アルツハイマー病治療薬の現状と今後の展望

The present of the Alzheimer's disease therapeutic drug and the future prospects

同志社大学脳科学研究科神経疾患研究センター／教授

杉本八郎*

はじめに

我が国の認知症の患者数は最近の新聞報道によると 462 万人という。さらにその予備軍は 400 万人である。いまや認知症の克服は 21 世紀で最も重大な課題といえよう。米国オバマ政権は 2050 年にはアルツハイマー病（AD）を国家戦略として克服することを明言した。しかしながら AD の治療の現状は必ずしも順調ではない。その AD 治療薬の現状と今後の展望について述べたい。

1. 薬物治療の現状

（1）コリン仮説に基づく薬物治療

1976 年代に D.M.Bowen[1] らがアルツハイマー病（AD）患者の死後脳でのコリン作動性神経の異常を報告した。彼らは AD 患者脳の大脳皮質において、記憶に関係している神経伝達物質アセチルコリン（ACh）の合成酵素、コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）活性が異常に低下していることを見出した。また 1978 年に E.K.Perry[2] らは AD 患者の認知機能をスコア化した後に死後脳の ChAT 活性が相関することを報告した。これらの背景からアルツハイマー病患者の脳内 ACh 濃度を高めれば記憶を改善できるというコリン仮説が唱えられた。

コリン仮説により成功した治療薬はドネペジル[3]（アリセプト®）、リバスチグミン（イクセロン®／リバスタッチ®）そしてガランタミン[4]（レミニール®）。また別のメカニズムである NMDA 受容体拮抗薬としてメマンチン[5]（メマリー®）がある。しかしながらこれらは対症療法であり細胞の死滅を抑える作用はない（図 1）。

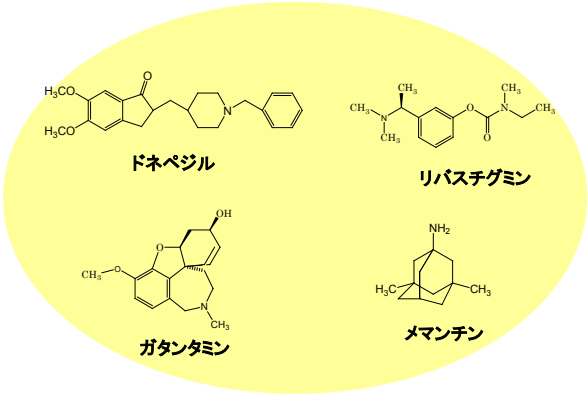

図 1　現在のアルツハイマー病治療薬

（2）薬物治療の展望

1）アミロイドβ仮説

アミロイド β（Aβ）は前駆体である amyloid precursor protein（APP）から β-secretase1（BACE1 と示すこともある）と γ-secretase の 2 つの酵素によって切り出されてくる。創薬のアプローチにはこれらの酵素の働きを止めてしまえば Aβ の産生を抑制することができる。いわゆる Aβ 仮説である[6]。まず γ-secretase の阻害薬の研究がかなり進みいくつかの化合物は臨床治験の結果が公表された（図 2）。

そのひとつは γ-secretase の inhibitor である semagacestat（米イーライリリー社）がある。semagacestat について現在実施中の 2 つの長期第 III 相臨床試験からの予備段階の結果において、疾患の進行の抑制が見られず、認知機能の臨床的スコアの悪化を伴い、また日常生活能力も低下させた。2 つ

