

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第39回会合

「アルツハイマー病の 克服をめざして」

講師 岩坪 威 (いわつぼ たけし)

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻神経病理学分野 教授

日時 2019年9月30日(月) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 5階 サイエンスホール (18:00~19:00)

懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2019@senri-life.or.jp Tel:06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

「アルツハイマー病の克服をめざして」

東京大学大学院医学系研究科神経病理学・教授、J-ADNI主任研究者

岩坪 威

アルツハイマー病（AD）の病因分子を標的とする疾患修飾療法 (disease-modifying therapy; DMT)の臨床開発が本格化しつつあるが、現時点では有効性の実証された治療法はまだ存在しない。AD 患者脳に生じる病理学的変化は、神経細胞の脱落、老人斑などの形態をとる β アミロイド蓄積、タウタンパク質よりなる神経原線維変化の出現を 3 主徴とする。このうち AD のみで生じることから特異性が高いと考えられてきた β アミロイドについては、凝集しやすい「A β 42」分子種の蓄積が AD 脳に最も初期に生じる変化であること、家族性 AD の病因遺伝子 APP とプレセニリンの変異により A β 42 の産生が高まることなどから、 β アミロイドを AD の病因分子と考えるアミロイド仮説は現在も強く支持され、DMT の治療標的として有望視されている。A β の産生酵素セクレターゼの阻害薬による A β の産生抑制、抗体療法による A β 除去の促進などの、認知症期の被験者を対象とする大規模治験の結果が公表されつつあるが、いまだ成功例はない。アミロイドの蓄積は、認知機能障害の発症よりも 15 年以上先行して生じることも分かり、AD の病因過程に作用する DMT は、認知症症状が完成する以前の軽度認知障害 (MCI) 期、さらにそれに先行するプレクリニカル AD 期（病理変化陽性だが無症候の時期）に開始するのが理想的と考えられるに至っている。これを実現するためには、画像・バイオマーカーを含めた AD の客観的な評価法の確立が重要となる。脳内の β アミロイドを PET スキャンで検出するアミロイドイメージングや、脳脊髄液の A β (1-42)などの体液バイオマーカーを指標に取り入れ、AD の進行過程を厳密に測定することを目標とする臨床研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で行われ、本邦でも J-ADNI 研究が成功裡に終了し、DMT 創薬の基盤が確立された。さらに「A4 研究」など、プレクリニカル AD に対する抗 A β 薬を用いた大規模な予防治験も進行中である。今後、AD の根本治療薬を一刻も早く実用化するためには、多くの高齢ボランティアに協力を頂き、治療薬治験への参加に適格な条件を満たす被験者からなる「トライアルレディコホート」を作り、治験を精密・効率的に進めてゆくことが重要と考えられる。本講演では日米 ADNI の成果に基づき、AD の DMT 開発成功への道程を論じたい。

【講師略歴】

1984年 東京大学医学部卒業
1986年 東京大学医学部附属病院神経内科
1989年 東京大学医学部脳研病理助手
1998年 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授
2007年 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授
2007年 J-ADNI 主任研究者 現在に至る

専攻： 神経病理学、アルツハイマー病

所属学会： 日本認知症学会、日本神経学会、日本神経病理学会、
日本神経科学学会、Society for Neuroscience

受賞歴： 2004年度日本神経学会賞

MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research

Alzheimer's Association Henry Wisniewski Lifetime Achievement
Award 2010

2011年 ベルツ賞 2等賞

2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's Disease and
Related Diseases

第10回高峰記念第一三共賞

【主要論文】

1. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC: Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: harmonization for international trials. *Alzheimers Dementia* 14:1077-1087, 2018
2. Eguchi T, Kuwahara T, Sakurai M, Komori T, Fujimoto T, Ito G, Yoshimura SI, Harada A, Fukuda M, Koike M, Iwatsubo T: LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* doi/10.1073/pnas.1812196115, 2018

3. Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T: Chronic optogenetic activation augments A β pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Reports* 11:859-865, 2015
4. Kanatsu K, Morohashi Y, Suzuki M, Kuroda H, Watanabe T, Tomita T, Iwatsubo T: Decreased CALM expression reduces A β 42 to total A β ratio through clathrin-mediated endocytosis of γ -secretase. *Nature Commun* 5:3386 doi: 10.1038/ncomms4386, 2014
5. Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zheng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T, Iwatsubo T: Activity-dependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. *Neuron* 76:410-422, 2012
6. Yamada K, Yabuki C, Seubert P, Schenk D, Hori Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Hashimoto T, Iwatsubo T: A β immunotherapy: intracerebral sequestration of A β by an anti-A β monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble A β *J Neurosci* 29: 11393-11398, 2009
7. Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Takahashi Y, Thinakaran G, Iwatsubo T: The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. *Nature* 422:438-441, 2003
8. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T: α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature Cell Biol* 4:160-164, 2002
9. Tomita T, Maruyama K, Saido TC, Kume H, Shinozaki K, Tokuhiko S, Capell A, Walter J, Gruenberg J, Haass C, Iwatsubo T, Obata K: The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:2025-2030, 1997
10. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y: Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β -monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron* 13:45-53, 1994

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。