

ミニシンポジウム



これからの AD 疾患修飾薬時代にむけて
東京都健康長寿医療センターとの共同研究

Towards the era of AD disease-modifying
drugs : Collaborative research with
Tokyo Metropolitan Institute for
Geriatrics and Gerontology

山 本 諒
Ryo YAMAMOTO

東京医科大学高齢総合医学分野
Tokyo Medical University Geriatric Department

アルツハイマー型認知症 (AD) は我が国の認知症の原因疾患として最も多く、60～70%を占めています。これまで AD の治療薬については様々な治療が行われ、近年では抗アミロイド薬であるレカネマブの効果が実証され、保険適応となったことにより今後の AD 診療が大きく変化することが予想されます。

今回は AD の発症機序、診断のためのバイオマーカー、新たな疾患修飾薬、健康長寿医療センターとの共同研究についてお話しします。

まずは AD がどのように進行する疾患かを簡潔に示します。

一般的に、認知機能が低下する約 20～30 年前からアミロイド β の蓄積による老人斑の形成は始まっており、その約 10 年後からタウタンパクによる神経原線維変性を来すとされています。アミロイド β タンパクとタウタンパクが AD の 2 大病理像と言われ、AD の発症の原因と言われています。これらのタンパクが脳内に蓄積され、脳血流 SPECT で観察されるような側頭葉・頭頂葉の血流低下が出現するにしたがって認知機能障害が現れ始めます。

その後、徐々に頭部 MRI で観察されるような海馬、大脳皮質の萎縮が出現し、認知症のレベルまで

認知機能低下が進行するというのが、一般的な AD の進行と考えられています。

伝統的には AD の発症機序としてアミロイドカスケード仮説が支持されており、本日お話しする疾患修飾薬はこのような病態を背景としています。

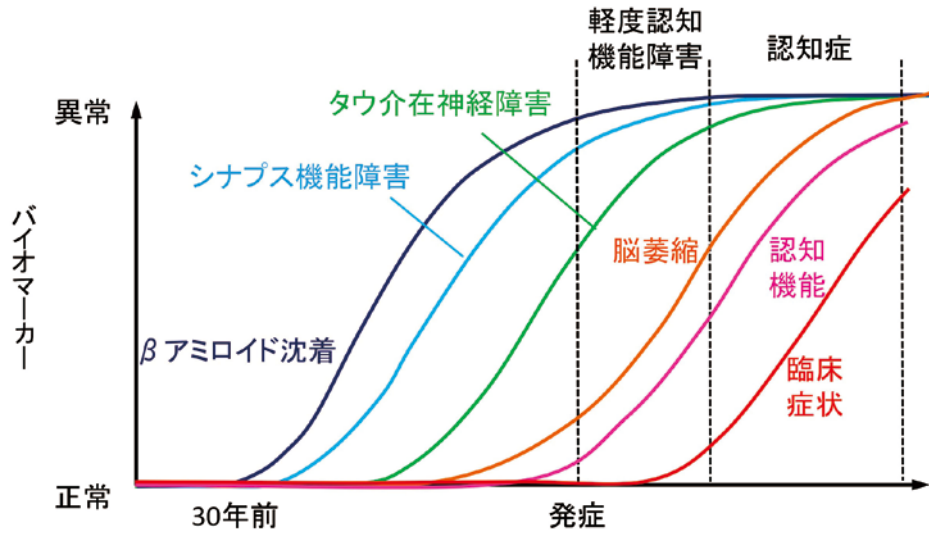
まず細胞膜に発現しているアミロイド前駆タンパクが膜内のプロテアーゼである β セクレターゼ、 γ セクレターゼによって分解され、アミロイド β の単量体であるアミロイド β のモノマーが作られます。

モノマーが重合することによって、アミロイドダイマー、オリゴマー、プロトフィブリルを経て、不溶性のアミロイドフィブリルが形成され、これらアミロイド多量体がシナプス障害を引き起こし、ここまでの病態がアミロイド病理と言われています。

