

アルツハイマー病の発症機構

Pathogenic mechanism of Alzheimer's disease

医療法人社団慈誠会／認知症センター長
慈誠会記念病院／特任院長
札幌医科大学／名誉教授

下濱 俊*

1. コリン仮説とグルタミン酸神経毒仮説

アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）は Alzheimer 博士が、嫉妬妄想や記憶障害から認知症を来して死亡した 55 歳の女性を 1906 年に症例報告し、剖検脳で脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の病理像を発表したことに始まる。AD の病態研究は、症例研究、神経病理学的研究、疫学的研究が進められたが、治療に関しては 1970 年代後半から 1980 年代後半にかけての AD 脳を用いた生化学的研究に始まる。コリン仮説とグルタミン酸神経毒仮説が提唱され、それぞれ治療薬の開発に進んだ。（図 1）

コリン仮説は、AD 脳でアセチルコリン合成酵素（ChAT）活性が低下すること、AD 脳の大脳皮質 ChAT 活性と認知機能スコアが相関すること、動物実験やヒトの臨床例でアセチルコリン受容体遮断により認知機能低下が起こること、AD 脳で大脳皮質

にアセチルコリン作動性神経線維を広範に投射している神経株である前脳基底部の基底核で顕著な神経細胞脱落が見られることなどからシナプス間隙でのアセチルコリン濃度を保つことが重要であるという考えであり、コリンエステラーゼ阻害剤による治療法の開発へと進展した。

グルタミン酸神経毒仮説は、何らかの原因でグルタミン酸の放出が非常に過剰になる、あるいはグルタミン酸を受け取る側のグルタミン酸受容体、特に NMDA 受容体が活性化され、受容体を通ずるカルシウム介在性の神経細胞死が生じ、神経細胞の変性・細胞死を来し、認知症症状が発現するという考えであり、NMDA 受容体拮抗剤が治療薬として開発された。

現在、AD に対する抗認知症薬として、3 種類のコリンエステラーゼ阻害剤と 1 種類の NMDA 受容体拮抗剤が承認され、臨床の場で使用されている。

1906 年	Alzheimer 博士による最初の症例報告 脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の記載
1910～70 年代前半	症例研究、神経病理学的研究、疫学的研究
1970 年代後半～ 1980 年代後半	アルツハイマー病の生化学的研究 アセチルコリン系の障害が認知機能低下と関連 コリン仮説 アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の開発 グルタミン酸神経毒仮説 NMDA 受容体拮抗剤の開発
1990 年代～	老人斑や神経原線維変化の分子生物学的研究 家族性 AD の原因遺伝子の発見 弧発性 AD 危険因子アポ蛋白 E の同定 アミロイドカスケード仮説

図 1 アルツハイマー病の病態研究

* Shun Shimohama, M.D., Ph.D.; Director of Jiseikai Dementia Center / Specially Appointed Director of Jiseikai Memorial Hospital / Professor Emeritus, Sapporo Medical University

3種類のコリンエステラーゼ阻害剤の共通の薬理作用は、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを阻害しシナプス間隙でのアセチルコリン濃度を保つことであるが、3種類が全く同じ薬理学的特性を持っているわけではない。ガラントミンはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用とともにニコチン性アセチルコリン受容体に作用して、その機能を増強する作用がある。一方、リバスタグミンはアセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼに加えブチリルコリンエステラーゼの阻害作用がある。3種類のコリンエステラーゼ阻害剤はそれぞれ独自の作用を持っているため、ある種のコリンエステラーゼ阻害剤で臨床効果がみられない場合にも他剤に変更することにより臨床効果がみられることがある。また、中等度以上のADではコリンエステラーゼ阻害剤とNMDA受容体阻害剤の併用ができる。ADでは認知機能が徐々に低下していくが、こうした薬物治療を行うことにより認知症症状の進行を抑制し、周囲とのコミュニケーションを長く保ち、介護の負担を軽減する作用が期待できる。そのためには、早期診断・早期治療が非常に重要になる。しかしながら、元に戻すことや症状の進行を止めることはできないという限界がある。

2. アミロイドカスケード仮説

1990年頃から老人斑の成分として β -アミロイドが同定され、また、神経原線維変化の成分としてタウが同定され、しかも過剰にリン酸化されているということを解析した分子生物学的研究、家族性AD

