

例から AD 発症するとの報告もなされている。

V. 剖検例との対応

剖検例と対比の報告は少ないが、AD 確定診断例で脳脊髄液総タウ値が新皮質の神経原線維変化量に相関する³²⁾ことや脳脊髄液総タウの上昇³³⁾が確認されている。また脳脊髄液中リン酸化タウ値が脳内蓄積のリン酸化タウ値、神経原線維変化量を正の相関を持ち反映していることが報告されている³⁴⁾。

US-ADNI 研究³⁰⁾においては、病理検索された対照群で脳脊髄液 A β 42 の低下が AD 発症予測の最も高感度なバイオマーカーであったと報告されている（感度 96.4%・特異度 76.4%）。総タウは感度 69.6%・特異度 92.3%，一方、リン酸化タウ 181 は感度 67.9%・特異度 73.1%と報告されている。

VI. 脳アミロイドイメージングとの対応

Pittsburgh Compound-B (PIB) は Thioflavin-T 誘導体でアミロイド結合能を有し、¹¹C 標識した PIB で生体脳アミロイドの可視化が可能となった。2006 年には脳脊髄液 A β 42 との対比が Fagan ら²⁹⁾によりなされ、認知症の有無にかかわらず大脳皮質にアミロイド蓄積を有する患者でのみ脳脊髄液 A β 42 の低下がみられ、A β 40、総タウ、リン酸化タウとの相関がみられなかったと報告された。

VII. 血漿 A β の臨床的検討

1999 年に筆者ら³⁾は 178 例のダウン症患者、100 例の孤発性 AD、241 例の正常対照で血漿 A β 40/42 を測定し、ダウン症候群において脳アミロイド沈着と認知症発症以前に血漿 A β (特にリポ蛋白非結合型 A β) が上昇し、経過とともに低下してくることを示した。また健常高齢者が AD を発症した初期では血漿 A β (特にリポ蛋白非結合型 A β) が上昇し、病状の経過とともに低下してくることも確認された。

同年、Mayeux ら³⁵⁾も 169 例の健常高齢者を 3.6 年追跡調査し、AD を発症した 64 例で発症しなかった 105 例より血漿 A β 42 濃度が高いことを報告した。2003 年には同グループ³⁶⁾により 530 症例規模で 3 年間の追跡調査が施行され、血漿 A β 42 濃度が高い上位 25% 群で AD 発症危険率が 2 倍に、しかも発症後は予後が悪いことが示された。さらに 2008 年には、同グループ³⁷⁾は、認知症

のない 1,125 例の高齢者を 4.6 年間経過追跡した結果、研究開始時の血漿 A β 42 高値が AD 発症のリスクを 3 倍上昇させ、AD 発症後には血漿 A β 42 も A β 42/A β 40 比が低下することを明らかにした。

平均 78 歳の 563 例が参加した Mayo Clinic の平均 3.7 年の追跡研究³⁸⁾では、この A β 42/A β 40 比の低い下位 25% 群で認知機能の有意な低下を認めたと報告されている。一方、6,713 例から無作為に抽出された 1,756 例を平均 8.6 年間前向きに追跡した Rotterdam 研究³⁹⁾では、開始時の A β 40 高値の上位 1/3 と A β 42 低値の下位 1/3 に含まれる群がハザード比 10.1 と認知症発症の高リスクを呈し、血漿 A β 42/A β 40 比の低い群でも発症リスクが高いことが示されている。2009 年、少数の 79 症例ながら健忘型 MCI を 2 年間追跡調査した Cammarata ら⁴⁰⁾は、血漿 A β 42 濃度は健忘型 MCI 症例で有意に上昇していることを報告している。

VIII. バイオマーカーの新たな展開

A β ワクチン (AN-1792) 第 II 相臨床試験は、6% の症例で髄膜炎が発症し中止となったことでわれわれ神経内科医に大きな失望を抱かせたが、ワクチン反応群で得られた治療後の脳脊髄液中タウ低下や脳脊髄液 A β 42 の低下改善⁴¹⁾は、病勢把握マーカーとしてのタウや A β 42 の可能性も示唆しており、新たな根本的治療法の客観的臨床評価の有力な候補として期待される。

