
認知症研究の今後の課題

Current Issues in Dementia Research in Japan

日本認知症学会 理事長**

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト 参事研究員***

秋山治彦*

はじめに

認知症の推計患者数は調査年が新しいほど多くなる。これには社会の高齢化による実数の増加に加え、早期診断が普及してきたことも影響していると思われる。何年か前に日本認知症学会が全国のいくつかの専門外来に調査を依頼したところ、認知症と初めて診断された症例の“平均”MMSE 得点が軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) との境界域である 20 点前後の施設が多かった。またいくつかの施設が十～十数年前に同様のデータをとっていたため比較が可能であったが、それらの施設ではこの期間に MMSE で数点の上昇が認められた。後述するように、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) では、認知症と診断される 20～30 年前から脳病変の進行が始まることが明らかになっている。他の変性型認知症疾患においても、剖検脳病理解析において偶然に (すなわち、生前、明らかな症状が認められていなかったにもかかわらず) 特徴的病変が - 軽度ではあっても - 検出される頻度を考慮すると、事情は似ているであろうと推測される。将来見込まれる認知症の患者数と社会的コストの膨大さを考えた時、唯一の解決策は、発症前に診断し、そこで脳病変の進行を止めることである。

認知症サミット

2013 年 12 月に、ロンドンの Lancaster house において、G8 認知症サミットが開催された。当時、認知症による社会経済的損失は既に全世界の GDP の約

1%に達しており、認知症患者数はその後も急増することが確実であった。G8 諸国は協調して認知症克服に向けた活動を強化することに合意し、そのための努力事項を定めた「宣言」および、今後の対応に関して詳しい情報を盛り込んだ「共同声明」を採択した¹⁾。宣言では 2025 年までに AD の病態修飾薬を開発することという野心的な目標が掲げられ、その実現のために G8 各国が研究資金と研究者を大幅に増加させること、そして研究成果その他の情報やリソースを共有して研究を加速させることが謳われた。

サミット後継イベントと WHO 会合

G8 認知症サミットでは、OECD や WHO とも連携し、2014 年から 2015 年にかけて各国で認知症の国際フォーラム (後継イベント) を開催すること (表)、2015 年 2 月に米国でサミット後の各国の活動を総括する会議を開催することも合意された。後継イベン

表 認知症サミット後継イベントの開催

2014 年 6 月：イギリス (ロンドン)
テーマ：Finance and social impact investment
2014 年 9 月：カナダ&フランス (オタワ)
テーマ：Harnessing the power of discovery: maximizing academia-industry synergies
2014 年 11 月：日本 (東京)
テーマ：New care and prevention models (新しいケアと予防のモデル)

* Haruhiko Akiyama: MD., Ph.D.

** Japan Society for Dementia Research Chair, the Board of Directors.

*** Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Dementia Project Director

現) 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 臨床研究部 部長 / 日本認知症学会 理事長

トは、2014年6月に英国で、9月にカナダで（フランスとの共催）開催された後、11月5～7日に東京・六本木アカデミーヒルズにて「新しいケアと予防のモデル」というテーマで開催された²⁾。初日に専門分科会、2日目にメインの国際会議が行われたが、2日目開会式において安倍内閣総理大臣から挨拶があり、それを受けの形で翌2015年1月に、従来のオレンジプランを拡張・改訂した新オレンジプランが発表された。

2015年2月に米国 NIH（National Institutes of Health=国立衛生研究所）で開催された国際会議では、9～10日の2日間、“Alzheimer’s disease research summit 2015: Path to treatment and prevention”と題して専門家による討論が行われた後（図1）、翌11日に会場を変えてG7の代表が各国の認知症対策の進捗状況について報告を行った。このNIHにおける会議においてしばしば問題とされたのは、AD病態修飾薬の治験がプレクリニカル期（認知症未発症）の参加者を対象とし、バイオマーカーの変化を目安に実施されるようになった現在、どのようにしたら十分な数の治験参加者を確保できるかという点であった。

米国での会議の翌月、WHOはジュネーブで「認知症に対する世界的アクションに関する第1回WHO大臣級会合」を開催した（図2）。G7各国の代表が2013年のサミット以来の活動報告を行ったほか、G7以外の多数の参加国も、それぞれの国の状況や先進国への要望等についての発表を行った。WHOの会合は2日目の終了時に“CALL FOR ACTION”を採択したが³⁾、そこでは、まず現状への理解として、世界で4,700万人の認知症患者がお