の原因遺伝子として β -アミロイドの前駆体タンパク（Amyloid precursor protein: APP）presenilin 1およびpresenilin 2が発見され、また、孤発性ADの危険遺伝子としてApolipoprotein $\epsilon 4$ が同定され、アミロイドカスケード仮説が生まれた。APPが β -セクレターゼおよび γ -セクレターゼによって切断され、 β -アミロイドが産生される。産生された β -アミロイドが可溶性のOligomerになり、シナプスの変性につながり、それが神経細胞死を起し、認知症を発症すると考えられ、 β -アミロイドを制御する治療戦略が生まれた。（図2）

治療戦略としては、 β -アミロイドの産生酵素の抑制、凝集すると神経変性を起こしやすくなるので凝集抑制剤、 β -アミロイド分解酵素の活性化、さらに脳内の β -アミロイドをクリアランスするワクチン療法やモノクローナル抗体療法が臨床治験されてきた。 γ -セクレターゼ制御による $A\beta_{42}$ 産生抑制作用を持つコンパウンドの第Ⅲ相臨床試験が実施されたが、期待された認知機能改善・進行抑制効果が認められず、癌の発生を来すなどで開発が中断された。また、 $A\beta$ 凝集による線維化を阻害するコンパウンドも第Ⅲ相臨床試験で認知機能改善・進行抑制効果が確認できず開発が中断された。今でも新たな γ -セクレターゼ阻害薬や凝集阻害薬が開発されていると思われるが、まだ実際の臨床では使われていない。

そういった中でSchenkが発表した論文は非常にインパクトがあった。 β -アミロイドが非常にたくさん蓄積するPDAPPマウスにおいて $A\beta_{42}$ を抗原としてワクチン療法をすると β -アミロイドの沈着が顕著

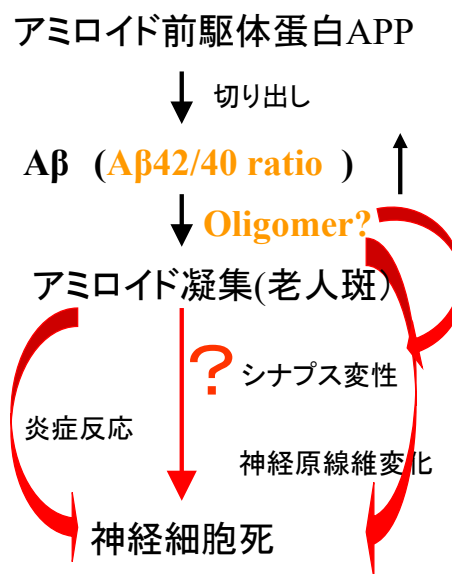
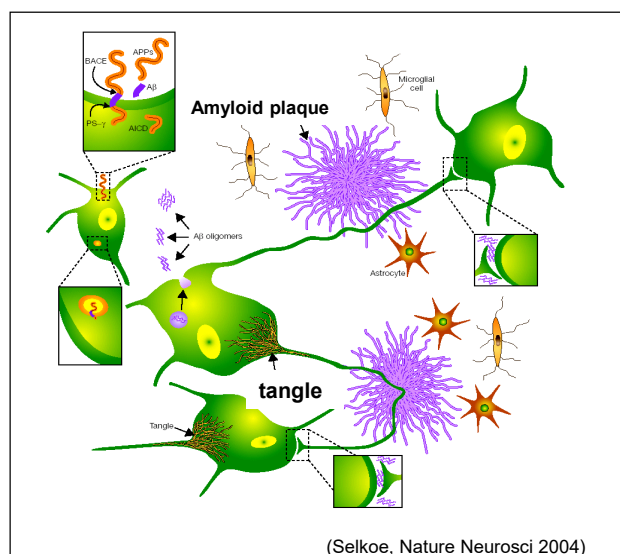
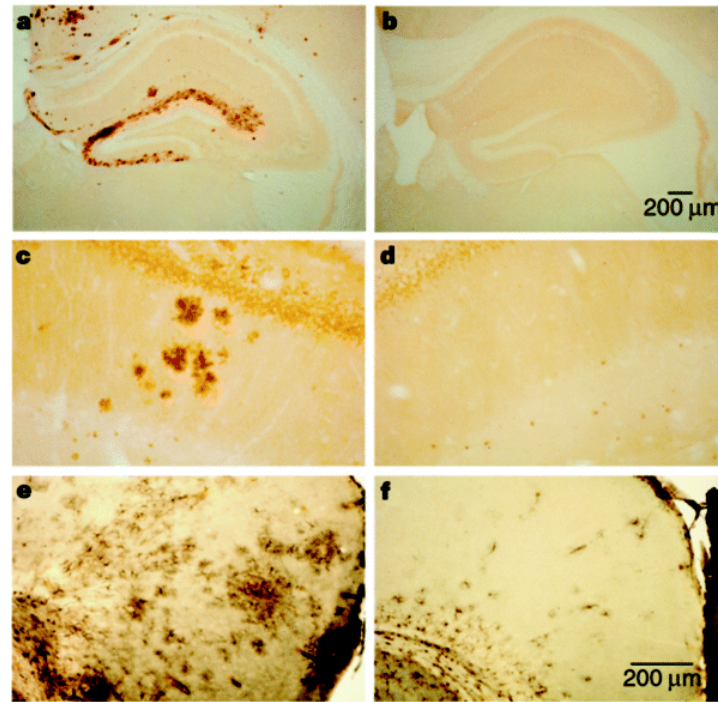


