

---

---

# アルツハイマー病治療研究の将来と 国際連携

## The future of therapeutic research on Alzheimer's disease and international cooperation

東京大学大学院医学系研究科神経病理学

岩坪 威\*

---

---

アルツハイマー病 (AD) の脳において生じる分子レベルの病態に関する研究が進み、特徴的な病理学的変化である老人斑が $A\beta$ タンパク質から成ること、そして稀な家族性ADの病因遺伝子として発見された $A\beta$ 前駆体やプレセニリンの変異が $A\beta$ の産生や蓄積を促進することが示された。これらの知見から、 $A\beta$ がADの病因因子であると考え「アミロイド仮説」は単なる仮説から脱却し、その因果関係が実証された。病態メカニズムの研究から見出されたADの病因因子を標的とする治療薬 (疾患修飾療法) の開発も進み、特に抗 $A\beta$ 抗体による免疫療法、 $A\beta$ 産生を抑制する産生酵素阻害薬の治験が過去10年間に多数行われた。しかし認知症期や、記憶障害などの症状が顕在化した軽度認知障害 (MCI) 期における治験は、これまでに認知機能に対する十分な効果を示せていない。ADの病態の最上流で作用する $A\beta$ 等に対する介入は、一定数以上の神経細胞が失われ、認知機能低下が完成した後では遅きに失しており、健全な神経回路が十分に残存している超早期において効果を発揮するのではないかと、この解釈も有力である。症状が軽微な超早期に治療薬の有効性を実証するためには、何が必要となるのかを考察してみたい。

認知症が完成する以前の早期段階における、バイオマーカーを用いた精密診断や、薬効の評価法を確立することは何にもまして重要である。AD超早期の自然歴を知り、画像診断等のバイオマーカーを確立

する縦断観察研究として米国でADNI (AD Neuroimaging Initiative) が行われ、本邦でもJ-ADNI研究の達成により、疾患修飾薬の治験を行う基盤が整った<sup>1)</sup>。ごく最近、MCIから軽症認知症期のADに対する抗アミロイド抗体医薬の治験において、統計学的にも有意な認知機能低下の遅延効果をはじめ達成されたこと<sup>2)</sup>は注目すべきであるが、最大の効果を得るためには、MCI期でも既に遅い可能性が残される。MCIに先行する病期として、PETスキャンや脳脊髄液などのバイオマーカーを用いてアミロイド病理の発症が示されるが、未だ認知機能が正常範囲に留まる「プレクリニカルAD」が定義され<sup>3)</sup>、現在この超早期段階において、抗 $A\beta$ 抗体医薬の投与により認知機能低下の予防を図るA4試験が日米豪で実施中である<sup>4)</sup>。ADの病因因子である $A\beta$ を、脳機能が正常な時点から長期にわたり低減させることにより、認知機能低下の発症予防を目指すという点では、循環器疾患において、コレステロールや血圧の長期コントロールにより動脈硬化の進展を防止し、血管イベントを予防する「2次予防」のアプローチと極めて類似しており、成果が期待される。

無症候期ADやMCIなどの早期段階で様々な治療薬の治験を行う上での隘路は、参加者の組み入れの困難さにある。平均すると高齢者の20%はアミロイド陽性と考えられるが<sup>1)</sup>、無症候であるがゆえに、受診や研究参加の機会は乏しい。この状況を解決する

