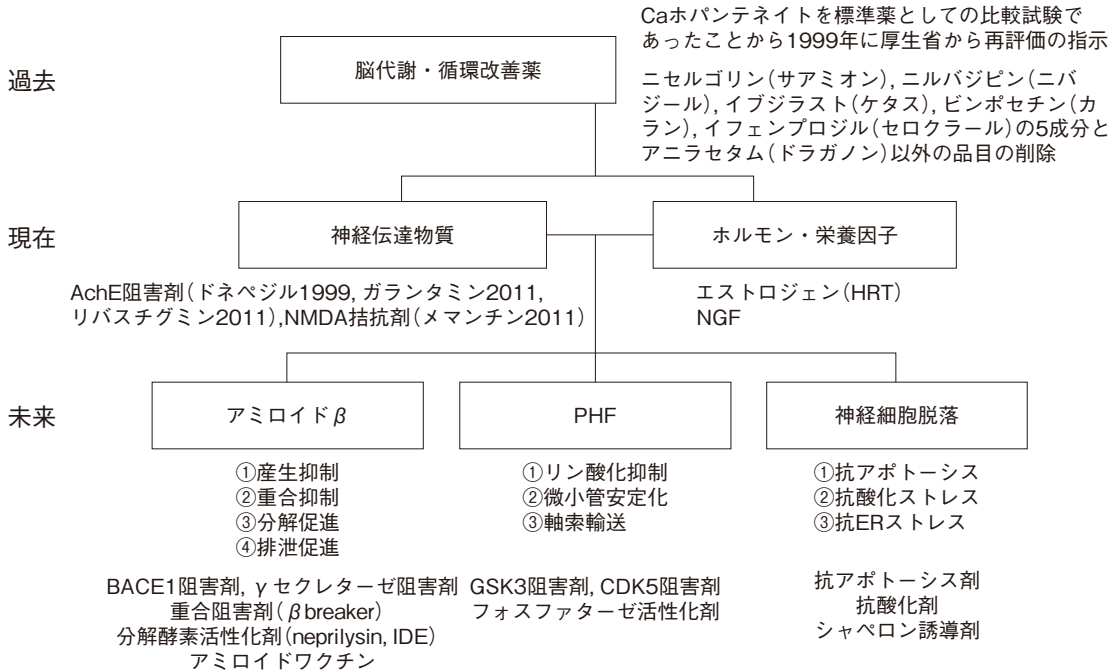


図1 アルツハイマー病治療薬の3段階

患者の認知機能低下の速度を低下させることが期待されている薬剤であり、早くからアルツハイマー病の病理過程そのものを修正しうる薬剤(disease-modifying drug)としてその開発が期待されていた。図1の未来レベルに示したようにβアミロイド、神経原線維変化(PHF)、神経細胞脱落過程を抑制する作用を有する薬剤を中心に根本治療薬の開発が試みられてきた。しかしながら、ここ20年間の努力にもかかわらず、残念ながら根本治療薬と言えるアルツハイマー病治療薬はまだまだ開発されていない。

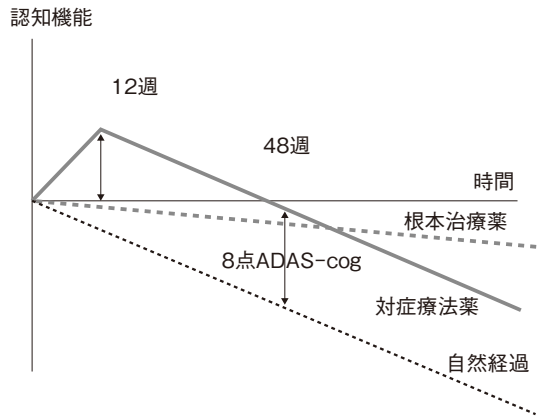


図2 対症療法薬と根本治療薬

II. アルツハイマー病治療薬開発の現状

これまで数多くのアルツハイマー病治療薬の開発が試みられてきた。便宜的にβアミロイド産生を抑制する薬剤、βアミロイド重合を抑制する薬剤、βアミロイド排泄を促進する薬剤、タウのリン酸化と重合を抑制する薬剤、コリン系薬剤、その他に区分して示されている⁵⁾。

アミロイド・カスケード仮説はアルツハイマー

病の基本的病理過程と考えられてきた。アルツハイマー病では、臨床症状が発現する10年以上前から脳内のアミロイド沈着が始まっていることが示されている。アミロイド前駆体蛋白(APP)からβセクレターゼとγセクレターゼの作用によりβアミロイド蛋白が切り出され、βアミロイド蛋白