図2 アミロイドカスケード仮説



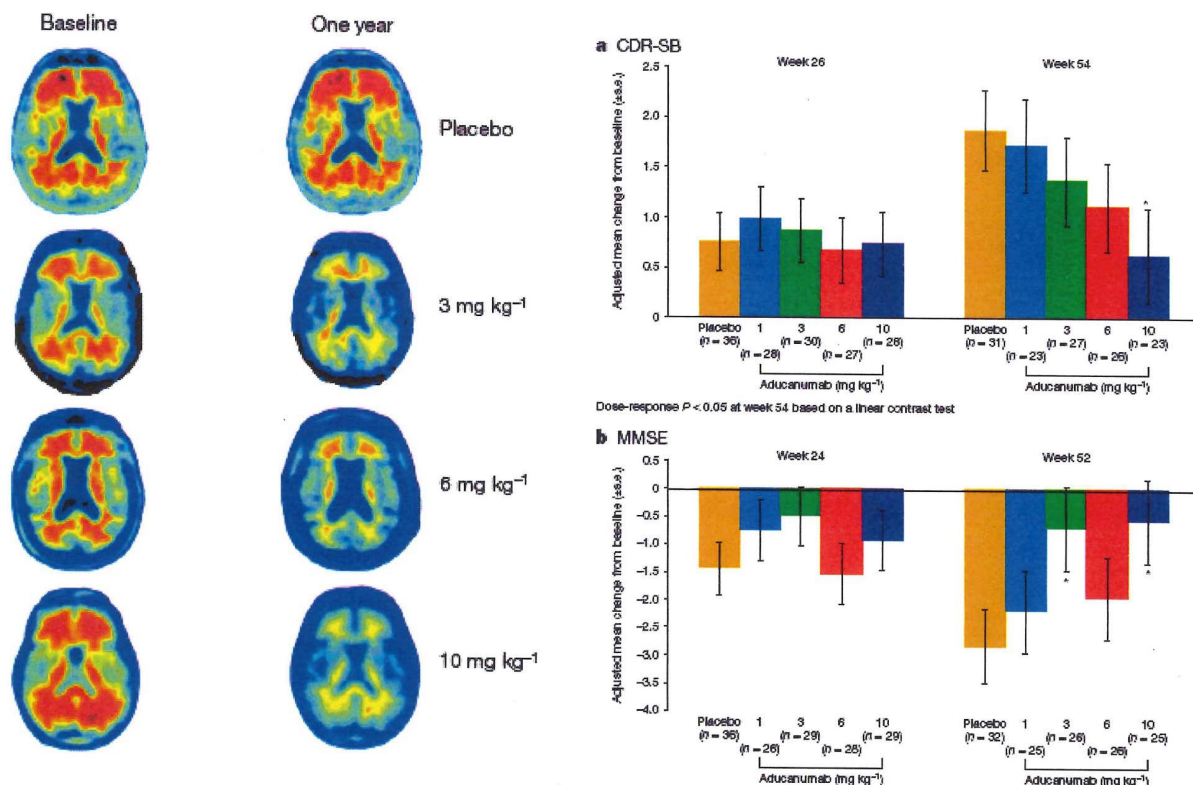
(Schenk et al, Nature 400:173-177, 1999)

