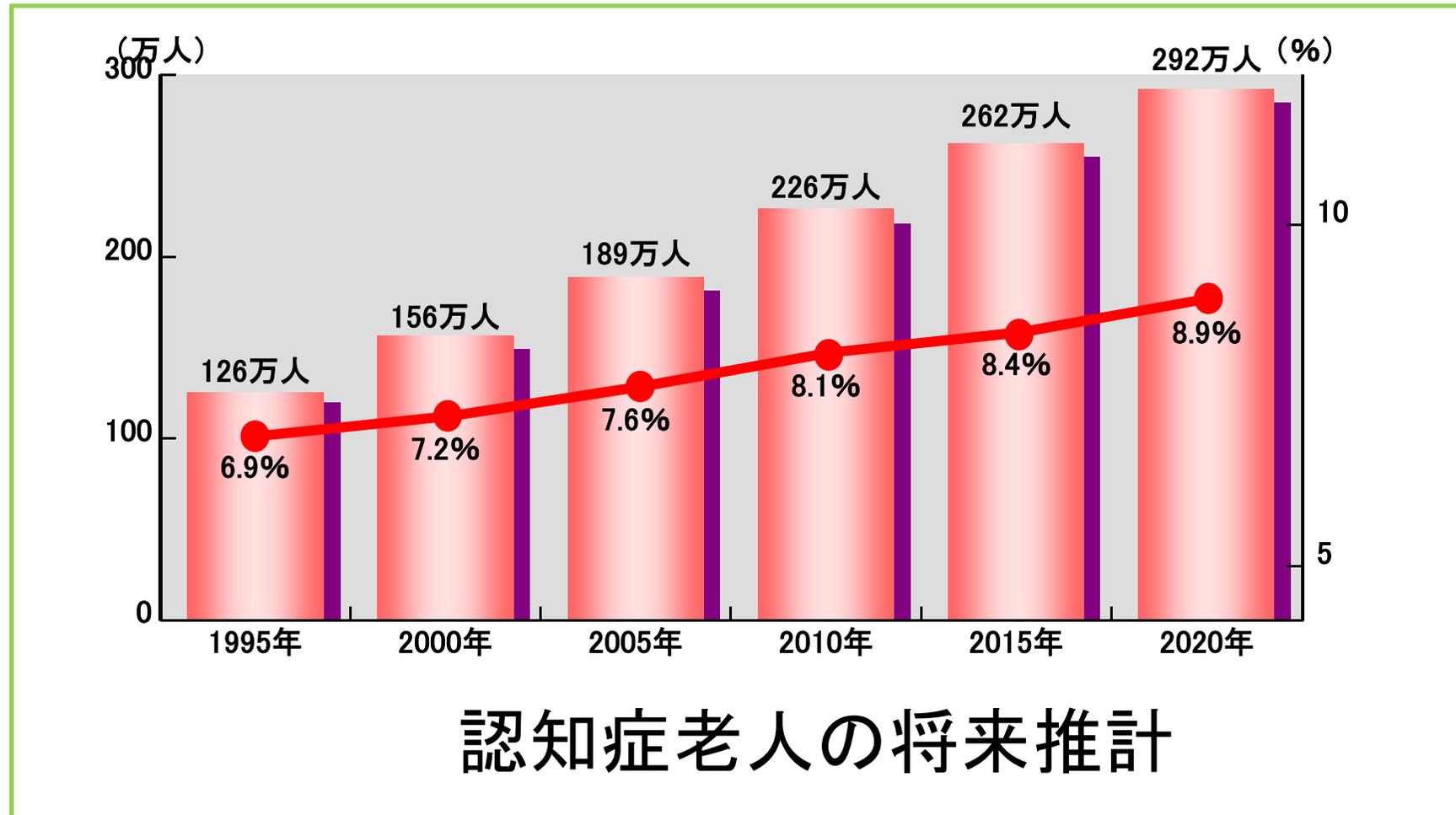


薬学の未来を考える京都シンポジウム  
2010年10月30日(土)