また、MRI で脳室サイズを補正し求めた脳脊髄液リン酸化タウが MCI で有意に増加しており、1 年後にはさらに倍近く増加すること、また 1 年後における脳脊髄液リン酸化タウの増加率と海馬萎縮の程度が負の相関を示し、病態を反映するマーカーであるとの傍証が得られてきた⁴²⁾。

こうしたバイオマーカーと画像検査との組み合わせは治療の改善効果や経過観察のよい指標となること考えられる。一方、A β オリゴマーなど AD 記憶障害惹起分子など、より病態特異的なバイオマーカー開発が筆者らを含め開発中であるが、AD 脳脊髄液中での上昇⁴³⁾や MCI から AD 発症例での低下³⁷⁾が報告されており、今後の展開が待たれる。

おわりに

AD に移行し得る超早期の MCI に発症予防治療をし、AD を克服できるような診断・予防治療の包括的医療システム構築が待ち望まれる。今後、こうしたバイオマー

カーのさらなるエビデンスの確立とともに、保険診療での早期活用が期待される。

文 献

- 1) Matsubara E, Hirai S, Amari M, Shoji M, Yamaguchi H, et al: α 1-antichymotrypsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* **28**: 561-567, 1990
- 2) Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40, and A β 1-42 (43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* **44**: 17-26, 1998
- 3) Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, Amari M, Tomidokoro Y, et al: Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann Neurol* **45**: 537-541, 1999
- 4) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, et al: Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* **23**: 363-370, 2002
- 5) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, et al: Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* **372**: 216-23, 2008
- 6) Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, et al: Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* **258**: 126-129, 1992
- 7) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, Odaka A, Otvos L Jr, et al: An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (beta APP717) mutants. *Science* **264**: 1336-1340, 1994
- 8) Iwatsubo T, Mann DM, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y: Amyloid β protein (A β) deposition: A β 42 (43) precedes A β 40 in Down syndrome. *Ann Neurol* **37**: 294-299, 1995
- 9) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, et al: Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **38**: 643-648, 1995
- 10) Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42 (43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* **44**: 17-26, 1998
- 11) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, et al: Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: A large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* **23**: 363-370, 2002
- 12) Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, et al: Decreased β -amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* **289**: 2094-2103, 2003
- 13) Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, Saggese E, Rebol-di P: Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. *Mech Ageing Dev* **127**: 129-132, 2006
- 14) Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, et al: Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* **9**: 705-710, 2004
- 15) Sjögren M, Vanderstichele H, Agren H, Zachrisson O, Edsberg M, et al: Tau and A β 42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem* **47**: 1776-1781, 2001
- 16) Jin K, Takeda A, Shiga Y, Sato S, Ohnuma A, et al: CSF tau protein: a new prognostic marker for Guillain-Barre syndrome. *Neurology* **67**: 1470-1472, 2006. Erratum in: *Neurology* **68**: 534, 2007
- 17) Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z: The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm* **113**: 339-345, 2006
- 18) Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, et al: Transient increase in total tau but not phosphor-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* **297**: 187-190, 2001
- 19) Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, et al: Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* **225**: 210-212, 1997
- 20) Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, et al: Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* **61**: 95-102, 2004
- 21) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Tsuchiya K, Iritani S, et al: Different immunoreactivities of the microtubule-binding region of tau and its molecular basis in brains from patients with Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* **105**: 489-498, 2003
- 22) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, Itoh N, et al: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* **166**: 201-

