
アルツハイマー病の薬物治療 ～現状と今後の展望～

Drug therapy for Alzheimer's disease ～Status Quo and Future Considerations

札幌医科大学医学部神経内科学講座／教授

下濱 俊*

1. はじめに

高齢者人口の伸びに伴い、認知症が増え続けている。アルツハイマー病（AD）は、認知症の基礎疾患として最も多く、50～60%を占めている。本稿ではアルツハイマー病の薬物治療の現状と今後の展望について概観する。

2. アルツハイマー病の病態研究と治療法開発

1970年代後半から1980年代後半まで精力的な生化学的研究により、コリン仮説、グルタミン酸神経毒仮説が提唱され、1990年代になると老人斑やNFTの分子生物学的研究や家族性ADの原因遺伝子の発見を契機にアミロイドカスケード仮説が提唱された。

1) コリン仮説

AD 脳大脳皮質で正常対照群と比較してアセチルコリン（ACh）合成酵素活性やACh分解酵素（ChE）活性が低下していることが発見され、さらに、ADの認知症の重症度が増すにつれ、これらの活性の低下が著しいことが報告された¹⁾。また、AD 脳で前脳基底部のマイネルト基底核でACh作動性神経細胞の顕著な脱落が認められることが報告された²⁾。さらに、ニコチン性ACh受容体数の減少も報告された³⁾。これらのことから、ACh作動性神経系の障害がADの主要な病態の一つとするコリン仮説が提唱され、これが現在のChE阻害薬による治療法の発端となった。シナプス間隙中のACh量を維持して、シナプス伝達効率をあげて脳機能を改善しようとする

ものである。現在広くADに対する治療薬として臨床応用されているChE阻害薬は、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンである。ドネペジルは、日本で開発されたAChE阻害薬であり、中枢AChEに選択性が高い。リバスチグミンは、AChを分解するAChEとブチリルコリンを分解するブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）の両者を阻害する作用を持っている。日本ではパッチ剤が承認された。ガランタミンは、AChE阻害作用に加えてニコチン性ACh受容体のアロステリックモジュレーター（APL作用）としてその機能を促進させる作用を持っている。

2) グルタミン酸神経毒仮説

グルタミン酸は脳内の主な興奮性神経伝達物質で、その受容体の1つにNMDA（*N*-methyl-D-aspartate）受容体がある。NMDA受容体は、大脳皮質や海馬に高密度に存在し、記憶に関係する長期増強や発達可塑性において中心的な役割を担っている。また、AD 脳における神経細胞脱落には、グルタミン酸の神経興奮毒性が関与しているのではないかと考えられており、 $A\beta$ がNMDA受容体のグルタミン酸認識部位に結合し、NMDA受容体を介した Ca^{2+} 流入がNO産生と細胞毒性を誘発している可能性が指摘されている。NMDA受容体に対する低親和性の非競合性電位依存性アンタゴニストであるメマンチンは、生理的な神経興奮により生じる一過性の高濃度のグルタミン酸に対してはNMDA受容体から遊離し、正常な

* Shun Shimohama: Professor and Chairman, Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University.

神経伝達や LTP 形成に影響を与えないが、持続的な低濃度のグルタミン酸刺激に対しては、その神経興奮毒性に保護的に作用するのではないかと考えられている⁴⁾。

3) アミロイドカスケード仮説

1980年代に入るとADのアミロイドアンギオパチー、次いで老人斑からAβが精製され、まもなくその前駆体蛋白であるβ-amyloid precursor protein (APP)からAβのプロセッシングの過程も明らかにされた。AβはAPPの細胞外から膜内にかけての一部として切り出されることが明らかとなった。また、NFTが異常にリン酸化されたタウ蛋白からなることも明らかにされた。AD脳が示す主要な病理学的変化は老人斑とNFTの形成であり、神経細胞死が伴う。Aβの重合ならびにそれによる神経細胞障害がAD成立過程の中核をなすという考え方(アミロイドカスケード仮説)が広く受け入れられ、その仮説に基づく創薬ターゲットとしては、Aβ産生に關与する2つのプロテアーゼ(βセクレターゼおよびγセクレターゼ)の阻害、免疫(ワクチン)療法を含めたAβ分解・除去の促進あるいは誘導、Aβ重合の抑制などがあげられる。現在、種々の方法を用いてADの根本的治療(Disease modifying therapy)が世界的に開発中であり、臨床試験も行われている⁵⁾。

3. おわりに

ADに対する治療薬は、コリン仮説に基づき開発されたAChE阻害薬として本邦では長い間ドネペジ

ルのみ使用できていたが、2011年にガランタミン、リバスチグミン、メマンチンが承認された。現在、アミロイドカスケード仮説に基づきAβの産生・代謝に關与する酵素阻害薬および免疫療法などが開発され、臨床試験の段階に入っている。ADの発症機序はまだ明らかでない状況ではその発症や進行の危険因子を明らかにし、それに介入することで発症を抑制、あるいは、症状の進行を抑制する科学的研究も今後重要となろう。

文 献

- 1) Davis KL, et al.: Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. JAMA 281: 1401-1406, 1999.
- 2) Whitehouse PJ, et al.: Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. Science 215: 1237-1239, 1982.
- 3) Shimohama S, et al.: Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. J Neurochem 46: 288-293, 1986.
- 4) 下濱 俊: アルツハイマー病の治療—現状と解決すべき諸問題. 日薬理誌 131: 351-356, 2008.
- 5) Mangialasche F, et al.: Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. Lancet Neurol 9: 702-716, 2010.

この論文は、平成24年7月28日(土)第26回老年期認知症研究会で発表された内容です。