

アルツハイマー病の分子病態と 超早期治療に向けての研究開発診断

2017年3月4日

第10回健康医療開発機構シンポジウム「認知症と向き合う」

東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野
J-ADNI主任研究者

岩坪 威

アルツハイマー病

- 老年者「認知症」の半数以上を占める(2番目に多いのは脳血管性認知症、3番目はレビー小体型認知症)
- 認知症(dementia): 認知機能の障害により「独立した生活を営めなくなった状態」をいう
- 大脳皮質などの神経細胞が死滅→脳神経の回路がこわれ、機能障害を起こす
- 記憶障害、その他の大脳機能が進行性に低下
- 高齢になるほど多く発症、加齢が最大の危険因子
- 原因の研究すすみ、治療法も開発途上

第2の鍵「病理学」

アルツハイマー病の脳では何が起こっているか

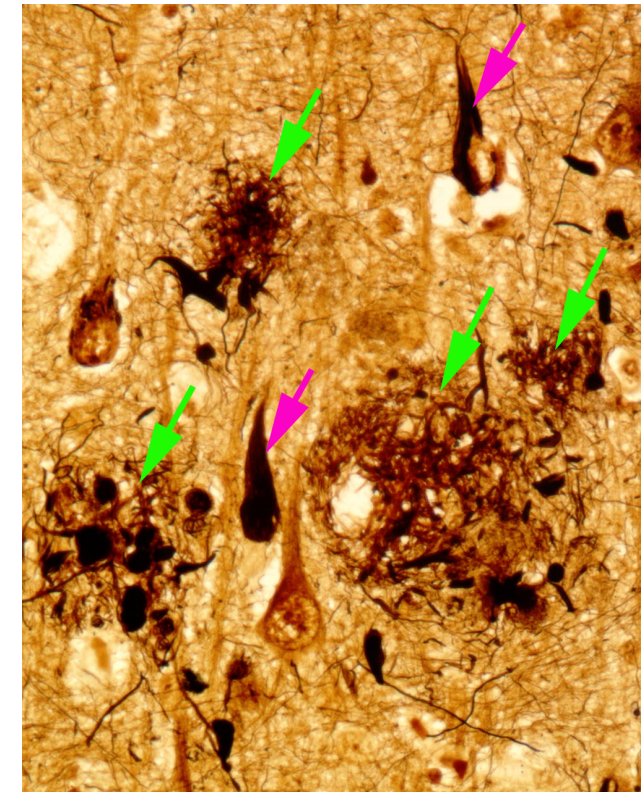
アルツハイマー病
海馬の顕微鏡写真



正常な脳

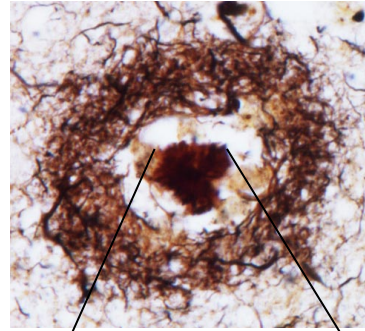


アルツハイマー病
大脳皮質が萎縮する



1. 神経細胞の脱落
2. 神経原線維変化
3. 老人斑（アミロイド）

老人斑はアミロイド線維と呼ばれる
タンパク質のかたまりからできている



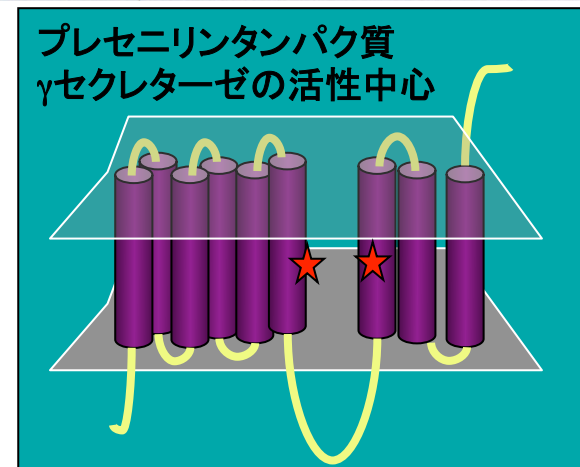
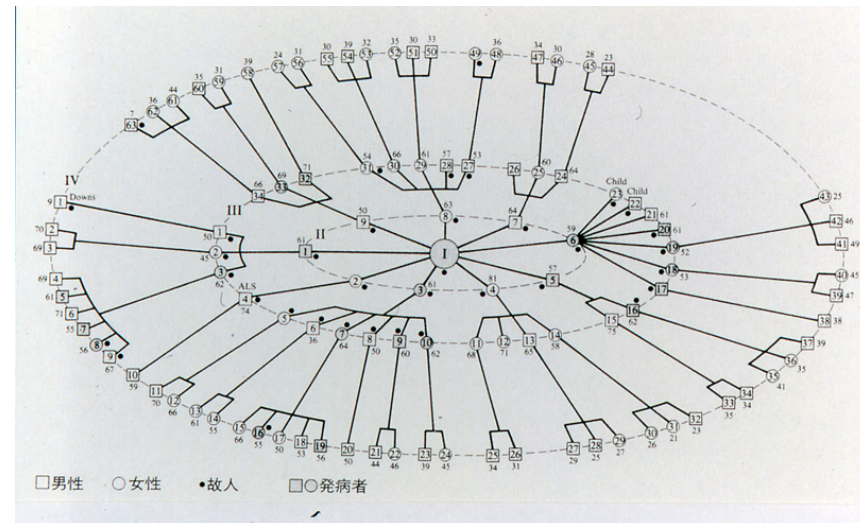
老人斑



