

アルツハイマー病型認知症治療薬の研究開発

—現在から未来に向かって—

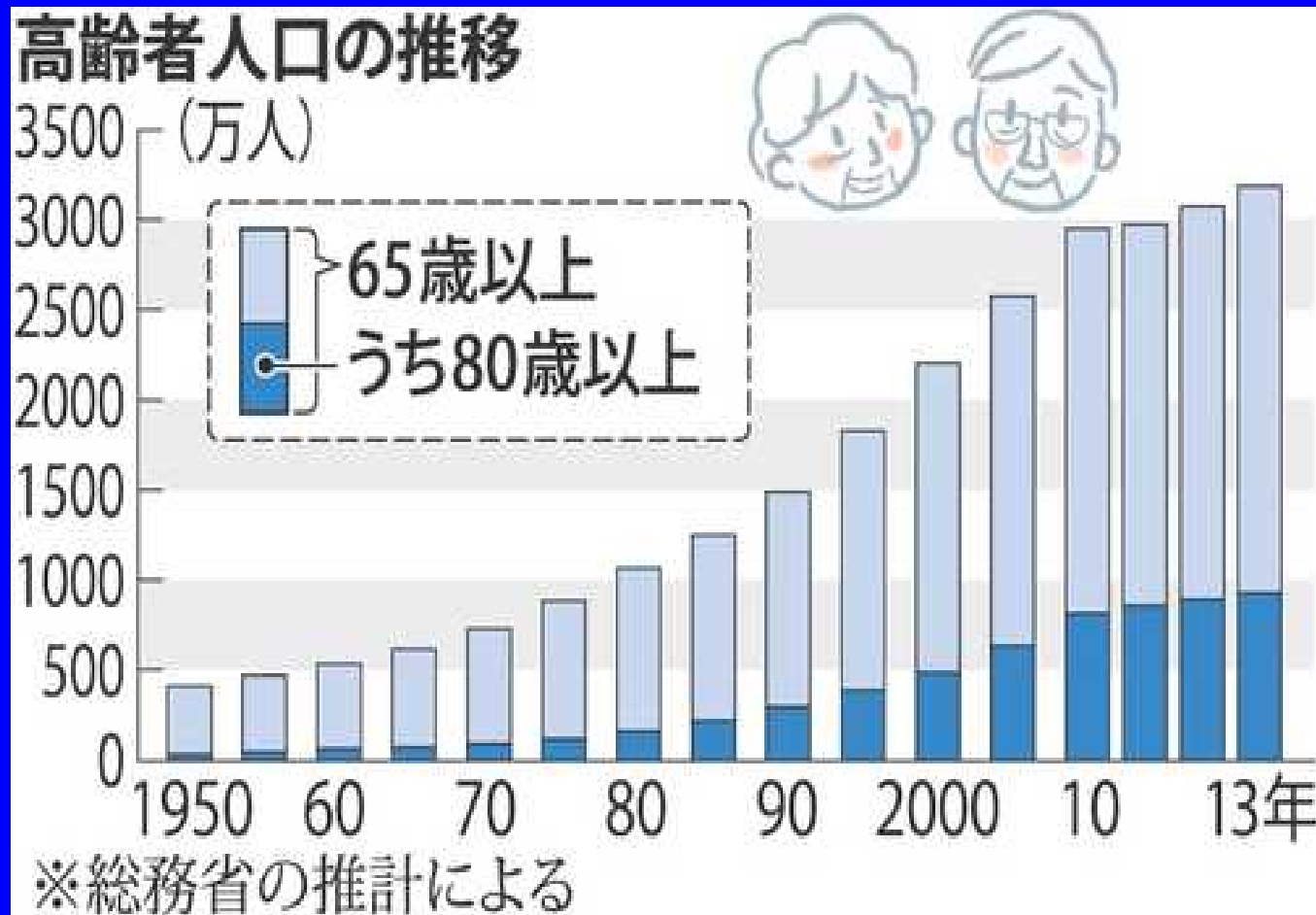
東京都医学総合研究所(元エーザイ)

山西 嘉晴

アウトライン

- 認知症について
- ドネペジルの創薬研究
- ロンドン研究所のこと
- A β 仮説に基づいた創薬研究

65歳以上:3186万人に 4人に1人が高齢者



認知症患者数462万人

- 65歳以上の人々の有病率は15%。全国の高齢者数約3080万人と照らし合わせると、認知症高齢者数は約462万人、予備軍を含めると800万人に上る。
- “認知症800万人”時代 到来

