

日本臨牀 第74巻・第3号(平成28年3月号) 別刷

特集: 認知症と類縁疾患

III. 根治治療(療法)薬(Disease-modifying therapy)の開発状況

アルツハイマー病新薬開発の動向

荒井啓行 古川勝敏 冨田尚希
石木愛子 岡村信行 工藤幸司

III. 根治治療(療法)薬(Disease-modifying therapy)の開発状況

アルツハイマー病新薬開発の動向

荒井啓行¹ 古川勝敏¹ 富田尚希¹
石木愛子¹ 岡村信行² 工藤幸司³

The trend of developing new disease-modifying drugs in Alzheimer's disease

¹Hiroyuki Arai, ¹Katsutoshi Furukawa, ¹Naoki Tomita,

¹Aiko Ishiki, ²Nobuyuki Okamura, ³Yukitsuka Kudo

¹Division of Brain Science, Department of Geriatrics and Gerontology,

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

²Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine

³Division of Neuro-imaging,

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Abstract

Development of symptomatic treatment of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibitors like donepezil was successful. However, it is a disappointment that development of disease-modifying drugs such as anti-amyloid drug based on amyloid-cascade theory has been interrupted or unsuccessful. Therefore, we have to be more cautious regarding inclusion criteria for clinical trials of new drugs. We agree that potentially curative drugs should be started before symptoms begin as a preemptive therapy or prevention trial. The concept of personalized medicine also is important when ApoE4-related amyloid reducing therapy is considered.

Unfortunately, Japanese-ADNI has suffered a setback since 2014. However, Ministry of Health, Labour and Welfare gave a final remark that there was nothing wrong in the data managing process in the J-ADNI data center. We should pay more attention to world-wide challenges of speeding up new drug development.

Key words: disease-modifying therapies, amyloid, tau, biomarker

はじめに

1906年、患者Auguste D氏の詳細な臨床経過とともにAlois Alzheimer博士によって老人斑と神経原線維変化形成の記載がなされたアルツハイマー病(AD)ではあるが、しばらくは老人

斑と神経原線維変化の直接的な分析には至らず、剖検脳を用いて神経伝達物質の解析が進められた。その中で特筆すべきものは、nucleus basalis of Meynert(マイネルト基底核)などから大脳皮質や海馬などに投射するアセチルコリン作動性神経の脱落とアセチルコリン濃度の低

¹東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野 ²東北大学医学系研究科 機能薬理学分野 ³東北大学加齢医学研究所 ニューロイメージング寄付研究

下であった¹⁾。この発見はその後日本の杉本八郎氏などによるコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルの開発へとつながっていく。ADの本格的な生化学的理解に踏み出したのは、微量機器分析などの技術が進歩する1980年代であった。1984年、米国のGlennierらはAD脳髄膜血管から分子量約4kDaのタンパクを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製し、そのN末側24個のアミノ酸配列を決定した²⁾。Glennierらはこのユニークな構造のタンパクは血清から由来するものと考え血清から前駆体を見いだせばADの血液診断が可能であると考えていたようである³⁾。翌年の1985年、オーストラリアのMastersらによって同じ構造のペプチドがAD脳老人斑コアからも単離精製された³⁾。今日のアミロイドβタンパクである。一方、神経原線維変化の構成成分の同定はその著しい不溶性から困難を極めた⁴⁾。神経原線維変化は免疫学的に神経特異的中間径線維であるニューロフィラメントによって構成されていると考えられてきたが、1980年代後半からは、井原、貫名、Leeなどの研究者によって微小管関連タンパクであるタウタンパクが高度にリン酸化されたため微小管結合能を失い脱落、神経細胞内の至る所で凝集・不溶化したものと理解されるに至った⁵⁾。老人斑と神経原線維変化に加えて、広範で高度な神経細胞脱落も認められる。

1. アミロイド仮説と抗アミロイド治療

これらの神経病理所見を一元的に説明するものとして、2002年HardyとSelkoeによってアミロイド仮説が提唱された⁶⁾。このアミロイド仮説によれば、最上流のアミロイドβタンパクの細胞外蓄積が長い年月をかけてシナプス損傷、細胞内タウの過剰リン酸化、酸化ストレス障害、最終的には神経細胞死を引き起こすとされている。したがって、アミロイドβタンパクを人工的に操作・除去できれば、神経原線維変化の形成を含めその後のすべての事象は阻止される、つまりADは発症に至らないと考えられる。しかし、Holmesらによる能動ワクチンAN1792治療を受けたAD患者の追跡調査においては、