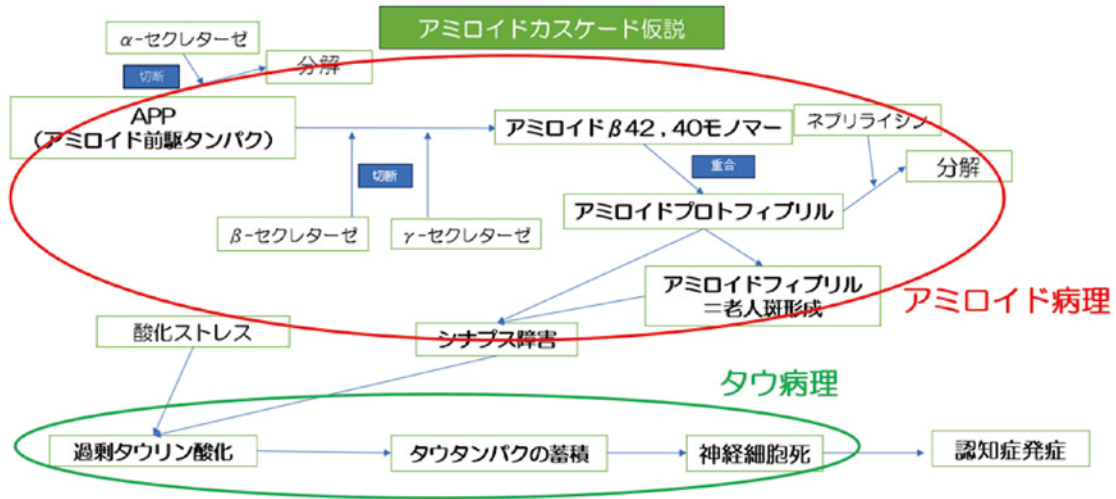
更にシナプス障害や酸化ストレスによって過剰なタウのリン酸化が引き起こされ、タウタンパクが蓄積され、神経細胞死を引き起こし、認知症の発症につながります。

タウの過剰リン酸化が神経細胞死を引き起こすまでの過程はタウ病理と呼ばれています。

このような病態を持つ AD ですが、治療としてこれまではドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンの 3 種類のアセチルコリンエステラーゼ、NMDA



Jack CR Jr, et al. Lancet Neurol. 2010;9:119-128.より引用、改変



受容体の拮抗薬であるメマンチンが主に使われてきました。

いずれも AD の対症療法として使用されてきましたが、AD の特徴として発症よりはるか前から病態が進行するということもあり、AD を原因から治療することは困難な時代が続いてきました。

一方で、近年では先ほどご説明したアミロイド病理やタウ病理といった AD の原因に働きかけて進行を抑える疾患修飾薬の研究が進んでおり、これまで数々の薬剤が開発されてきましたがあまり有効性が実証されてこなかったというのが実情でした。

しかし、アメリカではすでに承認されていた抗アミロイド抗体であるレカネマブが 2023 年の 9 月に本邦でも承認されました。

レカネマブの作用機序ですがアミロイドが重合

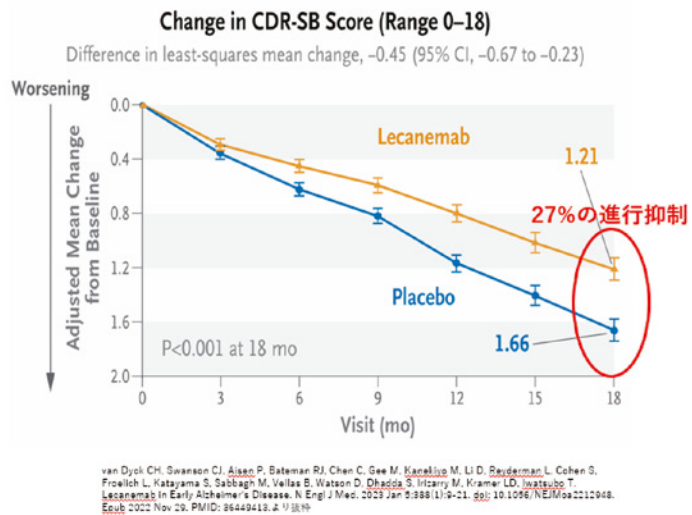
し、フィブリルとして沈着する前の段階であるアミロイドフィブリルを特異的に攻撃するモノクローナル抗体です。

レカネマブの治験における効果を示した論文を以下にお示しします。

今年の 1 月に発表された new England journal of medicine の記事ですが、60 歳から 90 歳でアミロイド PET あるいは髄液で陽性とされた方を対象にした治験であり、18 か月のレカネマブ投与によってプラセボ群と比較して 27% の進行抑制の効果が示されました。AD の治療として非常に期待されている薬剤であり、既に当科では実際の臨床での使用が開始されています。

