

特集

アルツハイマー病 疾患修飾薬と血液バイオマーカー

赤津 裕康*

要 旨

アルツハイマー病(AD)に対する疾患修飾薬の承認により、今後アルツハイマー病を中心とした認知症に対する診断、治療が新たなフェーズに入る。

超高齢社会の中でさらに後期高齢者が増えていく本邦において、認知症施策において予防と共生が重要とされる中、疾患修飾薬の出現によりより脳内病理を反映した診断が求められるものと思われる。

本稿では AD に対する疾患修飾薬の歴史を振り返りつつ、主に我々が共同で取り組んで来た血液バイオマーカーの現状について概観したい。

I. はじめに

AD は脳内に老人斑と神経原線維変化(NFT)、神経細胞死の確認により確定診断される(図 1)。その発生機序は未だ解明されていないが、老人斑には主要構造物のアミロイド β タンパク質(A β)が、NFT にはリン酸化タウタンパク質が蓄積している。A β は臨床的に認知機能低下が始まる 20 年近く前から蓄積が始まる事が分かっている¹⁾。

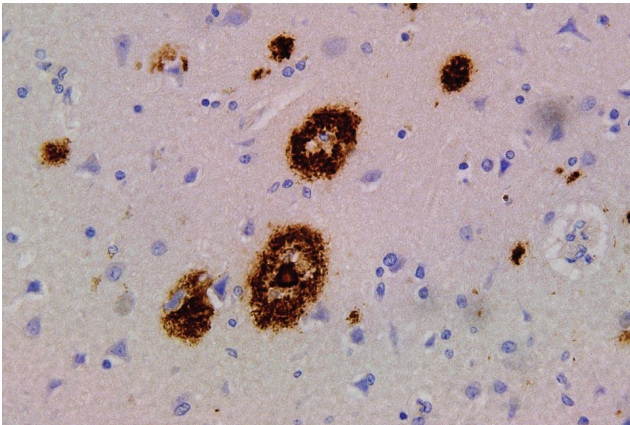
2023 年 7 月に、米国食品医薬品局(FDA)により「レカネマブ」(LEQEMBI[®] 注射 100mg /mL 溶液)が承認された後、本邦でも 2023 年 9 月 25 日に厚生労働省が製造・販売を承認した。これまで対症的な治療法しか無かった中、疾患の原因と考えられている A β を標的とした疾患修飾薬が開発され、開発された事は画期的な事である。ただ病状の回復や根治までは期待できず、脳浮腫(ARIA-E)や脳出血(ARIA-H)などの副作用にも注意しないとイケない。

本剤は中等度以上の AD に対する治療効果は無効であり、脳内に A β 蓄積を認め、生活に支障が出始めた軽度の AD 患者とその前段階の軽度認知障害(MCI)の方が治療対象であり、添付文書では承認を受けた診断方法(アミロイド PET や脳脊髄液検査等)でのアミロイド病理の確認が必要となる。また無症候例にもその使用は認められていない。

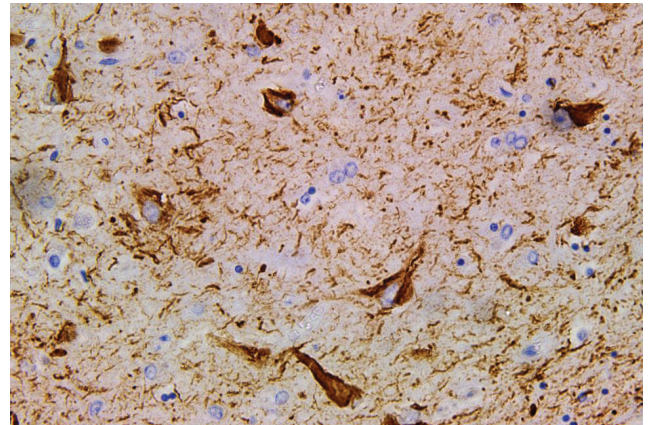
レカネマブ開発の歴史は 1999 年、Schenk らが行った AD モデルマウスへの A β の接種と言うワクチン実験にその端緒を辿る事ができる²⁾。当時はセンセーショナルな報告であったが、追試によりその有効性が確認され、時を置かずしてヒトへの応用が進められた。しかし Phase II の段階で急性髄膜脳炎発症例が報告され、治験は中止となった。2003 年には脳炎死亡例の病理解析で脳内のリンパ球浸潤と共に老人斑も消失していることが報告され³⁾、ワクチン療法の効果なく死亡した患者の剖検で脳内の A β 沈着の A β