老人斑の除去は達成できたにもかかわらずAD自体は進行して患者は死に至ったことが示された⁷⁾。さらに、大きな期待を集め行われた抗アミロイド抗体を用いた受動免疫療法はbapineuzumab⁸⁾あるいはsolanezumab⁹⁾のいずれの治験においてもその有効性を示すことができなかった。これらの経験から改めて神経原線維変化の形成機序が注目を集めるようになり、アミロイド仮説自体に修正が求められるようになった。Arriagadaらの研究に代表されるように、認知症の重症度は老人斑ではなく神経原線維変化の広がりや神経細胞死と密接な関連があることが指摘されている¹⁰⁾。神経原線維変化は、いつどこで始まり、どのように広がっていくのであろうか。

2. 老人斑・神経原線維変化の形成とその空間的分布

Braakらは多数の連続剖検例を用い、抗タウモノクローナル抗体(AT8)による免疫組織染色を行い、神経原線維変化の進展ステージ分類を提唱した¹¹⁾。神経原線維変化はまず移行嗅内野(海馬傍回)より始まり(Stage I)、嗅内野に及ぶ(Stage II)。さらに固有海馬に達し(Stage III)、固有海馬を充満し(Stage IV)、側副溝を越えて外側に広がり側頭葉新皮質に及ぶ(Stage V)。最終的には広く大脳新皮質全体に到達する(Stage VI)とした。Stage IおよびIIの嗅内野ステージは認知機能正常段階、Stage IIIおよびIVの海馬ステージは軽度認知障害段階、Stage VおよびVIの新皮質ステージが認知症段階に対応すると考えられるが、どのようなメカニズムで病変が拡散していくのか全く明らかにされていない。一方、Thalらにより老人斑は大脳新皮質連合野から始まり、新皮質にのみ出現するStage A、海馬などの辺縁系にまで及ぶStage B。さらに大脳基底核や脳幹部にまで達するStage Cの3段階の進展ステージが提唱されている¹²⁾。さらに、Duyckaertsらによる2,661例の剖検脳研究から、神経原線維変化形成のStage I~IIは老人斑形成のStage Aより早期に出現することが示されている¹³⁾。つまり、タウ蓄積は辺縁系では早期からみられるが、大脳新皮質に達するの

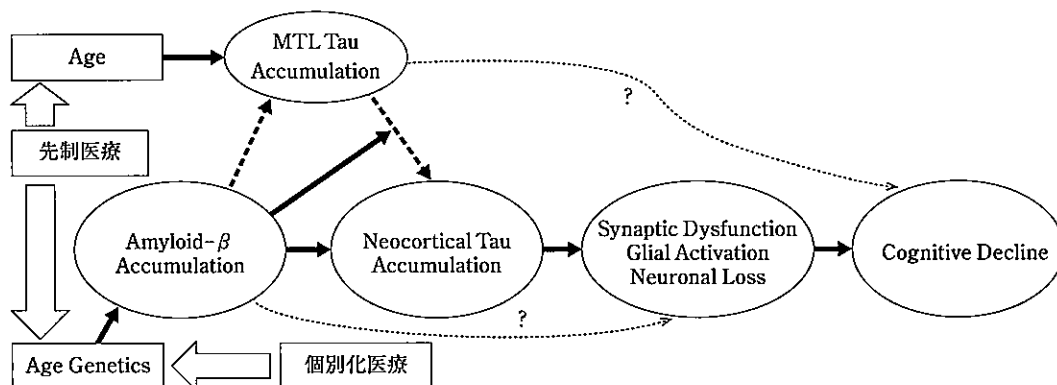


図1 Sperlinaらによる amyloid-tau interaction モデル(文献¹⁴⁾より改変)