**アルツハイマー病の  
診断と治療、現状と  
将来展望**

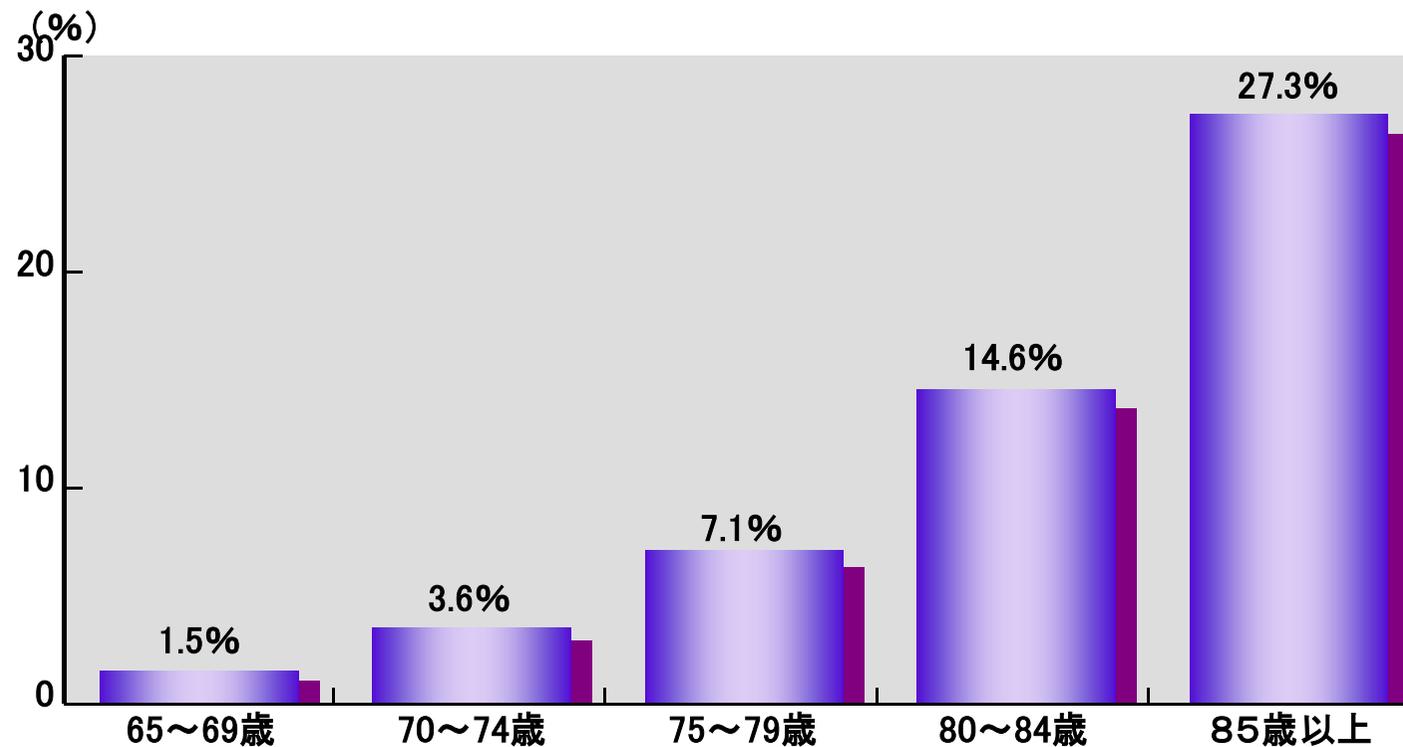
京都大学大学院薬学研究科  
最先端創薬研究センター  
杉本八郎

# 65歳以上では 13人に1人が認知症です



折れ線は65歳以上の老人人口に対する認知症老人の出現率  
「1994年、痴呆症老人対策に関する検討会報告」厚生省

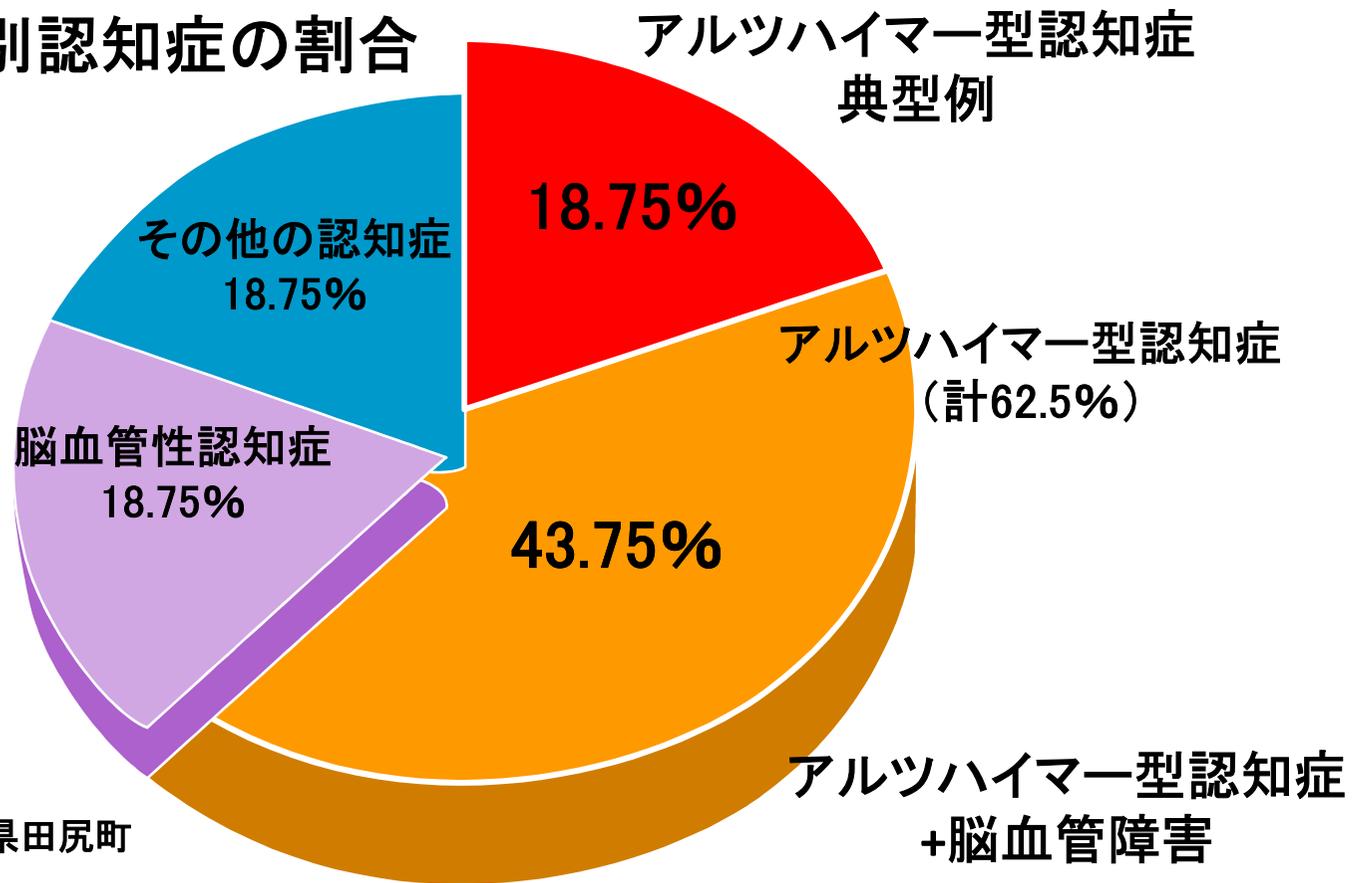
# 85歳以上では 4人に1人が認知症です



認知症老人(65歳以上)の年齢区分別出現率

# 宮城県田尻町データの解説

原因疾患別認知症の割合



n=32 宮城県田尻町

# 認知症には2つあります

## アルツハイマー病

- 発症は初老期から高齢まで起きる
- 女性に多い
- 緩徐に発症、進行性
- 全般性痴呆
- 失語, 失行, 失認
- 病識は早期に消失
- 画像診断で脳萎縮(特に海馬)が顕著

## 脳血管性認知症

- 60歳以降に起きやすい
- 男性に多い
- 急性発症、階段状に悪化  
動揺性
- まだら痴呆とも言う
- 運動麻痺, 歩行障害
- 病識は晩期まで残る
- 梗塞巣の多発, 大脳白質病変

# アルツハイマー病患者の脳は アセチルコリンが少ない

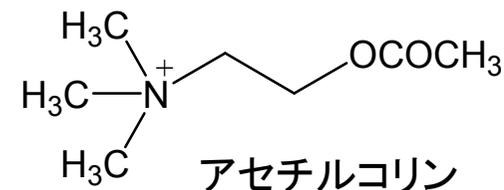
- アルツハイマー病患者の死後脳の研究からアセチルコリントランスフェラーゼ(ChAT)活性の低下やアセチルコリン神経細胞が減少していると報告した。

Davies P, Maloney AF. Lancet 1976; 2: 1403.

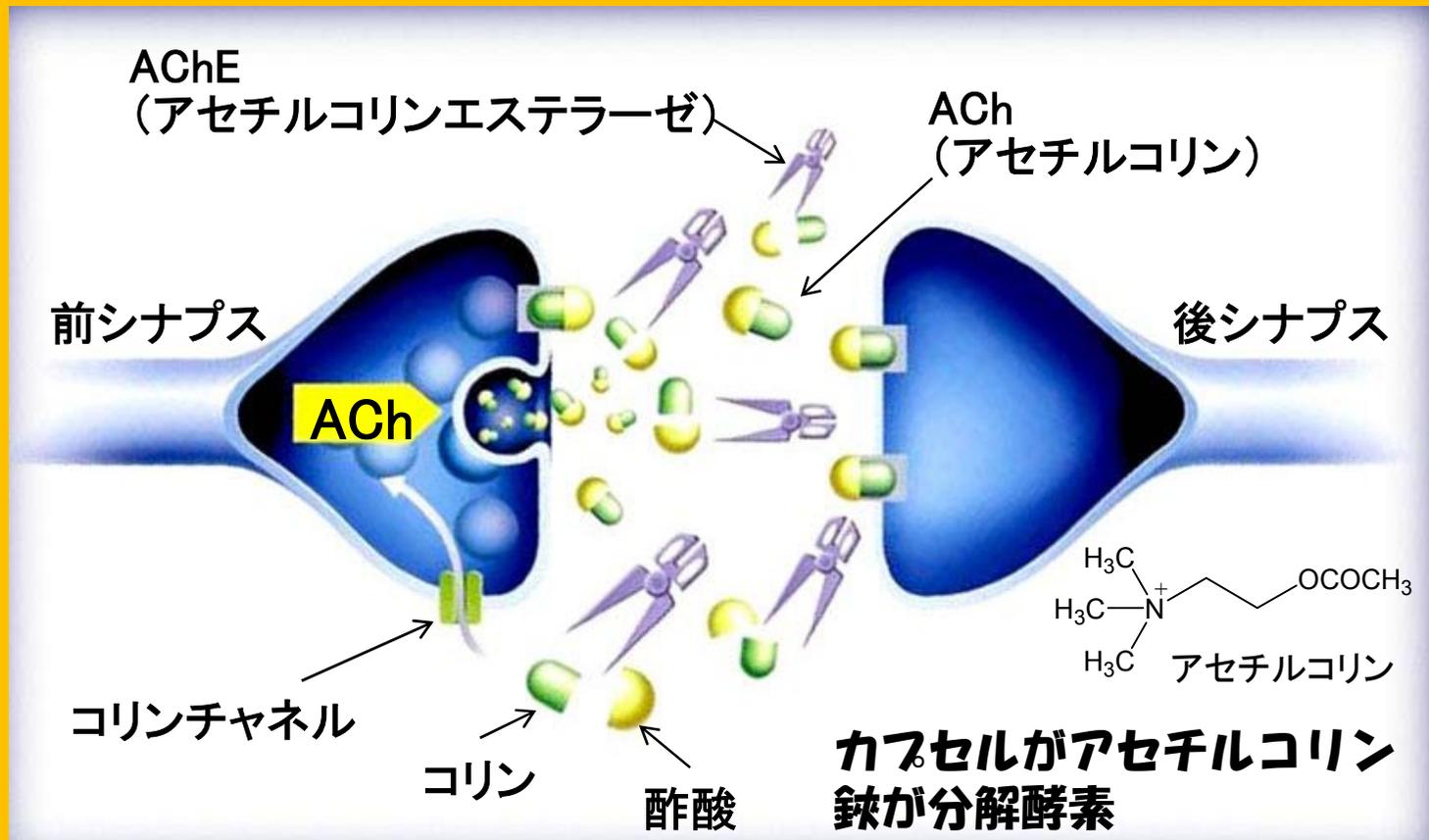
- コリナージックシステム(ChAT活性)の減少と痴呆の程度が相関することを報告した。

Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE.