図3 Aβワクチン療法によるPDAPPマウス脳のアルツハイマー病様病理像の軽減

に減少し、しかも動物レベルでの学習機能が改善したという内容であった。(図3)早速、海外でこの研究をもとにして、実際にAD患者にAβ₄₂を抗原としてアジュバンドとともに筋注するPhase Iの臨床試験が行われた。そうすると、残念ながら42週後に脳炎を発症し、12カ月後に肺塞栓での死亡例があったことと、298名中の18名、約6%で髄膜脳炎が発症し、臨床試験は2002年1月に中止された。亡くなられた方の剖検脳を見ると、β-アミロイドが減少している像やβ-アミロイドをミクログリアが貪食している病理像が見られたとともに、脳脊髄液中にAβN末端側の抗体の産生が検出された。この研究は2002年1月に中止されたが、一部患者の6年後のフォローアップ継続症例で剖検が施行された8例の臨床病理学的解析結果が報告された。その結果は、Aβ₄₂を抗原とするワクチン接種により老人斑の除去は行われたが、認知機能低下の進行を阻止することはできなかったというものであった。このワクチンによる効果として、産生された抗体がβ-アミロイドに結合し、ミクログリアでphagocytosisしてクリアランスされるという機序が考えられた。このワクチン療法が中座された後、上記のようにγ-セクレターゼ阻害薬や凝集阻害薬がうまくいかず、β-セクレターゼ阻害薬やβ-アミロイドに対するモノクローナル抗体の受動免疫の臨床試験が進められていった。β-セクレターゼ阻

害剤の臨床試験も認知症症状の進行抑制効果が見られない、肝障害などの副作用が出現などのためにPhase IIIの段階で中止になっているコンパウンドが多い。

一方、β-アミロイドに対するモノクローナル抗体の受動免疫の臨床試験も進められたが、多くのコンパウンドがPhase IIIで臨床的有効性を示せず中止に至っている。この中でアデュカヌマブがAD治療薬としてFDAから承認された。その経緯について簡単に述べることにする。Phase Iの段階でのアデュカヌマブの臨床試験の結果が2016年に『Nature』に発表された。アデュカヌマブの少数例での検討である。アミロイドイメージングで用量依存的にβ-アミロイドが減少し、26週では臨床症状の進行抑制効果に有意差はないが、54週で特に高用量のアデュカヌマブでプラセボに対しCDR-SBやMMSEで進行抑制効果が見られたという結果である。(図4)その後、Phase IIIの大人数での検討が行われ、FDAは2021年6月7日にアデュカヌマブをAD治療薬として迅速承認した。β-アミロイドを減少させることにより臨床的な改善が期待されるという前提で承認された。改定された7月8日の添付文書では、臨床試験で対象となった軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)および非常に軽い軽度AD患者に限り使用すること、preclinicalの段階あるいは中等度以上のADに対する



(Sevigny J et al. Nature 537:50-56, 2016)

図4 The antibody aducanumab reduces Aβ plaques and affects on CDR-SB and MMSE

エビデンスはないという形で使用の制限の記載と臨床的有効性についてはまだ不確かなところがあり、Phase IVで二重盲検無作為化臨床試験を実施の必要性和その結果次第で承認が取り消されることもあるという注意書きが記載された。

一方、家族性ADでは前臨床期の段階からβ-アミロイドがたまっており、β-アミロイドをターゲットにした治療法はMCIでも遅いのではないかと考えるもある。実際、家族性ADの方では認知症を発症する20年ぐらい前からβ-アミロイドが脳内にたまってきていることが示されている。そこで、β-アミロイドはたまっているが認知機能は正常であるという前臨床期の段階から抗Aβ抗体による予防介入の試験がいま行われている。この予防介入が成功するかどうかの結果で、今後のADに対する治療・予防のパラダイムシフトが起こってくると思われる。

しかしながら、β-アミロイドをターゲットにしたコンパウンドの臨床試験結果が失敗に終わるものが多かったので、神経原線維変化の構成成分の過剰にリン酸化されたタウをターゲットにした治療法の開発も進んでいる。過剰にリン酸化されているということでタウのリン酸化酵素の阻害、あるいは脱リン

酸化酵素を活性化するコンパウンドや神経細胞内で凝集を起こすと軸索輸送が障害され神経細胞の変性や死につながるということでその凝集阻害薬の治験も行われている。また、AD病変が広がる機序として病が神経細胞から出たタウが神経細胞に取り込まれて伝播していくという仮説があり、リン酸化タウをターゲットにした抗体療法の治験も進められている段階である。まだPhase I/IIで、有効であるというエビデンスは出ていないが、今後の臨床試験の結果が期待される。