アミロイド線維をつくって
いるA β というタンパク質
がアルツハイマー病の
原因らしい

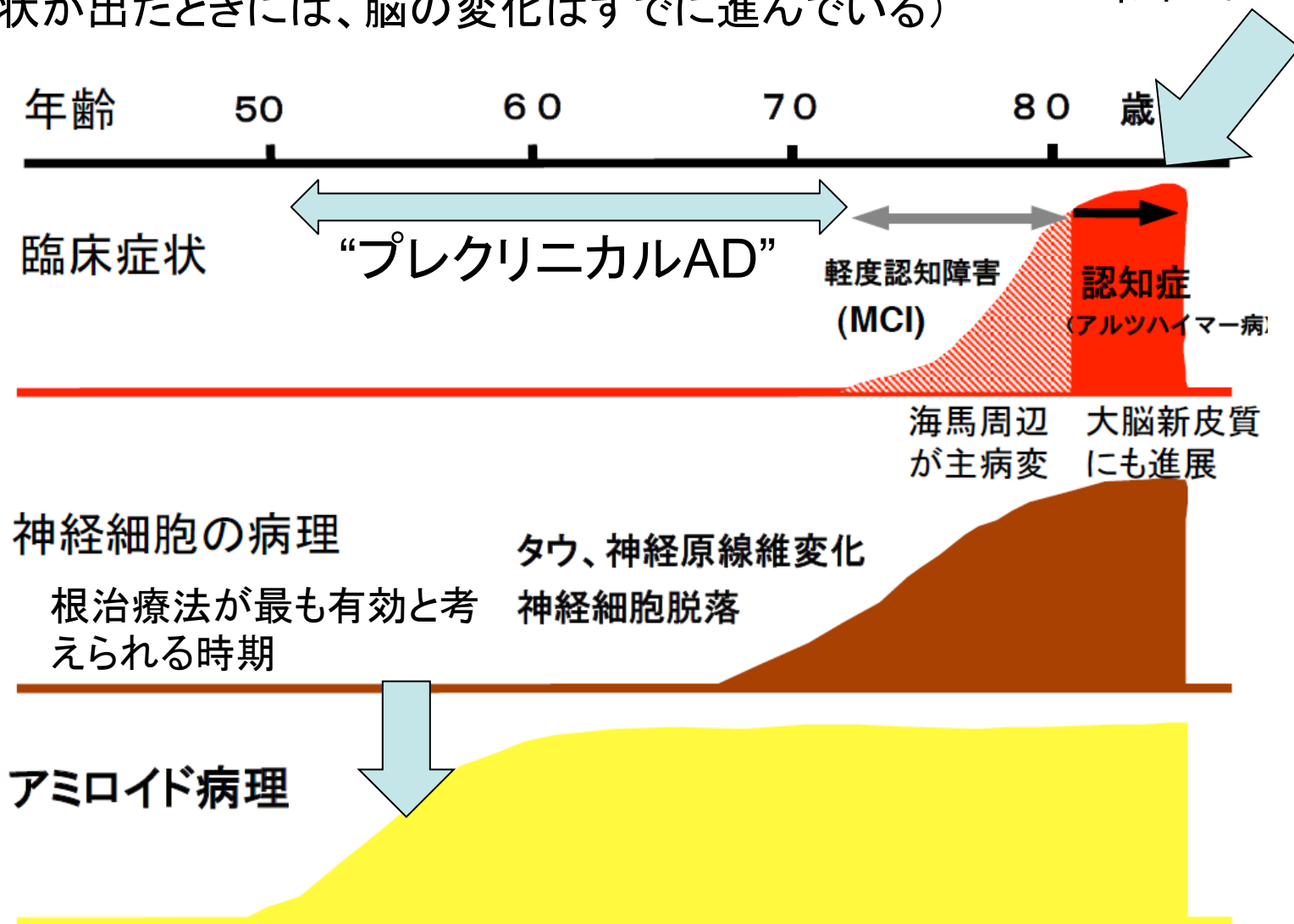
第3の鍵「遺伝学」

まれな家族性(遺伝性)アルツハイマー病の病因遺伝子(APP, プレセニリン)の発見: それらの変異にはすべてアミロイド(A β)をたまりやすくする作用があった→アミロイドは一般のADでも重要らしい