—Key words—
アルツハイマー病, 疾患修飾薬, アミロイド β タンパク質 (A β), 血液バイオマーカー

* Hiroyasu Akatsu: 名古屋市立大学医薬学総合研究院
地域医療教育学 教授



老人斑（12B2抗体による染色）



神経源線維変化（AT8抗体による染色）

図1 アルツハイマー病に見られる2大神経病理所見

対物 × 40；福祉村病院 金田大太 先生よりご供与

減少が8例中6例で確認された⁴⁾。免疫学的介入で老人斑を除去する効果を示しながら、それにより起こる脳内炎症の克服が課題となった。その後、老人斑の蓄積が始まるごく初期、臨床症状が出現していない状態を preclinical AD と定義し、 $A\beta$ 可溶性凝集体(プロトフィブリル)の神経毒性に注目が集まり、有効な抗体薬の研究が20年近く続けられ、2023年初頭の認知機能抑制効果の報告⁵⁾などを経て現在の状況を迎えた。今後、この治療薬の適切な使用のためにもより一層、AD に対して早期で的確な診断が求められている。

II. 診断の難しさ

認知症にはいろいろな原因疾患があるが、ADの占める割合が最多と考えられ、今回の新薬への期待は大きい。そこで初期の老人斑形成を如何に的確に見定めるかが大きな鍵となる。また臨床的にAD類似の症状を呈する認知症患者(脳内には $A\beta$ -)の鑑別が必須となってくる。特に老人斑を認めずNFTのみが認められる原発性年齢関連タウオパチー (PART)⁶⁾などは、高齢化が進む本邦ではさらに患者数が増えていく可能性がある。また認知症は加齢が最大のリスクであると言われており、加齢に伴い認知機能低下を起してくる原因疾患が複数重なる事もまれではない⁷⁾。

この様にADの臨床診断において、脳内病理を正しく反映させるサロゲートマーカーが極めて重要となる。現行では $A\beta$ に親和性を持つプローブを用いたアミロイドPETが最もそれ近いと考えられており、「レカネマブ」に連動した保険適応改定が検討されている。しかしプローブ合成に費用がかかり気軽に行い得る検査とは言い難い。また髄液検査もAD診断においては、髄液リン酸化タウタンパク質量のみが保険適用になっており今後見直される可能性がある。さらに髄液検査はクリニックなどの外来で行うにはハードルが高く、より安価で簡便かつ正確に脳内病理を反映できる血液検査が求められている。

この様な観点から我々の知見を中心に血液でのADサロゲートマーカーの現状の一部を報告したい。

III. 血中アミロイド β 測定とその関連因子

髄液を用いた検索は1990年代より行われていたが、血液中の $A\beta$ 解析はリン酸化タウタンパク質の解析と共にその断片の比などから検討が続けられて来た^{8,9)}。しかし、本邦よりアミロイドベータ前駆体タンパク質(669-711)/ $A\beta$ (1-42)比、 $A\beta$ (1-40)/ $A\beta$ (1-42)比、およびそれらのコンボジットマーカーを用いてアミロイドPET、髄液解析と検証され脳内病理を反映している満

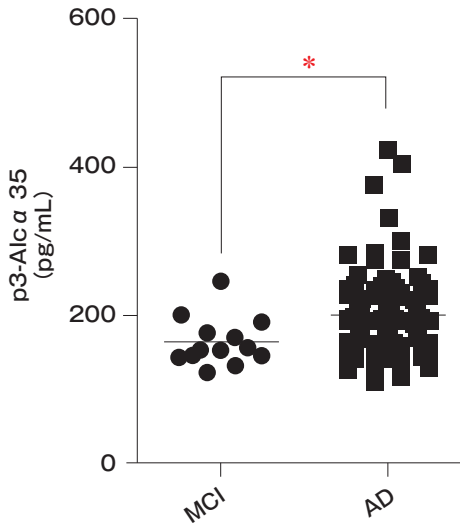


図2 血液中 p3-Alc α 値

足行く結果が報告され¹⁰⁾, 解剖症例を用いた検証報告も見られている¹¹⁾。

また, アミロイド前駆体蛋白(APP)の切り出しに関わる3つ(α / β / γ)のセクレターゼはA β 産生に重要な役割を果たしているが, α 切断サイトに関わるADAM10¹²⁾の測定がAD診断で注目されている。その血漿中濃度はAD患者では高く, 血小板レベルは低い傾向にある¹³⁾。ただ, 認知障害のない高齢者と識別するためのADAM10のカットオフ値の確立が今後の課題となっている。