認知症

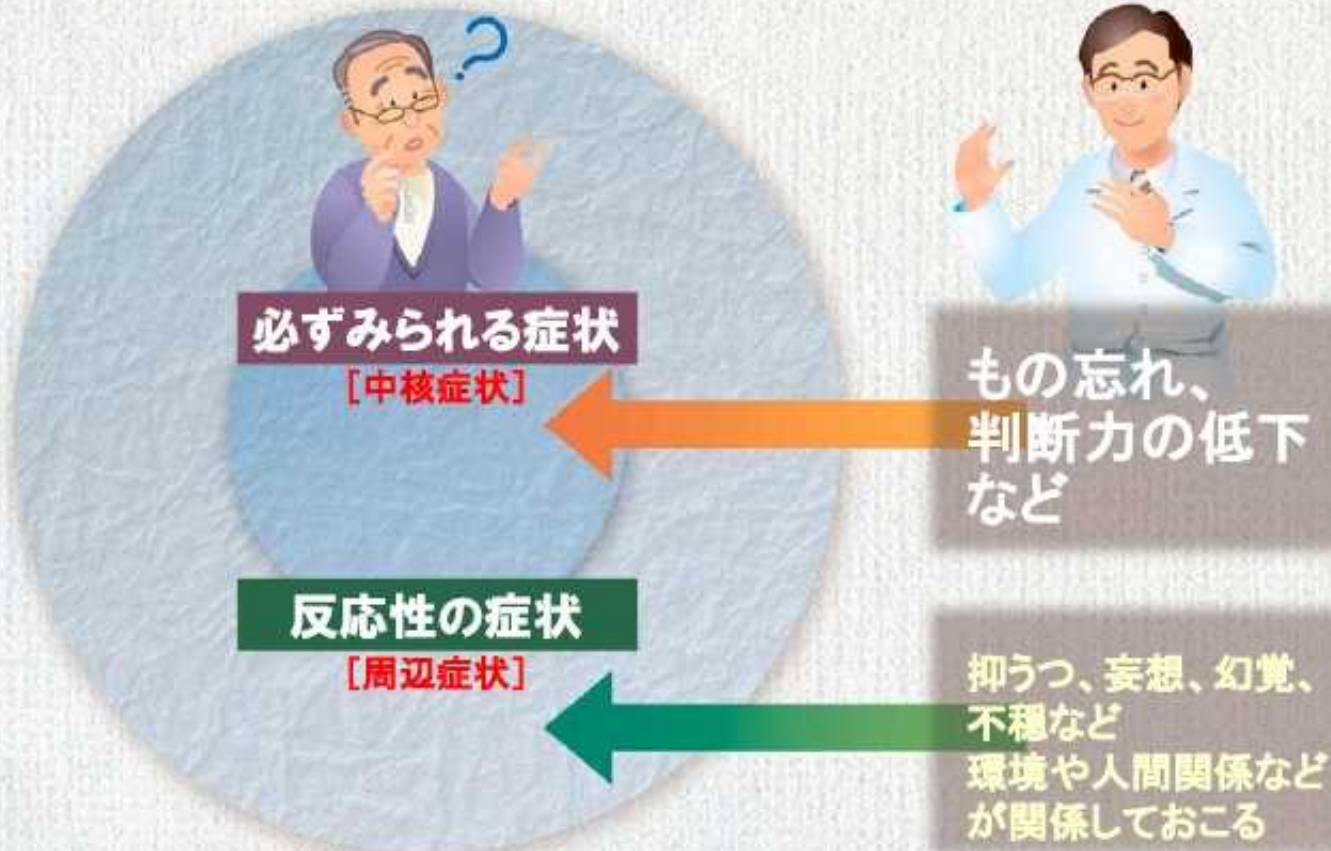
認知症の定義

いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために社会生活に支障をきたすようになった状態。

〈認知症と区別すべき病態〉

意識障害・せん妄、うつ状態による仮性認知症、精神遅滞ほか

認知症の症状



認知症による「もの忘れ」と 老化による「もの忘れ」の違い

認知症

- 病気
- 進むことが多い
- もの忘れ以外に時間や判断が不確かになる
- 物盗られ妄想などの精神症状を伴うことがある
- しばしば自覚していない

老化

- 病気ではない
- 半年～1年では変化なし
- 記憶障害のみ
- 他の精神症状を伴わない
- 自覚がある

認知症

- アルツハイマー型認知症 56%
- 脳血管性認知症 10%
- レビー小体型認知症 17%
- 前頭側頭葉変性症 7%

- 正常水頭症 5%
- その他 5%

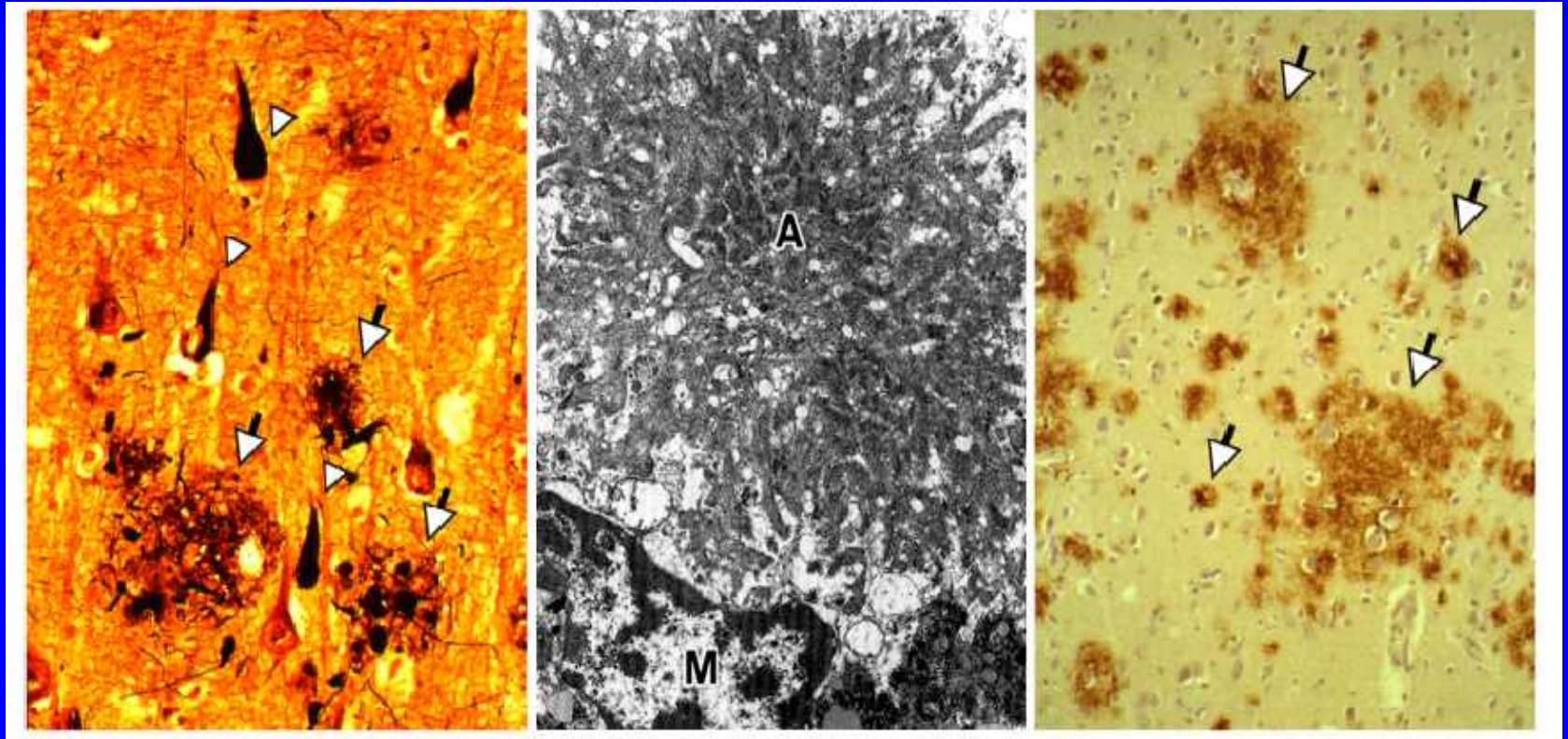
アルツハイマー病の発見者

Alois Alzheimer
(1864–1915)



1907年、ドイツの精神医学者、アロイス・アルツハイマーは51歳の女性に見られた特有な痴呆の症例を報告した。この患者は記憶障害にはじまり、うつ状態、被害妄想に至り4年半の経過後死亡した。解剖の結果、この患者の脳は異常に萎縮していた。また繊維状の異常な蛋白質が神経細胞に沈着していた。

AD患者脳における異常タンパク質蓄積

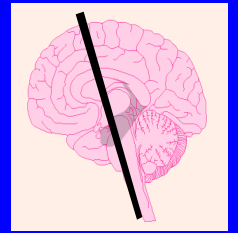


老人斑：細胞外領域における β アミロイド蛋白($A\beta$)の蓄積

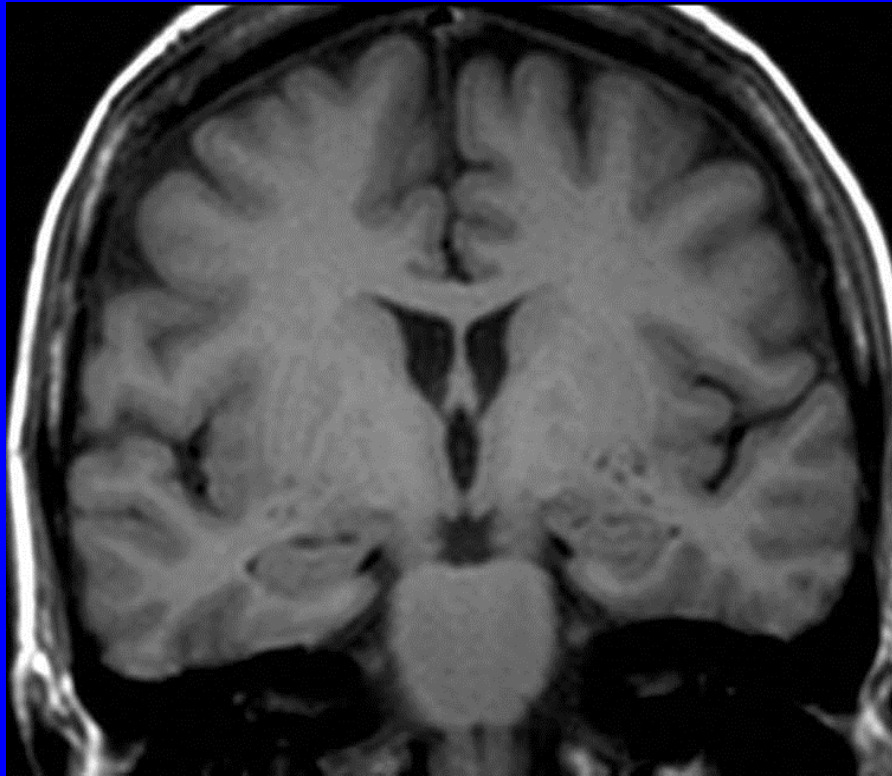
神経原線維変化：細胞内におけるタウ蛋白の蓄積

いずれの構造物がADの病因であるのか、
それともこれらの構造物は病態の結果生じたものか？

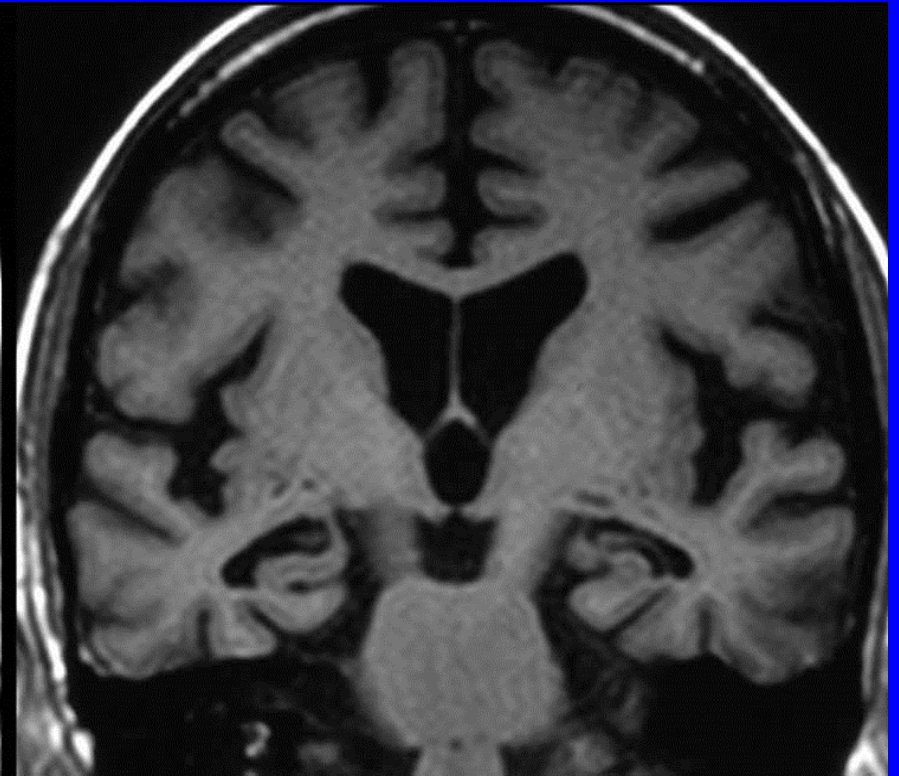
MRI



Control



AD



〈原図〉東京医科大学病院 老年病科 羽生 春夫

アルツハイマー病治療薬研究着手

- 1982年東京文京区からつくば学園都市へ移転。
- 従来の中枢疾患とは異なる疾患治療薬を志向。
- 将来予測：米国では人口高齢化に伴う、アルツハイマー病増加
- 有吉佐和子著「恍惚の人」
- 国内では脳血管障害治療薬の探索研究が流行
- 1983年新規アルツハイマー病治療薬の探索研究