このように疾患修飾薬の登場により、治療が症状よりは病態に基づく治療が中心となっていく時代に

	一般名 (成分そのものの名前)	商品名	投与経路・ 服用回数/日
アセチルコリン エステラーゼ 阻害剤	ドネベジル	アリセプトなど	経口・1日1回
	ガラタミン	レミニール	経口・1日2回
	リバスチグミン	イクセロンパッチ リバスタッチ	貼付・1日1回
NMDA 受容体拮抗薬	メマンチン	メモリー	経口・1日1回



van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5; 388(1): 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36449413. より抜粋

移り変わりつつあります。

それによって、ADの診断自体も症状よりは病態で診断することが必要とされる時代であり、病態を反映する診断法として髄液やPETなどのバイオマーカーが存在し、今後のAD診断の中心となる可能性が高いと予想されます。

2023年7月に開催された国際アルツハイマー病カンファレンス(AAIC)では2025年改訂予定のNIA-AAの診断基準の草案が発表されました。

草案の段階ですが、ADの診断としてアミロイド・タウを反映したPET検査、髄液検査を施行し、アミロイド病理、タウ病理の存在が診断に必須とされています。

バイオマーカーのステージと症状のステージを併せて、疾患全体のステージングを行うということが

求められ、例えばがんのATN分類に近い厳密な評価が必要となります。

またバイオマーカーの中で東京都健康長寿医療センターとの共同研究で行っているアミロイドPETはその中で重要な位置を占めています。

アミロイドPETは11C-Pittsburgh compound-B (PiB)などのイメージング剤を用いてアミロイドβフィブリルの沈着を視覚的に評価することができ、当科では東京都健康長寿医療センターとの共同研究で行ってまいりました。

アミロイドPETを用いた研究として、当科で行っている東京都健康長寿医療センターとの共同で行っている2つの研究についてお話しいたします。

ADのバイオマーカーには大きく分けて、PETを使ったバイオマーカーと髄液を使ったバイオマ

カーがありますが、当科では髄液バイオマーカーについては新潟大学脳研究所との共同研究を行ってきました。

当科受診された患者様の髄液を新潟大学脳研究所に送り、アミロイド β 42、40 及びリン酸化タウの測定を依頼しています。

一般的にアミロイド β 中の 42、40 という異なる分子量のサブタイプが存在し、アミロイド β 42/アミロイド β 40 の比が AD の診断には有用とされており、こちらの数値とアミロイド PET の結果との比較を行ってきました。

髄液バイオマーカーと PET バイオマーカーの違いとして、アミロイドのモノマーからプロトフィブリルの段階では可溶性であり、髄液で検出されますが、重合が進んだアミロイド β のフィブリルでは不溶性で脳内に沈着しており、PET で検出されます。

アミロイド PET と髄液バイオマーカーを比較した研究を紹介いたします。

アミロイド PET を健康長寿医療センターで撮像していただき、一方で髄液中のアミロイド 42、42/40 は新潟大学脳研究所で測定を依頼しました。

下の表は両者のバイオマーカー測定した結果です。

PET の結果と髄液の結果はほとんどの症例で一致しているものの、ごく少数、不一致の症例が認められました。

今回はアミロイド PET 陽性で髄液では陰性の症例、アミロイド PET 陰性で髄液では陽性の症例から一例ずつ紹介したいと思います。

一例目ですが、48 歳女性の方で、MMSE 23 点

と認知機能低下を認めており、45 歳から近時記憶障害の症状で当科外来を受診されました。

問診すると本人の母、姉、母の姉が認知症の既往があり、常染色体優性遺伝の可能性が示唆されました。

当科では一般的なもの忘れの画像検査として頭部 MRI と脳血流 SPECT を施行しておりますが、頭部 MRI で両側のわずかな海馬萎縮を認めており、脳血流 SPECT では側頭葉・頭頂葉の血流低下を認めました。

この症例では、アミロイド β 42/40 の比は 0.073 と正常範囲内で、髄液としてはアミロイド陰性所見でしたが、アミロイド PET では大脳皮質・線条体に集積を認めており、陽性と判定されました。