J Neurosci 1977; 34: 247-265.

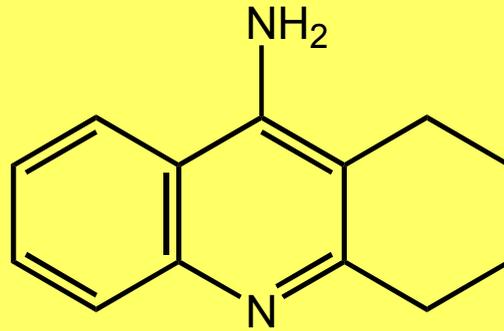


# アセチルコリン仮説



アルツハイマー病患者は脳内の神経伝達物質であるアセチルコリンが減少している。そのために記憶に障害が生じるという仮説

# FDAが初めて承認した治療薬タクリンしかし (商品名コグネックス)

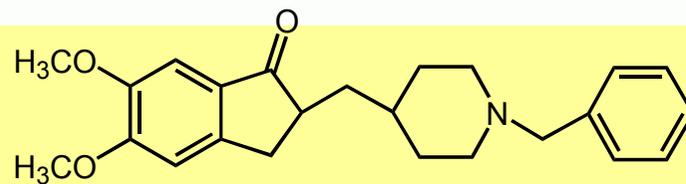
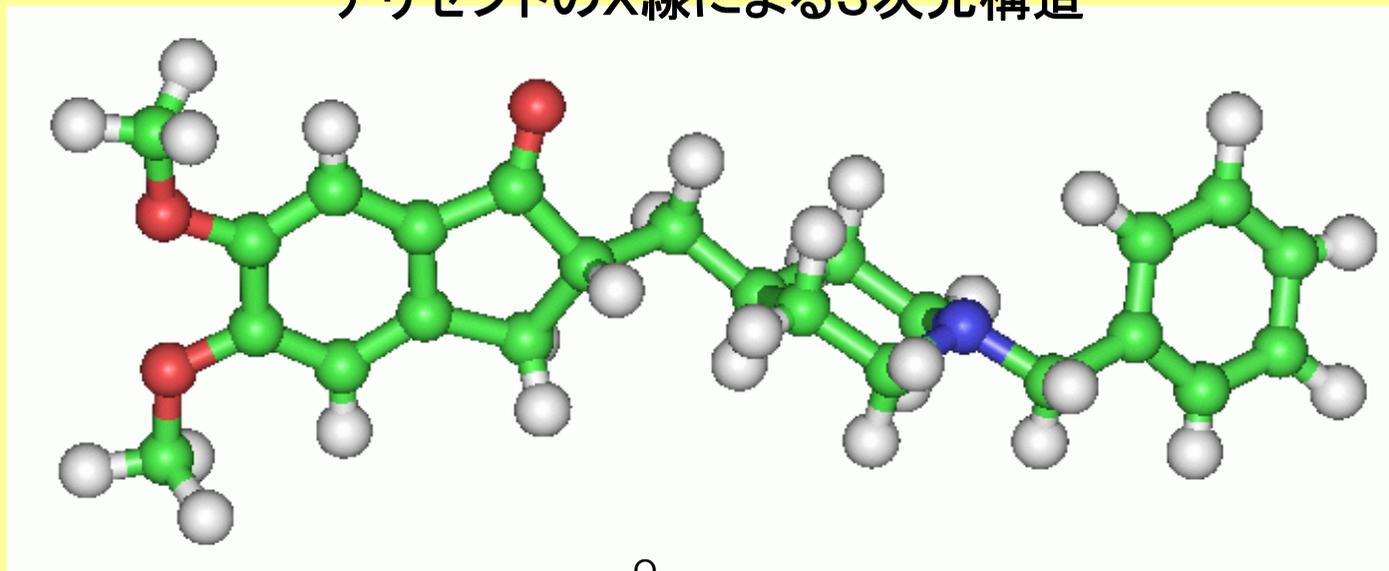


ワーナーランバート社

タクリンは元は抗菌剤開発のために合成された。その後アセチルコリンエステラーゼ阻害作用があることが分った。米国FDAが初めて承認したアルツハイマー病治療薬である。1日4回投与が必要であり、且つ2週間に1回は肝臓機能の検査は必要。