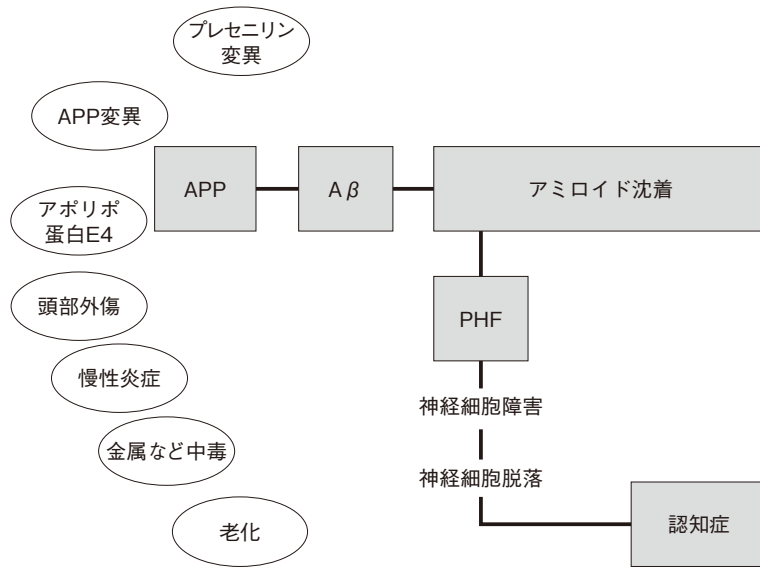


図3 アミロイド・カスケード仮説

がオリゴマーとなり、さらに集合してアミロイド線維となり老人斑の中心部および脳内血管壁に沈着する。それに引き続いてタウ蛋白が重合した神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) が細胞内に形成されるのである。そして、その結果として神経細胞障害と神経細胞脱落が起こり、認知症の臨床症状が出現すると考えられてきた (図3)。図4に示すように、これまで開発されてきた多くの薬剤が、 β アミロイドの産生、重合、分解、排泄過程に関与する薬剤であり、アルツハイマー病の根本治療薬の開発は、基本的にアミロイド・カスケード仮説ののっとり進められてきたことが推察される。

Ⅲ. 臨床試験で中止となった アルツハイマー病治療薬

表にこれまで臨床試験まで進んだものの、有意な結果を示すことができずに、開発が途中で中止されたアルツハイマー病に対する薬剤を示す。高脂血症治療薬であるアトルバスタチン、シンバスタチン、抗糖尿病薬であるロシグリタゾン、高脂血症や糖尿病がアルツハイマー病のリスクを高

めることから、これらの薬剤のアルツハイマー病への適応が検討されたが、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロシグリタゾンの臨床試験では、アルツハイマー病に対する有用性を示すことはできなかった。抗ヒスタミン剤としてロシアで使用されていたディメポンは、当初報告された臨床試験で有望な結果が得られたことから期待された薬剤であった。そして基礎研究により、ディメポンにはミトコンドリア膜に安定化作用があることが示され、ロシアでの臨床試験の結果を踏まえてPfizer社が導入を決めて大規模な臨床試験が行われたが、その結果はかんばしいものではなかった。その他イチョウ葉エキス (*Ginkgo biloba*) は、古くから抗老化作用や認知機能改善作用が言われてきたものであり、ヨーロッパのいくつかの国では自然食品としても市販されてきたものであるが、アルツハイマー病患者に対する臨床試験においては有意な結果を出すことができなかった。アミロイド重合阻害作用が注目されて期待されていたトラミプロセート、脊髄側索硬化症の治療薬として開発されたセロトニン1Aアゴニスト作用を有するキサリプロデンもアルツハイマー病に対す

