

おります。

II. 補充療法

1. コリン作動薬

薬物療法の可能性について表1にまとめました。時間が限られているため、本日は表1の太字の部分のみに触れます。原因療法として、他にタウ蛋白の燐酸化を抑えるとか再生医療もありますが、これらは将来のことになると思われま

す。抗認知症(痴呆)薬の発売状況ですが、1993年にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 tacrine がアメリカの市場に初めて出ました。ところが、肝毒性が非常に強く、現在では使われなくなりました。3年後に donepezil が出て、2004年4月現在、62カ国で販売されています。Donepezil に続いてノバルティスが開発した rivastigmine がヨーロッパを中心に80カ国で市場に出ています。日本ではまだです。それから galantamine が2000年にヤンセンファーマから出て、56カ国で使われています。日本では2004年7月現在、申請準備中

です。以上はコリンエステラーゼ阻害薬ですが、他の作用機序として、グルタミン酸作動性神経の過活動をコントロールする memantine が26カ国で認可されています。日本ではサントリーと第一製薬が共同開発中です。

アルツハイマー病の初期の段階からコリン作動性神経系はダメージを受けやすくなります。マイネルト基底核から投射しているコリン作動性神経系、それから中核から投射しているコリン作動性神経系のダメージが初期から出てくるということ

で、それを表したのが表2のデータです。コリンアセチルトランスフェラーゼ——アセチルコリンの合成酵素ですが、コントロールと比較すると62%減少しています。それに比べて、アセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼの減少は少ない。その結果、実際に合成がどれだけできたかを表す指標は53%減っています。脳脊髄液でのアセチルコリンの量は約半分になってしまいコリン作動性神経系の dysfunction が起きているわけです。ご存じのように、パーキンソ

表1 アルツハイマー病の薬物療法の可能性

○補充療法
1. コリン作動薬
2. コリン作動薬以外の神経伝達機能改善薬
○対症療法
1. 抗炎症薬
2. エストロゲン補充療法
3. 抗酸化剤
4. 抗高脂血症薬(スタチン)
○原因療法
1. 抗アミロイドβ蛋白療法
・アミロイドβ蛋白の生成抑制 [AEBSF (セリンプロテアーゼ阻害剤)]
・アミロイドβ蛋白の凝集抑制 (iododoxorubicin, rifampicin)
・アミロイドβ蛋白の分解促進 (ミクログリア細胞による分解酵素分泌)
・ワクチン療法
2. 抗タウリン酸化療法
3. 再生医療
・再生誘導療法 (神経栄養因子・イムノフィリンリガンド療法)
・細胞補充療法 (遺伝子療法・ヒト胚性幹細胞療法)

表2 アルツハイマー病患者の前頭皮質におけるコリン作動性神経系のパラメータ減少

	ChAT μM/h/g protein	AChE μM/h/g protein	Ratio	Ach synthesis dpm/min/mg protein	Ach levels in CSF extracell. nM
Control subject	6	.25	24	6.2	33-300
Patients with					
Alzheimer disease	2.3	.18	13	2.9	15-152
%Decrease	62	28	46	53	48

ChAT, choline acetyltransferase; AChE, acetylcholinesterase; Ach, acetylcholine; CSF, cerebrospinal fluid
武田雅俊ら, 臨床精神薬理 3 (2000)

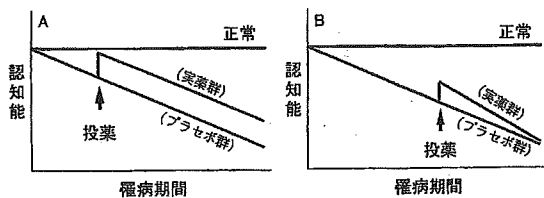


図2 補充療法

ン病ではドパミン作動性神経に dysfunction が起こっていて、ドパミンの補充療法が行われます。そこで、コリン作動性神経系についても補充療法ができないかという考えで開発が進められているわけです。

正常老化ですと少しずつ認知機能が落ちますが、生活を営む上では、あまり問題はありませぬ。ところが、アルツハイマー病の方は神経変性性の疾患ですから、認知機能がどんどん落ちてきます。補充療法の概念として、落ちてきたところで診断を受けたときに、アセチルコリンを補充すると、知的機能が回復して、図2Aのように、うまくいけばプラセボ群よりも認知機能が常に高く、パラレルにいくわけです。しかし、現在の抗認知症薬はそういうわけにはいかなくて、大体が図2Bのように一時上げますが、最終的にはコントロールの群とプラセボ群とで同じような経過をたどってしまいます。

アセチルコリンを増やす戦略として、たとえば、アセチルコリンの合成を増やす方法が考えられます(図3)。アセチルコリンはアセチルCoAとコリンからできますから、コリンを補充すればアセチルコリンが増えるでしょうし、コリンの再吸収(uptake)を増やすということも考えられます。

アセチルコリンはシナプスの小胞に蓄えられており、神経刺激が来ると小胞がシナプス終末まで動いて遊離・放出されます。この量を増やしてやっても良いことになります。

そうすれば、シナプスの後ろの神経にある受容体にくっつくアセチルコリンの量を増やすようにコントロールできます。アセチルコリンのかわりになる化合物、たとえばムスカリンやニコチン受容体の作動薬を作っても良いわけです。