# 新規化学構造では世界初の治療薬

アリセプトのX線による3次元構造



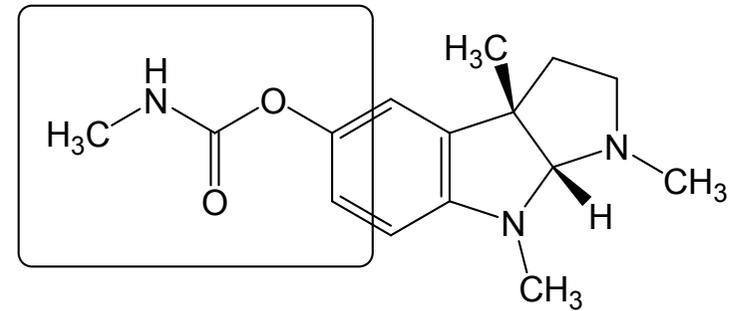
アリセプトの平面構造

アリセプトは世界95カ国以上で発売されている。年間売上高は3500億円以上

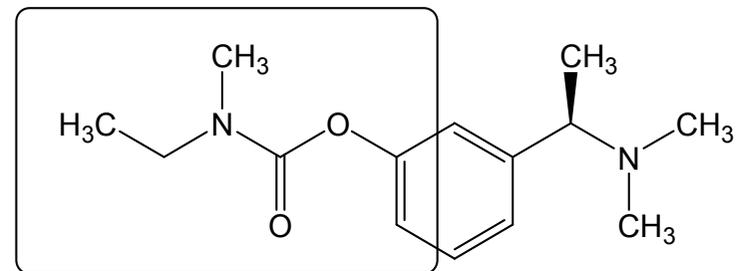
# フィロスタチグミン から リバスタチグミンへ



Calabar beans



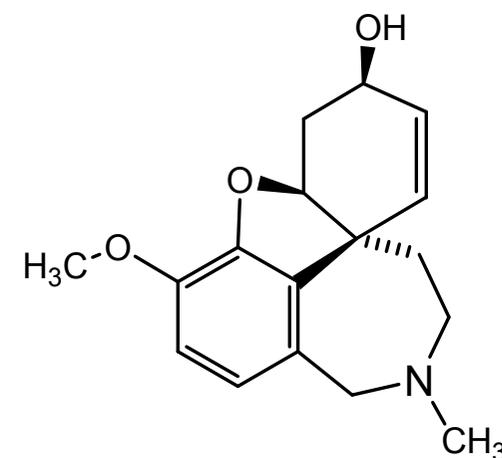
Physostigmine



Rivastigmine

商品名 エクセロン  
ノバルティス社

# 筋無力症からアルツハイマー病治療薬へ



ガラントミン  
(商品名 レミニール)  
ヤンセン社

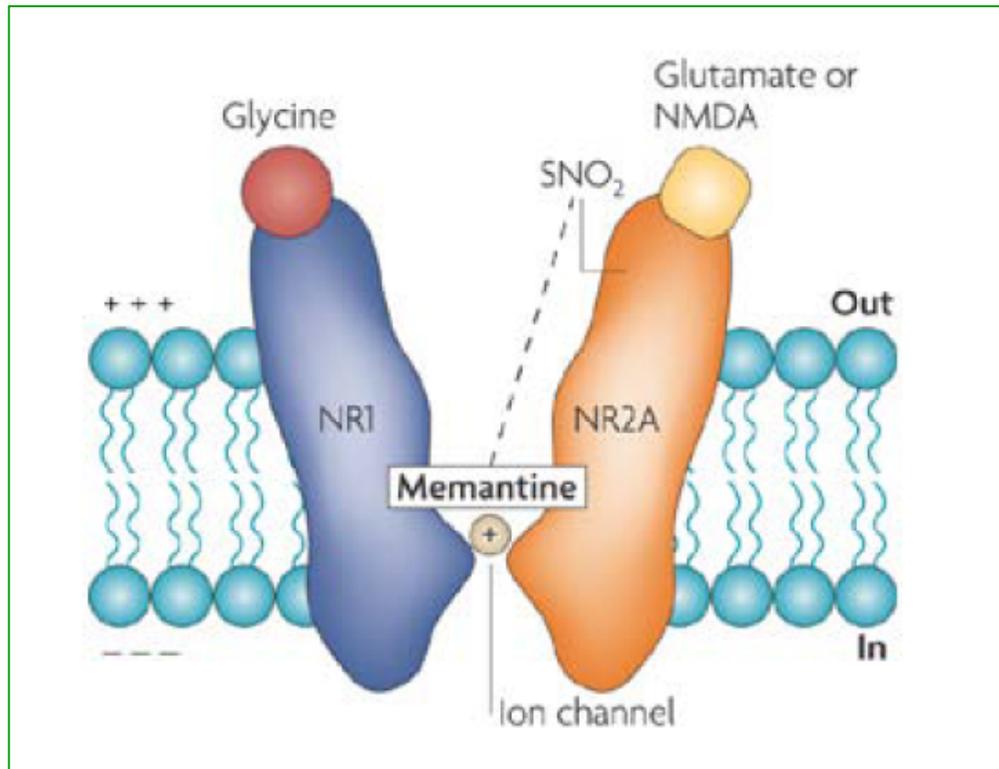
Caucasian snowdrop

*Galanthus woronowii*

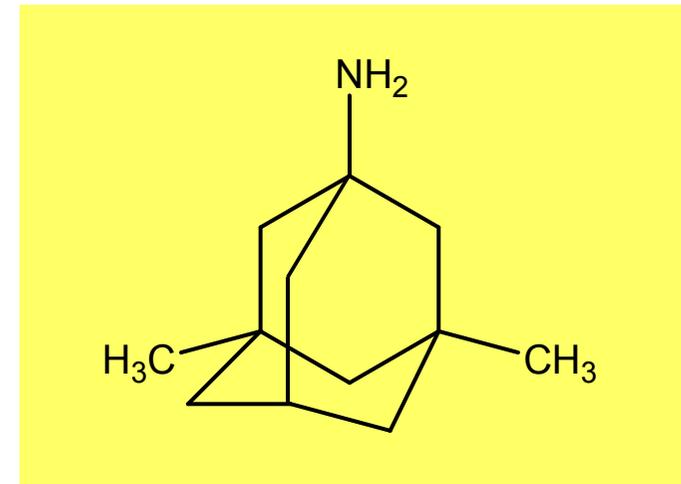
*Amaryllidaceae* family

日本ではヒガンバナ、キツネノカミソリ、ナツズイセンに含まれる

# NMDA受容体拮抗作用に基づく アルツハイマー病治療薬



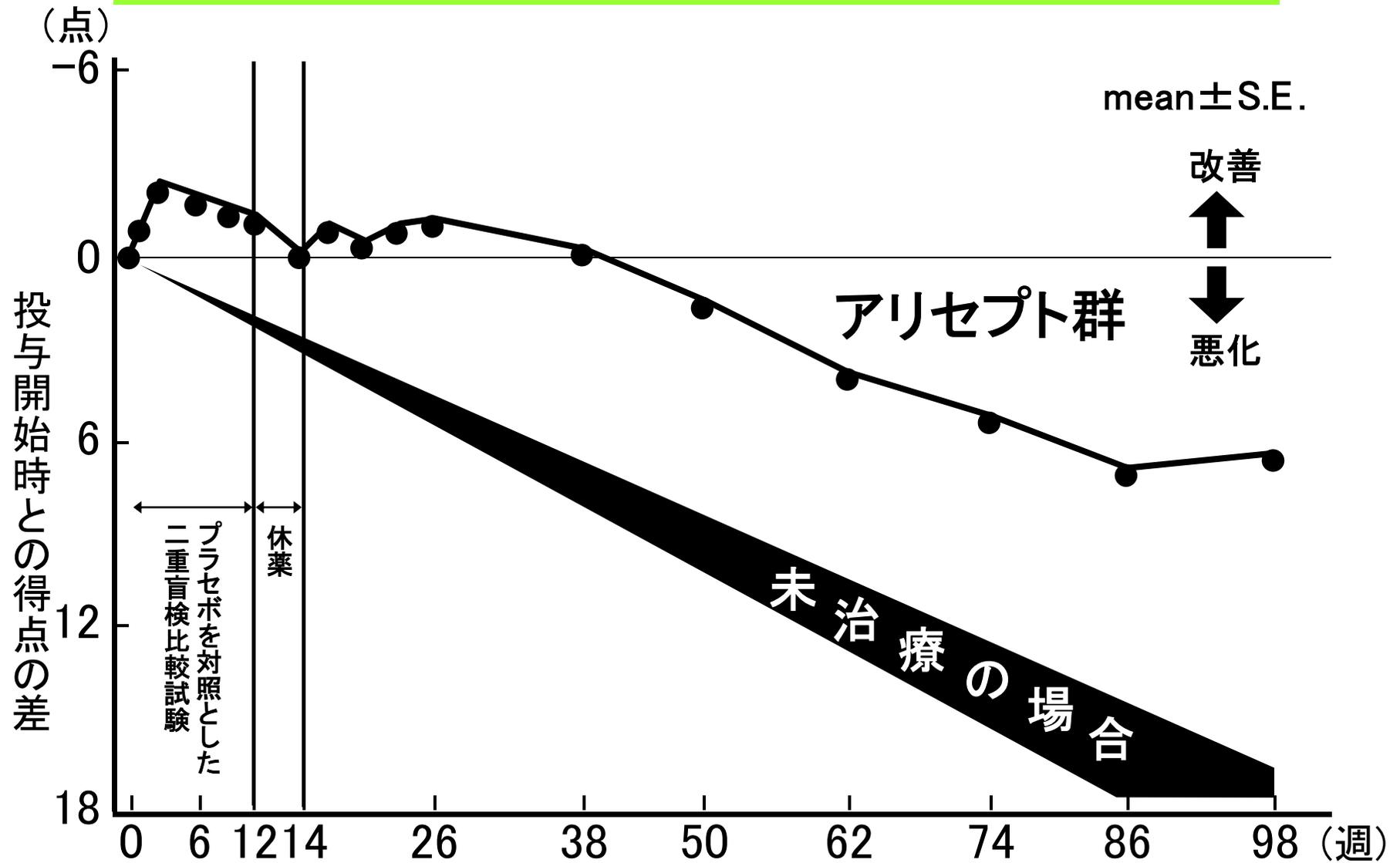
NMDA受容体



メマンチン(商品名 ナメンダ)  
ルンドベック社、アスピファーマ社  
ドネペジルと併用効果あり

Stuart A. Lipton  
Nature Reviews Neuroscience 8, 803-808 (October 2007)