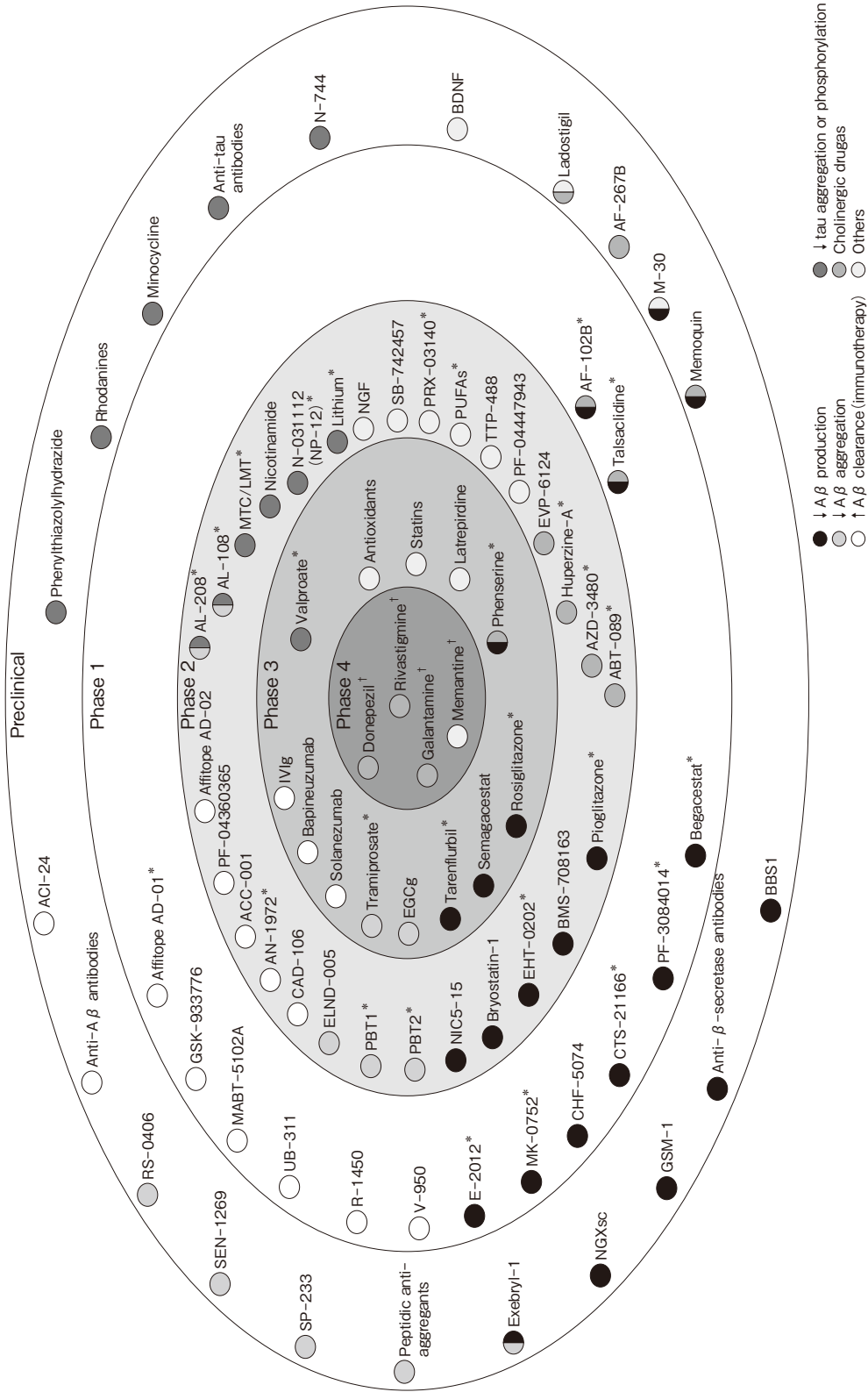


図4 アルツハイマー病治療薬の開発状況 (文献5より引用)

Aβ=amyloid β, BBS1=anti-β-site antibodies, BDNF=brain-derived neurotrophic factor, EGGg=epigallocatechin-3-gallate, IVIg=intravenous immunoglobulin, LMT=leuco-methylthionium, MTC=methylthionium chloride, NGF=nerve growth factor, NGXsc=NGX series compounds, PUFAs=polyunsaturated fatty acids, GSM=γ-secretase modulator, RCT=randomised controlled trial. *RCTs in Alzheimer's disease not ongoing. †Drugs approved for the treatment of Alzheimer's disease.