アルツハイマー病は裾野の長い病気 (症状が出たときには、脳の変化はすでに進んでいる)

現在の治験が行われている時期

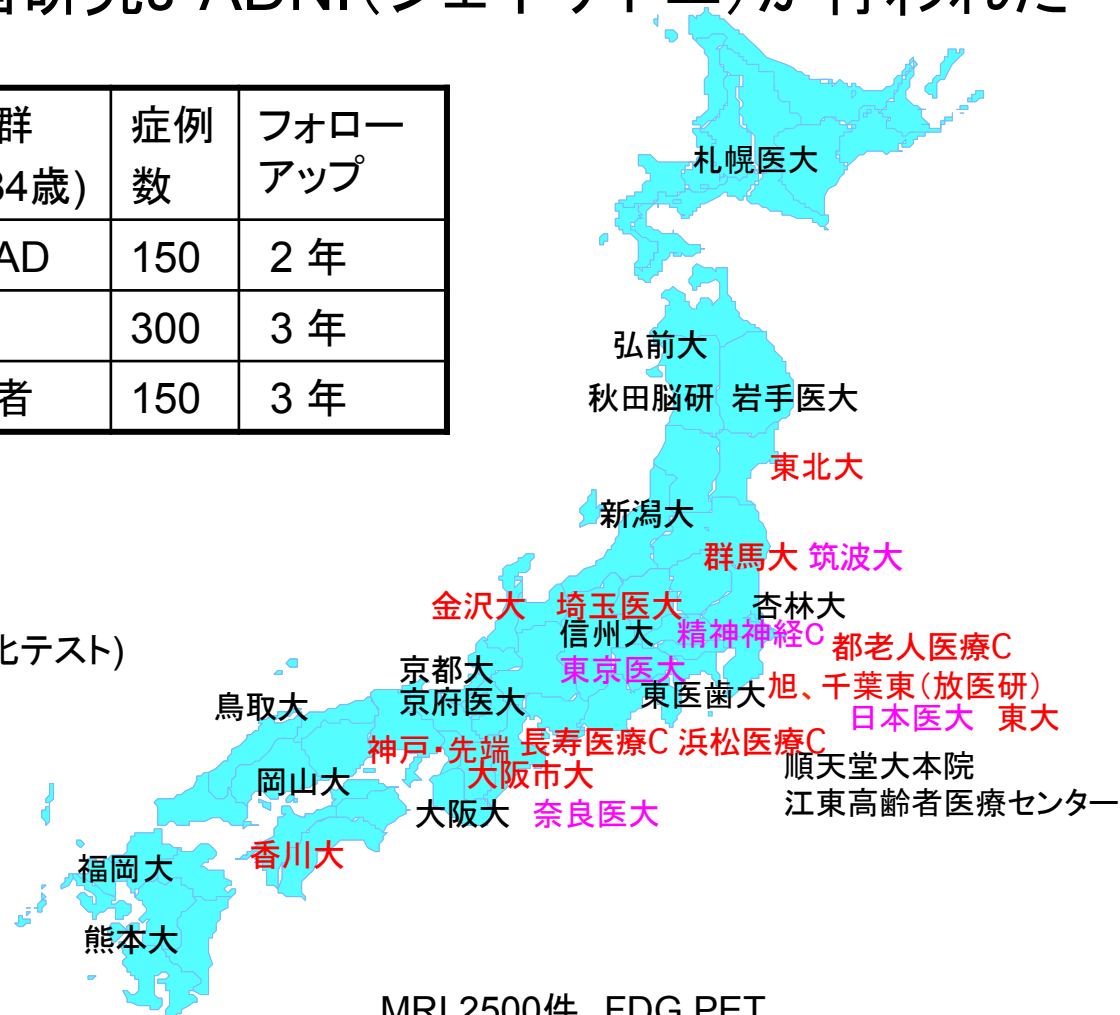


「超早期」治療の実用化にはバイオマーカー(病気の本質を反映する検査)が必要！

アルツハイマー病の根本治療薬のききめの判定基準(バイオマーカー)を決める全国研究J-ADNI(ジェイ アドニ)が行われた

- 2007-2013(7年の研究)
- 38臨床施設
- 600例を検討
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET
 - アミロイドPET(赤)
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液
- 臨床・心理検査 (14種の国際標準化テスト)