# 対症療法剤であるアリセプトの効果の限界

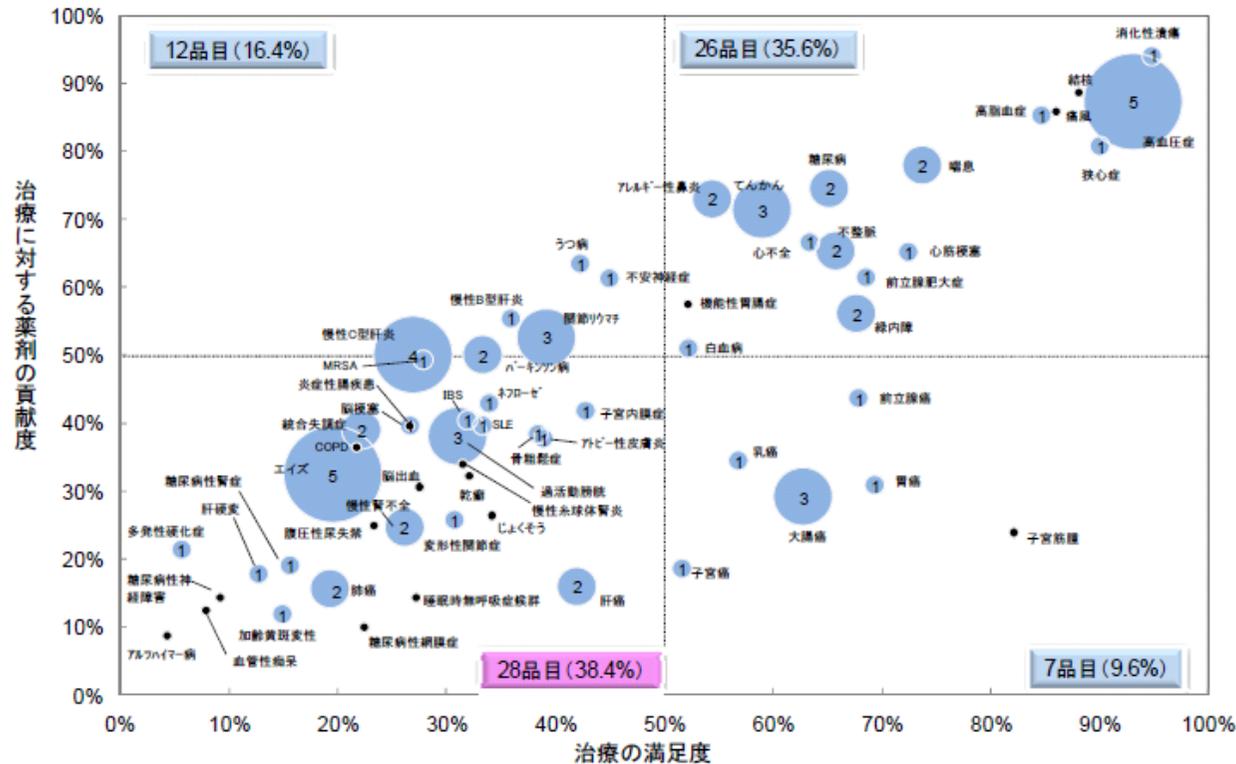


評価時期

Rogers, S.L. et al. : Eur. Neuropsychopharmacology, 8, 67 (1998)

# アルツハイマー病の 根本治療薬の可能性

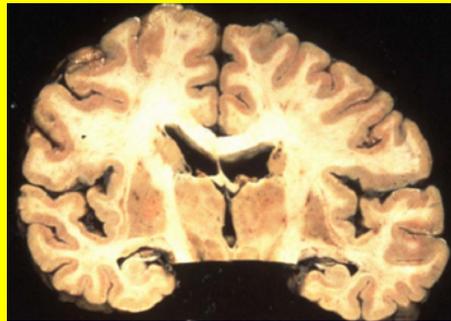
# 求められるアルツハイマー病根本治療薬の開発



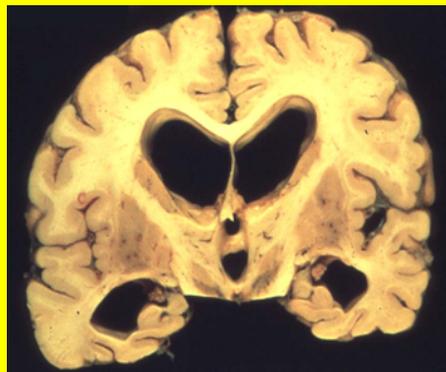
治療満足度(2005年)別にみた新薬の承認状況(2006年~2008年)  
 出所:政策研究ニュースNo.21 「新薬の開発・上市と治療満足度の変化」

アルツハイマー病の治療に対する薬剤の貢献度および治療の満足度は上の図で見る限り最も低いところにランク付けされている。

# アルツハイマー病の原因物質

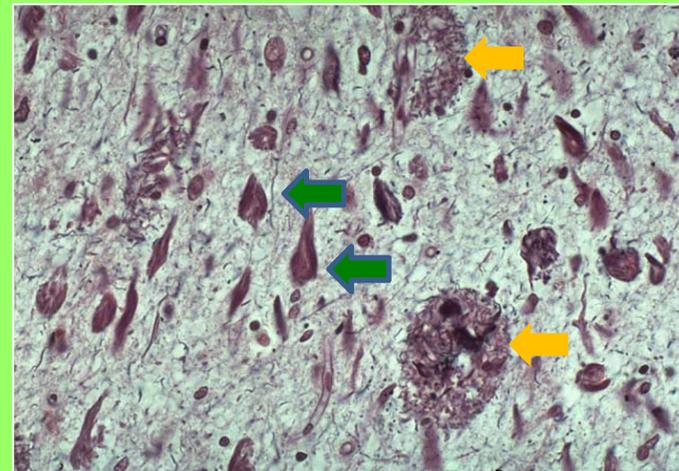


正常コントロール



アルツハイマー病

〈原図〉金沢大学 神経内科  
山田 正仁

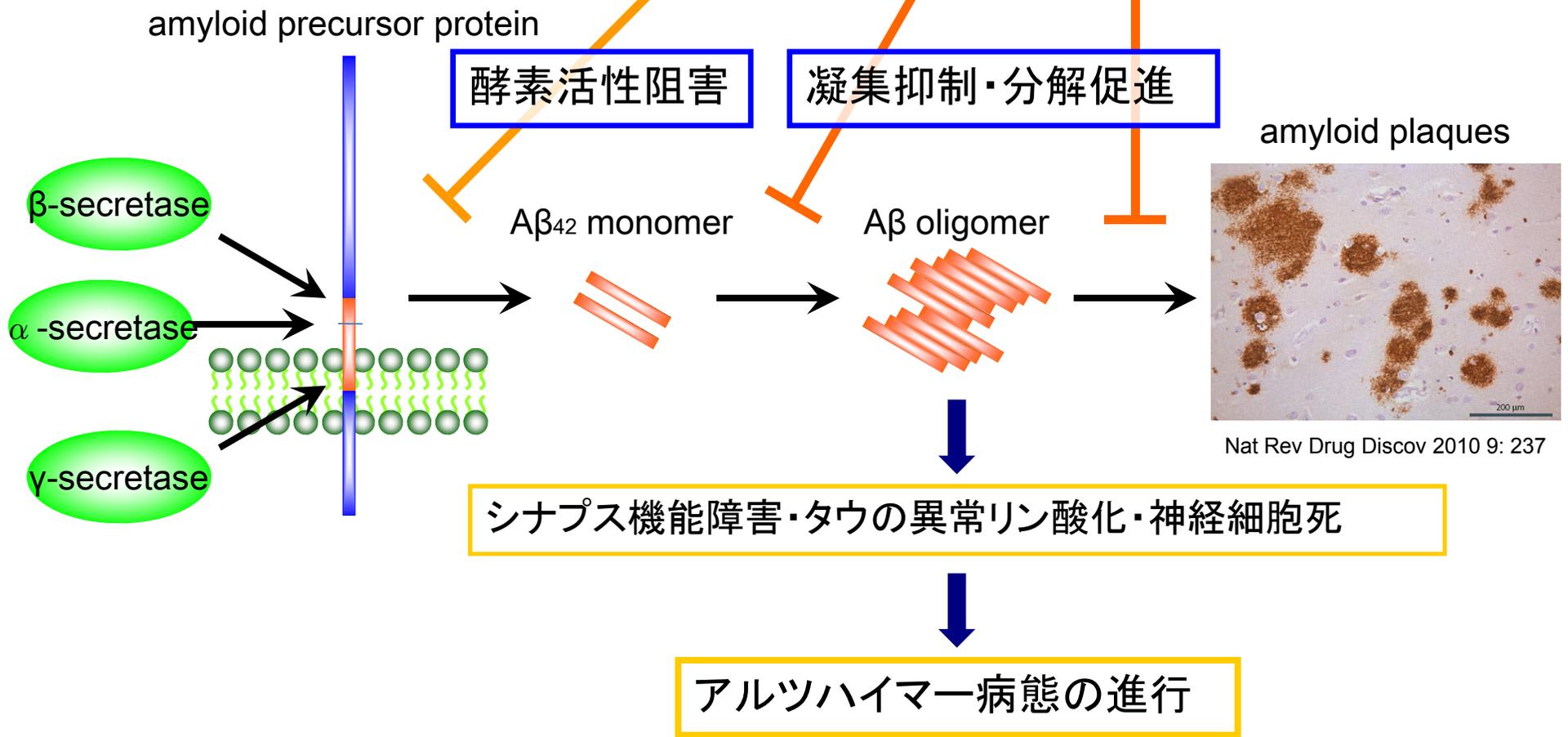
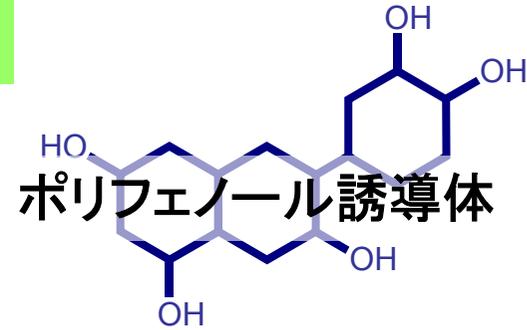