アルツハイマー型認知症患者脳(大脳皮質)における神経伝達物質系の変化

神経伝達物質系

生化学的マーカーの変化

アセチルコリン

広範で著明な減少、特に側頭葉で顕著

ノルエピネフリン

正常ないしは減少

ドーパミン

変化なし

セロトニン

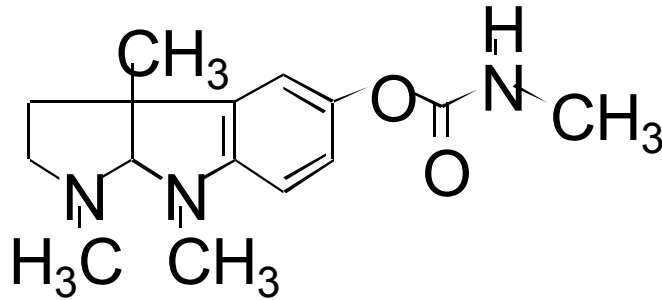
軽度の減少

ガンマー・アミノブチル酸

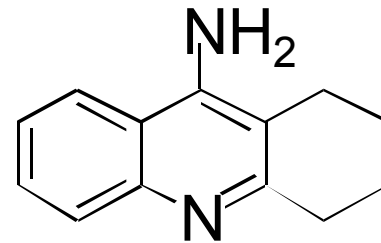
正常ないしは軽度の減少

Adolfssonら(1979)、Daviesら(1980)、Allenら(1983)、Coyle(1983)らから引用

従来のコリンエステラーゼ阻害薬



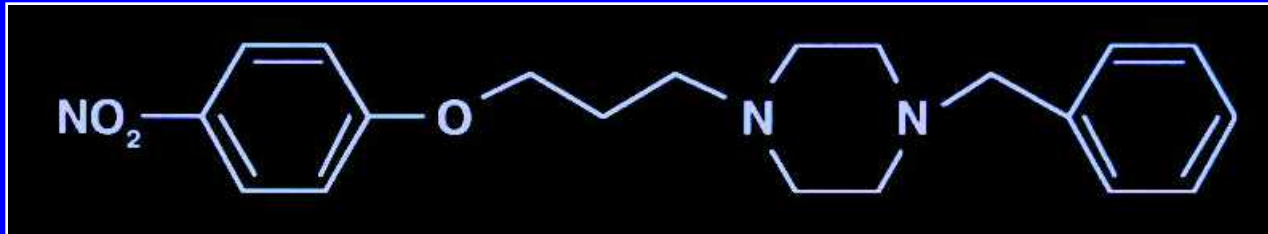
フィゾスチグミン



タクリン

コリンエステラーゼ阻害薬はアセチルコリンの分解を抑えることにより、アセチルコリンの働きを高める。

偶然の発見から創薬へ



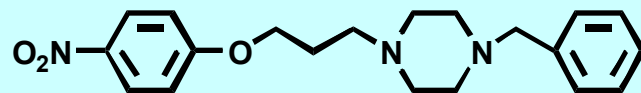
高脂血症の薬を狙いとして合成された化合物の中に
アセチルコリンに関係するような作用を示すものがあった



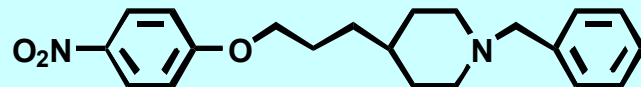
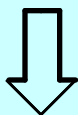
AChE阻害作用 IC₅₀: 629 nM (電気うなぎ由来酵素)

ラット脳由来AChEでは IC₅₀: 12600 nM

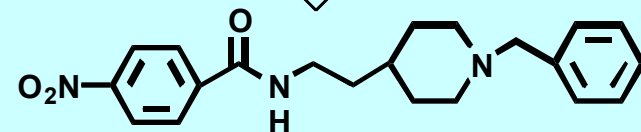
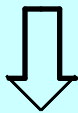
偶然の発見から世界最強の化合物へ



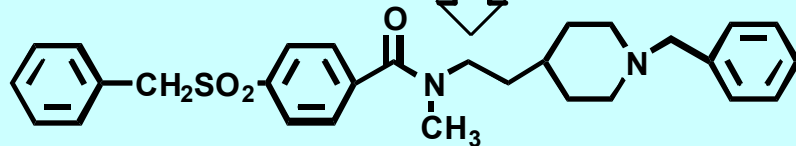
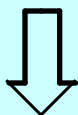
1 $IC_{50} = 12600 \text{ nM}$



2 $IC_{50} = 340 \text{ nM}$



3 $IC_{50} = 55 \text{ nM}$



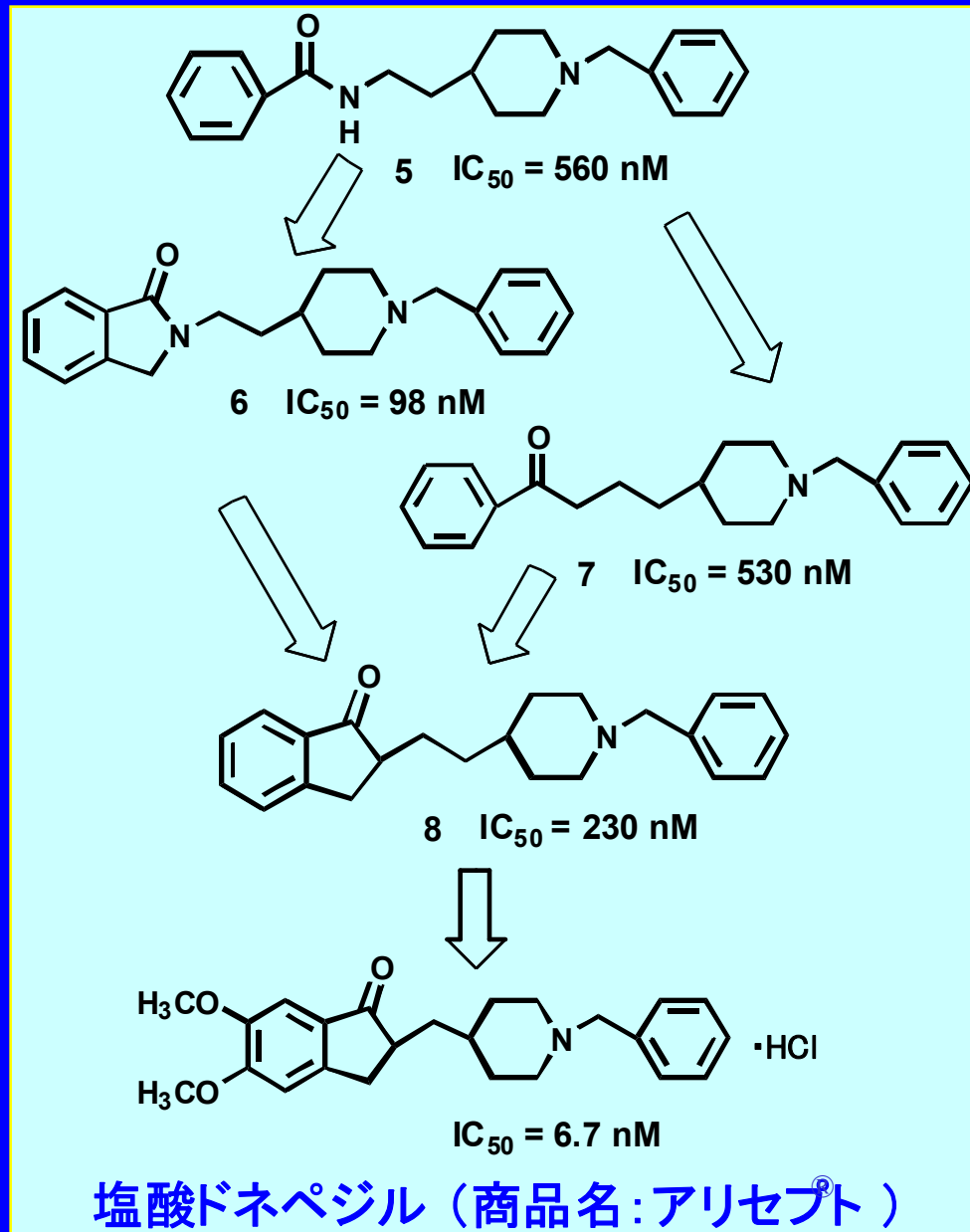
4 $IC_{50} = 0.6 \text{ nM}$

しかしこの化合物は
代謝されやすく、脳へ
の移行性も悪かった。
B.A. 2%

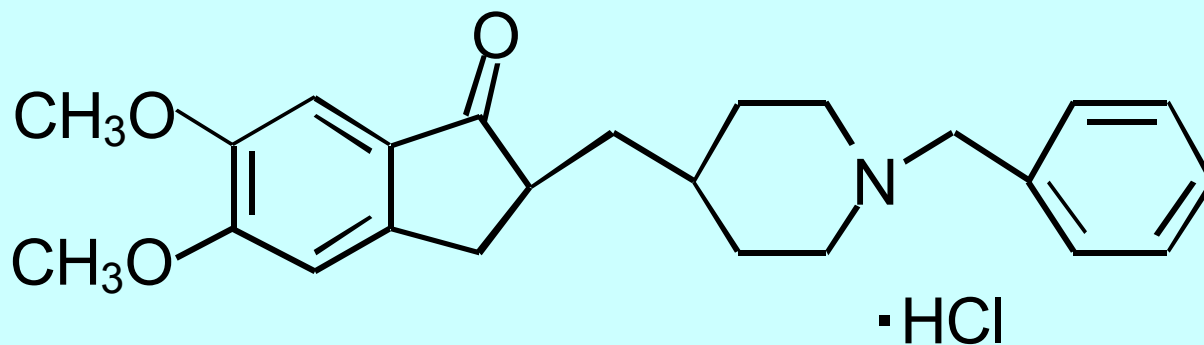
創薬研究当時の筑波研究所 反対の嵐の中で

激しい社内競争
エーザイ不夜城
研究一部2室の存続を賭けて
がけっぶちの再出発
Pressure makes diamond.