アミロイドβ (Aβ)とタウ蓄積の相互作用に関するモデル仮説を示す。加齢は内側側頭葉におけるタウ蓄積の普遍的な危険因子であるが、この内側側頭葉におけるタウ蓄積が単独で加齢による認知機能低下に関連しているかどうかは明らかではない。一方で、年齢とともに個人個人の遺伝子の違いがAβ凝集体の蓄積に大きな影響を及ぼすであろう。Aβはタウの凝集を促し、さらにタウが内側側頭葉(MTL)から新皮質へと恐らくは神経ネットワークを介したシナプス間伝播によって拡散していくであろう(引っ張り仮説)。タウの蓄積はシナプスの不具合、グリア貪食機能の活性化そして最終的には神経細胞死をもたらすであろう。Aβ自身もタウを介さない直接的なシナプス毒性を有すると考えられる。タウが新皮質へ拡散し神経変性プロセスが惹起されることで、認知機能障害が起こると推測されている。

に長い時間が必要である。そのため、大脳新皮質だけをみればアミロイドβタンパク陽性かつタウタンパク陰性という結果が得られ、アミロイド仮説は正しいように思われるが、海馬を含む大脳辺縁系ではこの図式は当てはまらないことになる。空間的分布からみるかぎり、神経原線維変性形成と老人斑形成のリンクは弱く、互いに独立したプロセスであるように思われる。最近、米国のSperlinaらは、海馬を含む内側側頭葉のタウ病変は加齢を強い危険因子とし、一方、大脳新皮質におけるアミロイド病変は加齢とともにアポタンパクE4遺伝子を危険因子として互いに独立して発生し、その後、この2つの病変は相互作用を生みながら、プリオンタンパクのようにシナプスを介して伝播・拡散していくとする「アミロイド-タウ相互作用モデル」を提唱している¹⁴⁾(図1)。2015年10月の日本認知症学会学術集会(東海林幹夫会長)で講演したSperlina氏は大脳皮質におけるアミロイド蓄積が招くタウ病変を「Spreading out to inferior temporal cortex, then moving up」と表現していた。別々の場所にいたアミロイドとタウがお互いに引っ張り合い、混ざり合うという‘引っ張り仮説’である。危険因子のプロファイルか

ら抗タウ療法と抗アミロイド治療の両者ともに早期段階からの先制医療が求められる一方で、抗アミロイド治療にはゲノム情報にもとづいた個別化医療も重要となる。Sperlina氏は、先制医療(先制医療は別途Prevention Trialとも呼ばれているようである)の一つと位置づけられるAnti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's study(A4研究)を2014年からリードしている¹⁵⁾。A4研究では、組み入れにアミロイドPET(この場合AV-1451)を施行し、3,300人中約30%がアミロイド陽性で見積もられるため、1,100人をランダム化し、一方はsolanezumabの実薬で、他方はsolanezumabのプラセボで168週の期間追跡し、認知機能の変動や軽度認知障害(MCI)へのconversionを計測するが、当然、PETによるアミロイド蓄積量やタウ蓄積量も検討されることになるであろう。A4にBACE阻害薬を加えてより早期からpreventionを始めるA5計画やアミロイドとタウのcombination therapy(combination of beta amyloid and tau: COMBAT)も考えられているようであるが、詳細は明らかではない。アミロイド治療に加えてタウ治療や症状出現後はneuroprotectiveな治療も考慮することになる。Giacobiniらもアミ

ロイドを介さずにタウリン酸化やオリゴマータウ形成が直接細胞死を誘導する経路を想定している¹⁶⁾。

3. 注目される aducanumab 治療

日本認知症学会学術集会において Biogen 社の Brusie 氏と Seigny 氏は新規の抗アミロイド抗体 aducanumab について紹介した。Aducanumab はヒトの B 細胞から得られたモノクローナル抗体を reverse translational technology の手法で創薬化したもので、凝集 A β と oligomer A β 上にある conformational epitope を認識するとされている (AD/PD 会議, 2015 March)。血管アミロイドには結合しないため amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) などの有害事象が少ない。最近、軽度 AD ~ Prodromal AD (MCI ステージであるが、バイオマーカープロファイルは背景病理が AD であることを示唆している状態を指す) において、54 週の臨床第 1 相 b 試験が行われた。完全ではないが、投与量と認知機能の維持、投与量とアミロイド蓄積量との間に有意な相関がみられた。このような関連は、先に取り上げた bapineuzumab や solanezumab にはなかったことである。実際 ARIA は 188 人中 27 人でみられたが、再発や重篤化はなかったと報告されている。今後第 3 相試験が日本を含め世界 20 カ国で計画されている。