- 老人斑  
(ベータアミロイドの凝集塊)
- 神経原線維変化  
(タウタンパク質の凝集塊)

〈原図〉金沢大学 神経内科 山田 正仁  
メセナミン-Bodian 染色

**ベータアミロイド仮説に  
可能性はあるか？**

# アミロイド仮説と治療戦略



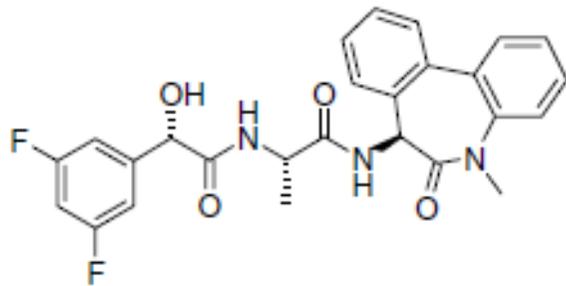
# $\gamma$ -secretase modulatorの失敗



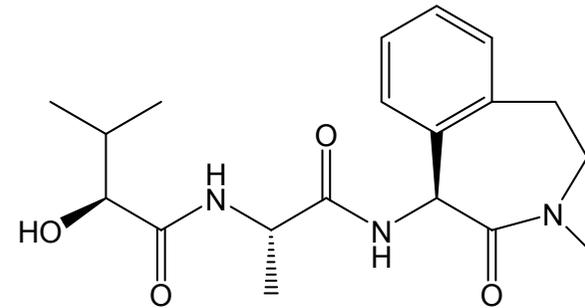
R-Flurbiprofen

- タレンフルビル(商品名フルリザン)  
デンマークの製薬会社ルンドベック(Lundbeck)はフルリザンをEuなど12カ国で軽症のAD患者1684人に対して第3相の臨床試験を行っていた。しかし効果を確認できず試験を中止した。
- また共同開発していた米国のミリアド(Myriad)も同じく中止した。
- 非ステロイド性抗炎症薬はアルツハイマー病に聞くのではないかということが端緒となった研究である。
- メカニズム $\gamma$ セクレターゼのモジュレーターと言われている。
- 失敗の原因は何か？

# $\gamma$ - secretase inhibitorの失敗



LY411575



LY450139

Semagacestat

- LY411575 IC<sub>50</sub>=1.7nM(cell, cell free)
- 3mg/kg/BW/day p.o. (in vivo, マウス)

- この関連化合物でリリー社は大規模な第3相試験を実施(約3000名)。
- 途中結果は期待するものではなかったことから開発中止を決断した。
- 皮膚がんの可能性を示唆するデータ。

# ベータアミロイド凝集抑制薬(3APS)の失敗

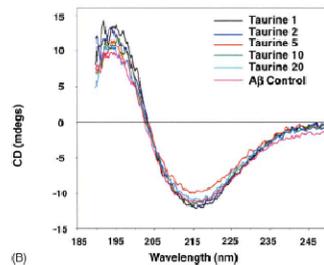
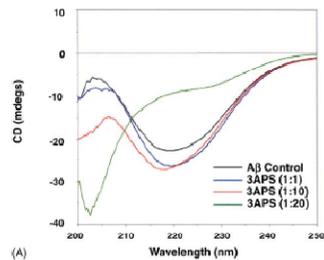


Fig. 2. Aβ<sub>40</sub> fibrillogenesis in the presence of Tramiprosate or taurine as determined by Circular Dichroism. Tramiprosate at a molar ratio of Aβ<sub>40</sub>:Tramiprosate of 1:20 inhibited the structural shift of Aβ<sub>40</sub> from random-coil to β-sheet (A) while taurine (B) could not block this shift.

CD曲線 上段 3APA  
下段 taurine

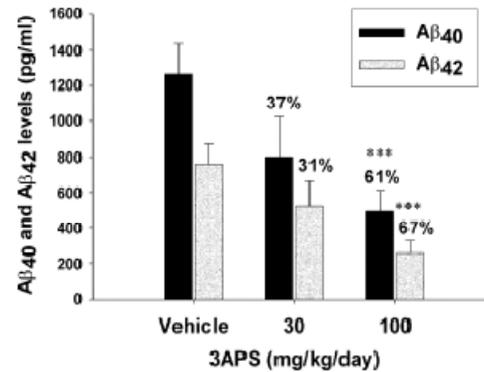
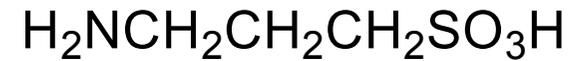


Fig. 6. Tramiprosate treatment reduces Aβ plasma levels in TgCRND8 mice. Aβ<sub>40</sub> and Aβ<sub>42</sub> plasma levels following an 8-week treatment with vehicle or Tramiprosate (30 or 100 mg/kg/d). Plasma levels were determined by ELISA. Results are expressed as pg Aβ/ml plasma ± S.E.M. \*\*\* One-way analysis of variance for Aβ<sub>40</sub>:  $F_{(0.05)(2,43)} = 5.953$ ,  $P = 0.005$  and Aβ<sub>42</sub>:  $F_{(0.05)(2,43)} = 6.106$ ,  $P = 0.005$  followed by the Dunnett's method, multiple-comparisons vs. control,  $P < 0.05$ .

Tgマウスの30mg/kg, 100mg/kg  
8週間ip投与の結果(血漿中)



3APS

Tramiprosate

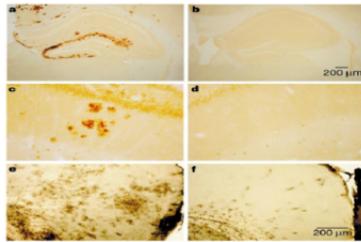
(ALZHMED)

Neurochem社(カナダ)

- **トラミプロセート(3APS)**  
ベータアミロイド凝集抑制作用を持つ。  
第3相臨床試験の結果期待される  
作用ではなかった。
- その後トラミプロセートはサプリメント  
として発売されている。
- なぜトラミプロセートは失敗したのか？

F. Gervais et al. *Neurobiology of Aging* (2006)

# $\beta$ - Amyloid vaccine (AN1792) の失敗



**Figure 2** Hippocampal A $\beta$  deposition, neuritic plaque formation and cortical astrogliosis in PBS- and A $\beta$ <sub>1-42</sub>-injected mice. Images from 12-month-old mice with A $\beta$  burdens representative of the median values (see Fig. 1) of their respective groups are shown. **a, b**, Hippocampal A $\beta$  plaques in PBS- (**a**) and A $\beta$ <sub>1-42</sub>-injected (**b**) mice. **a** shows abundant A $\beta$  deposition in the outer molecular layer of the hippocampal dentate gyrus of a PBS-treated animal. **b** shows no detectable A $\beta$  in this region of an A $\beta$ <sub>1-42</sub>-immunized mouse, a profile observed in most animals from this group. Scale bar in **b** corresponds to both **a** and **b**. **c, d**, Hippocampal sections from PBS- (**c**) and A $\beta$ <sub>1-42</sub>-injected (**d**) mice. Typical dystrophic neurites associated with neuritic plaques and labelled with the A $\beta$ -specific monoclonal antibody 8E5 (rat Ig) were found in PBS- (**c**) but not A $\beta$ <sub>1-42</sub>-injected animals (**d**). **e, f**, Abundant plaque-associated astrogliosis, as determined by GFAP immunohistochemistry (Sigma), was evident in the retrosplenial cortex of PBS- (**e**) but not A $\beta$ <sub>1-42</sub>-injected (**f**) mice. Scale bar in **f** corresponds to **e, f**.