構造変換による塩酸ドネペジルへの展開

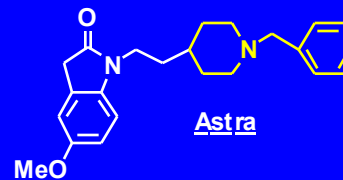
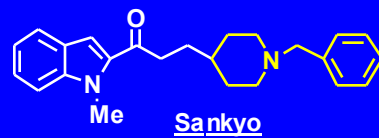
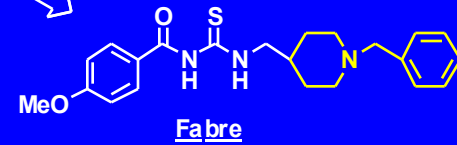
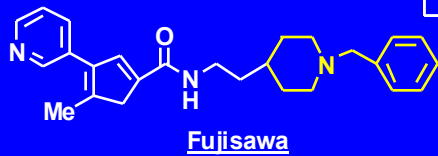
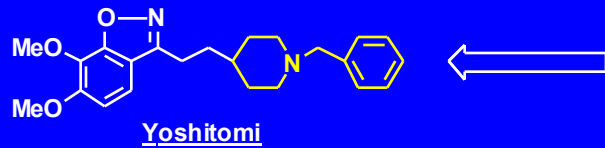
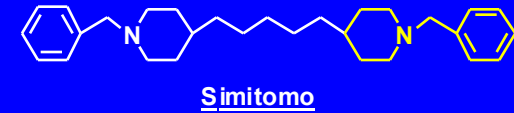
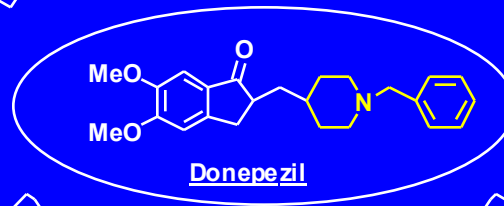
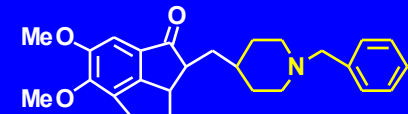
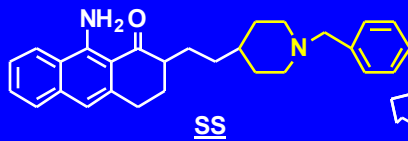
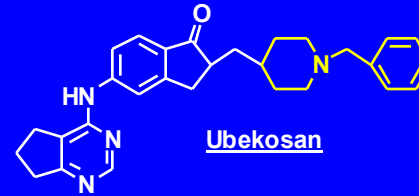
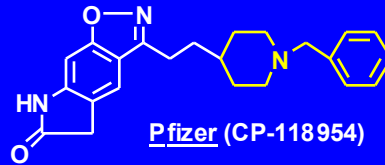
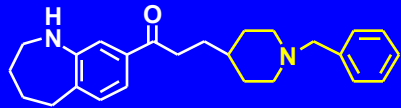


Donepezil hydrochloride (E2020, Aricept®)



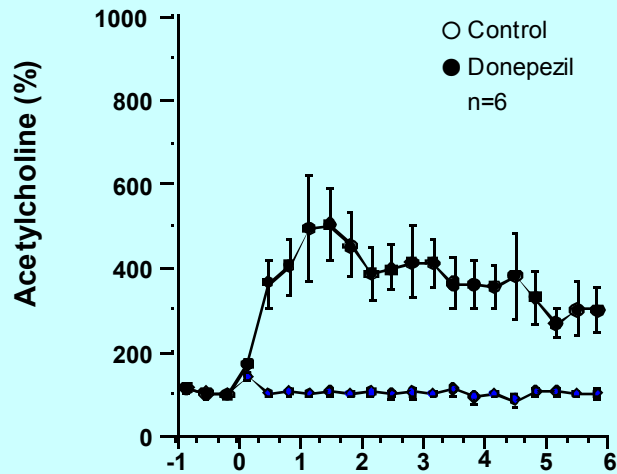
(±)-2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-indan-1-one
monohydrochloride

各社のベンジルピペリジン誘導体特許化合物例

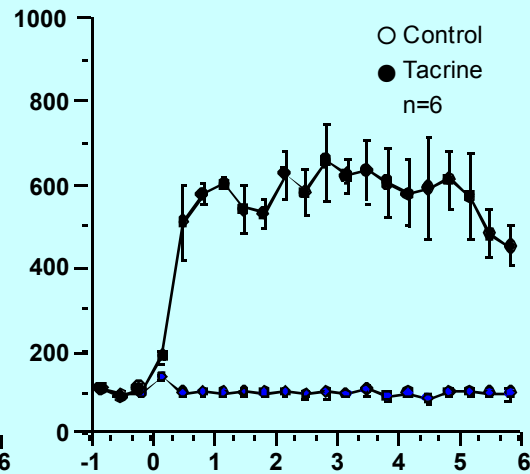


Comparison of the hippocampal extracellular ACh elevation and brain ChE inhibition

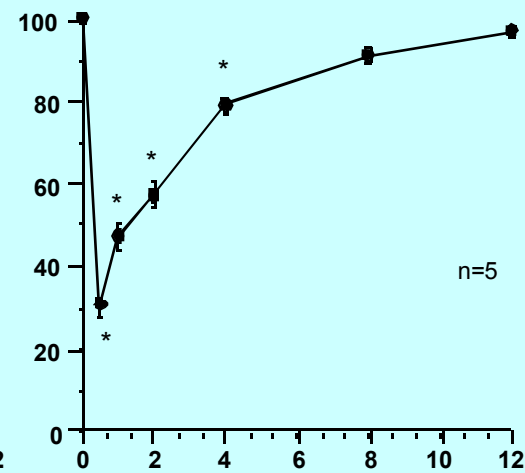
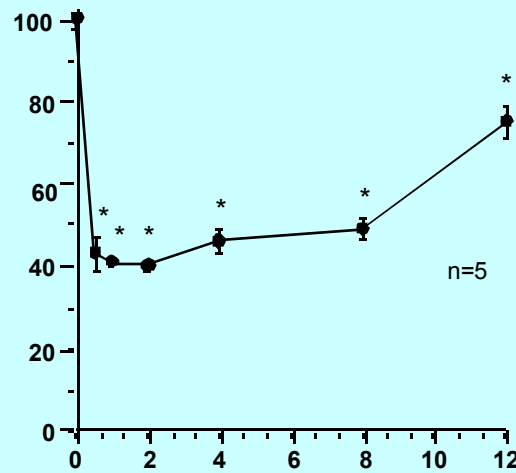
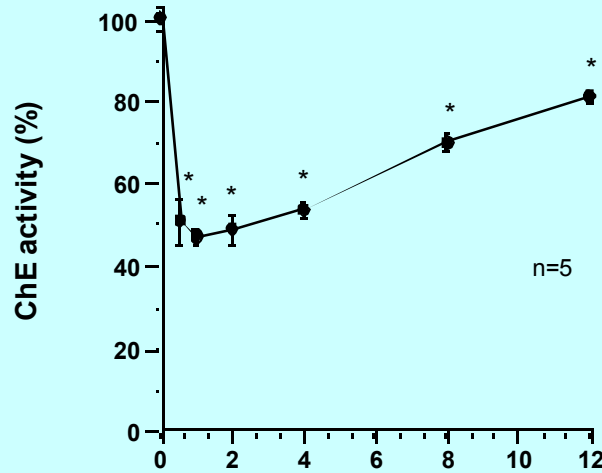
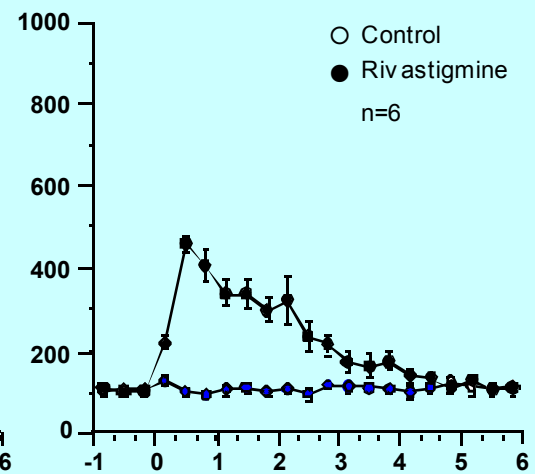
Donepezil (2.5 mg/kg)