り、それに伴う社会経済的損失は6,000億ドルを超えていること、2030年には患者数は7,500万人を超えること、その60%以上が先進国以外の国々に住んでいること、そして、その結果、認知症が世界全体にとっての脅威となりつつあることが述べられている。この深刻な問題の克服に向け、世界各国政府、関連組織・団体が密接な連携のもとに活動すること、予防、介護、研究の加速のための協力を進め、各国がそれらを政策に組み込むこと、有効な治療法開発に注力するとともに、予防、リスク低減、介護などにもリソースをバランス良く割くこと、エビデンスにもとづくアプローチを基本とし、得られたデータや成果を世界規模で共有するのが重要であること、等が強調された。

アルツハイマー病の発症前診断

2000年に始まったアミロイドβ仮説にもとづくADの根本治療薬（=病態修飾薬）の治験は未だに成功した薬剤を得られないでいる。このハードルを乗り越えるためのひとつの方向はタウ蓄積に対する治療薬開発であり、もうひとつが発症前の抗Aβ治療であるというのが、現在、多くの研究者の考えである。ADの診断は現在、脳のAD病変を反映するバイオマーカーの進歩の結果、プレクリニカル期（発症前）、MCI期、認知症期の3つのステージに分けて行われるようになっている⁴⁻⁷⁾。この基盤となったのはADNI（Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative）研究やDIAN（Dominantly Inherited Alzheimer Network）研究であり、その成果により、



図1



1st WHO Ministerial Conference on Global Action Against Dementia (March 16-17, 2015 WHO, Geneva)

図2

AD 脳病変は、多くの場合、発症の 20 年くらい前から始まっていること、MCI の段階で既にかなり高度な変化にまで至ってしまっていることが明らかになった⁸⁻¹⁰⁾。これらの知見は、病態修飾薬が有効であるためにはプレクリナル期における投与が必要であることを示唆している。

病態修飾薬開発の現況

このような流れの中で、米国を中心に進められている、あるいは準備されている抗 Aβ 病態修飾薬治験は、いずれもバイオマーカーを主な指標とし、プレクリナル期 AD 例あるいは、それに類似した認知機能正常・高 AD リスク例を対象としたデザインとなっている。主要なものを図 3 にまとめたが、用いられる薬剤は Aβ ワクチン・抗 Aβ 抗体薬、または BACE 阻害薬である。問題となるのは症例のエントリー方法であり、遺伝性 AD 家系のメンバーあるいは ApoEε4 ホモ例を対象とする場合は慎重な遺伝カウンセリングを含むスキームの構築が、孤発例を対象とする場合はアミロイド PET 等を用いるスクリーニングが必要となる。これらは、認知症を発症しメモリークリニックを受診した人達を対象とするのとは比較にならない程の、エントリーのコスト増および効率低下を引き起こすことになる。2 月の米国での会議においてなされた「これからの認知症研究において、十分な数の治験参加者を確保するのはどの国にとっても難しい問題である」という指摘はこのことをさす。この点の解決をめざして、現在、欧米では様々な治験候補者登録（レジストリ）システムの運用が試みられており、さらに、それらを統合した国際的なプレクリナル期 AD レジストリの構築も模索されている。

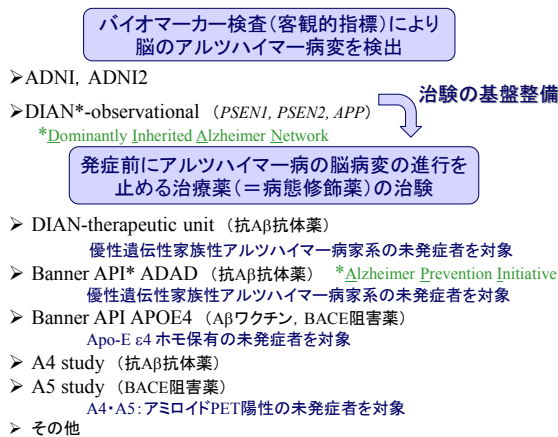


図 3

認知症臨床研究の基盤整備

これまで、日本の認知症臨床研究は「実践」や「調査」に重点が置かれることが多かった。その結果、新薬や画期的検査法の開発といった先進的な臨床研究の基盤整備は米国に大きく遅れをとっている。特に研究を支える人材の不足は深刻で、具体的には、認知症疾患領域に精通した遺伝カウンセラー、治験コーディネーター、データ管理者やデータの品質確保のための技術と知識を持ったスタッフの育成と、これらのスタッフの常駐する（＝職員として採用される）組織の整備の立ち遅れは顕著である。米国において ADNI1 や ADNI2、DIAN といった大規模多施設研究が次々と展開され、さらに A4 をはじめとするいくつもの多施設共同治験が進みつつある理由のひとつとして、NIH の支援のもとに構築された ADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study) の存在がある。ADCS 自体が治験にかかわることもあるが、主な業務は治験への支援、指導にあり、また ADCS に蓄積された知識や経験は各々の臨床研究プログラムの設計・構築にあたって重要な指針あるいは参考となる。