Nature 1999, 400, 173-1777

Elan社(米国)



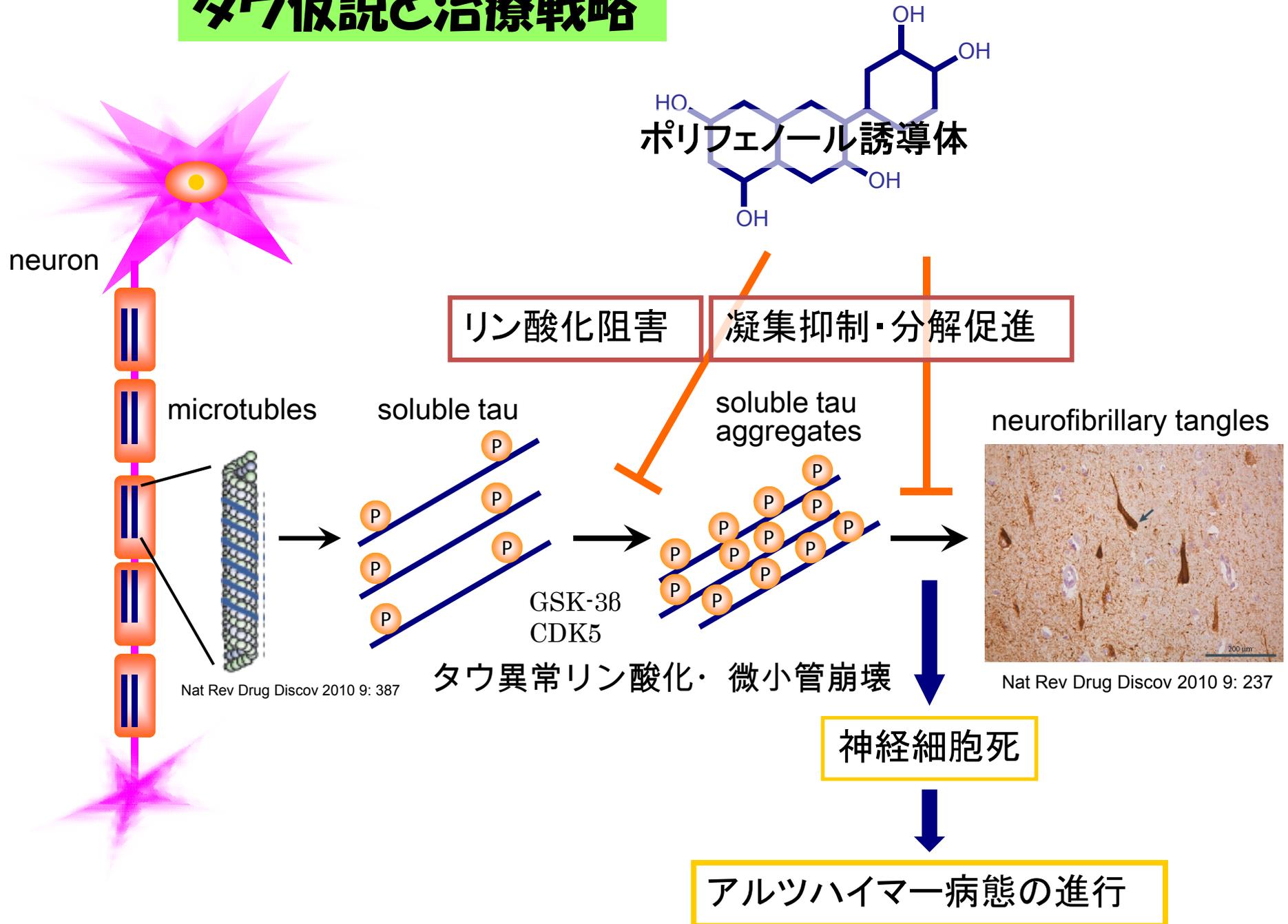
抗体apineuzumab

臨床第3相試験

- 免疫系を介して抗体を産生する合成物質 AN1792(ワクチン)を投与トランスジェニックマウスに投与した。
- 生後6週間から投与したマウスはベータアミロイドの産生を抑制した。
- 生後1年後から投与したマウスはベータアミロイドが消退した。
- ワクチンを投与したマウスは記憶障害が少なかったと2000年のnatureni報告された。
- エラン社は2000年に臨床試験(第1相)でワクチンの人への安全性を確認した。
- しかし第2相の臨床試験で360人の内15名に重篤な副作用として脳炎で死亡する人が出たため2002年に試験を中止した。
- エラン社は副作用の少ない抗体— Bapineuzumabおよび Solanezumab—を開発し現在、臨床試験第3相に入る。
- しかし、その効果について疑問視されるようになりました。

**タウ仮説に  
可能性はあるか？**

# タウ仮説と治療戦略



# タウタンパク質凝集抑制薬 (1)

Biochemical and Biophysical Research Communications 374 (2008) 158–163



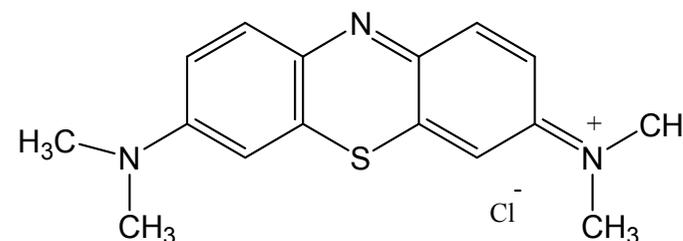
Contents lists available at ScienceDirect  
**Biochemical and Biophysical Research Communications**  
 journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybbrc](http://www.elsevier.com/locate/ybbrc)



## Different inhibitory response of cyanidin and methylene blue for filament formation of tau microtubule-binding domain

Masaki Hattori<sup>a</sup>, Etsuko Sugino<sup>a</sup>, Katsuhiko Minoura<sup>a,\*</sup>, Yasuko In<sup>a</sup>, Miho Sumida<sup>b</sup>, Taizo Taniguchi<sup>b</sup>, Koji Tomoo<sup>a</sup>, Toshimasa Ishida<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan  
<sup>b</sup> Behavioral and Medical Sciences Research Consortium, 2-5-7 Tamachi, Akashi, Hyogo 673-0025, Japan



**Methylene blue (MB)**

**Table 1**

Parameters for defining characteristics of time-scanned ThS fluorescence and CD profiles of 4RMBD, 3RMBD, R2, and R3 repeat peptides (25 μM)

Repeat peptide inhibitor	IC <sub>50</sub> value by ThS filament assay <sup>a</sup>		Conformational transition rate by CD ([Δθ]/h) <sup>b,c</sup>		
	Cy (μM)	MB (μM)	control	Cy (25 μM)	MB (25 μM)
4RMBD	25	1	420	100	110
3RMBD	12	0.3	700	350	160
R2	50	0.4	800	390	520
R3	25	1	4600	1700	3400

<sup>a</sup> 50% decreasing concentration of ThS fluorescence intensity.

<sup>b</sup> Absolute change in the value of molar ellipticity [θ] at 198 nm per unit (h).