3. ニコチン性受容体をターゲットにした新たなAD治療法開発の可能性

私たちは、AD脳ではニコチン性受容体のdown regulationが認められることからニコチン性受容体を介する細胞生存シグナルの存在を考えて研究を進めた。培養系であるがグルタミン酸誘発神経細胞死（ネクローシス）はニコチン性受容体アゴニストの前投与で抑制され、そのメカニズムの一つとして受容体を介して一酸化窒素（nitric oxide:NO）産生酵素の抑制がおこることを明らかにした。一方、β-アミロイド誘発の神経毒細胞死（アポトーシス）に対し

でもニコチン性受容体アゴニストは抑制作用を示す。そのメカニズムの一つとして、ニコチン性受容体を介してPI3キナーゼが活性化され下流のAktのリン酸化を活性化して抗アポトーシスタンパクを増大することでアポトーシスを抑制しているという機構を明らかにし、ニコチン性受容体を介する新たな治療法の創製を提唱した。

4. ミクログリアをターゲットとした治療法の創製

私たちは、ニューロン・グリア相関の制御から新たな治療法ができないかと研究を進めていった。家族性ADではほとんどの場合に、 β -アミロイドの産生が増える。一方、孤発性AD（晩期発症型）の場合には産生が増えるというよりも、 β -アミロイドの分解が障害されて脳内に β -アミロイドの異常な沈着が生ずると考え研究を進めた。培養したミクログリアに β -アミロイドを投与するとミクログリアが β -アミロイドを取り込み分解する。 β -アミロイドを海馬に注入したラットに鉄で標識したミクログリアを脳室内に入れると、ミクログリアが β -アミロイド注入部のところに遊走して β -アミロイドを貪食していることを明らかにし、*vitro*だけではなく*vivo*でもミクログリアが β -アミロイドのクリアランスに重要な働きをしていることを示した。それらの研究結果を基にミクログリアを活性化あるいは制御して、 β -アミロイドの貪食を高めるような分子にはどういふものがあるかについて検討した。Heat shock protein (HSP) やBip/GRP75はミクログリアの β -アミロイド貪食能を高め、逆に High Mobility Group Box1 (HMGB1) はそれを抑制することを明らかにした。生体内ではミクログリアに分子制御が行われており、そういう機構を明らかにすることにより新たな治療法が創製される可能性がある。

ただし、ミクログリアの全貌は現在も分かっていない。これまでM1、M2にphenotypeを分け、M1はproinflammatoryでcytotoxicなサイトカインを出し、周りのニューロンに対しtoxicに働く。それに対しM2はanti-inflammatoryでBDNFやIL-10などのcytoprotectiveなサイトカインを出すと考えられた。我々は、Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) がM1からM2にphenotypeを変えていく可能性を示した。ミクログリアのphenotypeを変える治療法としてニコチン性受容体の刺激と骨髄間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell:MSC) の移植がM1からM2へを促進するという基礎的な研究結果を出している。 $\alpha 7$ ニコチン性受容体アゴニストであるDMXBAが*vitro*だけではなく

トランスジェニックマウスにおいて神経細胞で神経保護的に作用すると同時に、ミクログリアの β -アミロイド貪食を促進し、脳内の β -アミロイドの蓄積を減少させる作用があることを示した。さらに研究を進め、ニコチン性受容体活性化作用のある抗認知症薬として臨床で使用されているガランタミンをマウスに β -アミロイドがまだ蓄積していないpreclinicalに相当する段階の3カ月から投与する群と、蓄積しだすMCIの段階の6カ月から投与する群で比較検討した。そうすると、動物における学習機能が改善するとともに、より早くから投与すると β -アミロイドの蓄積が一層減少し、酸化ストレスの状態も改善することが明らかになった。既にガランタミンはジェネリックで非常に安価な薬である。これが実際に予防介入として使えるかは臨床試験を行わなければならないが、予防介入薬としての可能性を示す動物レベルでの実験結果だと考えている。

しかし、ミクログリアについてはまだ十分に分かっていないところが多い。ミクログリアにはheterogeneityがありさらに研究を進めていかないと新たな治療法の開発が難しい。また、ミクログリアの動態をどのように*in vivo*イメージングに持っていかかが今後の課題と考えている。