おわりに

認知症研究、特に原因疾患の半数を占める AD の克服に的を絞って考えた時、現時点における我々の一邦の課題はかなり明確である（図 4）。欧米における国際的なプレクリナル期 AD レジストリ構築の流れに対応し、状況に応じてそこに参加する能力を持つプレクリナル期 AD レジストリシステムの設計と構築を進めること、J-ADNI 研究で整備され、あるいは少なくともその萌芽が形成された全国主要臨床施設における治験能力のさらなる向上を図

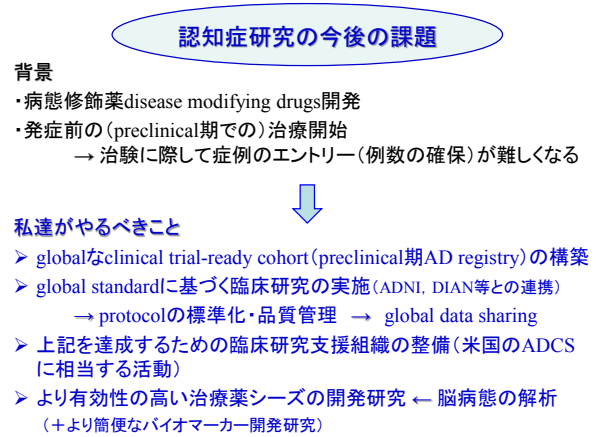


図 4

ること、具体的にはそのための新たな大規模多施設研究の展開－これはJ-ADNIやDIAN-Japanがそうであるように、対応する欧米の大規模研究との連携、協力関係を保ち、技術的にもプロトコル上でも“世界基準”に則って実施することが必須である－、こういった活動を可能にするために米国ADCSに相当する機能を持った臨床研究支援組織を整備すること、そして、新オレンジプランで謳われた「2020年までに本邦発の病態修飾薬による治験を開始する」ことの実現をめざし、早急な治療薬シーズの開発研究とその基盤となる脳病態解析研究を大幅に加速すること、等が柱となる。もしこれらを推進できなければ、日本は程なく認知症研究“後進国”に陥り、場合によっては、将来、深刻なドラッグラグに見舞われる可能性すらある。おそらく、この1～2年が正念場であり、我々認知症研究者の責任は非常に大きい。

参考文献

- 1) G8 認知症サミット概要, 宣言, 共同声明 (日・英) @厚生労働省報道発表資料ページ (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000033640.html>)
- 2) 認知症サミット日本後継イベントについて@厚生労働省政策ページ (<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000058871.html>)
- 3) 認知症に対する世界的アクションに関する第1回 WHO 大臣級会合<CALL FOR ACTION (英語)>@認知症学会資料ページ (http://dementia.umin.jp/WHO_call-for-action2015.pdf)
- 4) Clifford R. Jack Jr., Marilyn S. Albert, David S. Knopman, Guy M. McKhann, Reisa A. Sperling, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Creighton H. Phelps. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 257- 262
- 5) Guy M. McKhanna, David S. Knopman, Howard Chertkow, Bradley T. Hyman, Clifford R. Jack Jr., Claudia H. Kawash, William E. Klunk, Walter J. Koroshetz, Jennifer J. Manly, Richard Mayeux, Richard C. Mohs, John C. Morris, Martin N. Rossor, Philip Scheltens, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Sandra Weintraub, and Creighton H. Phelps. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- 6) Marilyn S. Alberta, Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, Anthony Gamst, David M. Holtzman, William J. Jagust, Ronald C. Petersen, Peter J. Snyder, Maria C. Carrillo, Bill Thies, and Creighton H. Phelps. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- 7) Reisa A. Sperling, Paul S. Aisen, Laurel A. Beckett, David A. Bennett, Suzanne Craft, Anne M. Fagan, Takeshi Iwatsubo, Clifford R. Jack, Jeffrey Kaye, Tom J. Montine, M.D., Denise C. Park, Eric M. Reiman, Christopher C. Rowe, Eric Siemers, Yaakov Stern, Kristine Yaffe, Maria C. Carillo, William Thies, Marcelle Morrison-Bogorad, Molly V. Wagster, and Creighton H. Phelps. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011): 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- 8) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):119-28. doi: 10.1016/S1474-4422 (09)70299-6.
- 9) Bateman RJ1, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;

- 367(9):795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.
- 10) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic

biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.

この論文は、平成 27 年 7 月 25 日（土）第 29 回老年期認知症研究会及び、平成 27 年 11 月 21 日第 21 回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。