

アルツハイマー薬の開発のための発症原因想定が変化してきた

アルツハイマー病は、高齢化社会にとって重要な問題である。その発症原因には遺伝性のものであることはわかっているが、それ以外の要因については多くの発症仮説が挙げられている。

少し前にはアルミニウムイオン原因説なる者もあり、身近な化合物だけに社会的にも大きな関心を引くことになったが、この原因説は今では否定されている。

製薬会社はアミロイドカスケード仮説で創薬を進めてきたが、開発薬に薬効が少なく、タウを主軸とした仮説での創薬に写ってきているというのが、本日の日本経済新聞の記事である。

日本経済新聞 2019. 6. 7

アルツハイマーの新薬開発

アルツハイマー病の治療を目指して、製薬各社が新しい原因物質を想定した新薬開発に動いている。スイスのロシュなど海外大手に加え、エーザイや富士フイルムホールディングス（HD）など国内勢が従来とは違うタンパク質を原因物質と見て開発を始めた。認知症薬には世界の製薬会社が累計60兆円以上の開発費を投じたが、有効な新薬は生まれていない。潜在需要は大きく、製薬大手が挑戦を続けている。

原因タンパク質「タウ」に力



エーザイは多様な開発に注力している
(茨城県つくば市の筑波研究所で)

ロシュやエーザイ

で増えるタウというタンパク質だ。陽電子放射断層撮影装置（PET）など画像診断技術の進化で脳内でタウが増える様子が分かってきたためだ。

米イーライ・リリーとロシュはタウに照準を絞った治療薬の開発を進めており、リリーは27年にも、ロシュは早ければ28年に新薬の承認申請を目指す考えだ。仏スターアップのAβサイレンスは既存の抗がん剤を使ってタウを阻害し、認知機能の低下を抑えようとする治験を始めた。国内でもロシュ会社の中外製薬が4月から日本でタウを取り除く新薬候補を開発している。

認知症患者は日本で500万人、世界では5千万人いるとされている。先進国を中心に高齢化が進み、50年には世界で1億5千万人まで増えるとする試算もある。アルツハイマー病は認知症の6割近くを占めるとされるが、認知機能の低下を抑える有効な治療薬はほとんどないのが現状だ。

米国立衛生研究所（NIH）やアルツハイマー病協会などは、00年以降に独逸、英、フランス、スウェーデンなど33社が、同病の治療薬の開発に6千億ドル（約65兆円）以上を投じてきたが、そのほとんどが失敗に終わっている。新薬開発には一般的に1千億円規模の研究開発費と10年以上の時間が必要とされる。有効な化合物が発見されても、新薬になるのは3万分の1程度だ。製薬産業界は研究開発効率が低いものの、認知症薬の困難さが飛び抜けている。

アルツハイマー病は患者やその家族の生活の質（QOL）や個人の尊厳を損なう深刻な病気で、発症を遅らせるだけでも大きな成果があり、実用化できれば大型薬に成長する可能性がある。

アルツハイマー病の原因物質と想定するタンパク質を従来の「アミロイドベータ（Aβ）」から「タウ」に切り替える動きが広がっている。Aβを阻害する新薬の開発に力を入れていたが、2018年には米メルクと英アストラゼネカが臨床試験（治験）を中止。19年2月にロシュ、3月にエーザイと米バイオジェンが最終段階の治験中止を発表した。

一方で、製薬大手が新たに原因物質と見るのはアルツハイマー病の患者の脳内

アルツハイマー病 (Wikipedia)

アルツハイマー病とは、脳が萎縮していく病気である。

現在のところ、進行を止めたり、回復する治療法は存在していない。

全世界の患者数は210 - 350万人ほど(2010年)。大部分は65歳以上に発病する。

アルツハイマー病は先進国において、最も金銭的コストが高い疾患である。

発症リスクを低下させるものとしては教育(知的生活習慣)、余暇活動、地中海食、肉体的活動などがあげられている。

アミロイド β 。リボンモデル。

アルツハイマー病脳病変の特徴として神経細胞の変性消失とそれに伴う大脳萎縮、老人斑の多発、神経原線維変化(neurofibrillary tangle : NFT)の多発の3つがあげられる。1980年代に老人斑がアミロイド β 蛋白($A\beta$)の凝集蓄積であること、NFTが微小管結合タンパクのひとつであるタウが凝集線維化したものであることが明らかになった。

アミロイドカスケード仮説

アミロイドカスケード仮説は以下のプロセスからなる。

$A\beta$ 蓄積(老人斑形成)

タウ凝集・蓄積(NFT形成)

神経変性(神経細胞死)

上記のプロセスで神経変性にいたるといふ仮説である。重要な点は $A\beta$ 蓄積を上流と考えたことである。アルツハイマー病脳では $A\beta$ とタウの両方の蓄積を認めることから、どちらが先に起こる現象であるのか

タウを主軸とした仮説

タウがアミロイドカスケード仮説の中で占める位置に関しては未だ確立しておらず、タウがアルツハイマー病の主役であるのか、 $A\beta$ の毒性を仲介するのか、単なる随伴症状であるのかはわかっていない。タウの樹状突起における機能と $A\beta$ の毒性を仲介する作用より、樹状突起における $A\beta$ とタウの病理を結びつけるタウを主軸とした仮説も提唱されている。

アルミニウム原因仮説

アルミニウムイオンの摂取がアルツハイマー病の原因のひとつであるという説がある。