検討群 (60-84歳)	症例 数	フォロー アップ
早期AD	150	2 年
MCI	300	3 年
健常者	150	3 年



全国で537人が追跡検査を完了

MRI 2500件、FDG PET
1500件、アミロイドPET
600件、CSF 330件、認
知機能 3000件

プレクリニカル期(症状発現前)のADに対する抗Aβ薬予防治験

"Anti-Amyloid treatment in Asymptomatic AD" (A4)

- 米国、カナダ、豪、日本で、アミロイド陽性、認知機能正常の高齢者(プレクリニカルAD) 1150名を対象とする、抗アミロイド薬(ソラネズマブ)のランダム化治験。米国国立老化研究所、ハーバード大、イーライ・リリー社などが官民パートナーシップ(PPP)型の協力
- 2014年2月開始、スクリーン5700例
アミロイドPETが3500名に施行済
895例が組み入れ済み
- 東京大学も2016年9月28日より組み入れ開始
3月4日迄に86名の方が参加、検査済70例中7例陽性
- ご興味をお持ち頂ける方は、医学ボランティア会JCVN (0120-189-408)を介して参加を受け付けております。

The A4
Study
Now is the time...

「発症前」 予防効果に着目

アルツハイマー病では現在、症状の進行を抑える薬が根本的に治す薬はない。今世紀に入り、世界でアミロイドβを減らす薬が相次いで開発され、根治薬への期待が高まった。海外の大規模治験でいずれも推折した。認知症が進行した状態で、既に神経が死滅しており、薬でアミロイドβを減らすことも、認知機能の改善にはつながらなかった。そこで、神経細胞の死滅が進んでいない「発症前」に世界の注目が集まり、米国国立老化研究所(NIH)

「発症前」の呼びかけで今回の研究は始まった。主任研究者で米ハーバード大のリス・スパーリング教授は「文化や遺伝的背景の違いを超えて、認知症予防に効果があるかどうかをみるためにも日本の参加は重要」と語る。

(編集委員 館林 登子)

効果が確認されれば、アルツハイマー病の治療は「発症前」が主流になり、高齢者の2割が治療の対象になるという試みもある。近年、効果は高いが副作用も高い、高額新薬が医療費の高騰に拍車をかけているだけに、医療費の観点からの議論も必要になるだろう。

国際研究に東大参加

アルツハイマー予防薬

国内の認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病を、発症前に防げるかどうか調べる国際共同研究に東京大学が参加する。米国立衛生研究所(NIH)などが進める研究で、米国以外からの参加はカナダ、オーストラリアに次いで3か国目。成果が出れば、国内でもいち早く予防治療が導入される可能性がある。〈解説 3面〉

国内早期導入 期待

東大が参加するのは、米NIHや米製薬大手イーライリリーなどが官民共同で2014年に開始した「A4」という研究。アルツハイマー病は、発症の10〜20年前から脳内に「アミロイドβ」と呼ばれる異常なたんぱく質が蓄積することがわかっていて、そこで、認知機能はまだ正常だが、脳の画像検査でアミロイドβの蓄積が判明した65〜85歳の人を対象に、このたんぱく質を除去する薬を点滴で投与する群と成分の入っていない偽薬を投与する群に分け、認知機能の低下を防げるかどうか調べる。来春までに世界で1500人が参加。3年間、薬の投与を継続し、早ければ20年に結果が出る見通しだ。

国内では今月下旬から約100人に脳の画像検査を行い、最終的に10〜20人が参加する計画だ。

国内の研究責任医師の岩坪威・東大教授(神経病理学)は「今後のアルツハイマー病治療の流れを変える可能性があり、世界が注目する研究。多くの方の参加を得て、確実に進め、最新の成果を国内の患者に届けられるようにしたい」と話す。

今後のアルツハイマー病疾患修飾療法の方向性

- 認知症発症後(臨床的なアルツハイマー病=AD dementia)では、根本治療・予防は遅い？
- 軽度認知障害(MCI)、プレクリニカルAD段階での予防的治療が理想的
- A4研究やなどのプレクリニカルAD介入試験が開始
- 高血圧、コレステロールを健康時からコントロールすることにより動脈硬化を防ぎ、脳梗塞や心筋梗塞の予防行われている
- アルツハイマーでもアミロイドなどを抑えて認知症発症を予防する「超早期治療」の実現を目指して

アルツハイマーの予防のために何が実践できるか？

- 生活習慣病の予防=糖尿病、高血圧、高脂血症の予防・治療、腹八分目の習慣、肥満防止
- 適度な身体運動
- 頭部外傷を避ける
- もし認知症のうたがいが生じたら—認知症専門医（神経内科、精神科、老人科）、かかりつけ医やソーシャルワーカー、保健師などにとにかく早めに相談を！