- 203, 2000
- 23) Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, Tervo S, Soininen H, et al: CSF A β 42, tau and phosphorylated tau, apoE ϵ 4 allele and MCI type in progressive MCI. *Neurobiol Aging* **28**: 507-514, 2007
 - 24) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, et al: Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* **5**: 228-234, 2006
 - 25) Lewczuk P, Kornhuber J, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Esselmann H, et al: Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: a multicenter study. *Neurobiol Aging* **29**: 812-818, 2008
 - 26) Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, et al: CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* **59**: 627-629, 2002. Erratum in: *Neurology*. **63**: 1144, 2004
 - 27) Buerger K, Ewers M, Andreasen N, Zinkowski R, Ishiguro K, et al: Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study. *Neurology* **65**: 1502-1503, 2005
 - 28) Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, et al: Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* **9**: 705-710, 2004
 - 29) Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, et al: Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* **64**: 343-9, 2007
 - 30) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* **65**: 403-413, 2009
 - 31) Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, et al: Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* **8**: 619-627, 2009
 - 32) Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, et al: The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport* **8**: 3961-3963, 1997
 - 33) Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, et al: Cerebrospinal fluid tau and β -amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnosis? *Arch Neurol* **60**: 1696-1702, 2003
 - 34) Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, et al: CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* **129**: 3035-3041, 2006
 - 35) Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM, Manly J, Bell K, et al: plasma amyloid β -peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **46**: 412-416, 1999
 - 36) Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, et al: Plasma A β 40 and A β 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* **61**: 1185-1190, 2003
 - 37) Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, Manly J, Andrews H, et al: Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 14052-14057, 2008
 - 38) Graff-Randford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, et al: Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* **64**: 354-362, 2007
 - 39) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM: Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* **5**: 655-660, 2006
 - 40) Cammarata S, Borghi R, Giliberto L, Pardini M, Pollero V, et al: Amyloid-beta42 plasma levels are elevated in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **18**: 267-271, 2009
 - 41) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, et al; AN1792 (QS-21)-201 Study Team: Clinical effects of immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* **64**: 1553-1562, 2007
 - 42) de Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, et al: MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Intern Med* **256**: 205-223, 2004
 - 43) Pitschke M, Prior R, Haupt M, Riesner D: Detection of single amyloid beta-protein aggregates in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's patients by fluorescence correlation spectroscopy. *Nat Med* **4**: 832-834, 1998

新しい治療法の展望

松原 悦朗

抗認知症薬の現状

現行のアルツハイマー病(AD)治療は、1976年のDavisらによるAD患者脳における選択的 choline acetyltransferase(ChAT)活性低下の報告や、その後 Whitehouse らによって前脳基底部の Meynert 核の選択的消失がこの原因ではないかとする報告を契機とした、ADにおける神経伝達機能障害、ことにコリン欠乏仮説に基づいたものである。Meynert 核から大脳皮質へと投射するアセチルコリン系作動性神経系は注意力・知的機能に、中核野から海馬へと投射するアセチルコリン系作動性神経系は記憶・学習に深く関与すると考えられており、AD治療薬の基本的薬理学的特性はアセチルコリン分解酵素阻害活性で、シナプス間隙に放出されたアセチルコリンの分解を抑制しての神経伝達増強作用を期待したものである。しかしADの原

因を除去する根本的な作用機序を有さぬため、臨床的には認知症の進行を若干遅らせる対症療法薬の域を出ない。現在日本で唯一発売されているこの治療薬がドネペジルである。中等度～重度AD患者への適応拡大による10mg錠剤や新規ゼリー剤の販売など塩酸ドネペジル自体の進化は認められるものの、欧米で既に市場化されているガラントミン、リバスチグミン、メマンチンに関しては、2010年2月メマンチンが、3月にガラントミンとリバスチグミンが製薬会社からようやく相次いでその承認申請が出された。現在ドネペジルの薬効減弱や副作用などを認める患者にとって新たな治療の選択肢拡大となるが、今後とも少なくとも1年程度の審査を覚悟せねばならぬ現状の早期改善を望みたい。

承認申請中の治療薬

1. メマンチン

記憶や学習に関与する神経伝達物質であるグルタミン酸

まつばら えつろう 弘前大学大学院准教授/医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座

アルツハイマー病治療薬の現況

	治療標的	治療薬	開発企業	開発状況
日本で市場化されている薬	アセチルコリンエステラーゼ	ドネペジル	エーザイ	1999年販売
海外で市場化されている薬	NMDA受容体	メマンチン	アスビオファーマ	国内承認申請中
	アセチルコリンエステラーゼ	ガラントミン	ヤンセン	
	アセチルコリンエステラーゼ	リバスチグミン	Novartis/ONO	
開発中の新薬	γ セクレターゼ	Semagacestat	Eli Lilly	Phase III
	A β	Bapineuzumab	Elan/Wyeth	Phase III
	A β	Gammagard	Baxter International	Phase III
	A β	Solanezumab	Eli Lilly	Phase III
	A β 凝集体	AZD-103	Elan	Phase II
	A β	ACC-001	Elan	Phase II
	A β	CAD 106	Novartis	Phase II
	tau	Rember	TauRx Therapeutics	Phase II
	A β	Affitope vaccine	GlaxoSmithkline	Phase I
	A β	V 950	Pfizer	Phase I
	β セクレターゼ	CTS-21166	Astellas	Phase I