4. J-ADNI と CTAD2015

Japan Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) の現況については、ウィキペディアで詳しく紹介されているので参照されたい (<https://ja.wikipedia.org/wiki/J-ADNI>)。結果的には、データの「改ざん」が指示されていたと報道された件に関しても「いずれも通常の品質確認作業の一環で行われたものであり、不当な改ざんや意図的な修正が行われたケースは確認できなかった」と厚生労働省 三浦公嗣老健局長からの最終発言がなされた。しかし、2014 年 1 月の最初の報道以来 J-ADNI は中断を余儀なくされ、そのダメージからいまだ回復できていない。米国 ADNI や World-Wide ADNI とのコン

タクトや交流も自然と少なくなり、米国や欧州における AD 研究の進捗がつかめず、日本はややもすると孤立した危険な状況に置かれかねない。CTAD は Clinical Trials of Alzheimer's Disease の略称で、米国の Weiner 氏とフランスの Vellas 氏がまとめ役となって、AD 治療医薬開発を加速し、さらにそれを支えるバイオマーカー研究成果を発表・共有する場として 8 年前から開かれている国際会議である¹⁷⁾。最近、CTAD のオフィシャルジャーナルとして The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease (JPAD) が刊行されたが日本からの投稿はなされているのだろうか。以下、2015 年の CTAD のプログラムから一部抜粋を示すが、著者にとって初めて目にする演題やどうにも理解が及ばない演題があることに顎然としている。この会議に日本からの演題は 1 題も出されていないことは実に由々しき事態である。会期は 11 月 5-7 日までで、場所はスペインバルセロナであった。

■ 11 月 5 日の口頭演題

- ・病的タウに対する能動ワクチン (AAD vac1) 療法の安全性。Phase 1 試験
発表者 Axon Neuroscience 社 Navak
- ・Gantenerumb の Prodromal AD stage における有効性と安全性に関する第 3 相試験 (Scarlet RoAD 試験)
発表者 Roche 社 Lasser
- ・Gantenerumb の Prodromal AD stage における第 3 相試験 (Scarlet RoAD 試験) での CSF バイオマーカーとアミロイド PET の検討
発表者 Roche 社 Nikolcheva
- ・中等度 AD における Sembragiline の第 2 相試験 (MAyflOwer RoAD 試験)
発表者 Roche 社 Stephane
- ・Intensive Vascular Care による認知症予防 (PreDIVA) に関するプレリミナリーな結果
発表者オランダアムステルダム大学 Richard
- ・抗アミロイド抗体 Aducanumab (BIIB037) の Prodromal ~ Mild AD stage におけるランダム化プラセボ比較第 1 相 b 試験
発表者 Biogen 社 Viglietta
- ・Finger—2 年間の多ドメイン同時介入による

- 認知機能低下予防のランダム化試験
発表者ヘルシンキ国立センター Kivipelto,
Finger 研究グループ
- ・ Cholinesterase 阻害薬に上乗せした Choline alphoscerate による海馬体萎縮に対する効果
発表者イタリアカメリーノ大学 Traini
 - ・ 脳萎縮に対する多ドメイン介入効果のインパクト
発表者フランス INSERM センター U897 Dufouli
 - ・ 軽度から中等度の AD における S38093 第 2 相試験
発表者英国 RICE 研究所 Jones
 - ・ AD に伴う興奮・攻撃性に対する ELND005 試験 (HARMONY-AD Study): 第 2-3 相試験のデザインとアウトカム
発表者米国ロチェスター大学 Porsteinsson
 - ・ 血漿のメタボロミクス解析によりプレクリニカル AD からクリニカル AD への転化が予測できる
発表者米国ジョージタウン大学 Fiandaca
 - ・ 抗アミロイド抗体 Aducanumab (BIIB037) の初期 AD 患者におけるランダム化 2 重盲検プラセボ比較第 3 相試験
発表者 Biogen 社 Viglietta
 - ・ 軽度～中等度 AD におけるアミロイド β 42 特異抗体 MEDI 1814 の単回投与による忍容性と初歩的な薬物動態
発表者米国アストラゼネカ社 Rosen
- 11 月 6 日の口頭演題
- ・ AZD0530 (Saracatinib) の第 1 相 b 試験から第 2 相 a 試験への Proof of Concept 取得試験
発表者カナダブリティッシュコロンビア大学 Nygaard
 - ・ AD 診断の最適化のための髄液 Tau/Abeta42 比の決定に関するケースコントロール研究
発表者米国 Merck 社 Egan
 - ・ 軽度認知機能低下した高齢者において有酸素運動は髄液中のリン酸化タウ濃度を減少する
発表者米国ウェイクフォレスト医科大学 Baker
 - ・ MART (Multi-Domain Alzheimer's Prevention Trial) における臨床とバイオマーカーの変動
発表者フランストゥールーズ大学 Vellas
 - ・ Azeliragon (TTP488) 20 mg/day と、5 mg/day の第 2 相 b 試験での安全性データの検討: 第 3 相試験での投与量決定に向けて
発表者 Barrow 神経学研究所 Sabbagh
 - ・ BACE 阻害薬である MK-8931 は老齢の Tg2576 マウスにおいて微小出血を起こさずにアミロイド蓄積量を減少させた。
発表者米国 Merck 社 Kennedy
 - ・ 軽度～中等度 AD の ApoE4/4 ホモ接合体患者における 2 つの 78 週間第 3 相試験のコンパインデータ: アミロイド凝集抑制剤の Tramiprosate の強力なしかも持続的な効果があった。
発表者米国ロチェスター大学 Porsteinsson
 - ・ ビタミン D は AD モデルマウスにおいて認知機能改善、神経再生、アミロイド蓄積や炎症の改善をもたらした。
発表者フランスエクサンプロヴァンスマルセイユ大学 Millet