Tacrine (10 mg/kg)



Rivastigmine (2.5 mg/kg)



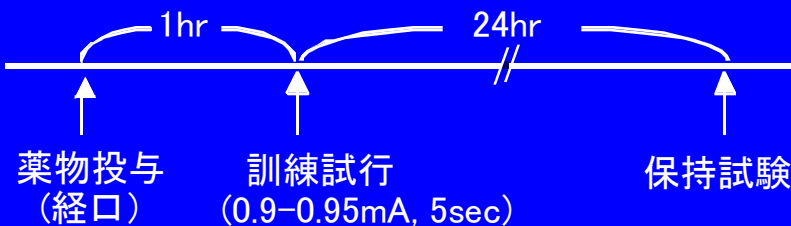
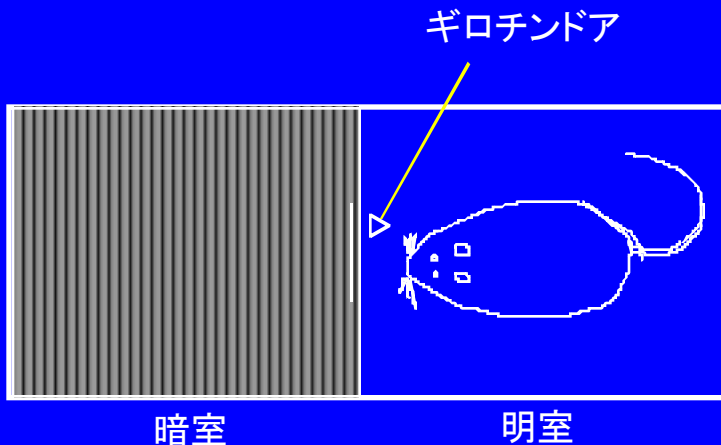
Time after administration (h)

ラット健忘症モデル

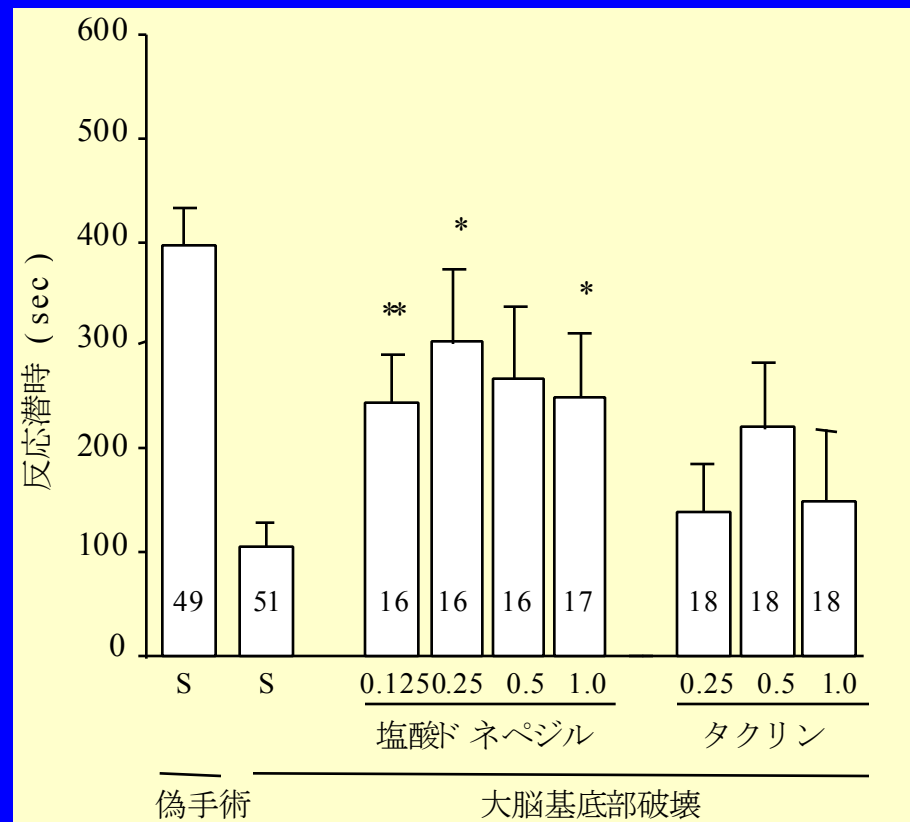
大脳基底部(NBM)破壊動物は、興奮性毒素のイボテン酸を両側のNBMに注入することにより作成した。

受動回避反応試験では、明室および暗室よりなる受動回避反応装置を使用した。装置の明室に動物を入れる。動物が暗室に移動したらギロチンドアを閉め、床のグリッドより電撃(0.9-0.95 mA, 5秒)を浴びせることにより、動物が暗室に移動しなくなるよう訓練した(訓練試行)。その24時間後に動物がその記憶を保持しているかどうか、動物を明室に入れてから暗室に移るまでの時間を指標として試験した(保持試験)。

塩酸ドネペジルあるいはタクリンは訓練試行の1時間前に経口投与した。



ラット健忘症モデルにおける記憶改善作用



大脳基底部破壊ラットの受動回避反応障害に対する塩酸ドネペジルおよびタクリンの作用 *,**: $p < 0.05$, $p < 0.01$ (Mann-WhitneyのU-test)、S: 生理食塩水。使用した動物数を各カラム内に示した。

ドネペジルの臨床試験

- デザイン** プラセボ(偽薬)をコントロールとしてアリセプト(実薬)との二重盲験試験
- 対象患者** 軽度もしくは中程度のアルツハイマー病患者
- 投与方法** プラセボ、アリセプト(5mgまたは10mg)を一日一回経口投与
- 試験項目** 認知機能: ADAS-cog、
日常動作改善: SIBIC-Plus
- 投与期間** 24週間投与したのちすべてプラセボにして6週間休薬、一群150例トータルで450例