放出されたアセチルコリンは、普通は必要量の

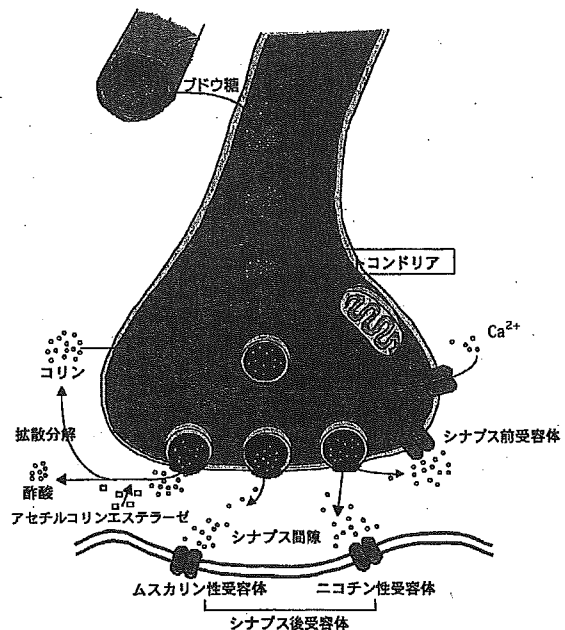


図3 アセチルコリン作動性神経系終末

大体10倍から5倍ぐらい出ます。たとえば神経刺激により1万個ぐらい神経伝達物質が遊離されます。ところが、シナプス後膜の受容体に結合して利用されるのは、1,000~2,000個なので残りの9,000~8,000個はアセチルコリンエステラーゼで分解されてしまいます。ですから、この分解を防いでやれば、シナプス後受容体にくっつくチャンスが増えるわけです。遊離されるアセチルコリンは普通は1万個ですが、表2で示しましたように、アルツハイマー病の方でも約5,000個は出てきます。しかし、要るのは1,000個から2,000個ですから、分解を防いでしまえば、5,000個が受容体にくっつくチャンスが増えるはずなんです。そういうことで、この分解を防いでやれば、正常な神経機能が営まれるであろうと考えるわけです。

アセチルコリン作動性神経の活動をアップする薬はいろいろあります。たとえばアセチルコリンの合成量を増やすためにコリンの取り込みを増やしたり、レシチンみたいな前駆物質を増やします。シナプス前神経にあるアセチルコリンの自己受容体をブロックしてアセチルコリンの遊離を増やします。しかし、こういう薬はすべてドロップアウトしました。そして残ったのがアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の donepezil, galantamine

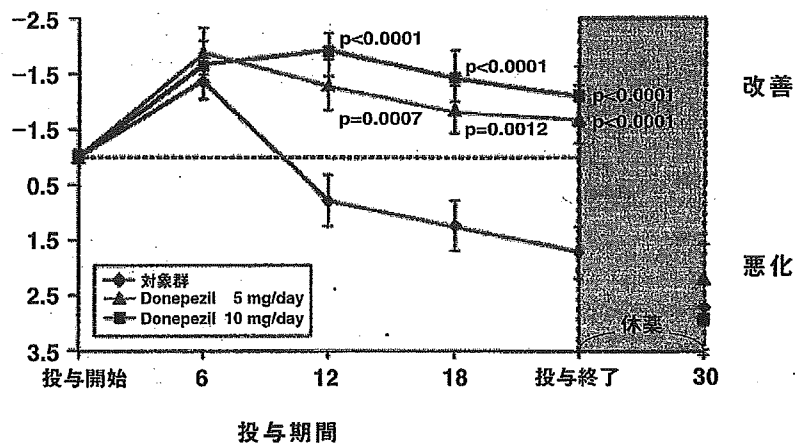


図4 認知機能検査
ベースラインよりの ADAS-cog 変動平均

で、本日はこの2つについてお話しします。

Donepezil のネズミの脳での実験を紹介します。脳に透析チューブを植え込み、透析液を還流させる in vivo dialysis を行うと、透析液の中にアセチルコリンが回収されてきます。それを経時的に計ります。昔は1点1点、ネズミを殺して脳の中のアセチルコリンを計らなければいけなかったのですが、今は1匹のネズミを生かしたまま、経時的にアセチルコリンの量を計れます。Donepezil の用量に応じて、記憶に大切な海馬でのアセチルコリンが増えてくることが確認されました。増えてきたアセチルコリンがシナプスの後ろの受容体にくっついて神経機能を回復させることになります。

図4はアメリカにおける最初の臨床治験のデータです。アルツハイマー病の方を1群150人選び台験したところ、対照群（プラセボ群）でも、初期は介護したり、問診したりして患者さんとの接触がふえるものですから、少し認知機能が良くなります。ところが、神経変性性の疾患ですから、台験を続けてくうちにどんどん悪くなります。Donepezil 投与群では5mg、10mgと、認知機能が投与前のベースラインよりも、ずっと24週間、高いわけです。ところが、残念なことに、6週間休薬すると、コントロールレベルにストンと落ちてしまいます。これが補充療法の欠点です。

ヨーロッパではすでに5年以上使っています。

連続して donepezil を投与していると、むしろ結構長く認知機能が保たれるという結果が出ています。これはシナプスの間隙に、恒常的にアセチルコリンが多いですから、ムスカリン受容体を連続的に刺激する結果、細胞壊死を防ぐという現象が起こっているのではないかと考えられます。これを証明する in vitro の研究もあります。

図5は12週間 donepezil を投与し、2週間休薬して、その後また donepezil を投与した結果です。プラセボ群ですと認知機能（ADAS-Cog）が大体1年で8ポイント落ちると言われていますが、斜めの直線はそのシミュレーションのラインです。Donepezil は大体38週ぐらいは投与を始めたときと同じレベルの認知機能を保っています。ですから、donepezil 投与により1年ぐらいは入院しなくてすむことになります。その結果、患者さんや介護の方のQOLが高くなり、医療経済的にも非常に助かるわけです。そういう点で、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を用いる意味があるのではないかとということです。

図5の治験で donepezil を24週間行い、6週間休薬しましたが、再度 donepezil を始めても、認知症の進行を抑制することはできませんでした。この結果から、効きにくくなったということで donepezil を途中でやめることは、非常に問題があります。続けていればそのままプラセボ群と平行に知的機能を保つことができますから、休

