

アルツハイマー病治療薬 開発研究の現状と未来

令和5年9月27日

東京大学大学院医学系研究科・教授
国立精神・神経医療研究センター・理事・神経研究所長
日本認知症学会・理事長

岩坪 威

アルツハイマー病治療薬の開発と関連研究の進歩

は承認販売

1985

1990

1995

2000

アルツハイマー
病治療薬の開発
と関連研究の進
歩

タクリン
(Cognex)
(米国 1993)

ドネペジル(アリセプト)
(米国 1996, 日本1999)

Aβワクチン療法
(Schenk/Elan社, 1999)

認知症関連研
究の学術的進
歩

神経原線維変化に
ユビキチン同定
(井原 1987)

老人斑にAβ42蓄積
(岩坪 1994)

神経原線維変化にタウ同定
(井原・貫名 1986, Iqbal 1986)

AD脳脊髄液タウ上昇
(Vandermeeren, 1993
荒井 1995)

レビー小体にαシヌクレイン
(Goedert 1997, 岩坪 1998)

プレセニリン変異でAβ42上昇
(Hardy 1996, 岩坪・富田 1997)

アミロイドにAβ同定
(Glennner 1984)

APPクローニング
(Beyreuther 1987)

家族性AD APP変異
(Hardy 1991)

家族性AD
プレセニリン同定
(Hyslop 1995)

FTDP-17でタウ変異
(Schellenberg 1998他)

apoEε4
AD危険遺伝子
(Roses 1993)

APP変異でAβ42上昇
(Younkin 1994)

2000

2005

2010

2015

2020

2023

アルツハイマー
病治療薬の開発
と関連研究進歩

ガランタミン (レミニール)
(米国 2001, 日本 2011)

リバスチグミン (イクセロン)
(米国 2000, 日本 2011)

メマンチン (メマリー)
(米国 2003, 日本 2011)

レカネマブ (レケン
ビ)
(米国、日本2023)

アデュカヌマブ
(米国迅速承認2021)

γ セクレターゼ阻害薬
Semagacestat 軽・中等症AD
dementia III相試験不成功
(Eli Lilly 2005-2010)

BACE1阻害剤はIII相試験で不調
2018
抗タウ抗体のヒト治験開始

アミロイドPET実用化
(Mathisら 2000)

ヒト化抗A β 抗体
bapineuzumab (Pfizer, J&J)
solanezumab (Eli Lilly)

ADNI研究
(Weinerら 2004-)

軽・中等症AD dementia
III相試験不成功 (2006-
2011)

J-ADNI研究
(岩坪ら 2007-)

プレクリニカルAD→AHEAD研究
(Sperling 2011) (2020-)

認知症関連の
学術的進歩

A β 分解酵素
ネプリライシン
(西道 2001)

TDP-43の発見
(V Leeら、長谷川 2006)

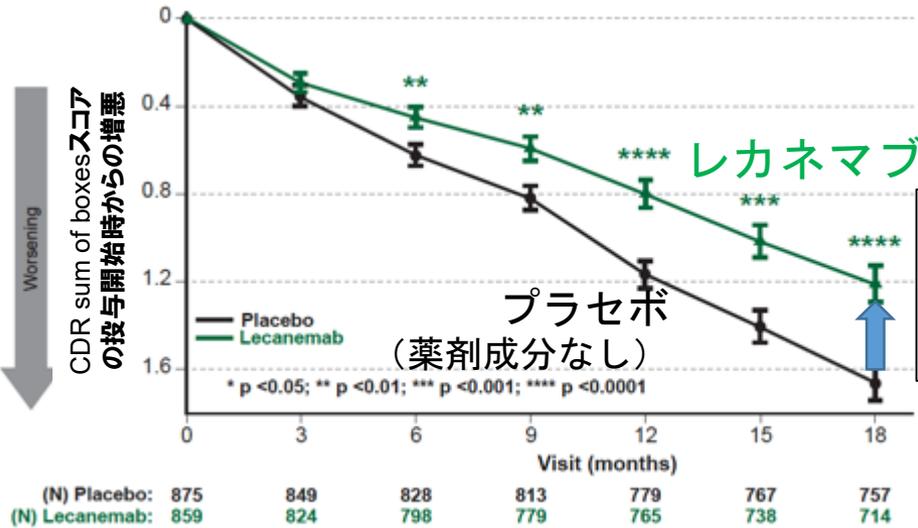
J-TRC研究によるプレ
クリニカルADコホート
(岩坪ら 2019-)

γ セクレターゼの解明
(岩坪・富田 2003)

Tau PET実用化
(Avid/Lilly 2013, QST樋口ら 2013)

アミロイドβ抗体薬の治療効果 (レカネマブの例)

臨床評価 (CDR)



18ヶ月時点で
臨床的増悪が
平均27%低減

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

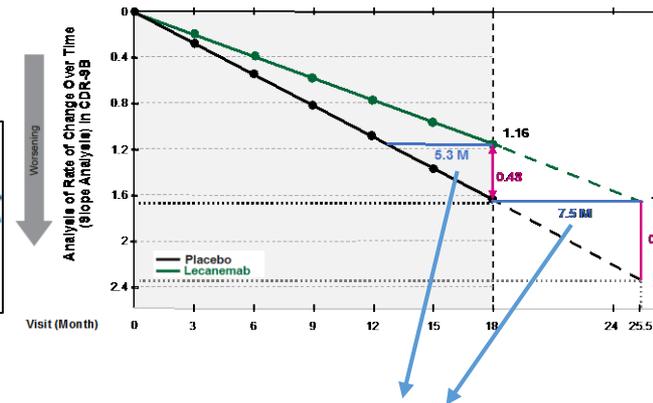
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 5, 2023

