

表1 認知症に対する臨床試験の状況

アルツハイマー病に対する、国内外の主要な臨床試験の状況(2008年)を示す。

分類	方法	国内			国外		
		第I相試験	第II相試験	第III相試験	第I相試験	第II相試験	第III相試験
① 切断酵素の調節によりAβの産生をおさえる	γセクレターゼ阻害薬				GSI-953 (USA)		LY450139 (USA) MPC-7869 (Flurizan) (USA)
② 分解酵素の制御によりAβの分解を促進する							
③ Aβに対する抗体によりAβを脳内から排出する	アミロイドに対する受動免疫	PF-04360365			PF-04360365 (Canada) RN1219 (USA)	LY2062430 (USA)	Bapineuzumab (AAB-001) (USA)
	アミロイドに対する能動免疫				CAD106 (Sweden) AFFITOPE AD01, AD02 (Austria)		
その他のAβを標的とした治療	アミロイドの凝集阻害薬				PPI-1019 (APAN) (USA)	Curcumin C3 Complex (USA) PPI-1019 (APAN) (USA) TTP488 (USA)	
Aβを標的としない治療	AChE 阻害薬			Galantamine Rivastigmine			
	NMDA 受容体阻害薬			Memantine			Neramexane (USA)
	免疫療法					Intravenous Immunoglobulin (USA)	
	神経保護薬					Rasagiline (USA) Huperzine A (USA)	
	ニコチン受容体作動薬					GTS-21 (USA)	
	AMPA 受容体活性薬					CX516 (Ampalex) (USA)	
	選択的エストロゲン受容体修飾薬					raloxifene (USA)	
	神経栄養因子					T-817MA (USA)	
抗ヒスタミン薬					Dimebon (USA)		

第I相試験：健常成人を対象に薬物動態や安全性を調査する。第II相試験：少数の患者を対象に有効性、安全性、薬物動態を調査する

第III相試験：多数の患者を対象に有効性、安全性を検証する

Aβ：アミロイドβ蛋白質、AChE：アセチルコリンエステラーゼ、NMDA：N-メチル-D-アスパラギン酸

AMPA：α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸

(厚生労働省 認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト 2008 資料より)

があったり効果が認められないものにおいては、開発が中止されているものもある。

1) ワクチン療法

ワクチン療法は、ADの主要原因がアミロイド仮説に基づいていることをベースにしている。そのメカニズムとしてはAβ抗体がアミロイドに結合し、Fc受容体を介してミクログリアがアミロイドを貪食する結果、老人斑が減少し、新しいアミロイドの沈着も防止されるという仮説に基づいている²⁾。しかしながらヒトでの臨床試験において髄膜脳炎が見られ、その開発が中止され、新たな展開となっている。

2) 抗体療法

ワクチン療法の一定の効果が見られたため、モノクローナル抗体を用いた臨床試験が開催されている。能動免疫によりワクチンは自己免疫性脳炎が起こったために、中止されたが、抗体は脳炎を起こすことはないので、現在数種類の抗体療法が開発されている。ただし繰り返し静脈注射をする必要があること、患者負担が大きいこと、中和抗体ができる可能性があり、血管炎や脳出血の可能性もあることが知られている。

3) タウオパシーに対する薬剤の開発

ADに対するワクチン療法の経験から、アミロイド仮説と関連して進行する病変として、タウのリン酸化がある。タウによる神経原線維化が重要であり、タウのリン酸化に対する薬剤の開発が必要となっている。すなわちタウは神経細胞の変性を促すことから、タウの毒性軽減を目指す治療が必要となる。さらには多面的アプローチとして神経ネットワークの再構築や、神経細胞の再生を促す薬剤の開発が同時に求められるであろう³⁾。

4) 遺伝子治療の可能性

2005年にADに対する神経成長因子を用いた遺伝子治療の結果が報告された。さらに研究が継続されているが、外科的遺伝子導入手技の困難さもあり、結果は限定的である。しかしながら、治療方法の一つとして今後期待される分野である⁴⁾⁵⁾。

5) カクテル療法の可能性

アミロイドに対する薬剤は、より洗練される必要はあるとしても、単独で治療にいたるのは困難である。タウのリン酸化に対する薬剤の開発が必要とされ、両者を併用する必要がある。さらに神経細胞の再生や神経ネットワークに対する薬剤も同時に必要と思われる。総合的には単一の薬剤で治療を目指した治療方法は当面困難であり、まずは数年程度発症を遅延させる薬剤、進行を遅延させる薬剤が求められており、さらにはさまざまな作用を持つ薬剤を併用するカクテル療法の開発が望ましいと思われる。

5. おわりに

認知症の新しい薬剤開発はADを中心に開発されてきているが、実際には血管性認知症やレビー小体型認知症に対する薬剤開発も必要である。また本稿で述べたようにアミロイド仮説に基づく開発のみならず、多様な作用に基づく開発戦略も必要であることは言うまでもない。その点では遺伝子治療をも視野に入れた、多様な機序を持つ薬剤の併用療法が、現在考え得る方向性であろう。あきらめずに研究者の奮闘を期待したい。

文 献

- 1) 天野直二: Alzheimer病 治療①中核症状に使われる薬剤. 神経内科 72 (Suppl. 6): 296-298, 2010.
- 2) 田平 武: Alzheimer病 治療③新規の予防・治療薬開発. 神経内科 72 (Suppl. 6): 303-308, 2010.
- 3) 高島明彦: タウのリン酸化とリン酸化調節. 日本臨床 66 (増刊号 1): 95-101, 2008.
- 4) 竹内大亮, 里 直行, 萩原俊男ほか: 遺伝子治療. 日本臨床 66 (増刊号 1): 547-553, 2008.
- 5) Tuszynski MH, et al: A phase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer Disease. Nat Med 11: 551-555, 2005.