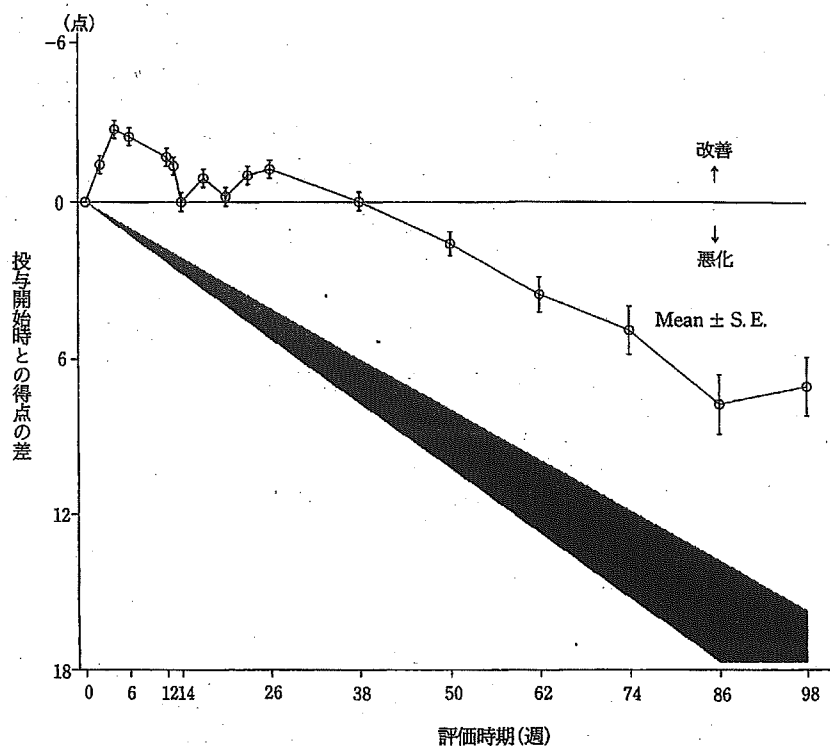


図5 継続長期投与の ADAS-cog の経時変化 (中間成績)
 図中の帯 ■ は、未治療のアルツハイマー型痴呆患者の ADAS-cog スコアの進行度を示す。
 Rogers, S. L. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 8 : 67-75, 1998.

薬は非常に危険であると考えられます。ですから、私ども名古屋名大病院では、認知症外来で薬剤師が介護の方にどのように薬を服用すべきであるかという指導を行っています。

パーキンソン病やアルツハイマー病で、ニコチン受容体もコントロールと比べると非常に減少します。ですから、このニコチン受容体も考えて治療をしなければいけません。

ニコチン受容体は、神経の後ろ、前、周りなどいろいろなところに局在しています。シナプス前神経のニコチン受容体が非常に大事なのは、コリン作動性神経系以外にも局在し、他のモノアミン系の神経伝達物質、それから GABA などの遊離をコントロールしているからです。ニコチン受容体を刺激すると、神経伝達物質が遊離されますから、神経症状や認知機能をコントロールできるのです。

認知機能には表3のような神経伝達物質が関与

表3 アルツハイマー病の臨床症状と神経伝達物質

- Cognitive deficit → Glutamate, Acetylcholine, Dopamine
 - Short-term memory
 - Language
 - Orientation in time and space
 - Functional deficit
 - Activities of daily living
 - Self organization
 - Behavioural deficit → Serotonin, GABA, Dopamine
 - Depression
 - Anxiety, aggressive behavior, hallucinations
- Nicotinic deficit may also affect other transmission systems, due to loss of modulatory potential ("plasticity")

By A. Maelicke, Univ. Mainz Med. Sch.

しています。これらのさまざまな物質をコントロールできる薬が望まれます。それから、精神行動障害にはセロトニン、GABA、ドパミンといった神経伝達物質が関わっています。

