
抗A β 抗体療法の現状と展望

Current status and prospects of anti-A β antibody therapy

金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学／教授

小野 賢二郎*

はじめに

本邦でアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の治療薬として使用可能なドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンは投与を続けても認知機能低下を抑制できないため、早期投与によってAD病態そのものを修飾して認知機能低下の進行を抑制する疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の登場が期待されていた¹⁾。

ADの病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein: A β) から成る老人斑、タウ蛋白が異常リン酸化され凝集した神経原線維変化、そして神経細胞死があげられる¹⁾。なかでもA β が異常凝集し、その後、タウのリン酸化・凝集を経て神経細胞を傷害する過程がADの病態生理において重要な役割を果たすと考えられている (アミロイド仮説)^{1,2)}。

A β プロトフィブリル

1997年、Teplowらがクロマトグラフィーを用いて抽出された分子量10万以上の可溶性分画が電子顕微鏡にて湾曲した凝集体であることを明らかにし、A β 線維形成過程における中間凝集体として“プロトフィブリル”と名付けた³⁾。我々は、高速原子間力顕微鏡を主に用いて¹⁾プロトフィブリルを標的にしたレカネマブは、他の抗体より高い親和性でプロトフィブリルへ結合し取り囲むこと²⁾、レカネマブはプロトフィブリルの最小単位である球状オリゴマーへ高い親和性で結合し、更なる凝集過程を阻害し、細胞毒性を低下させることを明らかにした⁴⁾。

現在の抗A β 抗体療法

主に線維を標的としたヒトモノクローナル抗A β 抗体であるアデュカヌマブは軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) および軽度AD患者を対象として、2015年に2つの第3相臨床試験 (EMERGE試験、ENGAGE試験) が開始された⁵⁾。高用量あるいは低用量のアデュカヌマブまたはプラセボを18カ月間投与し、Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) スコアが主要評価項目とされた。最終解析では、EMERGE試験においてアデュカヌマブ高用量投与群では78週時点でのCDR-SBスコアの増悪がプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に抑制されたことが示された一方で⁵⁾、ENGAGE試験ではアデュカヌマブ投与群とプラセボ投与群で有意な差がみられなかった。アミロイド関連画像異常 (Amyloid-related imaging abnormalities: ARIA) はアデュカヌマブ高用量投与群では41.3%にみられた⁶⁾。これらの試験結果から、アデュカヌマブは2021年6月に米国では条件付きで迅速承認されたが、2024年1月、米バイオジェンはアデュカヌマブの開発・販売を中止すると発表した⁷⁾。

抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブは、MCIおよび軽度AD患者1,795名を対象に第3相臨床試験 (Clarity AD試験) が行われた⁸⁾。主要評価項目である投与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1.21、プラセボ投与群は1.66であり、27%の悪化抑制効果を認め、アミロイドPETによる評価ではレカネマブ投与群でアミロイド沈着の減少が確認された⁸⁾。ARIAについては、

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

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⁸⁾。レカネマブは2023年1月米国にて迅速承認され、本邦では同年9月に承認、12月に発売が開始された⁹⁾。

次に第3相臨床試験にて有効性が示されたものにN3pG A β (N末端第3残基においてピログルタミル化されたA β) に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体ドナネマブがある。ドナネマブはA β プラーク内のN3pG A β 線維に対する抗体で、MCIおよび軽度AD患者を対象に第3相臨床試験 (TRAILBLAZER-ALZ2試験) が行われた¹⁰⁾。1,736名がドナネマブ投与群とプラセボ群に分けられ、4週間ごとに72週間投与を受けた。主要評価項目であるintegrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) スコアの76週時点での平均変化量は、軽度から中等度のタウ沈着を認めたドナネマブ投与群ではプラセボ群と比較して35.1%の悪化抑制を認め、CDR-SBでも悪化が36.0%抑制され、高度タウ沈着を合わせた群では、それぞれ22.3% (iADRS)、28.9% (CDR-SB) の抑制効果を認めた。ARIA-Eの発現率はドナネマブ投与群で24.0%、プラセボ投与群で2.1%であった¹⁰⁾。同剤は、2024年7月に米国で承認され、本邦でも同年9月に承認、11月より実臨床での使用が可能となった¹¹⁾。

これからの抗A β 抗体療法

抗A β 抗体は高分子薬であり、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過しにくい点が課題になっているが、最近、内因性BBBトランスフェリン受容体 (transferrin receptor: TfR) に対する抗体を抗A β 抗体に付加することでBBBを介した受容体媒介輸送が可能になった (ブレインシャトル)¹²⁾。Sumbriaらは、AD遺伝子改変マウスに抗TfR抗体を付加した抗A β 抗体を投与したところ、脳アミロイドプラークが減少しただけでなく脳内微小出血が観察されなかったことを報告した¹²⁾。また、Sylvänenらは、抗プロトフィブリル抗体mAb158をTfRトランスサイトシス用に改変した抗体と10倍量のmAb158で治療したマウスを比較し、TfR技術を用いたmAb158は10倍量のmAb158よりアミロイド蓄積を軽減させることを明らかにした¹³⁾。さらに、これらの抗体の脳内分布パターンが異なることが明らかになり、異なる機序でA β レベルに影響を与える可能性が示唆された¹³⁾。このようなブレインシャトル技術を用いてBBBの通過性が上がることで抗体療法の有効性を高め、ひいては抗体の投与

量を減らすことや副作用や治療コスト削減に繋がる可能性がある。

おわりに

A β に焦点を当てたDMTの開発は長らく失敗が相次いでいたが、2023年12月にはヒト化抗ヒト可溶性A β 凝集体モノクローナル抗体であるレカネマブ、そして2024年11月には抗ピログルタミル化A β 抗体であるドナネマブが、実臨床で使用が可能となった。ARIAなど解決すべき課題も少なくないが、ブレインシャトル技術をはじめADに対する抗A β 抗体療法の開発は着実に進んでいる。

文献

- 1) 小野賢二郎. アルツハイマー病の診断と治療. 日本内科学会雑誌. 2023; 112: 1764-1770.
- 2) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297: 353-356.
- 3) Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB, et al. Amyloid beta-protein fibrillogenesis. Detection of a protofibrillar intermediate. *J Biol Chem*. 1997; 272: 22364-22372.
- 4) Watanabe-Nakayama T, Tsuji M, Umeda K, et al. Structural Dynamics of Amyloid- β Protofibrils and Actions of Anti-Amyloid- β Antibodies as Observed by High-Speed Atomic Force Microscopy. *Nano Lett*. 2023; 23: 6259-6268.
- 5) Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022; 9: 197-210.
- 6) Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients with Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022; 79: 13-21.
- 7) <https://www.alzforum.org/therapeutics/aduhelm>
- 8) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388: 9-21.
- 9) <https://www.alzforum.org/therapeutics/leqembi>
- 10) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330: 512-527.

- 11) <https://www.alzforum.org/therapeutics/donanemab>
- 12) Sumbria RK, Hui EK, Lu JZ, et al. Disaggregation of amyloid plaque in brain of Alzheimer's disease transgenic mice with daily subcutaneous administration of a tetravalent bispecific antibody that targets the transferrin receptor and the Abeta amyloid peptide. *Mol Pharm.* 2013; 10: 3507-3513.
- 13) Syvänen S, Hultqvist G, Gustavsson T, et al. Efficient clearance of A β protofibrils in A β PP-transgenic mice treated with a brain-penetrating bifunctional antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2018; 10: 49.

この論文は、2025年2月8日（土）第25回中部老年期認知症研究会で発表された論文です。