

<シンポジウム (2)-1-2 >病態仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望

アミロイドカスケード仮説に基づく AD 治療法開発の現状と展望

岩坪 威¹⁾

(臨床神経 2013;53:1039)

アルツハイマー病 (AD) 脳に蓄積する β アミロイドは、AD に特異性が高く、最初期に生じる病変であり、さらに家族性 AD の病因遺伝子 APP およびプレセニリン (PS) の変異により凝集性の高い $A\beta_{42}$ の産生が亢進する。これらの理由から、 $A\beta$ を AD の病因タンパク質と考えるアミロイドカスケード仮説が幅広く支持され、AD の疾患修飾療法 (DMT) の治療標的として有力視されてきた。とくに家族性 AD の遺伝子変異が $A\beta$ 凝集を介して AD を発症させるとの遺伝学的知見は、 $A\beta$ が孤発例をふくむ AD 全般の原因となるとの因果関係を強く支持する。これらの知見に基づき、 $A\beta$ の産生抑制を図る β , γ セクレターゼ阻害薬、 $A\beta$ の除去 (クリアランス) を促進する $A\beta$ 免疫療法などの DMT が開発されてきた。しかし、2010 年から 12 年にかけて公表された、mild to moderate AD に対する γ セクレターゼ阻害薬、抗 $A\beta$ 抗体療法の第 3 相臨床試験の結果は、一部にバイオマーカー、認知機能の軽微な改善がみられたものの、いずれも事前に設定された認知機能エンドポイントを満たすものではなかった。アミロイドの蓄積は、認知機能障害の発症に 10 年以上先行して生じることを考えると、これらの治験の不成功は、神経変

性の進行した認知症期では DMT の治療時期が遅すぎること起因する可能性が高い。AD の病因的過程に作用するアミロイド抑制療法などの DMT が予防・治療効果を発揮するためには、AD の症状が顕在化する以前の軽度認知障害 (MCI) 期、さらには病理変化が発症しているが無症候の時期 (preclinical AD) に治療を開始するのが理想的と考えられる。このためには、画像・バイオマーカーをふくめた AD の客観評価法の確立が重要である。この目的で、脳内の β アミロイドを PET スキャンで検出するアミロイドイメージング、MRI による脳容積評価や体液生化学マーカーなどを指標として AD の進行過程のモニター・発症予測法の確立を目指す大規模臨床観察研究として AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が世界的に展開されている。また米国では preclinical AD 期における薬剤介入臨床研究が大規模に開始されようとしている。アミロイドカスケード仮説に基づく超早期治療の動向や J-ADNI 研究の現況についても言及したい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

Abstract

Current status and perspectives on the development of AD therapeutics based on amyloid cascade hypothesis

Takeshi Iwatsubo, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neuropathology, School of Medicine, The University of Tokyo

(Clin Neurol 2013;53:1039)

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 [〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1]
(受付日: 2013 年 5 月 30 日)