の受容体の一つである NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬であるが、神経細胞内へのカルシウムイオン流入をブロックすることで神経保護作用を発揮すると考えられている。ドネペジルとは全く作用機序を異にする治療薬であり、その治療効果が認められなくなった中等度～重度 AD 患者における治療薬変更の際の有力候補と目されている。

2. ガランタミン

アセチルコリン分解酵素阻害活性に加え、ニコチン性アセチルコリン受容体とアロステリック結合して持続的にアセチルコリンの作用を増強する、また、シナプス前神経終末のニコチン性アセチルコリン受容体に作用し、モノアミン遊離を促進し、AD 患者の情動・行動異常改善効果も期待される。こうした作用によりドネペジルに比較して長期治療効果が観察されているが、半減期が 5～7 時間で 1 日 3 回投与を有する点が難点である。

3. リバスタチグミン

アセチルコリン分解酵素阻害活性はドネペジルやガランタミンと同等である。この薬剤のユニークなのは、パッチ(貼付剤)として血中の薬物濃度が一定に保たれるため、忍容性が改善し、治療効果を示すのに必要な用量を投与することができる点にある。ドネペジル non-responder であった AD 患者の約半数でリバスタチグミンが有効であったとの報告もある。

現在開発中の治療薬

現在開発中の治療薬は AD の発症病態生理(アミロイドカスケード仮説)を拠り所として、AD の根治を念頭においたものである。A β はこの最も上流に位置しており、これを標的とした薬剤開発はいわゆる AD 治療薬ばかりでなく発症抑止薬の特徴を持つ。その想定される薬剤効果発現機序は単純明快で、A β の産生抑制、分解促進、脳外へのクリアランス促進、重合阻止、食害促進と多岐にわたる。疾患の上流に位置する A β アミロイドを標的としたものが多いが、神経原線維変化の構成蛋白であるタウを標的にした治療も開発されつつある。しかしながら、臨床試験をク

リアし FDA 認可に至った治療薬は現状では皆無である。

1. A β の産生抑制治療薬

A. β ・ γ セクレターゼ阻害薬

AD 脳に沈着する A β は β アミロイド前駆体蛋白(APP)上の A β 領域の両端で β セクレターゼと γ セクレターゼによる切断をうけ産生されるため、この A β 産生経路の特異的抑制・制御は最も理にかなった治療と考えられる。しかし、前者はその基質選択性に課題を残していると同時に、活性部位の大きな BACE 1 の作用阻害をするがために必然的に分子量が大きくなり、その血液脳関門通過性に支障をきたす課題も抱えていて実用化がみえていない。唯一、CTS-21166 が第 I 相試験中である。後者は基質(APP 以外の Notch 切断)および A β 選択性に課題を抱えているが、Semagacestat (LY 450139)による第 II 相試験では、薬疹と毛髪色変化や一過性の腸閉塞が認められた。確かに plasma A β は約 60%低下したが、有意な認知機能の改善はみられていないのが懸念される¹⁾。今後の第 III 相試験の結果が待たれている。

躁うつ病の治療薬であるリチウムは、治療域濃度で GSK-3 α 阻害を介し、APP 選択的に γ セクレターゼを阻害することが報告されている。

非ステロイド系抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)を長期服用し AD 発症との関連を追跡した大規模前向きコホート研究では、AD 発症の相対危険度を有意に低下させることが報告され注目されたが、Flurizan(R-フルルピオプロフェン)の米国での第 III 相試験では期待された効果が観察されず開発が中断された²⁾。 γ セクレターゼの克服すべき課題である Notch 切断を阻害することなく、より安全な選択的 A β 42 抑制療法と期待されていたが、残念である。

B. α セクレターゼ活性化薬

APP は、その大部分が A β 領域の中央で α セクレターゼにより切断され、APP の細胞外部分(APPs)が分泌代謝されるため、アミロイド非産生経路を担う A β 産生抑制酵素と考えられている。この活性化は前臨床試験で有力な A β 産生制御法であることが明らかとされた。また、高コレステロール治療薬であるスタチンの α セクレターゼ活性化による A β 産生抑制効果も報告されているが、大規模

な前向き無作為対象試験(random control test:RCT)では、スタチン(simvastatinとpravastatin)のAD予防効果のエビデンスは得られていない。

