

Alzheimer 病治療薬開発の展望*

森 啓**

(神経治療 32 : 98, 2015)

Alzheimer 病の診断と治療は、医学的に整理されつつある。他方、臨床の現場からは認知症医療が五里霧中にあるとの批判があることも事実であり、いまの我々にとってクリアな臨床対応を答えることはできない。認知症に限らず、医療は疾患の特定と対応という2つの側面が基本であるが、特に神経やこころの領域では、場合によっては患者、家族への医療指導と社会保険制度の活用支援だけではなく対疾患認識の共有が大きなウェイトを占めることに異論は少ない。振り返って認知症の医療を直視するとき、根本治療薬のない現状では医療以外の指導、支援の比重が大きく求められていることを真摯に受けとめられなければならない。それにも拘わらず、我々が求める認知症の鑑別診断と治療法は、病態の消失あるいは停止によって終えることができるだけでなく、不測の事態あるいは予期せぬ変化にも対応できる病態解明という要素が備わった完成度の高いものでなければならないと考える。

神経病理学的に注目された無名質にある小さな basal nucleus of Meynert 変性像として acetylcholine とエステラーゼの低下が注目され acetylcholine 仮説が提唱されてきた。その背景には、Parkinson 病での L-Dopa 治療薬の成功が大きく影響していることは強調しておきたい。その後、脳神経病理学と分子遺伝学の発展から amyloid 老人斑仮説が提唱され、本格的な診断と治療薬開発に至っていることは幸いである。ただし、直接ワクチンとして使用された A β ペプチドの脳炎副作用の原因は未だに解明されていないことに気付くように、病態の解明は、ようやく始まったばかりである。副作用を限定する意味で分子標的薬として単クローン抗体が検討されてきた。従来の血清療法や IVIg 療法と異なり、単クローン抗体分子標的薬は作用の切れが増したというだけでは無く、薬効の安定均質化から副作用の減少、さらには病態解明にまで展開することが可能であるが、残念ながらこれまでの治験例では奏功しているとは言い難い。抗原エピトープの正当性に関する基礎医学的解明が不十分であることが反省させ

られるのである。

最近では、第3の仮説として A β オリゴマーに基づく医療戦略に移行しつつあり、より新しい治療薬治験が検討されている。臨床で苦しむ患者、家族、医療者を思うとき、対処療法、部分療法、或いは寛解療法であっても、大いなる妥協点を追求することは、Alzheimer 病、認知症さらには神経難病には、ことさら意義あることと思われる。

他方、診断面での進歩は著しい。米国 ADNI 研究からは、各種検査の意義と重要性をしめす重要な知見が発表されている。さらに米国 DIAN 研究からは、発症には20年余りかかるという具体的な年数が判明した。また米国食品医薬品局 (FDA) からは未発症者を含む早期治療についての提言がなされた。これらを総合した DIAN-TTU 治験研究、南米 Columbia での PS1 遺伝子単一変異 (A260E) 大家系を対象とした API 治験研究、risk factor である apolipoprotein E4/E4 を対象とした Banner project 治験などは、新しいタイプの臨床研究として進行中である。

診断と治療薬の開発は、相互に影響しつつ並行して開発されていくものであるが、時として一致しない局面もある。両者は、たえず未完成という状況にある制約の下で、現実の医学医療現場での議論は、ある意味で最大公約数的な妥協点を模索する作業なのかもしれない。この視点から、診断検査法としての脳 amyloid-PET は、その高い特異性と有効性にも拘わらずサロゲート検査として理解されることが必要となるのかもしれない。

本講では認知症、とくに Alzheimer 病の治療戦略の変遷を考察することで、今後の Alzheimer 病医療に必要な戦略、とくに治療薬開発への刺激になることを目指すことを目的としている。幸い、今年が acetylcholine 発見 100 周年にあたる記念すべき年であることから、序説として acetylcholine 概説から本題である中枢作用である Alzheimer 病治療薬の意義について展開する予定である。

* Perspect for Alzheimer's Disease Treatment.

** 大阪市立大学医学部脳神経科学 Hiroshi MORI : Department of Neuroscience, Osaka City University Medical School