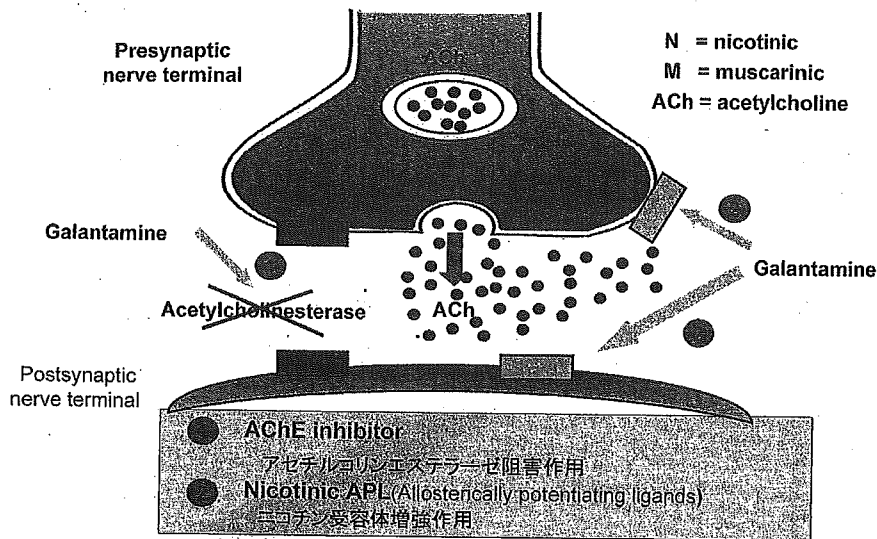


図6 Galantamineによるコリン作動性神経系の活性化：2つの異なる機序
By A. Maelicke

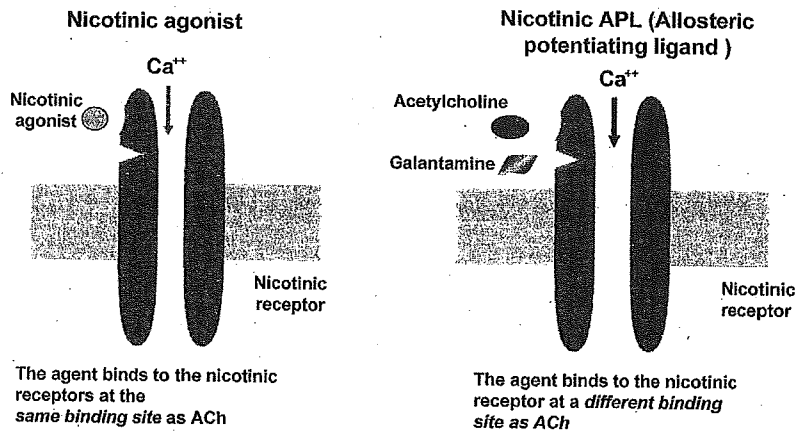


図7 Galantamineはニコチン性のAPLである
(APLはニコチン受容体のアセチルコリン結合部位には結合しない)
By A. Maelicke, Univ. Mainz Med. Sch.

Galantamineは、アセチルコリンエステラーゼの阻害作用を他のコリンエステラーゼ阻害作用と同じように持っています。しかし donepezil 等と比べ、この作用は非常に弱く、何十分の1という数値です。ところが、galantamineはシナプス前神経のニコチン受容体をモジュレーションして、神経伝達物質の遊離を促進します(図6)。他のモノアミンの遊離も円滑にするわけです。それから、シナプス後神経のニコチン受容体の修飾もします。

どう修飾するかといいますと、ニコチン受容体はカルシウムの流入を調整していますが、アセチルコリンやニコチン作動薬がニコチン受容体にくっつくと、細胞内へカルシウムが入って神経伝達が起こります(図7)。ニコチン作動薬は直接受容体にくっつくわけです。ところが、ニコチン作動薬ではあまり良い結果が出ていません。しかし galantamineは、ニコチン受容体の周りのアロステリックサイトにくっつき、内在性のアセチルコリンの結合を円滑にします。その結果、チャネル

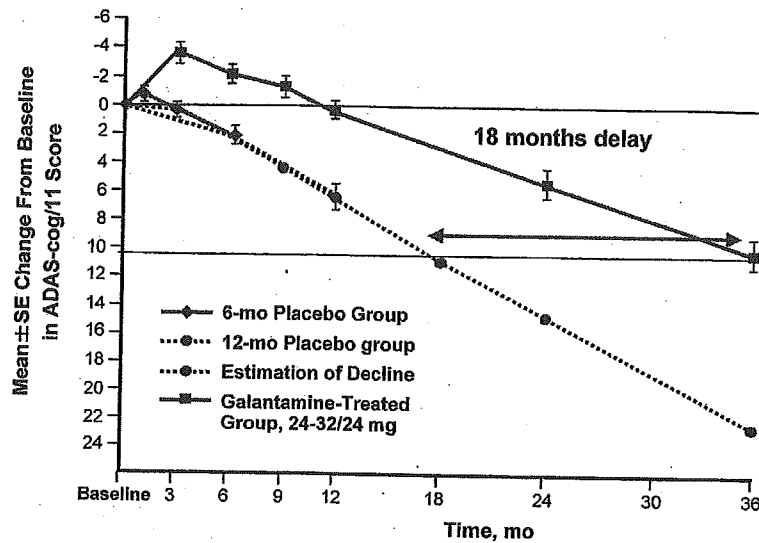


図8 Galantamine による認知機能改善効果は少なくとも36ヵ月間持続する
 Raskind, M. A. et al. : Arch. Neurol., Vol. 61, FEB 2004.

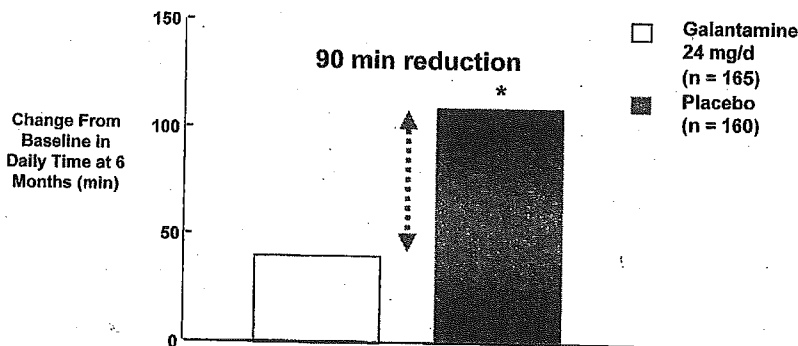


図9 Galantamine による介護に必要な1日当たりの時間の変化
 *P<.001 vs baseline.
 Liliensfeld, S., Parys, W. : Dement Geriatr Cog Disord., 11 (suppl.1) : 19-27, 2000.
 Wilcock, G. et al. : World Alzheimer Congress, 2000.