2. A β 分解・除去・輸送促進薬

孤発性ADでA β の著しい沈着がおこる理由を産生系異常に求めるのは困難であるため、産生後のA β 代謝(脳外輸送・分解系・除去)を標的とした治療法である。

A. A β 分解・食食促進薬

脳内A β 分解システムを担うA β の分解酵素、特にin vivoで活性の確立された酵素がネプリライシンである。斬新な遺伝子治療の試みに加え、最近、神経伝達物質であるソマトスタチンが脳内ネプリライシン活性化制御因子であることも明らかとされ、現実にAD創薬への期待が高まっている。また、脳内のA β 除去系としてミクログリアが重要な機能を担っていることが確認されており、この食食除去系の活性化もAD創薬上、重要な標的である。

B. A β 脳外予想促進薬

唯一、産生後のA β 代謝(脳外輸送・除去)を標的とした薬剤として第Ⅲ相試験に移行中のSolanezumab(LY 2062430, m 266)が受動免疫療法(抗体療法)として実用化の期待が高まっている(後述参照)。

C. A β 凝集・重合抑制薬

A β 凝集・重合は脳アミロイド沈着の起点阻止治療として期待されているが、Alzhemed(glycosaminoglycan 擬似体)やA β アミロイドに含まれる銅・亜鉛選択的なキレート剤であるPBT 1(clinoquinol; キノホルム、日本ではスモンのため製造販売が中止)も候補の一つであったが、FDA承認がとれず臨床応用には至っていない。後者はスモンのリスクを回避した改良型のPBT 2が第Ⅱ相試験を終了し、副作用もなく、CSFA β 42の低下と認知機能検査に有意な改善がみられ³⁾、第Ⅲ相試験に移行中である。また、A β 凝集体を分解除去するAZD-103も第Ⅱ相試験中である。

D. A β ワクチン療法(A β 食食促進)

従来不溶性となったA β は免疫性に乏しく、除去されることなく脳に蓄積・沈着すること、さらに抗体自身は血液脳関門を通過しないので免疫反応を介した老人斑除去は困難との考えが常識と捉えられていた。しかし、典型的老人斑では脳在住のミクログリアが活性化されていて、アスト

ロサイトとともに炎症性サイトカインや補体、その他の生体防御因子を産生・分泌していることが知られていた。これは老人斑を構成するアミロイドに対しての原始免疫反応と捉えることが可能である。免疫を介したアミロイド除去(A β ワクチン療法: AN 1792)が試みられたのはAD研究における画期的なパラダイム変換であった。残念ながらヒトでの治験は副作用である髄膜脳炎の発症を契機に中止となってしまったが、歴史的にも根治的なAD治療の領域への第一歩となった点で画期的なものであった^{4,5)}。最近公表されたヒトA β ワクチン臨床治験結果では、沈着した老人斑A β 除去には成功しているにもかかわらず、神経原線維変化による神経変性と認知症の進行は阻止できなかったと報告された⁶⁾。即ち、アミロイドカスケード仮説で、老人斑アミロイドの下流に位置していると考えられる異常リン酸化タウ蓄積やシナプス・神経細胞障害が加速度的に進行している認知症進行例では、老人斑アミロイドを標的とした治療では不十分なこと、従って認知症の前段階である軽度認知障害(MCI)、さらに認知機能障害発症前の段階で、こうしたA β ワクチン治療を開始するべきであると考えられるに至っている。現時点ではこうした教訓を考慮し、ACC-001とCAD 106が第Ⅱ相試験中、Affitope vaccineとV 950が第Ⅰ相試験中である。前臨床試験レベルでは経口ワクチン開発⁷⁾や、より安全なA β ワクチン療法開発⁸⁾が進められており、今後の臨床応用が待たれる。

E. 受動免疫療法(抗体療法)

A β ワクチン療法から学んだ教訓の一つが、高齢者依存的免疫反応での抗体産生には質的・量的の両側面から限界があるとの事実である。これまでさまざまな抗体による受動免疫療法の前臨床試験がADモデル動物で施行され、その有用性が確認されてきた。老人斑アミロイド除去を標的とする抗体や脳アミロイド除去とは無関係に記憶障害改善効果をも発揮する抗体、さらに老人斑除去のみでなく、A β のアミロイド線維形成や毒性などの抑制活性を念頭に考案されたA β オリゴマーやシードに対する抗体がこれに含まれるが、ヒトでのA β ワクチン療法ではこうしたピンポイント標的に対する抗体を得ることは容易でなく、老人斑アミロイドを認識する抗体がしやすいことも明らかとなっている。前臨床試験ではよい結果ばかりが前景に立つ傾向にあったが、これまで沈着した脳アミロイドに結合性