APPと同じI型膜蛋白のアルカデイン(Alc)は α セクレターゼおよび γ セクレターゼによる, 切断を受けp3-Alcフラグメントを分泌する。p3-AlcはA β のように凝集性を示さないため, p3-Alcの量的もしくは質的变化はA β の生成のsurrogateマーカーになり得るのではないかとの仮説の下に, 発見者の鈴木利治博士(北海道大学名誉教授)と共同研究を進めている¹⁴⁾。髄液では満足のいく結果を得ているが, 血液解析においてAD群で高値となる傾向にあるものの(図2), サロゲートマーカーとしては, さらなる研究, 改良が必要な状況となっている。

一方, 血漿タウタンパク質を用いた研究では

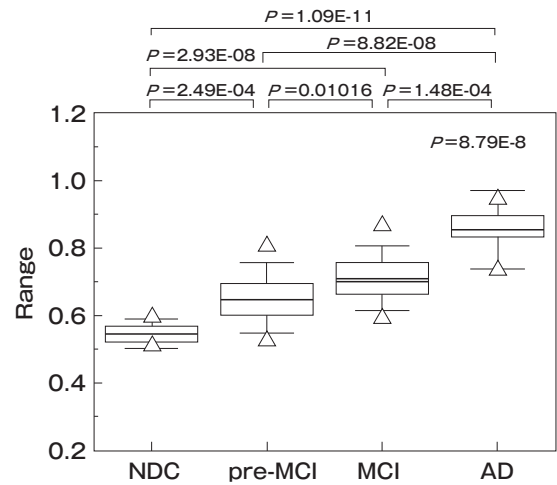


図3 ApoA-I, TTR, C3レベルにMMSEスコアを考慮したLASSO解析結果

部分的にAD病態を反映しているが, 正常老化やPART群などを考慮すると単独でADの血液バイオマーカーとしての測定的意義は低いと考えられている¹⁵⁾。

IV. Neuroinflammation と神経, 毛細血管損傷

A β が老人斑の構成成分であるとの発見以前より補体が老人斑に沈着していることが知られており¹⁶⁾, AD脳内での補体の活性化が注目されていた¹⁷⁾。その後の研究により, 補体を含めた神経炎症がAD病理において重要な役割を担っている可能性が明らかになりつつある^{18,19)}。

この点に注目した筑波大内田和彦博士(元筑波大学, 現MCBI取締役会長)は, 我々との共同研究で網羅的質量分析によりA β クリアランスや健全な血管維持に関わるアポリポタンパク質AI (apolipoprotein A-I: ApoA-I), トランスサイレチン(transsthyretin: TTR), 補体タンパク質C3 (C3)の血中レベルが認知機能障害で低下していることを見出し, 回帰分析手法の一種であるLASSO解析においてApoA-I, C3, TTRレベルを組み合わせることで, 臨床的にADばかりでなく, 早期のMCIを認知機能健常者から識別できるこ