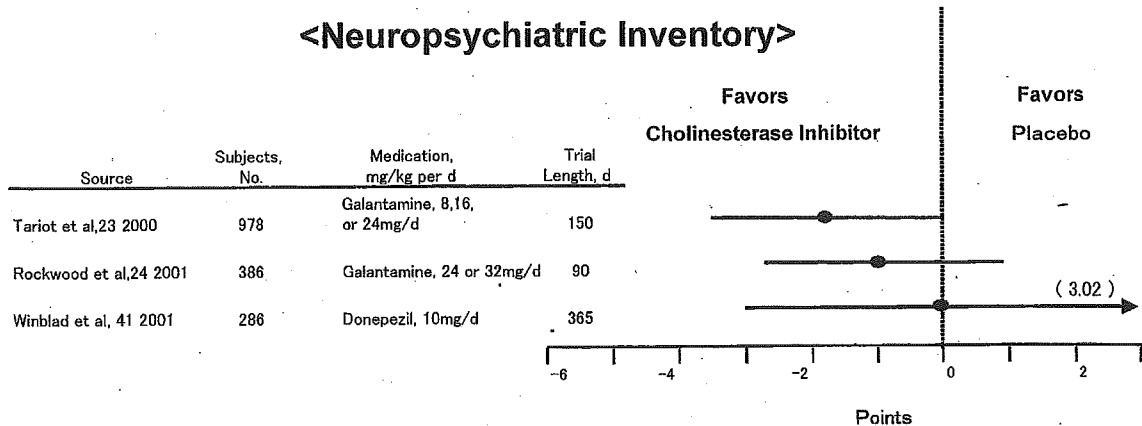
がうまく開き、カルシウムの流入を促進します。そのようなコントロールの仕方をする薬ですから、結果として、アセチルコリンの作用を強めます。アロステリックに作用して、アセチルコリンが受容されやすくします。そういうことで、galantamineはAPL (allosteric potentiating ligand) と言われております。

図8が治験データです。ADAS-Cogで36ヵ月見ています。プラセボ群ですと認知機能が12ヵ月で7くらい下がっています。18ヵ月以降の線はシ

ミュレーションです。Galantamine群では投与前のベースラインより上がります。10ポイントADAS-Cogが下がるのにプラセボ群では18ヵ月、galantamine群では36ヵ月かかります。両者の違いが18ヵ月です。18ヵ月遅くなります。投与後3年くらいはうまくコントロールできるのではないかというデータです。

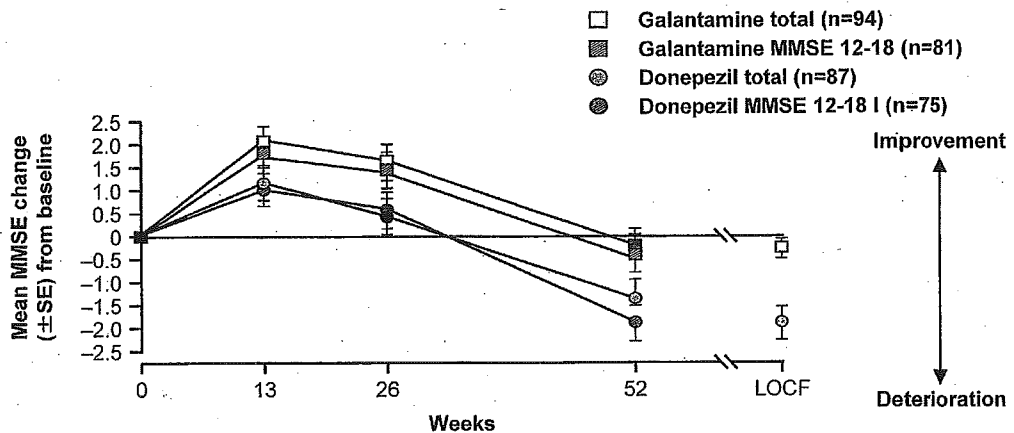
図9では、介護の方がどれくらい1日に時間を使うかを調べた結果を示しました。アルツハイマー病ですと、治療を始めてから6ヵ月後、120分

<Neuropsychiatric Inventory>



The weighted mean difference method

図10 アルツハイマー病の神経精神症状に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の効果のメタ解析
JAMA January 8, Vol. 289, No. 2210-216, 2003.



Between-group difference

	NS	P<0.1	P≤0.1	P<0.1
Total				
MMSE 12-18	P≤0.05	P≤0.005	P≤0.005	P≤0.005

図11 Galantamine と donepezil の長期間投与における効果の比較 (MMSE スコア12~18の患者)

LOCF = last observation carried forward ; MMSE = Mini-Mental State Examination ; NS = not significant ; SE = standard error.

Wilcock, et al. : Drugs Aging 20 (10), 2003.

くらい介護しています。ところが、galantamine を24mg/day 投与している群では、30分くらいと、約90分も違いが出ています。

図10は不安、妄想、意欲低下にどのような影響があるかを見ています。Galantamine 群、donepezil 群で、投与期間が違うので直接比べられませんが、donepezil を投与してもだんだん悪くなっていきます。プラセボに似てあまり効いていません。Galantamine は不安、妄想、意欲低下に効く

というデータです。

図11は galantamine と donepezil とを長期間投与したときの比較試験です。MMSE を用いて評価しています。Galantamine 群は投与52週くらいまで投与前のベースラインにとどまっているのに対して、donepezil では52週では落ちてきており、有意差が認められています。

図12は galantamine と donepezil を長期間投与したときのレスポンスの比率の変化を見ていま

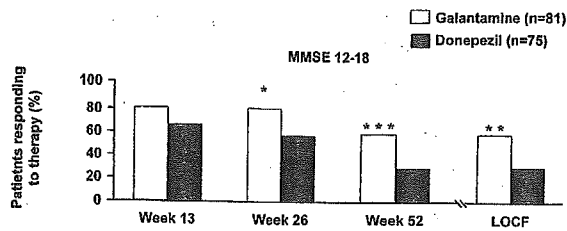


図12 Galantamine と donepezil の長期間投与におけるレスポンス率の比較 (MMSE スコア12~18ベースラインが不変及び改善の患者の比率)

LOCF = last observation carried forward

*p<0.01, **p<0.005, ***p<0.001vs donepezil

Wilcock et al. : Drugs Aging, 20(10), 2003.

