

＜シンポジウム 4＞アルツハイマー病の診断と治療開発

オーバービュー

座長 同志社大学生命医科学部医生命システム学科 井原 康夫
群馬大学医学部神経内科 岡本 幸市

(臨床神経, 49 : 837, 2009)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) の特徴的な病理所見として老人斑の蓄積および神経原線維変化の形成がある。老人斑は A β と呼ばれるペプチドが不溶化し、アミロイドとして細胞外に沈着する。神経原線維変化は神経細胞内に形成される線維状の封入体で、微小管結合タンパクのタウが重合、線維化したものである。これら 2 つの病理変化の相互作用の詳細は不明であるが、アミロイドの細胞外蓄積が数十年という長い年月をかけ細胞内タウの蓄積をひきおこすとされている。つまり老人斑の形成を阻止できれば、その後の事象はおこらず、認知症の発症または進行を止めることができる (アミロイド仮説) とされる。前回 07 年の AD のシンポジウムから 2 年が経過した。08 年の夏に 2 つの治験結果が発表され、以前にあった大きな期待は大きな落胆にとかわった。一つには、第 3 相試験まで進められていた、 γ modulator の Flurizan (Myriad) は効果なしと判定され開発は中止された¹⁾。一方、昨年の国際アルツハイマー病会議 (ICAD) において、大きな期待を集めていた受動ワクチン (Elan & Wyeth ; A β 抗体を投与) の効果が $\epsilon 3/\epsilon 3$ の患者間でしか有意でなかったことが報告された²⁾。さらに Phase 1 clinical trial (Elan) の患者を長期フォローし、剖検したところ老人斑は消失してなおかつ MMSE が 0 点に進行した患者が 1/3 ほど存在した³⁾。すなわち老人斑を除去したとしても認知症は進行するのではない

かという強い疑義が生じた。これらの事実を冷静に受け止めると、われわれが考えていたより、かなり以前から (AD の初期または認知症発症以前に) 老人斑除去療法をはじめないと、一旦タウのカスケードの引き金が引かれてしまうと、症状の進行 (おそらく神経細胞死に密接に関係する) を止めることはできないと考えるのが妥当であろう。したがって、抗アミロイド療法は、老人斑が蓄積しているが認知機能はまったく正常という時期に開始するのがもっとも効果があると思われる。同時に、上の事実は抗タウ療法の開発を強く訴えている。A β とタウの連鎖が数十年かかるということは、それぞれのカスケードの相対的独立性と解すべきで、抗タウ単独療法の原理的可能性を示すものである。

文 献

- 1) <http://www.myriad.com/news/release/1170283>
- 2) <http://www.dana.org/news/features/detail.aspx?id=12642>
- 3) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223