5. 再生医療の可能性

ADやパーキンソン病などの変性疾患では、神経細胞の変性・脱落とともに、アストロサイトやミクログリアの活性化、増殖といった多彩な応答が時間的にも空間的にも惹起されている。理想的な治療法は、障害を受け、死にゆく神経細胞を保護し、生き残った神経細胞を修復、再生すること、さらにこれが不十分な場合には細胞を補充・移植し、機能する神経回路網を再構築することであろうと考えている。そういった中で、再生医療としては大きくiPS細胞と骨髄幹細胞の観点から応用研究がなされている。

iPSについてはヒト由来のiPS細胞を樹立し、ライブラリを用いた化合物スクリーニングを行う。家族性AD患者から樹立したiPS細胞で、 β -アミロイドの産生量を指標にして効果のある薬物を見つけ出し、医師主導治験として2020年6月5日から、presenilin 1遺伝子変異の家族性ADに対し、昔、ドパミンのアゴニストとして使われていたプロモクリプテンが有効な物質として見いだされ、その安全性と有効性を検討する二重盲検比較試験および非盲検継続投与試験が現在進行形で行われている。その結果については、今後の進展を期待したいと思う。

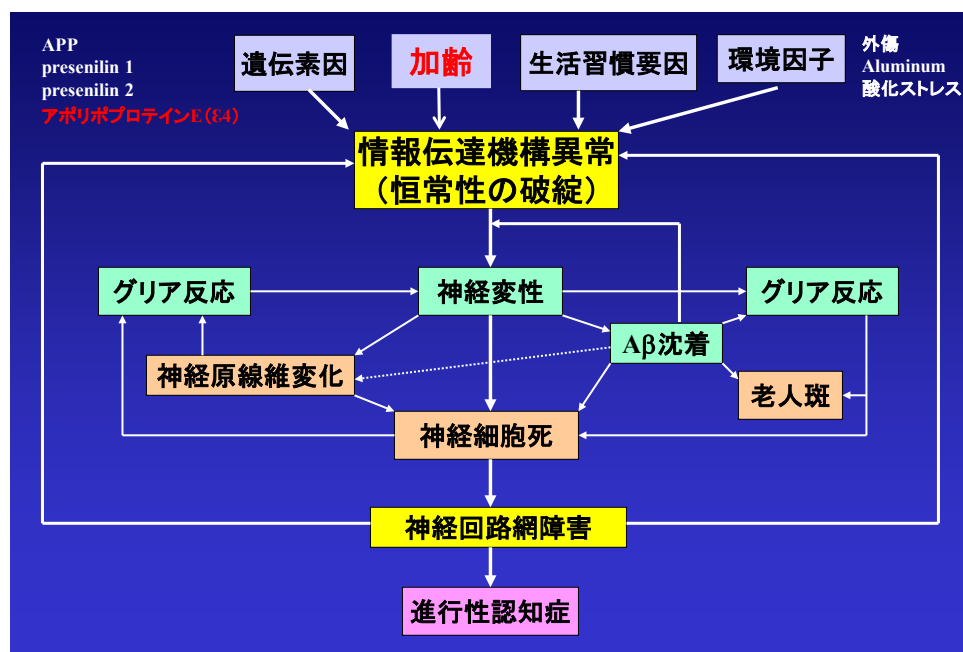


図5 アルツハイマー病の発症機序

札幌医科大学では脳梗塞あるいは脊髄損傷に対し、自己由来の骨髄間葉系幹細胞を静脈内投与して機能の回復を図る臨床研究を行っている。脊髄損傷に対しては保険収載の形になった。実際、世界的に骨髄間葉系幹細胞のADへの臨床治験がPhase I/IIの若い段階で試みがなされている。私たちはまず基礎的なデータを得ようという形で、6カ月からβ-アミロイドがたまってくるトランスジェニックマウスに、骨髄間葉系幹細胞を尾静脈からワンショットで7.5カ月目に入れて効果を見た。そうすると、β-アミロイドがたまり出してから入れても、β-アミロイドが減少し、脳内の酸化ストレス状態も改善する。いろいろなβ-アミロイド、タウに対する治療法がうまくいかなかった場合には、骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与も一つの方法ではないかと考えている。

6. 最後に

ADの発症機構の全貌は分かっていない。少なくとも孤発性ADについては多因子性である。その中で遺伝素因としてはアポリポプロテインE(ε4)を持っていることが非常に危険因子である。それから、エイジングは非常に危険因子である。それに加え、生活習慣要因や環境因子もそれぞれの発症を促進する作用がある。これらにより恒常性の破綻を来した結果として、β-アミロイドの蓄積や神経原線維変化が起こる。恒常性を維持することが今後のADの治療・予防を考える上で非常に重要であろう。(図5)

この論文は、2021年9月25日(土)第23回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。