表 アルツハイマー病治療薬治験の連敗

アミロイドワクチン	AN1792 (Elan, 1992)
HMG CoA 還元酵素阻害剤	アトルバスタチン [atorvastatin (リピトール, アステラス, ファイザー)] シンバスタチン [simvastatin (リボバス, 万有)]
抗ヒスタミン製剤 (+ミトコンドリア膜安定化作用)	ディメボン [dimebon (Pfizer, 2010)]
抗酸化作用 (?)	イチョウ葉エキス (<i>Ginkgo biloba</i>)
NSAIDs, GSM (γセクレターゼ モジュレーター)	タレンフルビル (tarenfluril; Myriad, 2009)
ChE 阻害作用+Aβ 産生阻害作用	フェンセリン (phenserine)
抗糖尿病薬 (インシュリン抵抗性)	ロシグリタゾン (rosiglitazone : GSK)
Aβ 重合阻害作用	トラミプロセート [tramiprosate (Alzhemed, Neurochem, 2007)]
5-HT _{1A} アゴニスト (抗 ALS 薬剤)	キサリプロデン (xaliproden)

る有用性を示すことはできなかつた。

アミロイドカスケード仮説にのっとり多くのアルツハイマー病の根本治療薬の開発が進められてきたので、これらの状況について以下に述べる。

1. アミロイド免疫療法

脳内に沈着するアミロイドを除去することによりアルツハイマー病を治療できるとの考えは非常に説得力がある。実際に、動物実験ではアミロイドワクチン投与によりモデル動物脳内のアミロイドが減少し、記憶の改善が確認されている。このような考えに基づいて、βアミロイド42ペプチドの臨床治験 (AN-1792) が Elan 社により行われた。フェイズ1は安全に終了し、2000年9月にフェイズ2がスタートしたが、2002年3月までに19例 (5.2%) の対象患者に無菌性脳髄膜炎が発生して治験は中止となり、最初のアミロイドワクチンの臨床治験は失敗した。この無菌性脳髄膜炎は細胞性免疫が賦活化されたことによると考えられ、細胞性免疫の賦活化を防ぐ工夫、βアミロイドのエピトープの選択、適切なアジュバントの工夫、さらには能動性免疫ではなくて、モノクロナル抗体を投与する受動免疫による方法などいくつかの試みが現在も続けられている。最初のアミロイドワクチン治験を行った Elan 社はその後 Wyeth 社と合併し、さらに Wyeth 社は Pfizer 社と合併したために、現在は Pfizer 社により複数の免疫療法の開発が続けられている。βアミロイド

の N 端に対する抗体である Bapineuzumab は Pfizer 社により、βアミロイド中央部分をエピトープとするモノクロナル抗体である Solanezumab は Eli Lilly 社による臨床治験がわが国でも進められているが、これらの臨床治験の結果は残念ながらネガティブであった。

アミロイド免疫療法により脳内のアミロイドが除去されることは動物実験でもヒトでもほぼ確認されているが、アミロイド除去が、そのまま臨床症状の改善に役立つかどうかについては現時点では両方の異なる意見がある。免疫療法によりアミロイドアンギオパチーが修復されること、アミロイドプラークにより占拠され障害されていた神経突起の伸長が活性化されること、神経再生が刺激されることなどが期待される一方、アミロイド除去による脳内小出血、血管原性浮腫をいかにして防ぐかの工夫が要求されている。また、実際にヒトにおいては AN-1792 の投与を受けた後の経過観察から脳内アミロイドは除去されていたが、認知機能の改善はほとんど認められなかったとの報告もある³⁾。いずれにしろ、後述するようにアルツハイマー病の根本治療薬の開発には、動物実験とヒト臨床治験との間に大きな乖離があり、免疫療法の臨床治験の結果が待ち望まれている現状である。

2. アミロイド産生阻害剤

βアミロイド蛋白はアミロイド前駆体蛋白

(APP) から β セクレターゼと γ セクレターゼとにより切り出されることから、それぞれの阻害剤がアルツハイマー病の根本治療薬として開発が試みられてきた。 β セクレターゼ阻害剤はその酵素的特徴からなかなか有効な阻害作用を示す薬剤の候補が得られていなかったが、AZD-3839 (AstraZeneca), LY2886721 (Eli Lilly), E2609 (Eizai), HPP-854 (Trans Tech) などが検討されている。 β セクレターゼ (BACE) のノックアウト動物が大きなフェノタイプ異常を出さないことは BACE 阻害剤が薬剤として利用できることを示唆しており、その臨床開発に期待が寄せられている。