---

\* Iwatsubo Takeshi: Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

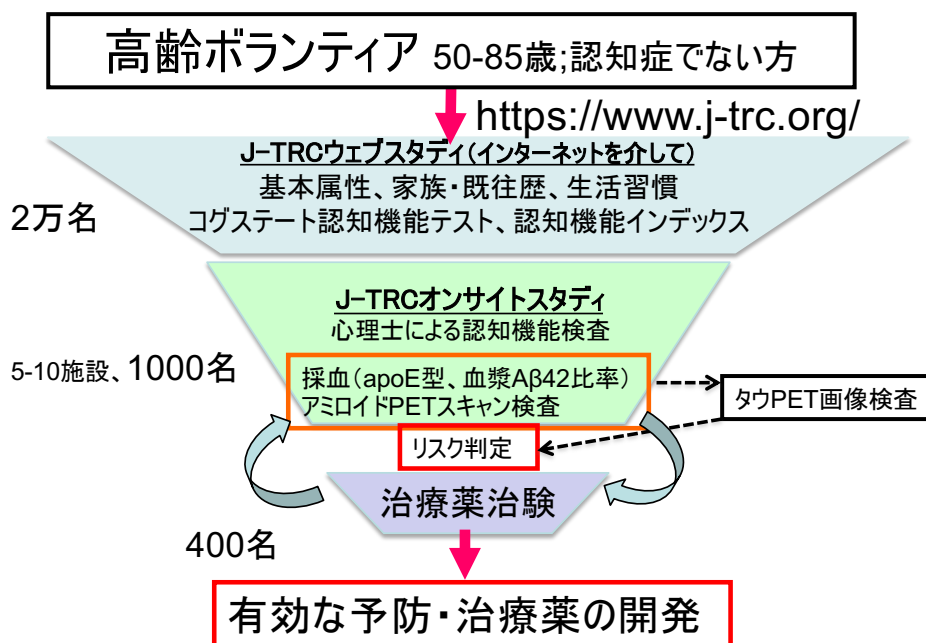


図1 本邦で開始された超早期アルツハイマー病予防治験のための治験即応コホートJ-TRC(ジェイ・トラック)の概要

ため、インターネット上で検査を受け、高リスクと判定された候補者が研究医療機関での精査と適切な治験に効率的に紹介される”トライアル・レディ・コホート(TRC)“が日米で構築されている。とくに本邦ではJ-TRC研究(図1)がAMEDの支援により2019年秋より本格的に稼働しており、今後多くの治療・予防薬の治験を加速できるものと期待される<sup>5)</sup>。

さらに非薬物的な生活習慣への介入により、認知症の発症や進行を予防しようとする研究も進みつつある。疫学的研究から、認知症のリスクファクターとして、栄養、運動、知的活動などの生活習慣に関わる諸因子の関与が示されてきた。これらの生活習慣リスクを有する高齢者に対し、複数の因子に同時に介入することにより、認知機能低下を防止しようとする介入研究の代表格がFINGER(Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability)である。心血管系、加齢、認知症関連リスクを有する非認知症高齢者に対し、栄養指導、運動訓練、認知機能訓練と血管病リスクのモニタリングを2年間にわたり行い、認知機能の変化を評価した結果、介入によって遂行機能や処理速度などの低下速度が改善された<sup>6)</sup>。現在、生活習慣多因子介入による認知機能低下予防研究に対する関心が世界的に高まりつつある。

ADを対象として認知症の予防を図るにあたり、単一の介入因子による改善効果は、Aβなどの病因因子に直接作用する治療薬の方が、生活習慣因子に比べて高いものと予想される。一方、高齢者の中にADの早期段階にある人が占める莫大な数と、治療による社会的負担の大きさを考えると、プレクリニカル期ADにあることが推定される全ての高齢者に対して疾患修飾療法を行うことは現実的でない。まずは先進的な診断法を用いた予防治験により、疾患修飾薬による適切な介入の方法を確定し、真に適応となる高リスク者の絞り込みを実現することが急務であろう。薬剤、生活習慣介入などの異なるストラテジーを組み合わせることにより、認知症を持たれる人々との共生を視野に入れた、予防・早期治療が一刻も早く実現することが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC: Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: harmonization for international trials. *Alzheimers Dementia* 14:1077-1087, 2018
- 2) <http://investors.biogen.com/static-files/40565136-b61f-4473-9e58-9be769bbac6c>

- 3) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011
  - 4) Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Sun CK, Yaari R, Holdridge K, Siemers E, Johnson KA, Aisen PS; A4 Study Team. Association of factors with elevated amyloid burden in clinically normal older individuals. *JAMA Neurol* e200387, 2020
  - 5) <https://www.j-trc.org/>
  - 6) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 385:2255-2263, 2015
- この論文は、2019年12月14日（土）第23回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。