
アルツハイマー病; 抗 A β 抗体療法は どこまで進んできたか

Alzheimer's disease; How far has anti-A β antibody therapy progressed

金沢大学大学院医薬保健研究域脳神経内科学／教授

小野 賢二郎*

はじめに

認知症疾患で最も頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の研究・治療の方向性は、神経伝達物質からのアプローチと病理学、生化学(蓄積蛋白)からのアプローチに大別される。今までは前者のアプローチが中心であり、現在、本邦では AD 治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、そして NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンの 4 剤が使用されている。しかしながら、これらの薬剤は投与を続けても対症療法にとどまるため、後者のアプローチである認知機能低下の速度を低下させる薬剤、すなわち、投与によって 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¹⁾。

AD の病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 (A β) から成る老人斑、タウ蛋白 (tau) から成る神経原線維変化、さらに神経変性・細胞死があげられる。なかでも病態生理においては、A β が tau に先行して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)¹⁻³⁾。また、A β 凝集過程の中で特に早期・中間凝集体である、可溶性オリゴマーやプロトフィブリルの毒性に注目が集まっている (オリゴマー仮説)¹⁻³⁾。

① DMT を見据えた AD 診断

我々は、金沢大学のもの忘れ外来を受診された軽度認知障害および AD 患者 207 名における検査陽性

率を検討したところ、頭部 MRI と脳血流 SPECT 検査はそれぞれ、77.4%、81.6%であった⁴⁾。この報告から、臨床的に AD と診断された患者の約 20% は病態学的に AD ではない可能性が示唆され、この要因の一つは、tau が主に神経突起内に蓄積し、A β 病理は認めない嗜銀顆粒性認知症⁵⁾、同じく海馬領域を中心とする多量の神経原線維変化の存在と A β 病理の欠除によって特徴づけられる神経原線維変化型老年期認知症⁶⁾ といった高齢者タウオパチーなどの存在が考えられる。

よって、より正確に AD と診断して DMT を介入していくには、A β (A)、tau (T)、神経変性・細胞死 (N) といった病態に基づいた診断の確実度が重要になる。つまり、A β (A) は、脳脊髄液中の A β_{1-42} の低下やアミロイド PET 陽性、tau (T) は脳脊髄液中のリン酸化 tau の低下や tau PET 陽性、そして、神経変性・細胞死 (N) については頭部 MRI での萎縮、FDG PET での低下、脳脊髄液中の総 tau の上昇で判断することで ATN の組み合わせによる認知症のステージングが行えるようになった⁷⁾。

② A β 免疫療法

2000 年代に期待された A β ワクチンの臨床試験は脳炎の併発により開発は中止されたが、一部の患者に抗体価の上昇が見られ、それら患者の脳組織で老人斑の減少を認めた⁸⁾。

その後、抗 A β 抗体薬は多数が開発されているものの、既に開発が中止・中断されているものも少な

* Kenjiro Ono: Professor, Department of Neurology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

くない。最も開発が進んだのがヒトモノクローナル抗 A β 抗体であるアデュカヌマブであり軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) 段階を含む早期 AD 患者における臨床試験の結果では、認知機能低下の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確認された⁹⁾。第3相試験は一時中止されたが、追加解析にて高用量投与群がプラセボと比較して有意な臨床症状の悪化抑制を示し、CDR-SB スコアの主要評価項目を達成したことが発表され、2021年6月にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) から条件付きではあるが迅速承認された⁹⁾。本邦では同年12月の薬事・食品衛生審議会で審議されたが、1) 2つの国際共同第3相試験の結果に一貫性がない、2) アミロイド斑減少の臨床的意義が確立していない、3) アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities: ARIA) の存在などが議論となり、継続審議となっている⁹⁾。

抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブは、第2相試験において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た¹⁰⁾。2022年11月末に1,795人のMCIおよび軽度AD患者を対象とした第3相試験において、投与18カ月時点でのCDR-SBスコアの平均変化量は、レカネマブ投与群がプラセボ投与群と比較して27%の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成したことが発表された¹⁰⁾。また、ARIAについては、ARIA-Hの発現率は、レカネマブ投与群で17.3%、プラセボ投与群で9.0%であり、ARIA-Eの発現率は、レカネマブ投与群で12.6%、プラセボ投与群で1.7%であった¹⁰⁾。2023年1月にFDAはレカネマブを迅速承認し、日本と欧州でも承認申請が行われた¹⁰⁾。

おわりに

ADのDMTとしての抗A β 抗体療法の開発に関しては、有効性を示せない抗体の報告が相次いでいた中で、2021年ついにアデュカヌマブが条件付きではあるが米国で承認された。アデュカヌマブの本邦での承認は継続審議となったが、2022年に抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブも第3相試験において統計学的に有意な臨床症状の悪化抑制を示し、主要評価項目を達成したことが報告され、2023年1月

に米国で承認された。脳血管関連異常の問題だけでなく、薬価や点滴投与に必要なスペースなど解決すべき課題はまだ多いものの、AD根本治療薬の登場は待ち望まれるものであることに変わりはない。

文献

- 1) 小野賢二郎. 将来の認知症医療を見据えて 認知症領域におけるプロテインパチーの病因解明 up to date. 老年精神医学. 2020; 31 (増刊号-1): 39-45.
- 2) Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy. *Neurochem Int.* 2018; 119: 57-70.
- 3) Ono K, Watanabe-Nakayama T. Aggregation and structure of amyloid β -protein. *Neurochem Int.* 2021; 151: 105208.
- 4) Morinaga A, Ono K, Ikeda T, et al. A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30: 285-292.
- 5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63: 911-918.
- 6) Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology.* 2003; 23: 311-317.
- 7) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 535-562.
- 8) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008; 372: 216-223.
- 9) <https://www.alzforum.org/therapeutics/aduhelm>
- 10) <https://www.alzforum.org/therapeutics/leqembi>

この論文は、2023年2月25日(土)第24回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。