を示す抗体を使用した受動免疫療法で微少出血と頻度は低いものの髄膜脳炎の副作用発生がADモデルマウスで報告されている。安全性はヒトへの臨床応用において最も重要な問題であるため、使用抗体選択の重要性和副作用を未然に防ぐため抗体自身への修飾が施されたものなど、現在臨床試験中である。Elan/WyethによるBapineuzumab, Baxter InternationalのGammagard, Eli LillyのSolanezumabが第Ⅲ相試験で評価中である。Bapineuzumabは老人斑を主に認識する抗体で、第Ⅱ相試験⁹⁾ではapoE4保有者でのvasogenic edemaの副作用発現や認知機能改善効果が認められず、apoE4保有者を除外しての第Ⅲ相試験であるため、多くの研究者から抗体療法への失望として迎えられつつある。一方、ADの発症病態の分子基盤と認識されているA β オリゴマーに対する抗体を含むヒト免疫グロブリン製剤Gammagardは第Ⅱ相試験で認知機能改善効果が確認されており¹⁰⁾、今後の第Ⅲ相試験の結果が待たれている。Solanezumabは血液中で可溶性A β に結合することで、脳内に蓄積するA β (特にピロ化A β)を脳外へと引き出す作用が第Ⅱ相試験でも確認されているが、認知機能に関する治療効果は今後の第Ⅲ相試験の結果が待たれている。いわゆるAD病態発症を特異的に制御する目的で、生理的な分子には反応しない、病態惹起分子特異的な抗体による治療法の開発が肝要であると考えられ、ADを“治療可能な認知症”とするため、今後、より一層研ぎをかけた抗体治療が世に送り出されることを期待したい。筆者らが開発したA β オリゴマーに対する抗体も、ヒト臨床試験へ向けギアチェンジを行ったところである。

3. タウ蛋白リン酸化阻害薬

躁病の治療薬である炭酸リチウムでタウリン酸化抑制がin vitroや前臨床試験で報告されていたが、最近のADに対する臨床治験では安全圏内に保たれた血中濃度では認知機能改善効果がないことが確認された。また、現在承認申請中のメマンチンも脱リン酸化酵素を活性化することでタウリン酸化抑制効果を発揮することがin vitroで報告されている。

4. タウ蛋白重合阻害薬

先に開催されたICAD 2009でmethylthionium chloride (Rember)がタウを標的とした初の治療法として、第Ⅱ相試験の結果が報告された。24週間の服用での認知機能改善効果が現在注目を集めている。

5. 抗ヒスタミン薬

ディメボンは第Ⅱ相試験で認知機能改善が報告され、その実用化が期待されていたが、第Ⅲ相試験で認知機能改善効果が認められず、その実用化は断念された。

6. 抗糖尿病薬

PPAR- γ アゴニストでインスリン抵抗性改善薬のロシグリタゾンは国際共同治験でその有効性が確認されず、その開発が中止されている。

文 献

- 1) Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, et al. Phase 2 safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008 ; 65 : 1031-8.
- 2) Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Tarenflurbil Phase 3 Study Group. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 ; 302 : 2557-64.
- 3) Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. PBT 2-201-EURO Study Group. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT 2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease : a phase II a, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7 : 779-86.
- 4) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningo-encephalitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization. *Neurology*. 2003 ; 61 : 46-54.
- 5) Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med*. 2003 ; 9 : 448-52.
- 6) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta 42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008 ; 372 : 216-23.
- 7) Hara H, Monsonogo A, Yuasa K, et al. Development of a safe oral A β vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2004 ; 6 : 483-8.
- 8) Trouche SG, Asuni A, Rouland S, et al. Antibody response and plasma A β 1-40 levels in young *Microcebus murinus* primates immunized with A β 1-42 and its derivatives. *Vaccine*. 2009 ; 27 : 957-64.
- 9) Salloway S, Sperling R, Gilman S, et al. Bapineuzumab 201 Clinical Trial Investigators. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 ; 73 : 2061-70.
- 10) Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, et al. 18-month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2009 ; 30 : 1728-36.