VOL. 388 NO. 1

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

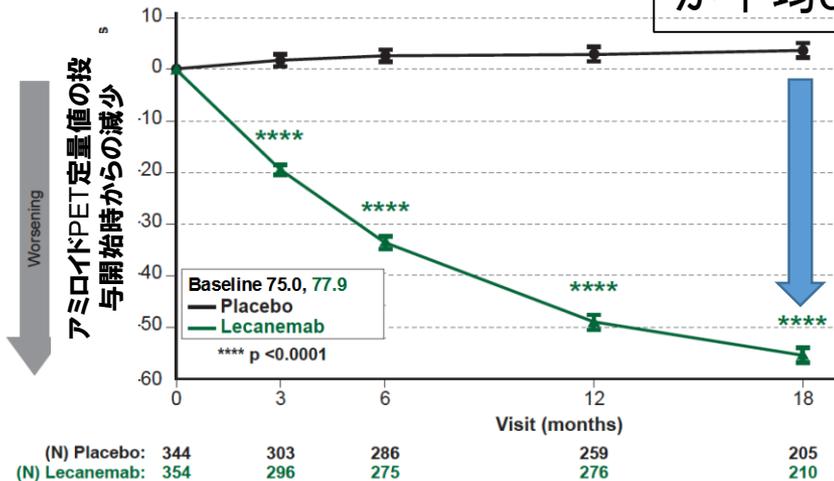
C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo



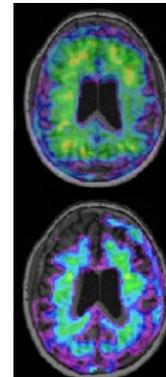
時間軸で見ると、治験終了
前後の時期で症状の増悪を
5.3-7.5ヶ月遅らせる効果

アミロイドPET

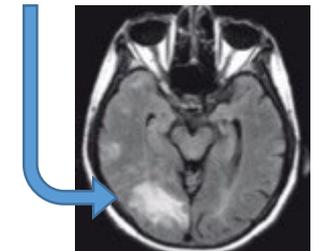
アミロイド蓄積
が平均60%低減



アミロイドPET画像
開始前



アミロイドβ抗体薬の副作用
(アリア)のMRI画像



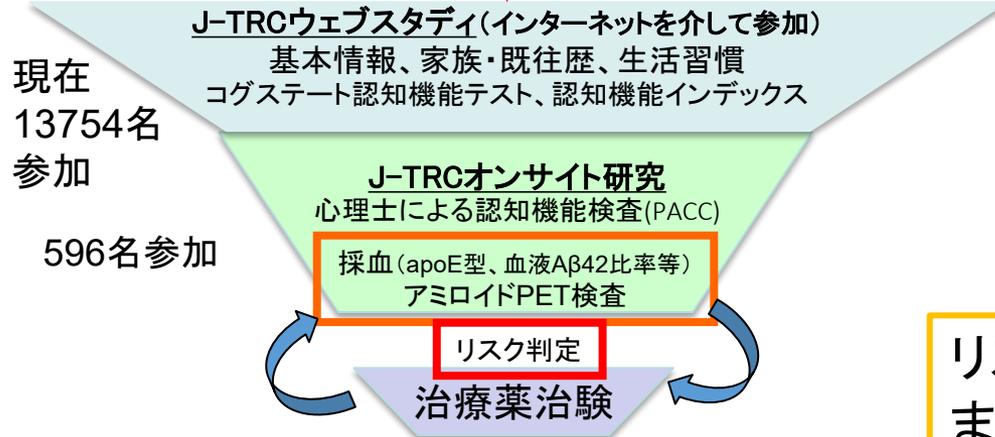
本邦でも安全性を保障し
つつ実用が進む見込み

早期アルツハイマー病は抗体薬で治療しても70%の速度で進行する →今後の認知症治療研究の方向性は？

①さらに早い、無症状の「プレクリニカル期」での治療研究

アミロイド陽性でも無症状では気づけず、診断も困難
→治験即応コホートJ-TRC (ジェイ・トラック)
により、治験参加支援と治療法の確立へ

ボランティア 50-85歳の認知症でない方



プレクリニカル期AD治験
AHEAD(アヘッド; レカネマブ使用)
などへの参加支援

↓
超早期治療薬の開発を実現

②中等症-重症アルツハイマー病や アルツハイマー病以外の認知症の 治療法開発

- タウタンパク質、炎症など新たな標的
- 新たな症候改善薬の実用化
- レビー小体病などの非AD認知症治療法
- 新規抗体、核酸医薬(siRNAなど)など新規モダリティ治療薬開発、治験環境整備
- 非薬物治療、ケア手法の開発、社会作り
- 脳神経科学基礎研究から新規シーズ同定

リスク低減、医療、ケアから研究開発
まで、認知症に関わるすべての活動の
「共生社会」のもとでの実現を！