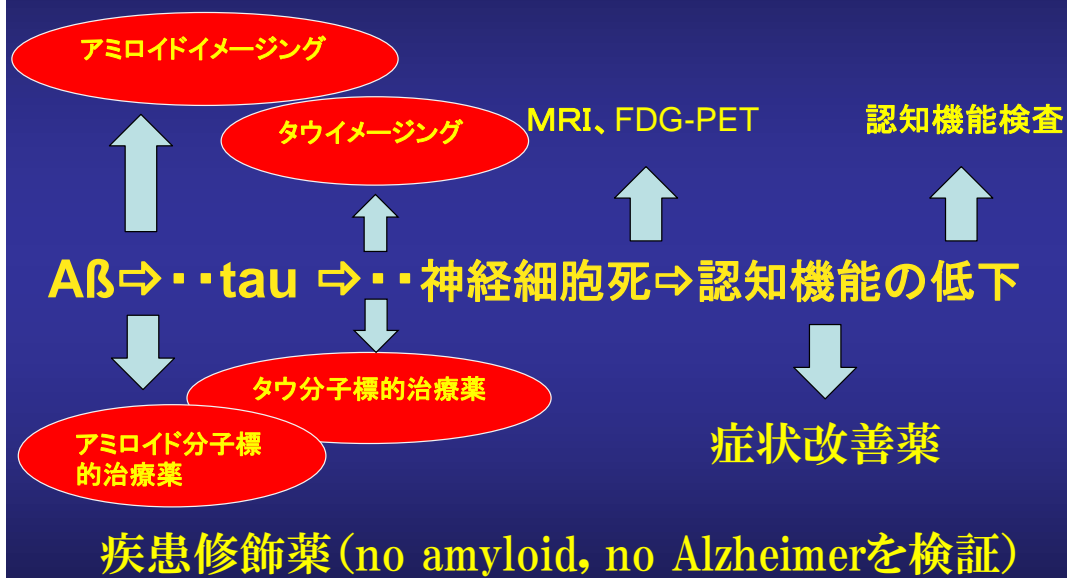


要 旨

アミロイド仮説にもとづいて、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の生成阻止、除去或いは凝集阻害などの薬理作用を有するアルツハイマー病 (AD) 疾患修飾薬開発が続けられているが、いまだに新薬第3相試験に成功していない (右図)。治験不成功の背景として、1) 認知症レベルに至ってからの治験薬投与では遅すぎるのではないか; 2) $A\beta$ 蓄積など脳に生ずる時系列的病理変化を正確に捕捉・計測するツール (バイオマーカー) が確立されないまま新薬治験に踏み切ったことは軽率ではなかったか、などが研究者コミュニティから指摘されてきた。2011年、米国 National Institute on Aging とアルツハイマー病協会は最新のバイオマーカーの見解を取り入れ、ADを3つの臨床病期に分類することを提唱した。即ち、発症前 AD (Preclinical AD)、ADによる軽度認知障害 (MCI due to AD)、認知症を呈する AD (AD dementia) である。Preclinical ADは、臨床的に正常或いはMCIの診断には至らない程度の軽微な認知機能低下を認めるのみであるが、 $A\beta$ の蓄積を示唆するバイオマーカー (脳脊髄液 $A\beta_{42}$ 低下やアミロイドPET陽性) や異常リン酸化タウ蓄積や神経変性を示唆するバイオマーカー (脳脊髄液総タウ/リン酸化タウ上昇やFDG-PETでの糖代謝異常) が陽性となっている段階である。米国では、Preclinical AD期にある被験者のみを組み入れるA4試験などが2014年から開始されている。MCI due to ADとAD dementiaの相違は、認知機能障害に加えて日常生活機能に支障が出ているか否かで判断されるが、MCI due to ADと軽度AD dementiaは連続するプロセスであるため、両者を合わせて早期AD (Early AD) と称し、早期ADをターゲットとした臨床試験も考案されている。MCI due to ADとProdromal ADはほぼ同義語として用いられる。近年、タウ蓄積をイメージングするPETトレーサー開発も精力的に進められ、タウを分子標的とした抗タウ抗体やタウ凝集阻害薬開発にも関心が寄せられている。米国 National Alzheimer's Project Act (NAPA)、G8認知症サミットやResearchers Against Alzheimer's (RA2) では、疾患修飾薬開発を加速し2025年までに市場化することを目標に掲げているが、現実には時間的猶予はあまり残されていない。

1. Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric Medicine, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and Biomarker Development. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 221:87-95
2. 荒井啓行「アルツハイマー病バイオマーカー開発と先制医療」**東北大学研究シーズ集2013**
3. 荒井啓行、古川勝敏、富田尚希、石木愛子、岡村信行、工藤幸司 アルツハイマー病新薬開発の動向 **日本臨床** 74: 411-416、2016
4. 荒井啓行 進化するアルツハイマー病の概念と本学会の使命 **日本認知症予防学会誌 (巻頭言)** 7 (2) : 1、2017
5. 荒井啓行 認知症を巡る現況と課題 **日本臨床** 76巻増刊号1「実地診療のための最新

分子的理解に立脚したアルツハイマー病 診断と治療の将来展望



Arai et al. Tohoku J. Exp. Med. 2010