γ セクレターゼ阻害剤は、もっとも早くから注目されてきた薬剤であるが、大きく γ セクレターゼ阻害剤 (gamma-secretase inhibitor: GMI) と γ セクレターゼ調節剤 (gamma-secretase modulator: GSM) とに区別される。これは、 γ セクレターゼの作用により 42 アミノ酸残基の A β 42 と 40 残基の A β 40 とが切り出されるのであるが、A β 42の方がより重合しやすくより強い神経細胞毒性を有することが明らかになり、アルツハイマー病の根本治療薬として A β 42 の産生を抑制することが重要ではないかと考えられるようになったことによる。大まかに言うと GSI は γ セクレターゼ活性を阻害する薬剤であり、A β 42 も A β 40 の産生も抑制する。また、このために γ セクレターゼは Notch 蛋白など APP 以外にも多数の蛋白を基質として切断することが知られているが、これらの生理的に重要な蛋白の (特に Notch 分子の) 切断阻害作用による副作用を乗り越える必要性が考えられている。Avagacestat (BMS) や NIC5-15 (Humanetics) はフェイズ 2 の段階にある。Eli Lilly 社の semagacestat は大きな期待をもってフェイズ 3 にまですすめられたが、2010 年 8 月に中断となった。Semagacestat (LY450139) の臨床治験 IDENTITY 試験は 2008 年 3 月に 22 カ国 1,500 名の患者をリクルートして始められ、続いて IDENTITY-2 試験が 1,500 名の患者に対して始められたが、治験の終了以前の 2010 年 8 月の中

間解析の結果、semagacestat 使用患者群ではプラセボ群と比較しても有意に認知機能の低下が示される結果となり中断された。GSM は γ セクレターゼ阻害ではなく A β 42 と A β 40 との切り分けを調整する薬剤を言う。NSAIDs の中に A β 42 の産生を選択的に低下させるものがあることが知られ、そのような NSAIDs の中から COX2 阻害作用を有さない光学異性体である r-flurbiprofen が注目された。r-flurbiprofen (tarenflurbil) は Myriad 社によりフェイズ 3 治験まで進められ、1,800 名のアルツハイマー病患者に対して 18 ヶ月間投与のプラセボとの比較が行われたが、有意な差異を示すことができずに 2009 年に Myriad 社はその開発を断念することとなった。その他の GSM として E2212 (Eizai), EVP-0962 (En Vivo) がフェイズ 1 段階、CHF-5074 (Chiesi) がフェイズ 2 段階において検討されている。

IV. アルツハイマー病に対する 創薬のストラテジー

以上述べてきたようにこの 20 年間のアルツハイマー病根本治療薬の開発は失敗の連続であった。多くの薬剤がアミロイド・カスケード仮説を前提に開発されてきたことから、まずアミロイド・カスケード仮説は正しいのかという問題が提出された。 β アミロイドの切り出しプロセスについては、APP の ϵ カットにより産生された A β 48 あるいは A β 49 から 3 個ずつのアミノ酸残基が順次切り出されていき、最終的に A β 42 あるいは A β 40 が産生されるとの仮説が提出されており、このような A β 切り出し機構についてについての再検討が必要であろう²⁾。また、アミロイド線維として沈着したアミロイドよりもオリゴマー状態の β アミロイドによるシナプス障害作用や神経細胞毒性について検討が行われるようになった。この考えは、不溶性となって沈着した β アミロイドよりも可溶性の β アミロイド・オリゴマーにその病因としての役割を仮定するものであり、アミロイドの沈着が真の意味で認知機能低下の原因となっているかどうかについては、いまだ決着はつけれ

れていない。また、このような反省は、脳内に沈着したアミロイドを除去することにより、ヒトの認知機能の改善をもたらすのかという根本的な問題を提起している。例えば、アルツハイマー病が発症して認知機能低下が認められる段階に、脳内アミロイドを除去しても、認知機能は改善できないのではないか、このような介入により認知機能を改善するためには、もっと早期の介入が必要なのではないかとの議論がなされるようになった。

臨床治験にまで上げられた薬剤は、多くの時間と労力をつぎ込んで多数の動物実験における有望な結果を重ねてきた候補薬剤である。しかしながら、それらの多くが臨床治験では結果を出すことができないという状況は、アルツハイマー病の根本治療薬の開発において動物実験とヒト対象治験との間に大きな乖離があることを示唆している。このような根本治療薬の創薬に対するペシミズムから、今までのヒト臨床治験の方法自体が正しくないのではないかという意見もなされるようになった。

V. 根本治療薬開発のための

新しい治験ストラテジーと臨床前診断

アルツハイマー病に対する根本治療薬開発の困難さは、アルツハイマー病への治療的介入全体に一定の変更を要求していると言っても過言ではない。昨年、米国老化研究所 (National Institute of Aging : NIA) とアルツハイマー病協会 (Alzheimer Association : AA) との共同提案によるアルツハイマー病の臨床診断基準が発表された⁴⁾。その中では、臨床症状を呈しているアルツハイマー病の臨床診断基準⁶⁾に加えて、軽度認知機能障害 (MCI) 段階¹⁾、さらにそれ以前の臨床前段階においてさえ、軽微な認知機能低下とバイオマーカーと遺伝子検査により臨床前診断することが提案されている⁷⁾。これは、臨床症状が発現する以前にバイオマーカーが陽性となるという事実に基づいての提案であることは間違いないが、ある意味では、アルツハイマー病への治療介入