* Hachiro Sugimoto: Doshisha University Graduate School of Brain Science

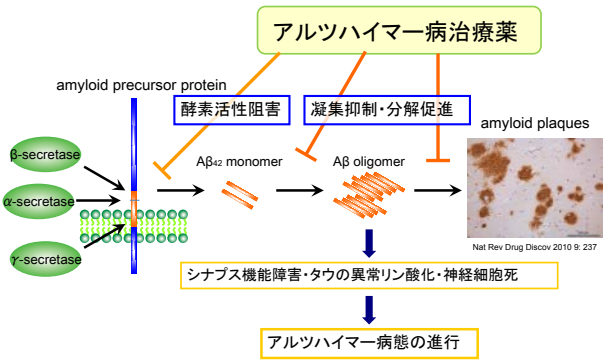

図２　アミロイドβ仮説

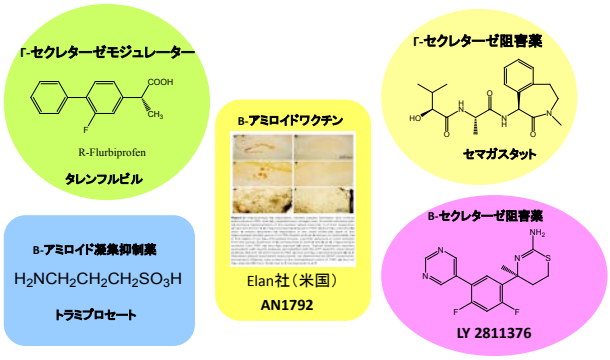

図３　アミロイドβ仮説により開発された化合物

の主要な第 III 相臨床試験では、アルツハイマー型認知症患者 2,600 人を対象に、semagacestat とプラセボの比較が行われた。中間解析結果では、プラセボ群において、認知機能と日常生活能力の低下が予想通り見られた。加えて semagacestat 治療群の被験者においては、同じ指標について、プラセボ群よりも統計的に有意な水準での低下が見られた。また semagacestat 治療群では皮膚がんのリスクも統計的に有意に高まることがデータにより示された。同社はγセクレターゼ阻害剤 semagacestat の開発を中止したと発表した[7]。γ-secretase 阻害薬は Notch タンパク質の働きも阻害してしまうために副作用が懸念されていた。そこで登場したのが Notch に影響しない γ-secretase の modulator が注目された。従来より Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug（NSAID）といわれる非ステロイド系消炎剤がアルツハイマー病に効果があるということが言われていた。そのメカニズムは γ-secretase の modulator であることから Notch に影響しない γ-secretase の modulator が注目された。その代表格が tarenfluribil である。デンマークのルンドベック社は EU 12 カ国にて軽度アルツハイマー病患者で第Ⅲ相臨床試験を実施した（1,684 名）。しかし結果は期待されたものではなかったため、開発は中止された[8]。

カナダのニューロケム社が開発中だった Aβ の凝集抑制剤である tramiprosate（3APS, 3-aminopropansulfonic acid）の第Ⅲ相臨床治験の結果が公表された。しかし結果は用量依存性が認められなかったことから開発は中止された。この化合物はサプリメントとして発売されている[9]。

これらの臨床治験の公表と相前後して Aβ のワクチンの第Ⅱ相臨床治験の結果が判明した。おそらく Aβ 仮説で世界が最も注目したのが Aβ のワクチンではないだろうか。1999 年にエラン社が Nature に発表

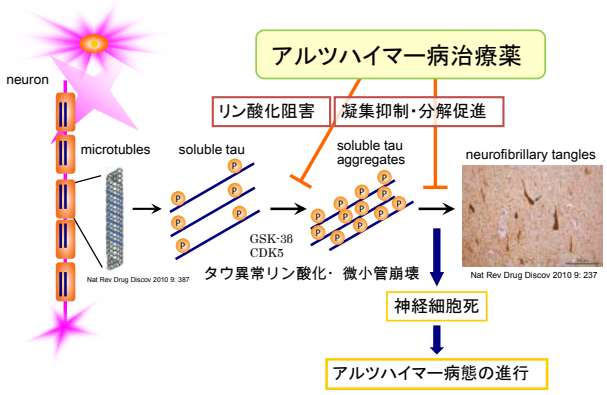

図４　タウ仮説

した Aβ ワクチンの効果は驚くべき作用を示した。この論文を読んだときにアルツハイマー病の根本治療薬の成功は遠からずして実現されるのではないかと感じたものだった。しかし開発の当初から若干懸念されていた脊髄脳炎が第Ⅱ相臨床治験の途中で発見された。死亡例もあったことからエラン社は臨床治験を続行することを断念した[10]（図 3）。