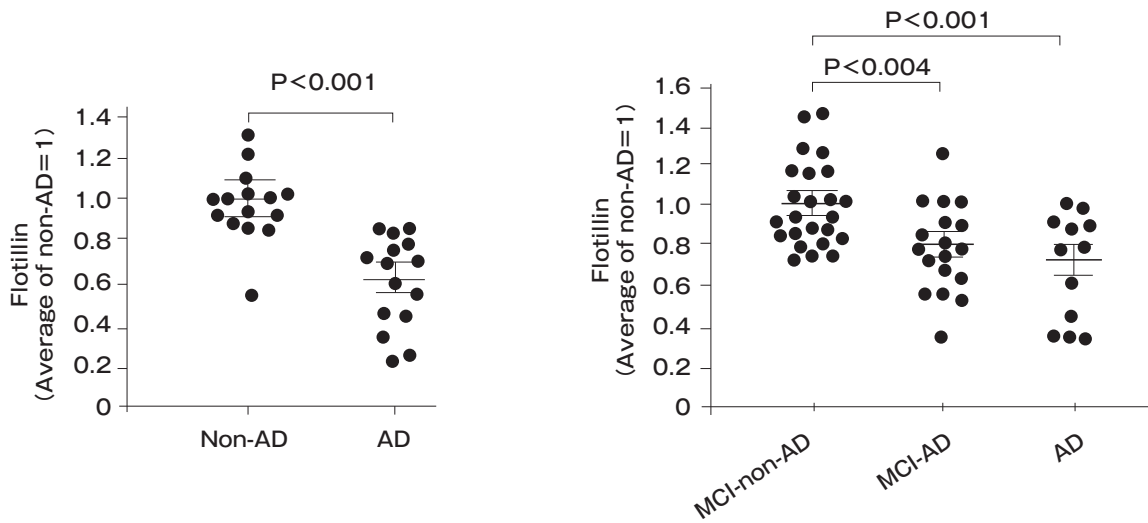


図4 血中フロチリン値の各群間比較

Abdullah M et al, J Alzheimers Dis 72: 1165-1176, 2019

と、さらに MMSE スコアを加えることで臨床有効性が高くなることを示した。(図3)²⁰⁾。

また、道川 誠博士(名古屋市立大学名誉教授 現日本歯科大学)は Aβ の脳内排出におけるエクソソームに着目し、脂質ラフト関連タンパク質で、主に脂肪組織、横紋筋組織、および肺で発現し複数の細胞プロセスにおいて重要な役割を担っているフロチリンが脳アミロイド沈着と負の相関がある事を示した。これにより我々も共同研究に加えていただき、血清フロチリン値が脳アミロイド沈着の推定や AD の早期診断のための血液マーカーになり得る事を示すことが出来た(図4)²¹⁾。

結 語

レカネマブの臨床応用がいよいよ開始される。これに呼応して、AD 病理を反映したより早期で、簡便かつ正確、安全、安価な血液マーカーの確立が求められている。本稿では Aβ ワクチンからレカネマブに至るまでの流れを概観し、その診断の重要性から特に我々が共同で研究開発を進めている血液 AD マーカーの概要を紹介した。まだまだ検証が必要な状況であるが、既に健診レベルで展開され知見が蓄積しつつある血液

マーカーも存在する。さらに進む超高齢社会の中で単純な AD 病理のみを持つ早期症例は必ずしも多くはないが、疾患修飾薬の更なる開発に呼応して研究が進む事と思われる。

謝 辞

図1 をオリジナル画像として金田大太先生(福祉村病院)よりご供与いただきました。

また図2~4 は共同研究者の鈴木利治博士(北海道大学名誉教授)内田和彦博士(元筑波大学、現MCBI 取締役会長)道川 誠博士(名古屋市立大学名誉教授 現日本歯科大学)から頂き、文面に関するコメントも頂いた。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

利益相反

本原稿作成にあたり、特に利益相反はありません。

文 献

- 1) Trojanowski JQ, et al. : Update on the biomarker core of the alzheimer's disease neuroimaging initiative subjecats. *Alzheimers Dement* 2010 ; 6 : 230-238.
- 2) Schenk D, et al. : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999 ; 400 : 173-177.

- 3) Nicoll JA, et al. : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med* 2003 ; 9 : 448-452.
- 4) Holmes C, et al. : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 216-223.
- 5) van Dyck CH, et al. : Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 9-21.
- 6) Yamada M : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) : neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003 ; 23 : 311-317.
- 7) Akatsu H, et al. : Multiple findings in elderly adults with confirmed Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60 : 2169-2170.
- 8) Mehta PD, et al. : Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 100-105.
- 9) Kim HJ, et al. : Elevation of the plasma abeta40/abeta42 ratio as a diagnostic marker of sporadic early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015 ; 48 : 1043-1050.
- 10) Nakamura A, et al. : High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018 ; 554 : 249-254.
- 11) Wang ZB, et al. : Associations of the A/T/N profiles in PET, CSF, and plasma biomarkers with Alzheimer's disease neuropathology at autopsy. *Alzheimers Dement* 2023.
- 12) Nakamura M, et al. : GDE2-RECK controls ADAM10 alpha-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein. *Sci Transl Med* 2021 ; 13.
- 13) Oliveira Monteiro EPdAMP, et al. : ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease : A systematic review. *Rev Neurol (Paris)* 2023.
- 14) Omori C, et al. : Increased levels of plasma p3- α 35, a major fragment of A β 42 by gamma-secretase cleavage, in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 39 : 861-870.
- 15) Mattsson N, et al. : Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* 2016 ; 87 : 1827-1835.
- 16) Eikelenboom P, et al. : Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol* 1982 ; 57 : 239-242.
- 17) Rogers J, et al. : Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 ; 89 : 10016-10020.
- 18) Leng F, et al. : Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease : where do we go from here? *Nat Rev Neurol* 2021 ; 17 : 157-172.
- 19) Uchida K : Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation : A Novel perspective on biomarker and drug target discovery in Alzheimer's disease. *Cells* 2022 ; 11.
- 20) Uchida K, et al. : Amyloid-beta sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015 ; 1 : 270-280.
- 21) Abdullah M, et al. : Flotillin is a novel diagnostic blood marker of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2019 ; 72 : 1165-1176.