

4-1

特集 アルツハイマー型認知症治療薬の新時代

今後の抗認知症薬 今後開発が待たれる 根本的認知症治療

藤本陽子

ファイザー株式会社 クリニカルリサーチ統括部 神経疾患領域部 部長

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease ; AD) の病態の本質的な過程に作用して、疾患の進行を抑制する疾患修飾薬 (Disease-modifying drug) が次世代の AD 治療薬として注目されている。脳内の病理学的変化が進む過程に直接作用し、神経細胞変性や神経細胞死を遅延させることができれば、結果的に認知症の進行を抑えることが可能となる。さらに、AD の早期診断、早期治療介入が可能となり、臨床症状が顕在化する前に疾患修飾薬が投与できるようになれば、疾病の発症を遅らせることができる。すなわち、AD を根本的に治療できる時代の到来となる。現在非常に多くの疾患修飾薬候補が臨床開発の段階にある。これらの薬剤開発を成功させ、日常臨床の場における早期治療介入を可能とするためには、乗り越えなければならない課題が山積しているものの、この困難に取り組む価値は自明であろう。

はじめに

認知症の治療薬開発戦略は、失われた神経機能を補い認知症症状を改善させる症候改善療法 (Symptomatic therapy)、認知症の原因疾患の病理学的変化の進行を抑制する疾患修飾療法 (Disease-modifying therapy)、損傷を受けた神経細胞を修復し再生を促す神経修復・再生療法 (Neuro-regeneration therapy) の3つに大別される (表1)。神経修復・再生療法は、疾患修飾療法のように病理学的変化の進行を抑制するものではないが、疾患修飾療法を症候改善療法に対をなす概念として捉えた場合には、広義に疾患修飾療法と称されることもある。現在日本で処方可能な抗認知症4薬剤はいずれも症候改善薬であり、次世代の認知症治療として期待を集めてい

るのが疾患修飾薬である。本章では現在数多くの治験が進行中のAD疾患修飾薬の臨床開発の現状と、それに伴う課題を中心に解説する。

次世代の認知症治療として期待されているAD疾患修飾薬

疾患修飾薬は疾患の病態機序に影響を及ぼす治療薬であり、脳内の病理学的変化が進む過程に直接作用することにより、神経細胞変性、神経細胞死を遅延させ、結果的に認知症の臨床症状の進行を抑えることが期待されている (図1)。症候改善薬のように薬剤投与後の臨床症状の改善は通常期待できない点に留意する必要があるが、認知症の疾患そのものの進行を抑えることにより、予後の改善に大きく貢献することが期待される。疾患修飾薬は

表1 AD治療薬の開発戦略

1. 症候改善療法 Symptomatic therapy (既存治療薬)	} 根本治療
2. 疾患修飾療法 Disease-modifying therapy + 早期介入 (開発中)	
3. 神経修復・再生療法 Neuro-regeneration therapy (開発中)	

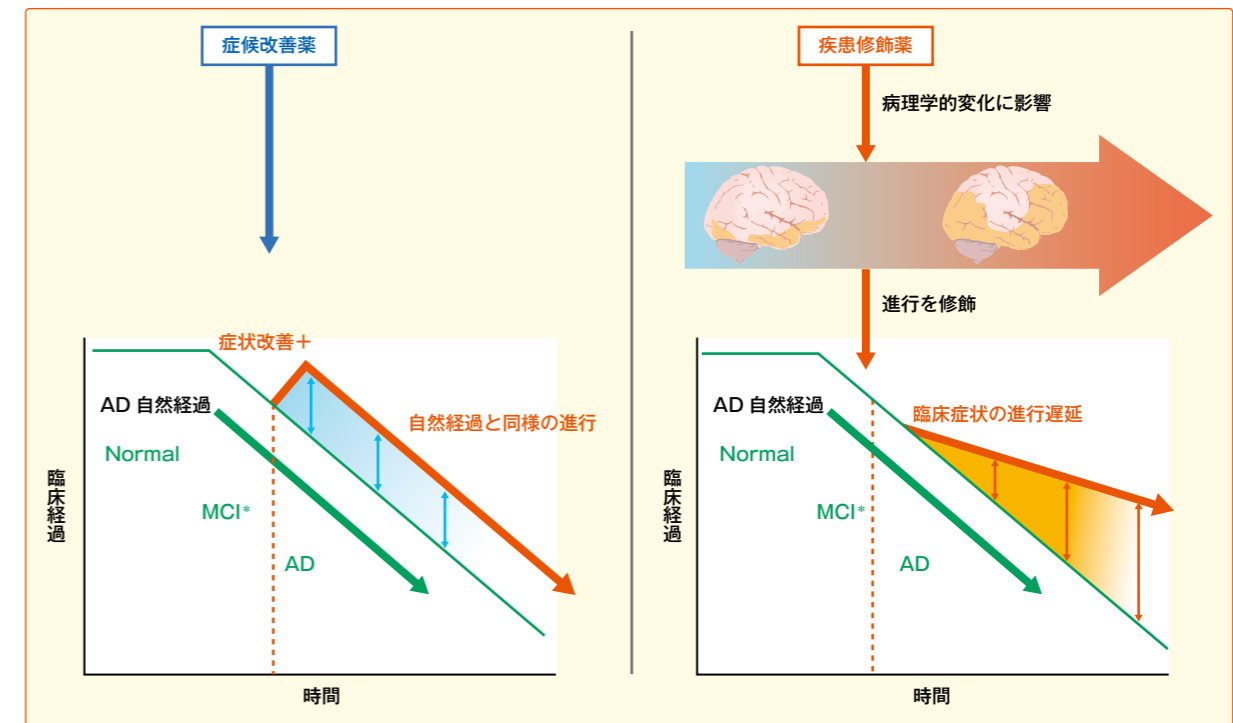


図1 症状改善薬と疾患修飾薬の違い

疾患修飾薬は、脳内の病理学的変化が進む過程に直接作用することにより、神経細胞変性、神経細胞死を遅延させ、結果的に認知症の臨床症状の進行を抑えることが期待されている。症候改善薬のように薬剤投与後の臨床症状の改善は通常期待できないが、疾患そのものの進行を抑えることにより予後を改善する。

* Mild Cognitive Impairment : 軽度認知障害

根本治療薬と呼ばれることもあるが、厳密に表現すると、疾患修飾薬を用いて早期介入した場合には、根本治療が可能になるということである。

ADの2大病理学的変化として、凝集したアミロイドβ蛋白 (amyloid β ; Aβ) から構成されるアミロイド斑 (老人斑) と、過剰にリン酸化して繊維状に凝集したタウ蛋白により構成される神経原繊維変化 (neuro-fibrillary tangle ; NFT) が挙げられる。

ADの発症機序として、アミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) から切り出されたAβが凝集してAβオリゴマーとなって神経毒性を呈し、リン酸化タウ蓄積を誘発、アミロイド斑、NFTなどの病理学的変化

を起こして最終的に神経細胞死が引き起こされる、というアミロイド・カスケード仮説が広く信じられている¹⁾。そして現在その個々の過程に対して創薬活動が行われている²⁾ (図2)。

アミロイドβ蛋白を標的として開発中の疾患修飾薬候補

アミロイドカスケード仮説のなかでも、AβがAPPから切り出され、異常に凝集したオリゴマーやアミロイドとなって神経細胞を障害する過程のいずれかを治療標的とする