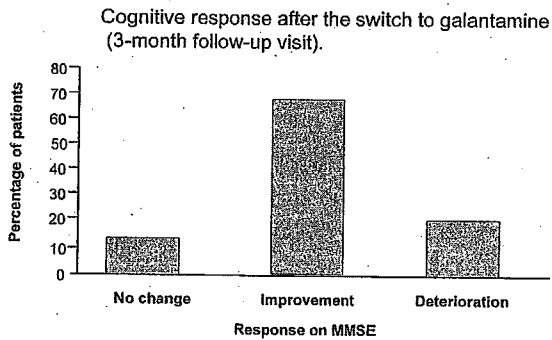


図13 Donepezil または rivastigmine から galantamine へスイッチした患者に対する効果

IPA, Chicago, Illinois, August 17-22, 2003.

す。基準は、治っているか、ベースラインにとどまっているかです。投与後13週では galantamine 群では大体 8 割の患者さんがレスポンスです。Donepezil は 6 割くらいです。26週以降では両者の間に差が認められ、週を追っていくに従って有意差が大きくなります。

図13は、donepezil や rivastigmine の効かない患者さんを galantamine にスイッチしたときにどういふ反応があるのか検討したデータです。3カ月のフォローアップスタディですが、全然変わらないのが15%、変わったのは60%くらいです。非常に悪くなった方が20%くらいいます。ですから、donepezil や rivastigmine が効かないとき、スイッチすると、効く可能性があるということで、先生方の治療ツールが1つ増える可能性があります。

表4は症例が20例以上の random control trial

表4 抗認知症薬の国際ガイドライン：臨床効果の比較

Outcome domain	NICE			AAN		
	DNP	RVT	GLT	DNP	RVT	GLT
cognition	+	+	+	+	+	+
global	+	±	+	+	+	+
ADL	- ¹⁾	±	+	-	+	+
Non-cognitive	- ²⁾			+		+

RCT, N = >20, '98.1.-'99.11.
380 articles

DNP : Donepezil, RVT : Rivastigmine, GLT : Galantamine

National Institute of Clinical Excellence (UK) 2001.

American Academy of Neurology : Neurology, 56 : 1154-1166, 2001.

1) Effects of donepezil on ADL shown in Mohs et al. : Neurology, 57 : 481-488, 2001.

2) Effects of donepezil on non-cognitive symptoms shown in Feldman et al. : Neurology, 57 : 613-620, 2001.

表5 コリンエステラーゼ阻害薬の比較

	TAC	DNP	RVT	GLT
作用持続時間	短い	長い	中間	短い
用法(1日当たり)	4回	1回	2-3回	2回
用量調節の必要性	あり	あり	あり	あり
副作用による投与中断 (%)	17	5-13	25	6-21
P-450で代謝される	あり	あり	なし	あり
薬物との相互作用				

TAC : Tacrine

についての98年1月から99年11月までの380文献をまとめたものです。大体どの薬も認知機能、全般症状、ADL、非認知機能に効きますが、全体的に見ると、galantamine のバランスが良いという結果です。

表5は作用持続時間で比較したデータです。Donepezil は作用時間が非常に長いですから、1日1回投与ですみます。その点は患者さんのQOLに、コンプライアンス等を考えると、非常に良いと思います。他の薬は2~4回投与しなければいけません。Rivastigmine の良いところは、P450で代謝される薬物との相互作用がない点です。しかし日本ではまだ承認が得られていないの

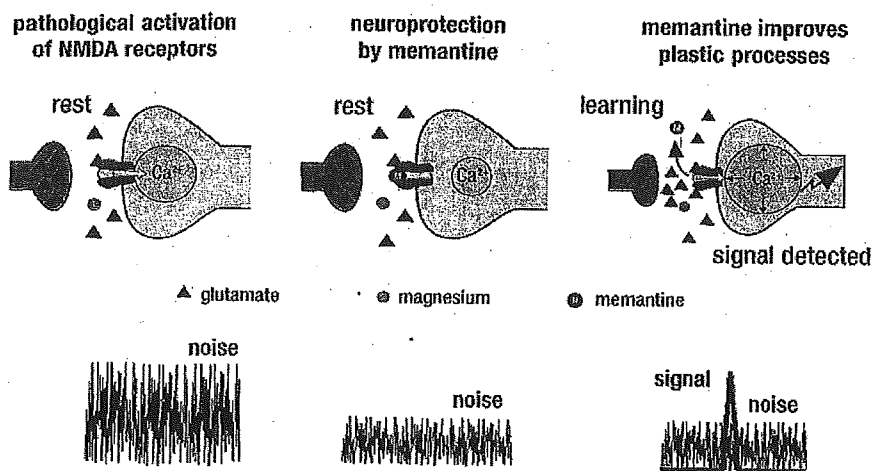


図14 Memantine による神経保護作用とシナプスノイズの正常化
 Danysz et al. : Neurotoxicity Research, 2 : 85-97, 2000.

で使えません。

2. 非コリン作動性神経系作用薬

非コリン作動性神経系作用薬は、現在2つ、AC3933と memantine の治験が日本で進んでいます。AC3933は inverse agonist と言って、ベンゾジアゼピン受容体のアゴニスト（作動薬）作用を持っています。ベンゾジアゼピンは抗不安作用がありますが、どちらかというところ、いらいらさせるような薬ですから、逆アゴニスト、inverse agonist と言います。ベンゾジアゼピンは健忘作用が副作用としてあり、その逆の作用ですから、抗認知症薬になるであろうという考えです。

図14は memantine の作用を漫画にしたものです。脳虚血になると、グルタミン作動性神経系が活性化して、カルシウムが神経細胞内へどんどん入ります。アルツハイマー病の場合も NMDA 受容体のある神経が過活動を起こし、神経が死んでいきます。これをコントロールするのが memantine です。Memantine はカルシウムの流入を正常にするわけです。

しかし、グルタミン酸作動性神経は、学習に非常に大事な神経です。LTP (Long-term potentiation) 等にはグルタミン酸作動性神経が非常に大事です。もし memantine がカルシウムの流入をがっちり抑えてしまったら、MK-801のように健忘が起きてしまい、それでは困ります。Memantine はアンタゴニスト作用、拮抗作用があります

