

先月は、今年新たに使用できるようになったアルツハイマー病 (AD) の薬についてお話をしました。先月お話しした薬剤は症状の進行を遅らせる薬でしたが、今月は現在研究されている AD の根本的治療についてお話しします。

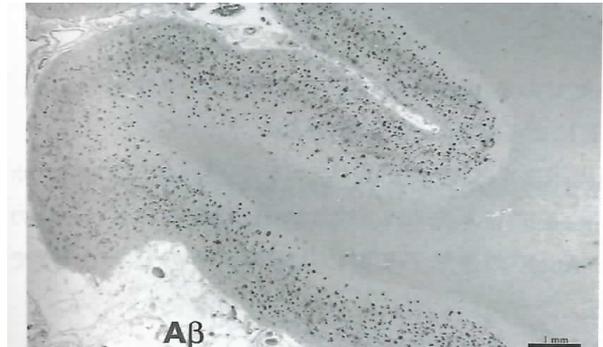
## 1. アミロイド仮説

根本治療の説明の前に、なぜ AD が起こるのかについて簡単にご説明します。現在 AD の発症機序について、もっとも支持されている仮説がアミロイド仮説です。

AD の人の脳では、アミロイドβ蛋白質 (Aβ) という名の病的な蛋白質が多量に蓄積しています。Aβは、アミロイド前駆体蛋白質 (APP) が切断されてできた断片の一部です。Aβは互いに結合しやすく、凝集し

た Aβ が脳内に沈着することで、「老人斑」となります。その老人斑が神経細胞を障害して死滅させ、AD を発症すると考えられているのです。「神経原線維変化」も AD の代表的な病理変化でτ (タウ) 蛋白が凝集したものですが、先行するのは老人斑の形成だと考えられています。

よって AD の根本的治療の戦略は、①脳内での Aβ の産生を抑制する、②脳内の Aβ の分解や脳からの除去を促進することとなります。



▲AD の脳の病理組織。点状の斑点が老人斑

## 2. Aβ 産生抑制療法

前述の通り、Aβ はアミロイド前駆体蛋白質 (APP) が切断されることで産生されます。APP を切断する酵素には3種類 (α, β および γ セクレターゼ) あり、β セクレターゼと γ セクレターゼが働くと Aβ が作られます。切断する位置の関係で、α セクレターゼが働くと Aβ は作られません。Aβ を生成してしまう β, γ セクレターゼを阻害する薬剤を使用すれば、Aβ の産生が抑制され、AD の治療につながるのではないかと考えられてきました。

APP が Aβ となる最終段階で作用するのが γ セクレターゼで、その阻害に関して昨年まで日本を含む世界の31カ国で臨床試験が進められていました。

# アルツハイマー病の根本治療薬 池田祥恵

しかし試験の中間解析の結果、ADの進行抑制は認められず、逆に認知機能を表すスコアの低下、日常生活能力の低下を認める結果となってしまいました。それだけではなく、皮膚癌を起こす危険度を増加させることも分かり、治験は2010年8月で中止となりました。現在は副作用の少ない $\gamma$ セクレターゼ機能調整薬が研究されています。

### 3. 抗A $\beta$ 抗体による免疫療法

A $\beta$ に特異的に結合する抗体 bapineuzumab による免疫療法では、画像上で治療後にA $\beta$ の蓄積が減少していることを示す研究結果がでています。

この時使用する画像はアミロイドイメージングと呼ばれる画像検査です。注射でA $\beta$ と結合する放射線医薬品を体内に注入し、映し出されてくるA $\beta$ の分布と量を評価します。今後ADの早期診断に際しても普及してくる可能性がある検査です。

画像上は bapineuzumab の投与でA $\beta$ の蓄積減少が示されているのですが、血管原性浮腫と呼ばれる脳のむくみを起こしてしまう頻度も高く、治療法として実用化には至っていません。現在はやはりA $\beta$ に対する抗体で、血管原性浮腫の危険が少ないとされる抗体療法が臨床試験中です。

### 4. ワクチン療法

A $\beta$  ワクチンを抗原として体内に注射し、体内でA $\beta$ の自浄作用を活性化し、A $\beta$ の除去を促進させるという治療法です。

2001年からアメリカとヨーロッパで臨床試験が行われていましたが、約6%に髄膜炎、脳炎をおこしてしまうことがわかり、治験は翌年中止されました。

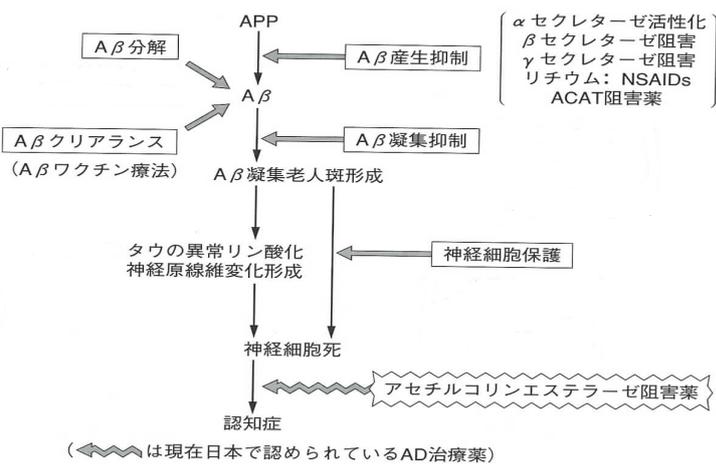
治験は中止されましたが、2008年にイギリスで、治験に参加していた80例のその後の経過が報告されています。

その報告では、生存率や重症化率、重症化までの期間についてワクチン投与群と非投与群で優位な差はありませんでした。

しかし患者さんの死後に行われた病理検査では、ワクチン投与群では非投与群に比べて脳内のA $\beta$ 沈着が優位に減少したのです。これは、A $\beta$ が除去されていても臨床症状の改善にはつながっていなかったということを示しています。それを補助する結果として、ワクチン投与群の中では老人斑がほとんど消失していた症例でも、亡くなる前の認知機能検査は0点(正常は30点)でした。

なぜそのような結果となるかについては、A $\beta$ の除去が不十分だった可能性、ワクチン投与による免疫細胞の過剰な活性化が疑われていますが、まだ世界で研究中の段階です。

日本でもワクチンの研究は行われていますが、まだ人間への臨床試験には至らないのが現状です。



1-1 ● アミロイドカスケード仮説とそれに基づくAD治療戦略

### 終わりに

根本的なAD治療について解説していただきました。頂上が雲の上にある山をめざすようですが、1日も早く克服したいものです (M.T).