2. タウ仮説

タウタンパク質は何らかの要因で異常にリン酸化されると微小管から脱落する。それが凝集した結果、生成されるのが神経原線維変化である。リン酸化されたタウの凝集塊が神経毒性を示すといわれている。そこから創薬のアプローチが見えてくる。ひとつはタウタンパク質のリン酸化を阻害する薬剤の開発、もうひとつはタウタンパク質がリン酸化されて生成され凝集するところを抑制するという方法である[11]（図 4）。

臨床試験に入っている化合物は少ないがタウ凝集抑制剤として経鼻吸収によるペプチド製剤 AL-108（第Ⅲ相臨床試験）や静脈注射または皮下注射によ

る AL-208（第Ⅱ相臨床試験）がある。また低分子化合物では TauRx 社のメチレンブルー（レンバー®）があり、第Ⅱ相試験の段階であるが TauRx 社ではさらに良いものとして、その誘導体である Trx0237 が第Ⅲ相試験に入ったところである。最近 BMS 社はマクロライド系の化合物エポチロンＤは微小管安定化作用があり且つ脳への移行が動物実験で確かめられていることから AD の第Ⅰ相試験を実施中である。また抗ガン剤として第Ⅱ相試験に入っている。筆者らが開発しているクルクミン誘導体の開発状況については予定のページをオーバーしていることから別の機会で発表する。

おわりに

AD の根本治療薬の開発は世界の研究者たちが鎬を削って開発している。Aβ 仮説の相次ぐ失敗から幾つかの反省すべきところが分かってきた。一言でいえば治験開始の時期が問題である。これらについても別の機会で述べたい。Aβ 仮説の挫折（？）から今、タウ仮説が注目されている。いくつか臨床試験に入っているものがある。しかし Aβ 仮説に比べて遙かに困難な状況が予想される。例えば Aβ は細胞外の話だがタウ仮説は細胞内のことである。また治験の効果を確認するバイオマーカーや画像診断が臨床治験に使われるにはまだまだ先の事のようだ。しかしアリセプトは日本から世界に発信した AD 治療薬である。AD の根本治療薬の開発は再び日本から世界に先駆けて成功したと言える日がくることを切に願うものである。

文献

1） Bowen DM et al.: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain 99: 459-496, 1976.

2） Perry EK. et al: Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. J Neurol Sci.34,247-65, 1977.

3） Sugimoto H: Donepezil hydrochloride: A treatment drug for Alzheimer’s disease. Chemical Record, 1: 63-73. 2001.

4） Raskind MA. et al: Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month expansion. The Galantamine USA-1 Study Groop. Neurology. 54: 2261-2268, 2000.

5） Tariot PN. et al: Mematine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 291: 317-324, 2004.

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） Rachelle S. Doody et al: A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer’s Disease. N Engl J Med 2013; 369:341-350 July 25, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1210951

8） Xia W. et al: γ-Secretase modulator in Alzheimer’s disease: shifting the end. J Alzheimers Dis. 2012; 31(4):685-96. doi: 10.3233/JAD-2012-120751.

9） Paul S. Aisen et al: Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer’s disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Arch Med Sci 2011; 7(1): 102-111

10） Iván Carrera et al: Vaccine Development to Treat Alzheimer’s Disease Neuropathology in APP/PS1 Transgenic Mice. Int J Alzheimer’s Dis. 2012;2012: 376138. Epub 2012 Sep 16.

11） Schneider A, Mandelkow E: Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases. Neurotherapeutics 5: 443-457, 2008.

この論文は、平成 25 年 11 月 30 日（土）第 20 回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。