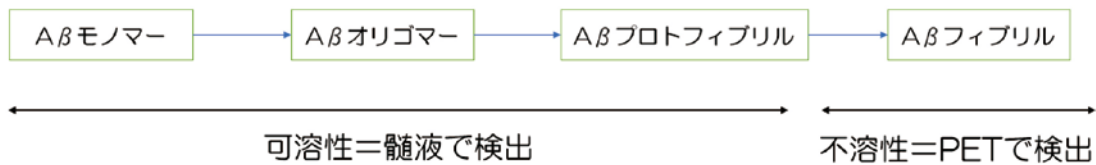
この症例の所見をまとめますと、認知症の濃厚な家族歴があり、頭部 MRI、脳血流 SPECT からは早期の AD として矛盾しない一方で、バイオマーカーとしてはアミロイド PET 陽性ですが、髄液所見は陰性と非典型的なパターンでした。

この症例はさらなる精査として、遺伝子解析を行い、Val717 の変異が認められました。

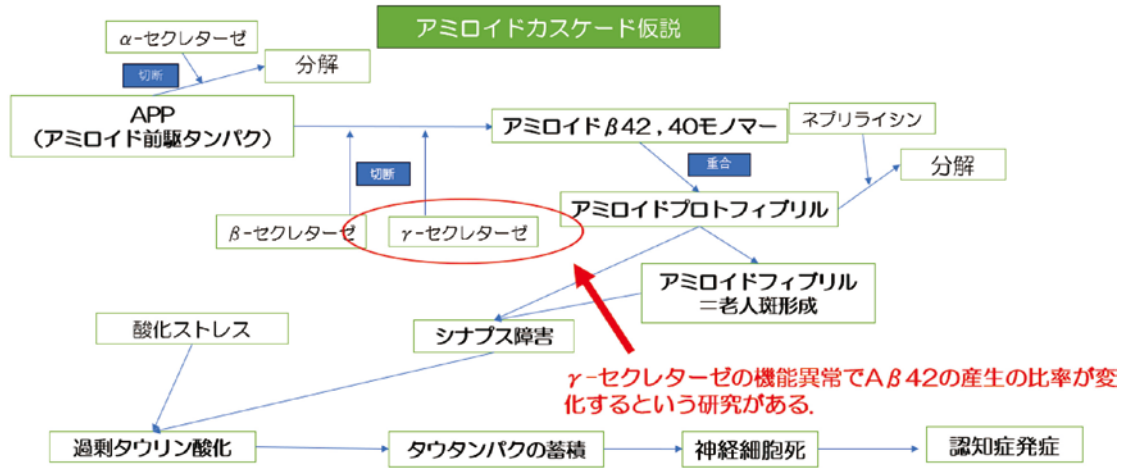
Val717 変異がある患者においては先ほどご提示したアミロイドカスケードの中で、APP からアミロイド β のモノマーを切り出す酵素である γ セクレターゼの機能の異常でアミロイド β 42 の産生の比率が変化するという報告があり、この症例で髄液所見が陰性となった原因であると考えられます。

アミロイド PET の結果と髄液が不一致であった例をもう一例提示致します。

76 歳男性の方で MMSE は 26 点と軽度認知機能



	髄液アミロイド陽性	髄液アミロイド陰性
アミロイドPET陽性	24	2
アミロイドPET陰性	1	19



障害のレベルで、頭部MRIでは両側海馬の萎縮を認めておりました。

この症例では外来で経過フォロー中に発語失行、すくみ足、筋固縮、姿勢反射障害の症状が出現しており、臨床症状から進行性核上性麻痺の診断となりました。

このようにPETの結果と髄液の結果に乖離がある場合は臨床診断が変更になる可能性があり、注意深いフォローが必要と考えられました。

バイオマーカーが不一致であったこれらの症例から得られた教訓として、

- ・ 遺伝性ADではバイオマーカーが非典型的な所見を呈することがあり、解釈には注意が必要である。
- ・ アミロイドバイオマーカーはADの診断で有用であるが、PETと髄液の結果に乖離がある場合には、

診断が変わる可能性があり、症状の注意深い観察は不可欠である。

といったことが挙げられました。

今回お話した内容をまとめますと、

- ・ 疾患修飾薬の登場によって、病態に沿った診断、評価が必要な時代が到来している。
- ・ 当科は東京健康長寿医療センターとの共同研究で特に重要なバイオマーカーであるアミロイドPETの撮影を行っており、ADの病態についての検討を行ってきた。
- ・ アミロイドPETの結果と髄液あるいは頭部MRI所見との研究を進めており、今後の課題としたい。当科ではADを始めとした認知症の研究を行っており、今後も継続して研究に励んでまいります。