

---

---

# アルツハイマー病の病態と 治療戦略を考える

## The pathogenesis and treatment strategy of Alzheimer's disease

昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門

小野賢二郎\*

---

### はじめに

認知症の中でも最も頻度の高い疾患がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) であり、本邦で治療薬として使用されているドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4剤は投与を続けても対症療法にとどまるため、ADの進行そのものを修正できる疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の開発が期待されている<sup>1)</sup>。

ADの病理学的特徴としては、アミロイドβ蛋白 (Aβ) から成る老人斑、タウ蛋白 (tau) から成る神経原線維変化、さらに神経細胞死があげられる。なかでも病態生理においては、Aβが異常凝集して神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられている (アミロイド仮説)<sup>2)</sup>。

### 1. Aβ凝集とオリゴマー

Aβが凝集していく過程では、無構造の単量体からβシート構造を含む構造への2次構造変換を起こし、続いて可溶性オリゴマーが形成され、プロトフィブリル、最終的には成熟線維が形成される<sup>1), 3)</sup>。

従来脳アミロイドとして蓄積する線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、より毒性の強い凝集体として可溶性オリゴマーに注目が集まっている (オリゴマー仮説)<sup>3)</sup>。1997年にWalshらは、Aβ1-42ペプチドを使用したクロマトグラフィーにおいて高分子の可溶性ピークを見出し、抽出されたビーズ状の凝集体をAβ線維形成過程の中間段階の凝集体としてプロトフィブリルと命名した<sup>4)</sup>。

Aβオリゴマーの毒性機序に関して、プロトフィブリルが細胞膜の脂質二重層へのカーペット効果、界面活性効果、あるいはポア形成により細胞毒性を及ぼす可能性が考えられている<sup>5)</sup>。最近、我々は、プロトフィブリルが細胞膜に局所的な影響 (細胞内へのCa流入) や膜全体に及ぶ影響 (活性酸素の上昇、脂質過酸化の増加、膜流動性の低下、脱分極)、シナプス可塑性の障害を与えて神経毒性を発揮することを証明した<sup>6)</sup>。

### 2. Aβ免疫療法

HolmesらがAβ免疫療法の臨床試験の剖検脳を検討し、Aβ免疫療法によって脳アミロイドとしての老人斑は有意に除去されたが、その一方で老人斑の減少と認知機能の改善が相関しなかったことが報告され<sup>7)</sup>、tauが病態の主役をなしているという考え方が出てきた一方で、Aβに焦点を当てた臨床試験の対象患者は、より早期のAD患者へ移ってきた。2016年末、solanezumabが第3相試験にて、中等症だけでなく、軽症患者の認知機能低下も抑制できないことが報告された<sup>8)</sup>。solanezumabは主にモノマーを標的にしていることから、オリゴマー等のAβ凝集体を選択的に標的とするcrenezumab<sup>9)</sup>やaducanumab<sup>10)</sup>が期待されていたが、早期AD患者を対象とした、crenezumabの第3相試験は認知機能低下の進行抑制が基準に達しないことから中止が発表された<sup>11)</sup>。aducanumabのプロドローマル期、あるいは軽症患者における第2相試験では、臨床的な認知機能低下の

---

\* Kenjiro Ono: Division of Neurology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

投与量依存的な進行を抑制させるだけでなく、アミロイド PET 画像においてアミロイド斑の減少も示された<sup>10)</sup>。その後、18 か月間の試験期間を完了した第3相試験データを解析した結果、高用量投与群が主要評価項目である Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) において、78 週でのベースラインからの臨床症状悪化について、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な抑制を示し、アミロイド PET においても低用量群および高用量群の両群においてアミロイド斑の減少が確認された<sup>12)</sup>。

抗プロトフィブリル抗体の臨床試験に関しては第2相試験において18か月の時点で脳内アミロイド蓄積の減少と共に認知機能の一部に改善が認められたことが報告され、現在、第3相試験が実施されている<sup>13)</sup>。

#### おわりに

AD の DMT を目指したアプローチは、A $\beta$  を標的としたアプローチが現在のところ主であるが、有効性を示せない薬剤の報告が相次いでいた中 aducanumab など一部の薬剤に上市の可能性が出てきている。また、臨床試験の対象もプロドローマル期、あるいは軽度 AD 患者に移ってきており、現在、プレクリニカル AD を対象にした試験も進行中であり、今後の結果が待たれる。

#### 文 献

- 1) 小野賢二郎, 山田正仁. からだの科学 278 : 152-155, 2013
- 2) Hardy J, Selkoe DJ. Science 297: 353-356, 2002
- 3) Ono K: Alzheimer's disease as oligomeropathy. Neurochem Int 119: 57-70, 2018
- 4) Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB et al. J Biol Chem 272: 22364-22372, 1997
- 5) Butterfield SM, Lashuel HA. Angew Chem Int Ed Engl 49: 5628-5654, 2010
- 6) Yasumoto T, Takamura Y, Tsuji M et al. FASEB J 33: 9220-9234, 2019
- 7) Holmes C, Boche D, Wilkinson D et al. Lancet 372: 216 -223, 2008
- 8) Sacks CA, Avorn J, Kesselheim AS. N Engl J Med 376: 1706-1708, 2017
- 9) Zhao J, Nussinov R, Ma B. J Biol Chem 292: 18325-18343, 2017
- 10) Sevigny J, Chiao P, Bussière T et al.: Nature 537: 50-56, 2016
- 11) <https://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab>
- 12) <https://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab>
- 13) <https://www.alzforum.org/therapeutics/ban2401>

この論文は、2021年4月17日(土)第23回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。