が、その親和性があまり強くないので、たとえば学習時にはグルタミン酸がたくさん遊離されてきて、そのときはグルタミン酸がこの memantine と置きかわる結果、シグナルが出て、学習には影響がないという説明です。

Memantine の効果は CIBIC-plus で調べられています。二重盲検のプラセボ群では28週後には知的機能が落ちてきますが、memantine はそれを抑えます。28週以降のオープンスタディでは両方も memantine を投与していますが、プラセボ群も memantine 群と一緒にようになります。すなわち memantine は重篤な痴呆にも効くということです。重症患者の治験でも同じようなデータが出ています。ADLでは、時間とともにコントロール群では落ちていきますが、memantine は落ちていくのを遅らせるという結果が出ています。Memantine には神経保護作用がありますから、死滅する神経細胞を死滅させない可能性があります。Memantine とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の combination therapy も今後可能性が出てくるわけです。そういう点では治療のツールが増えるので、早く認可されると良い薬だと思います。

Ⅲ. 原因療法

図15は、原因療法をした時、考えられる治療効

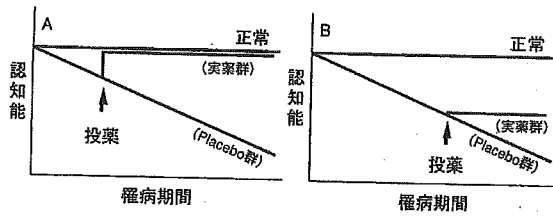


図15 原因療法

表6 アルツハイマー病と遺伝

- 1) 第21染色体:
アミロイドβ蛋白前駆体蛋白遺伝子に変異があり、アミロイドβ蛋白が増加する。
- 2) 第19染色体:
アポリポ蛋白E (ε4) の遺伝子頻度が高い。ε4は発症の若年化に関係する。
- 3) 第1および第14染色体:
早期発症型では、プレセニン1 (第14染色体)、プレセニン2 (第1染色体) 遺伝子に変異がある。アミロイドβ蛋白の増加と関連がある。

果を示しています。発症初期ですと、投薬すると認知機能がほとんど正常になります(図15A)。アルツハイマー病ですから、ダメージを受けた神経細胞は回復しませんが、投薬によりそれ以降に残っている神経細胞はそのまま死滅させないで生存を続けます。その結果、認知機能はこのように正常群と平行で残るのではないかとこの考え方です(図15B)。

表6にアルツハイマー病と遺伝の関係を示します。アルツハイマー病とAβ蛋白に、遺伝との関係が明らかになりつつあります。最初に、21染色体上にあるAβ蛋白前駆体蛋白(APP)遺伝子に異常が見つかりました。その結果、Aβ蛋白の産生が非常に増えることがわかっています。この遺伝子をネズミに入れると、脳でAβの沈着がどんどん増えて、痴呆のモデル動物ができることもわかっています。

次に19染色体で見つかりました。アポリポ蛋白Eの遺伝子ε4のある方にアルツハイマー病の発症が多いことがわかってきました。正常の方はε2, 3がありますが、アルツハイマー病の方はε4が非常に多いのです。アポリポ蛋白は、コレステロールを運ぶ蛋白ですから、コレステロールが発症に関わっているという仮説につながるわけ

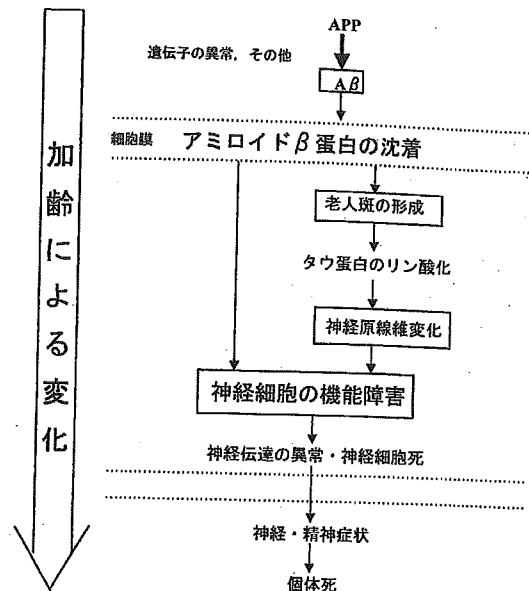


図16 アルツハイマー病のアミロイドβ蛋白仮説

す。

それから、第1および第14染色体にあるそれぞれプレセニン2とプレセニン1遺伝子に変異がみつかっています。これはAβを切り出す分解酵素の遺伝子で、やはりAβ蛋白がたくさん出てくるわけです。遺伝病に関しては、Aβの産生が非常に多いということです。

それと、Aβをin vitroやin vivoの実験で神経細胞やネズミの脳の中に入れると、神経毒性が出たり、動物の痴呆モデルができます。それから、ダウン症ではやはりAβがたくさん増え、認知症の症状が出てきます。

図16にアルツハイマー病のアミロイド仮説を示します。APPの遺伝子異常があるとAβがたくさん出ます。APPからAβを切り出す酵素の遺伝子に異常があると、これがたくさん出ます。フリーのAβもシナプス伝達に影響を与えると最近言われています。それから、Aβが沈着すると毒性が出ることも、in vitro, in vivoの実験からわかっています。これがどんどん溜まると老人斑ができ、Aβがタウ蛋白のリン酸化を増やす結果、神経原線維変化が起こります。そして機能障害や細胞死、神経症状が出たりして、個体死になるということです。最近では老人斑の数と痴呆症状が相