認知機能改善作用 ADAS-cog

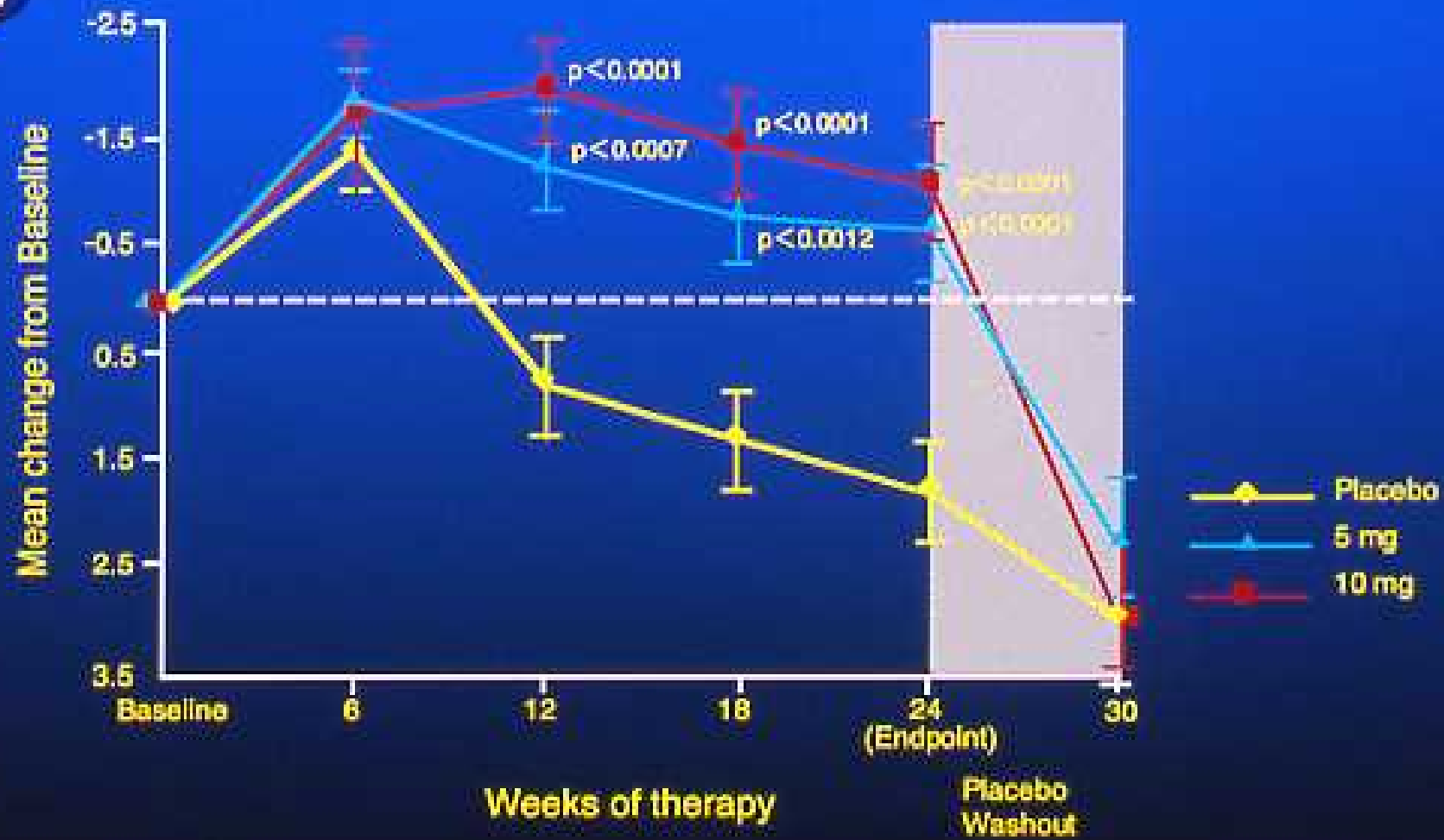


Fig. Effect of E2020 on cognitive function measured using ADAS-cog

アリセプトで改善が認められた具体的な症状

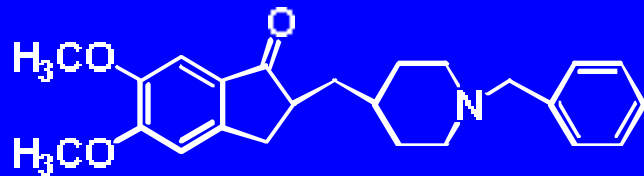
- ・ 落ち着きがみられ、置き忘れが減少。
- ・ 会話の疎通性がよくなる、家族の理屈が通じることが増えた。
- ・ こちらの話を以前より理解できる。
- ・ 簡単な食事の準備ができるようになる。
- ・ 家族を他人と間違えることが減る。
- ・ 自分の家だと認識しているときが増える。
- ・ トイレの電気を消す、風呂から出てガスを消す、ベルが鳴ると電話機をとることができるようになった。
- ・ 買い物に行ってもきちんと帰れる。
- ・ 思い出すまでの時間が短くなった。
- ・ 時間や日付が言えるようになった。
- ・ 自分から買い物に行く、散歩に行く。
- ・ 庭の草が伸びているのに気付いて自分から草取りをする。
- ・ 食事で食べたいものを言う。

Aricept™ 開発の経緯

日 本	欧 米
1989 臨床第 I 相試験(1月)	
1990 前期臨床第 II 相試験開始(3月)	1990 米国IND申請(12月)
1993 臨床第 I 相追加(8mg)反復投与試験開始(8月)	1991 臨床第 I 相試験開始(2月) 臨床第 II 相試験開始(12月)
1994 後期臨床第 II 相試験開始(1月)	1993 米国臨床第III相試験開始(12月)
1996 臨床第 III 相試験開始(8月)	1994 英国CTX提出(2月) 欧州臨床第III相試験開始(6月)
1999 承認(10月)	1996 米国NDA申請(3月) 米国承認(11月)
	1997 欧州承認(2月)

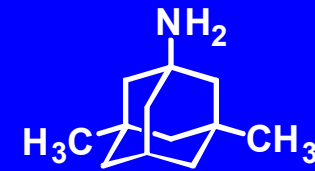
日本で発売されている認知症治療薬

コリンエステラーゼ阻害薬



ドネペジル
(エーザイ)

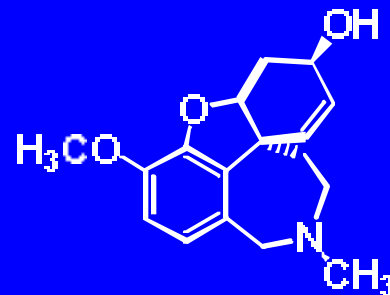
NMDA 受容体拮抗薬



メマンチン
(第一三共)



リバスチグミン
(小野)

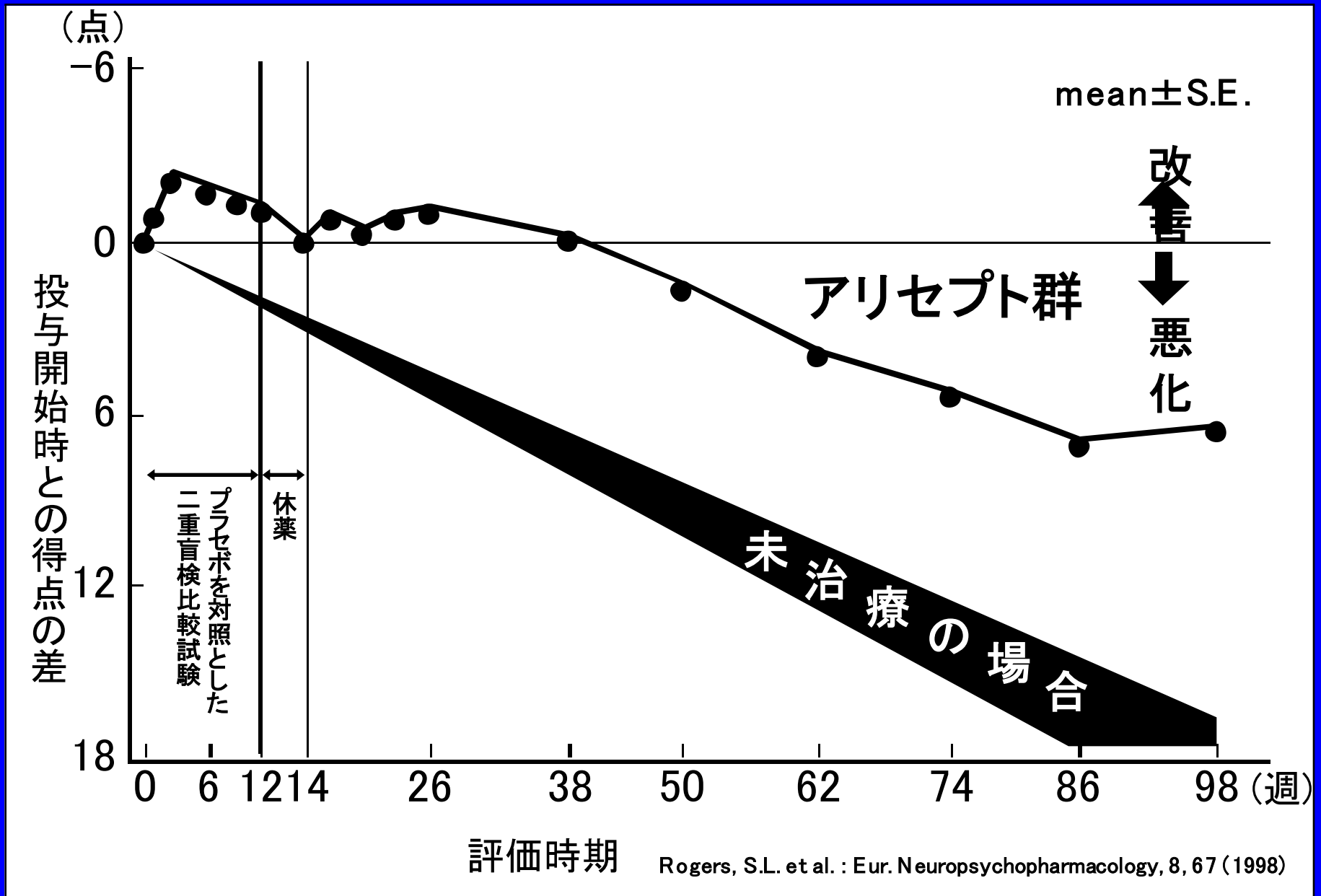


ガランタミン
(武田)