おわりに

AD 克服へのロードマップ (図 1, 表 1)

キーワードは先制医療と個別化医療である。先制医療とはゲノム情報やバイオマーカーなどの成果を生かして様々な病気を発症前に診断し、介入治療することにより発症を未然防止ないしは症状を軽減しようとする医療コンセプトである。AD においては本稿で紹介した A4 研究のようにイメージングなどのバイオマーカーによって発病早期の無症状期における具体的証拠を押しこみ予防介入 (先制医療) に持ち込む。高齢者は多様・多病であるため 1 人 1 人の病態の相違に即した個別化医療が必要である。特に近未来の AD 医療においては、① ApoE4 遺伝子は $A\beta$ の蓄積を早め加速するため、ApoE4 遺伝子保有の遺伝子情報が重要となる; ② アミロイドが蓄積している場合には抗アミロイド治療薬を、またタウが蓄積している場合には抗タウ治療薬を、必要なときに必要なだけ投与する; ③ 脳

表 1 アルツハイマー病克服のシナリオ

先制医療

(井村裕夫, 第 29 回日本医学会総会 2015 関西)

ゲノム情報やバイオマーカーなどの成果を生かして様々な病気を発症前に診断し、介入治療することにより発症を未然防止ないしは症状を軽減しようとする新しい医療コンセプト

高齢者の多様性と個別化医療

- 1) ApoE4 遺伝子を有するか
- 2) アミロイドが蓄積しているか
- 3) タウが蓄積しているか
- 4) 生活習慣病や脳梗塞・深部白質病変などの虚血性変化を有しているか

梗塞や白質病変などの血管病変は認知機能や ADL に大きな影響を及ぼし AD の発症を修飾することが明らかとなっている。そのため、1 人で MRI を撮像することは極めて重要である。

■ 文 献

- 1) Whitehouse PJ, et al: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215(4537): 1237-1239, 1982.
- 2) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890, 1984.
- 3) Masters CL, et al: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4245-4249, 1985.
- 4) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* 99: 1541-1544, 1986.
- 5) Lee VM, et al: A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* 251: 675-678, 1991.
- 6) Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356, 2002.
- 7) Holmes C, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372(9634): 216-223, 2008.
- 8) Salloway S, et al: Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370(4): 322-333, 2014.
- 9) Doody RS, et al: Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370(4): 311-321, 2014.
- 10) Arriagada PV, et al: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1): 631-639, 1992.
- 11) Braak H, et al: Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112(4): 389-404, 2006.
- 12) Thal DR, et al: Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58(12): 1791-1800, 2002.
- 13) Duyckaerts C, Hauw JJ: Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging* 18(4): 362-369, 1997.
- 14) Sperling R, et al: The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron* 84(3): 608-622, 2014.
- 15) Sperling RA: The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 6(228): 228fs13, 2014.
- 16) Giacobini E, Gold G: Alzheimer disease therapy—moving from amyloid- β to tau. *Nat Rev Neurol* 9(12): 677-686, 2013.
- 17) <http://www.ctad-alzheimer.com/>