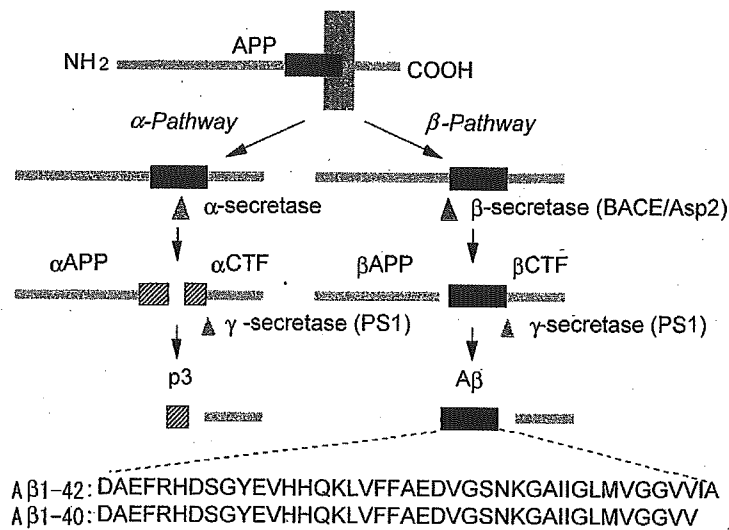


図17 アミロイドβ蛋白前駆体蛋白からのアミロイドβ蛋白の切り出し

関していないと言われています。Aβが老人斑を形成する前からすでに、Mild Cognitive Impairment (MCI) が起きており、Aβが増えるだけでシナプスで障害が起きている方が25%ぐらいあるというデータもあります。

私たちのネズミを使った実験でも、Aβを脳室内へ投与しただけで3～5日するとシナプス障害が起き、神経伝達物質の遊離が低下し、学習障害が認められます。このとき老人斑はできていません。

図17はAβがAPPからどのように産生されるかを示しています。APPは、ふだんはαパスウエーでAβの真ん中で切れます。ですから、これには毒性がありません。ところが、アルツハイマー病の方ですと、βパスウエーを進み、まずβセクレターゼが働き、次にγセクレターゼによってAβが切り出されます。これにはアミノ酸が42個つながったもの(Aβ₁₋₄₂)があり、凝集能が非常に強く、Aβ₁₋₄₀を巻き込んで沈着を起こしてきます。ですから、この産生を抑えるというのがアルツハイマー病の根本療法につながります。

ワクチン療法は、原因療法と言っても、できてしまったものを取り除こうというものです。ですが、MCIの頃に行えば原因療法になると思います。アルツハイマー病の遺伝子を入れたアルツハイマー病モデルネズミでは、Aβ蛋白が脳にいつ

PBS Aβ₄₂

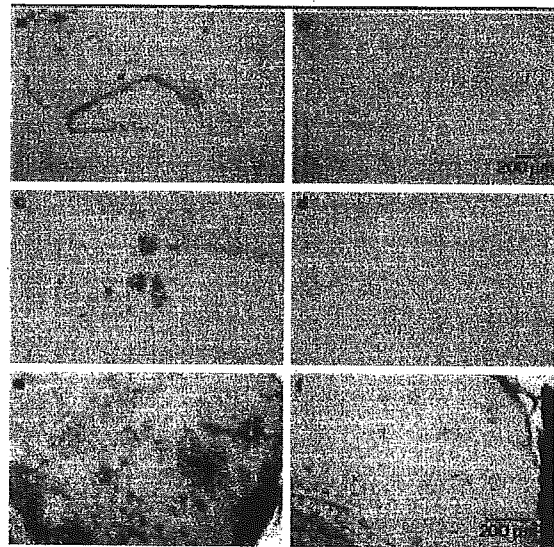


図18 アミロイドβ蛋白(Aβ₄₂)免疫によるアルツハイマー病モデルマウスにおける海馬でのAβ沈着、老人斑形成、アストロサイト活性化の抑制
Schenk et al., Nature, 400: 173-177, 1999.

ばい溜まってきたり、神経突起が短くなったり、グリア細胞が活性化したりします。

図18はその結果です。アルツハイマー病モデルネズミ(PBS群)では老人斑がたくさん出ますが、Aβでワクチン療法したネズミ(Aβ₄₂群)では全然出てきません。おもしろいことに、いった

ん老人斑ができてしまったネズミにワクチンを打っても、老人斑が消えるというデータが出ています。そこで、大規模な治験が行われたのですが、脳に炎症が起こるということで今はストップしております。しかし、死亡脳で老人斑等を見ると、ワクチン療法を行った方では老人斑が減っているというデータがスイスの研究者から出ています。認知機能もワクチンを行った方は保存されているというデータも出ていますから、これがうまくいけば非常に可能性のある治療方法だと思います。長寿医療研究センターの田平先生たちは、牛肉、牛乳、卵は、異種蛋白ですが、経口的に摂取してもなかなかアレルギーにならないということで、抗原を腸から吸収させるような免疫を考えられています。

その他、A β 蛋白の産生をストップしたり、凝集したのをばらばらにしたり、分解、排泄を促進したりする薬がすでにいろいろ合成されています。

たとえば、A β 蛋白を形成しない α パスウエー

を活性化します。そのために、 α セクレターゼの活性化薬を考えます。それから、 β セクレターゼ、 γ セクレターゼの阻害薬を考えます。そうすれば、A β は出てきません。それから、出てきたA β の分解を促進するもの。それから、A β が凝集した後、毒性が非常に強くなりますから、それをばらばらにしてやることなどが今考えられています。ハンセン氏病の患者さんは、rifampicin をずっと服用していますが、アルツハイマー病の合併症が少なくて、死後脳を見てもA β の沈着が非常に少ないということです。それはrifampicin が凝集したA β をばらばらにする作用によるということがわかっています。ですから、今後こういうところをターゲットにした薬が出てくれば、アルツハイマー病も治療が可能な病気になるでしょう。おそらく10年以内にはそういう薬が出てくるのではないかと期待しております。対症療法については時間の関係で割愛します。

ご清聴、ありがとうございました。