恩賜発明賞受賞 平成14年6月19日

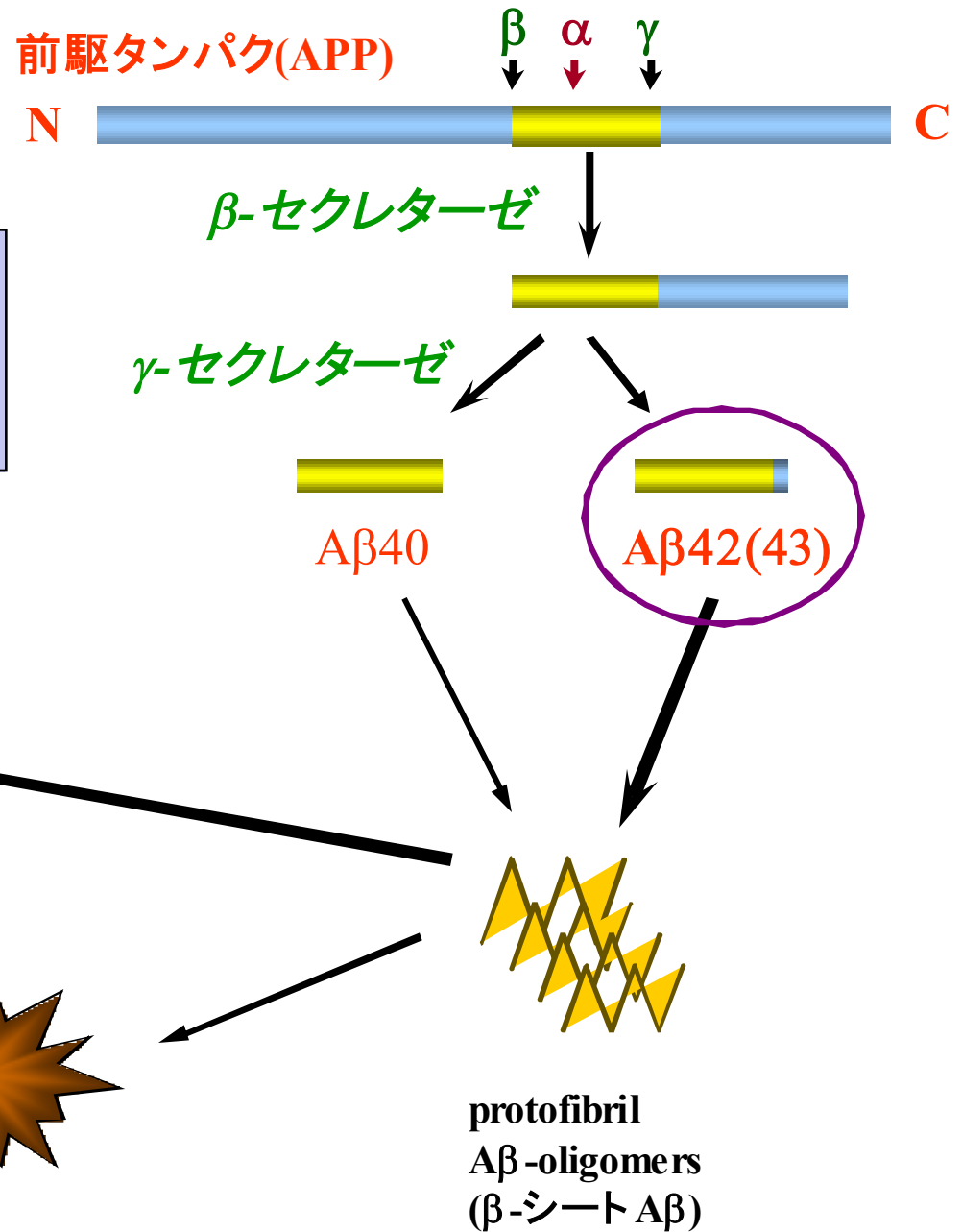


ADAS-cogの経時変化(98週間:中間成績)

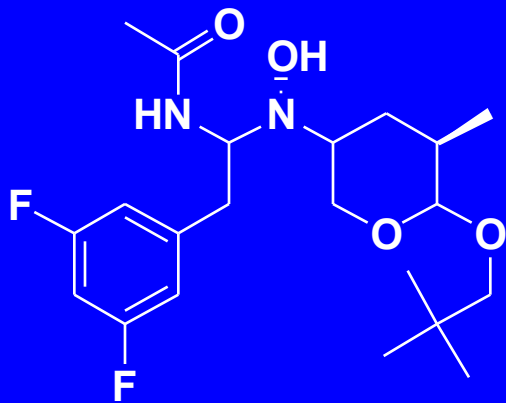


アミロイド仮説

ベータ・アミロイド・タンパク (A β) がアルツハイマー病の原因であるとする説。

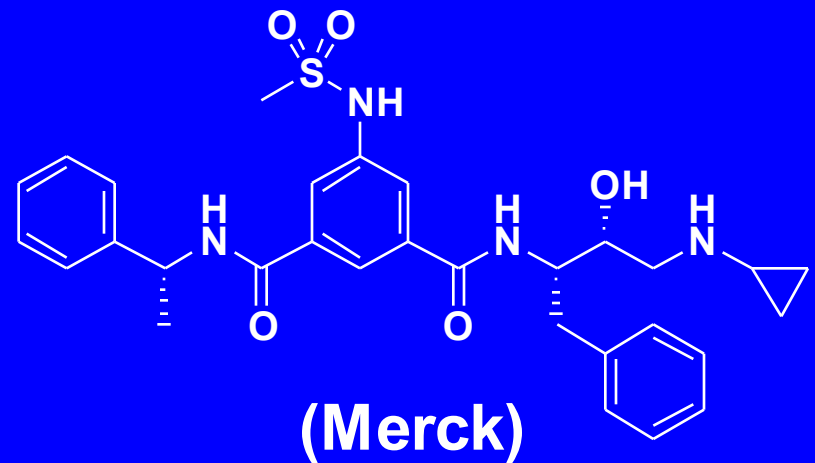


最近の β -secretase阻害剤



LY2434074 (Eli Lilly)

β -secretase の阻害薬の末梢投与での有効性と代謝的安定性が進められており、これらの化合物の類縁体で臨床試験が行われている。



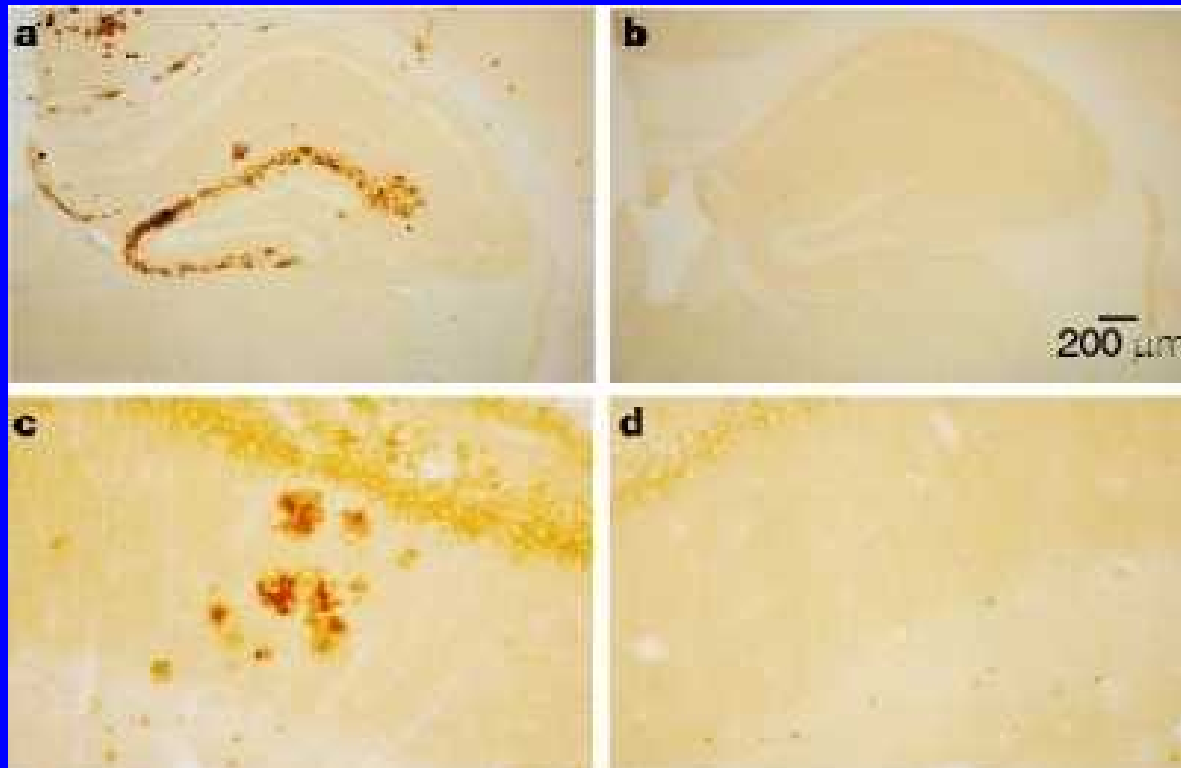
(Merck)



IC₅₀; ca. 20nM
(Merck)

A β ワクチンの登場

1999年 SchenkはAPPトランスジェニック・マウスにA β 42を注射し、A β に対する免疫力をつけたところ、脳内の老人斑様の沈着が消えることを発見した。



Schenk, D. et al., Nature 400, 173 (1999)