が、臨床症状が出現してからでは遅すぎるのではないかという考えがその根底にあることは容易に推察できる。

β アミロイドに対する特異的なリガンドが開発され、脳内のアミロイド沈着がアミロイドPET法により示されるようになったが、このような脳内アミロイド沈着は臨床症状が発現する十年以上前に確認することができる。このようないまだ無症候ではあるが、脳機能画像やバイオマーカー検査により陽性を呈する個体を同定して、できるだけ早い時期に治療的介入をすべきであるとの提案である。このような考えから、臨床前段階 (preclinical AD)、MCI 段階 (MCI due to AD)、アルツハイマー病 (AD) を含めて AD スペクトラムと見なそうとする提案である。

これまでのアルツハイマー病治療薬の開発には、心理検査による認知機能改善 (ADAS-cog など) と臨床症状の改善 (CIVIC, CGI, ADL など) においてプラセボと比較して有意な改善を示すことが必要条件とされてきた。これは、感度の高い心理検査により認知機能の改善がRCTにより証明されたとしても、患者の臨床症状に意味のある改善が認められなければアルツハイマー病の治療薬としては不十分との判断がなされてきたからであり、ある意味正当な要件であった。

これからのアルツハイマー病根本治療薬の開発ストラテジーとして、臨床前段階の対象者に対して、MCI 段階からアルツハイマー病への移行を遅らせるかどうか、さらには臨床前段階 (preclinical AD) から MCI 段階への移行を遅らせることができるかどうかを判定する戦略が提案されるであろう。このような戦略は確かに早期診断・早期介入との大原則に沿うものであり、認知症の発症予防という大きな目標に向かって掲げられた大きな戦略方針ではあるが、別の見方をすれば、いったん発症した認知機能障害を元に戻すことは極めて困難であることを承認したうえで、ヒトの認知機能障害を治療するという困難な目標をひとまず取り下げて、可能な方法から少しずつアルツハイマー病という困難な山に登ろうとする戦略変更と言え

るのかもしれない。

文 献

- 1) Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 ; 270-279, 2011
 - 2) Chavez-Gutierrez, L., Bammens, L., Benilova, I., et al.: The mechanism of gamma-secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. *EMBO J*, 31 ; 2261-2274, 2012
 - 3) Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., et al.: Long-term effect as of A β 42 immunization in Alzheimer's disease : follow-up of a randomized, placebo-controlled phase trial. *Lancet*, 372 ; 216-223, 2008
 - 4) Jack, Jr., 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, 2011
 - 5) Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., et al.: Alzheimer's disease : clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*, 9 (7) ; 702-716, 2010
 - 6) McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 ; 263-269, 2011
 - 7) Sperling, R. A., Aisen, P. S., Laurel, A., et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 ; 280-292, 2011
-

Molecular Pathogenesis and Development of Disease-modifying Drugs for Alzheimer's Disease

Masatoshi TAKEDA

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

More than a decade after the approval of donepezil in Japan, three drugs (galantamine, rivastigmine, and memantin) were approved for Alzheimer's disease in 2011, which certainly widened the choice of drugs for Alzheimer's patients. Patients, however, show a steady decline of the cognitive function under treatment with choline esterase inhibitors or NMDA antagonists.

Disease-modifying drugs to slow down or suppress the pathological process of the disease are highly anticipated. The development of disease-modifying drugs, however, has been facing a big problem over the last 20 years. Many compounds, including gamma-secretase inhibitors, gamma-secretase modulators, and BACE1 inhibitors, all failed to produce good results in clinical trials. Considering this situation, there is pessimism concerning the development of disease-modifying drugs under the present system of clinical trials. The negative results of clinical trials of immunotherapy for Alzheimer's disease have been disclosed in last summer.

A new style of clinical trial of disease-modifying drugs for Alzheimer's disease is proposed and discussed, in which the reduction of the conversion rate from MCI to dementia, or even from the preclinical stage to MCI, could be used as the primary outcome of the clinical trials.

<Author's abstract>

<**Key words** : Alzheimer's disease, disease-modifying drug, amyloid cascade hypothesis, early intervention>