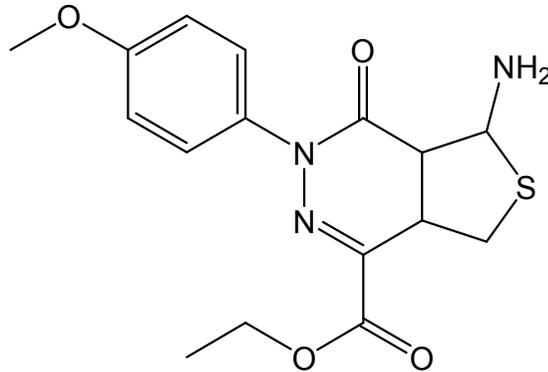
<sup>c</sup> The variation is in the range of ±15%.

- BACE1 阻害作用 IC<sub>50</sub> = 30μM (25%)
- Aβ凝集抑制作用 IC<sub>50</sub> = 0.5μM
- Tau 凝集抑制 IC<sub>50</sub> = 0.3μM

メチレンブルーの生体染色の安全性を危惧する論文としては、「DNA障害」がある。

*Nucl Acids Res* 1995; 23: 3275-3282

# タウタンパク質凝集抑制薬 (2)



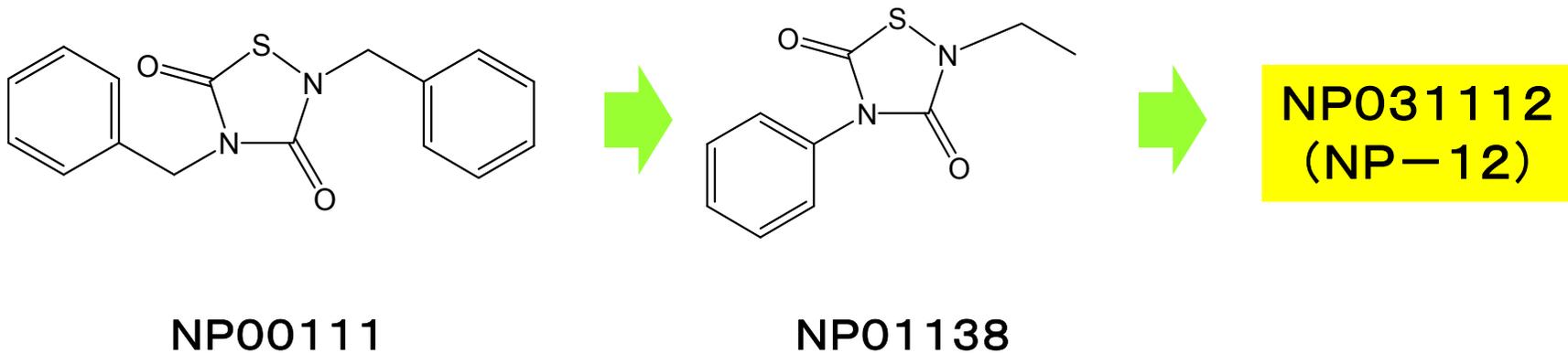
ATPZ

## ATPZ (MLS000062428)

- 微小管重合を妨害せずタウ繊維化を抑制する
- ATPZ はTau本来の機能である微小管重合機能を阻害せず、繊維化のみを抑制する。
- 29万2千化合物をHTSスクリーニングから見出された。

*Biochemistry*. 2009 Aug 18;48(32):7732–45.)

# タウタンパク質凝集抑制薬 (3)



- ラット海馬でカイン酸による炎症が抑制され、神経保護作用を示す。
- APP<sup>sw-tauV1mt</sup>トランスジェニックマウスに3ヶ月間経口投与(200mg/kg) 嗅内皮質でタウリン酸化レベルの低下βアミロイドを減少させる。
- 記憶力低下を抑制した。
- 臨床第2相試験に入っている。

R. Luna-Media et al. *J. Neuroscience* 2007, 27(21); 5766-5776

# アルツハイマー病の検査

アルツハイマー病の診断では、以下のような検査が行われる

## ・神経心理検査：必須の検査

### 認知機能の評価

知的機能の評価、記憶の評価、言語の評価、視空間認知能力の評価、  
前頭葉機能の評価が含まれる

### 日常生活動作の評価

### 精神症状の評価

### 重症度の評価

## ・画像診断

CT、MRI： 大脳皮質の萎縮等、脳の形態的異常を確認する

SPECT、PET： 脳の後方の血流低下、酸素・ブドウ糖消費量低下など  
脳の機能的異常を確認する

## ・生理的検査

眼球運動、事象関連電位P300、脳波を評価する

## ・生化学的検査

遺伝子・脳脊髄液・血液の検査、生検等でバイオマーカーを評価する

# アルツハイマー病の診断基準

## 「NINCDS-ADRDA」

アメリカの国立神経障害・脳卒中研究所(NINDS)とアルツハイマー病・関連障害協会(ADRDA)が合同で作成したもの  
1984年の作成以来、25年以上改定されることなくほぼ普遍的に使用されている

## 「DSM-IV」

アメリカ精神医学会で定義している精神疾患の分類と診断基準  
アルツハイマー型痴呆の診断基準も掲載

## 「ICD-10」

WHOによる国際疾病分類第10版

## 「その他」

FAST、ADAS-cog、CAMDEX、CERAD batteryなど

# アルツハイマー病の主要な診断基準

## 「NINCDS-ADRDA」

病歴、神経学的所見、精神症状、臨床検査、神経心理学的所見などの結果から、アルツハイマー病の診断を「疑い」、「ほぼ確実」、「確実」の3つに分ける

## 「DSM-IV」

- 1、認知症がある
- 2、40～90歳の発症
- 3、痴呆症状は徐々に発現し、緩徐に非可逆性に進行する
- 4、病歴および諸検査所見からアルツハイマー型認知症以外の認知症の原因となる全身性疾患や脳疾患が否定される
- 5、以下の場合には除外する
  - ・急激な卒中様発症
  - ・片麻痺、知覚脱失、視野欠損、共同運動障害などが初期から認められる
  - ・ごく初期からけいれんや歩行障害がある

除外診断が中心であるため、感度と特異性の双方に優れた診断法が望まれている  
問題として、Lewy小体型認知症や特発性正常圧水頭症もアルツハイマー病の診断結果に含まれてしまう可能性がある

# アルツハイマー病の診断基準 – 現在の動向

アルツハイマー病診断基準改正案が2010年アルツハイマー協会アルツハイマー病国際会議（AAICAD2010）で報告された

## 現在のアルツハイマー病の診断基準の問題点

- ・老化によって生じるほかの認知症の特徴と区別できない
- ・MRI、PET、脳脊髄液によるバイオマーカーの結果を診断に含めていない
- ・記憶障害をアルツハイマー病の主要な認知機能障害としている
- ・アルツハイマー病の遺伝学的情報を診断に含めていない

診断基準改正案では、バイオマーカーの評価も含めた診断基準とすることが提案されている

今後は、アルツハイマー病を簡便・確実に診断できるバイオマーカーの特定が求められる

# アルツハイマー病の診断基準 – 現在の動向

アルツハイマー病の治療には、早期診断が重要であるとして、病状発現前のアルツハイマー病をバイオマーカーで評価し、発症するリスクのある人を特定することを打ち出している

- ・アミロイドβの蓄積のバイオマーカー  
PETアミロイドイメージングや脳脊髄液中のAβ<sub>42</sub>を測定
- ・シナプス機能障害や神経脱落のバイオマーカー  
脳脊髄液中のタウやリン酸化タウの上昇  
PETにおいてAD様パターンの代謝機能低下状態が見られる  
MRIでAD様の大脳皮質・海馬の萎縮が見られる
- ・わずかな認知機能衰退の確認  
認知機能試験で認知機能衰退が証明、しかしMCIではない  
わずかな認知機能障害を証明する試験、特に計算能力や認知条件がMCIではない

早期アルツハイマー病の診断においても、バイオマーカーを用いた評価が提案されている



# 最先端創薬研究センターADグループ

AD予備軍であるMCIの  
診断マーカーの探索  
ADへ繋がるマーカーの  
探索



診断および治療薬の  
治療効果も判定できる  
ものを期待

新規AD治療薬の  
シーズを探索



今までにないコンセプト  
によるAD治療薬の  
シーズを見出す