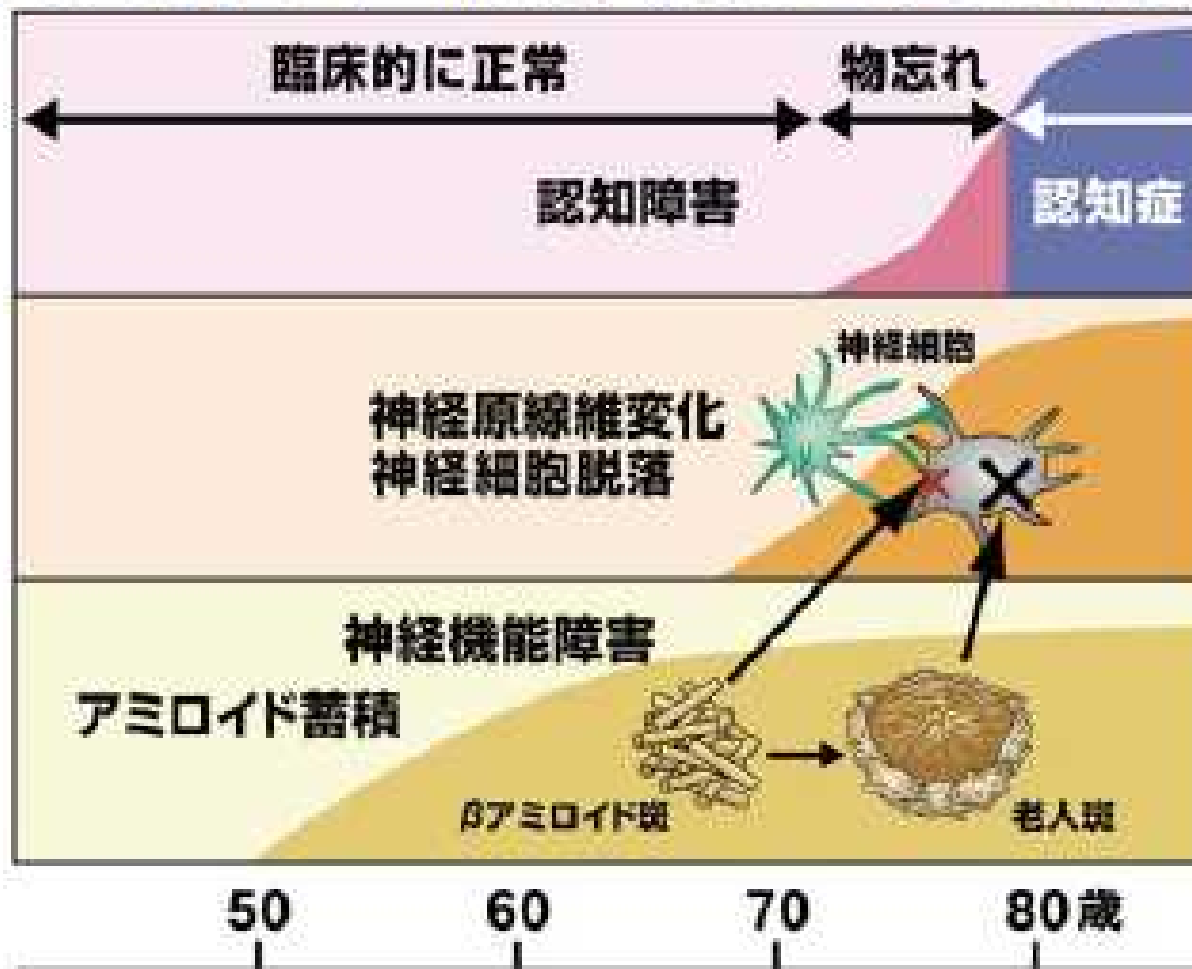
大規模臨床試験第III相試験失敗

AD患者の認知機能および身体機能の低下を抑止出来ず

- 2012年7月23日臨床試験ファイザー社
- 抗体薬バピメウズマブ
- 2012年8月24日イーライリリー社
- 抗Abeta抗体薬ソラネズマブ

アミロイドの蓄積は10年以上前から始まっている

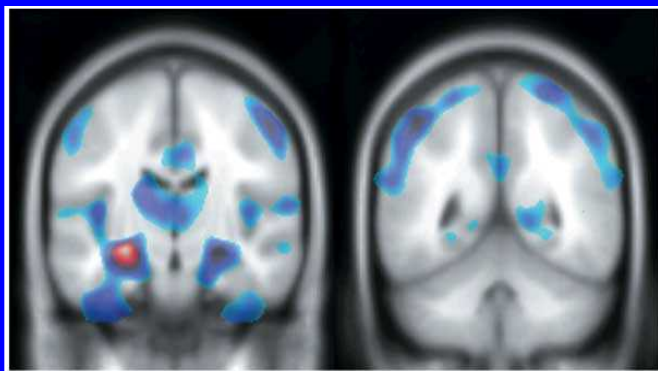
アルツハイマー病の進展とアミロイド蓄積



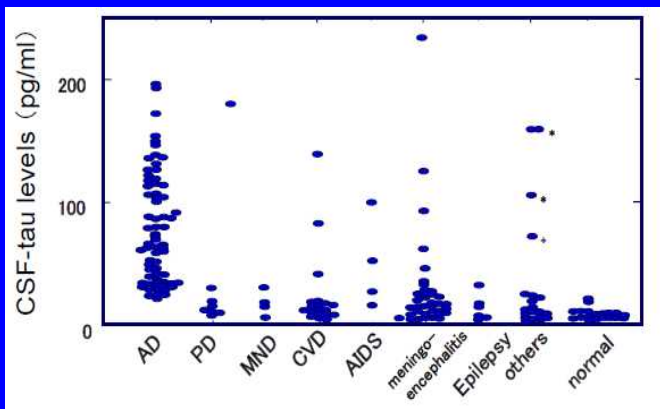
バイオマーカーの同定: ADNI

Alzheimer's Disease

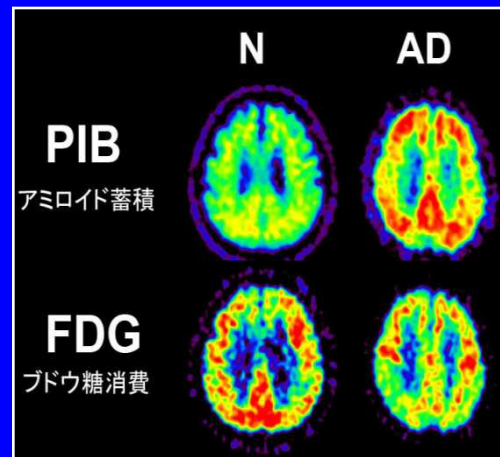
Neuroimaging Initiative



MRIによる精密な脳容積の測定

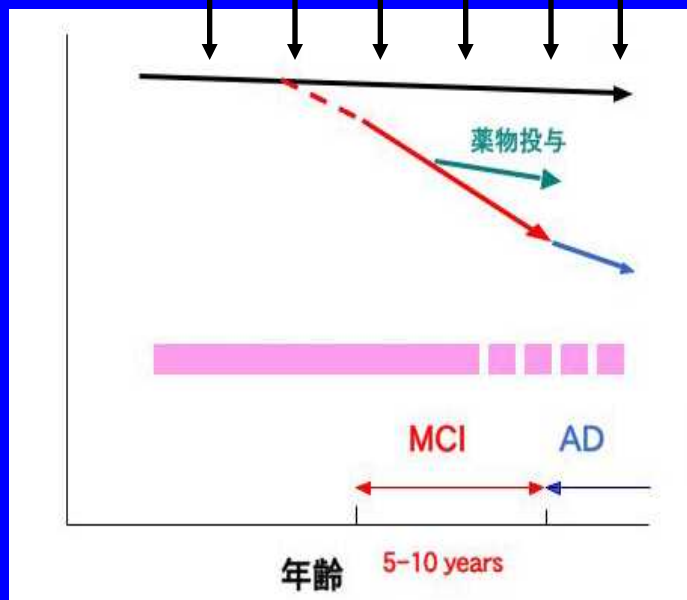


体液生化学マーカーの測定



PETによる脳代謝・アミロイド蓄積の評価
アミロイドイメージング: 非侵襲的AD病理診断法

検査(縦断的追跡)



進行度マーカー
を指標とする
薬効評価

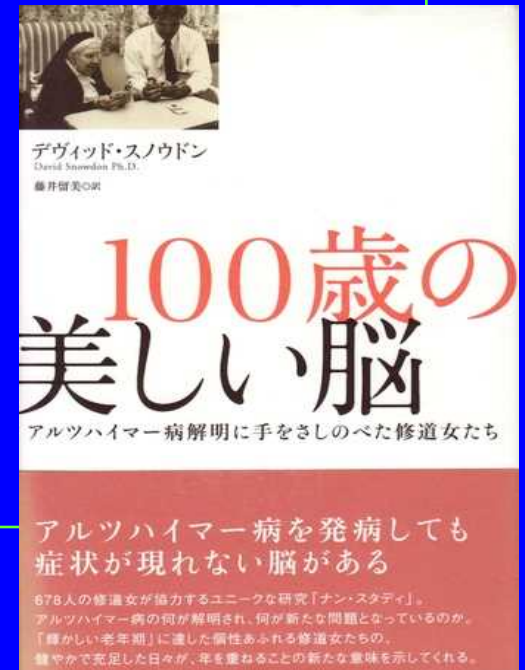
AD根本治療薬の
臨床治験の促進

病理解剖ではアルツハイマー病だが、生前には認知機能は障害がないことも！

『100歳の美しい脳』スノウドン博士2004年

ナン・スタディはアメリカ・ミネソタ州のマンカントのノートルダムの高齢のシスター(修道女)を対象に加齢による心身機能やアルツハイマー病に関する追跡調査。75歳～102歳(死亡時年齢)の修道女678人を対象。

約60人にアルツハイマー型の病変
そのうち、1/4は認知機能に問題なかった。



認知症予防10か条

- 塩分と動物性脂肪を控えたバランスのよい食事を
- 適度に運動を行い、足腰を丈夫に
- 深酒とタバコをやめて、規則正しい生活を
- 生活習慣病(高血圧、肥満など)の予防・早期発見・治療を
- 転倒を気をつけよう、頭の打撲はぼけを招く
- 興味と好奇心を持つように
- 考えをまとめて表現する習慣を
- 細やかな気配りをしたよい付き合いを
- いつも若々しく、おしゃれ心を忘れずに
- くよくよしないで明るい気分で生活を