

アルツハイマー病の治療：現状と将来

田平 武

要約 アルツハイマー病 (AD) の治療薬としてガランタミン, リバスタチグミン, メマンチンが我が国で承認され, これまで使用されてきたドネペジルに加え4剤となり, 治療の選択肢が広がった. ドネペジル, ガランタミン, リバスタチグミンはいずれもコリンエステラーゼ阻害作用により脳のアセチルコリンを高め, ADの中核症状とADLの改善効果がある. それぞれ作用の特徴がありどのような症例にどの薬剤を選択すべきかについて少しずつ経験が積み重ねられつつある. また, メマンチンはNMDA受容体拮抗作用があり, コリンエステラーゼ阻害薬のどれかと併用することもできる. しかしこれらの薬は病気の本態に効く薬ではないので, その効果は限られており, 病気は徐々に進行する. 病気の本態に効く薬の開発はアミロイドを標的として開発が進められており, アミロイド抗体の一部は本年 phase IIIの結果が発表され, 成功すれば初のdisease modifying drugとなる. しかし, AN-1792ワクチンおよび抗体療法のphase IIの治療結果およびその他の治療結果をみる限り, 認知症発症後の治療開始ではもはや遅いのではないかといわれるようになった. 即ちバイオマーカーの研究が進み, 脳のアミロイド蓄積は認知症を発症する20年も前から始まっていることが分かった. この段階をpreclinical ADと診断し, preclinical ADでの治療が始まろうとしている.

Key words : アルツハイマー病, 治療, コリンエステラーゼ阻害薬, NMDA受容体拮抗薬, 免疫療法

(日老医誌 2012; 49: 402-418)

はじめに

アルツハイマー病 (AD) の治療薬として我が国では2011年にガランタミン, リバスタチグミン, メマンチンが承認され, これまで使われてきたドネペジルと合わせると合計4剤となった. ここではまずこれら4剤を簡単に紹介し, 今後どのような使い方がなされるかについて考える資料を提供するとともに使用上の注意点を述べる. 次に, BPSDに対する治療について漢方薬やサプリメントについて解説する. これらは対症療法であり, 根本的予防・治療法の開発状況とくに免疫療法について解説し, preclinical ADでの治療の必要性について言及する.

アルツハイマー病治療の現状

1. アルツハイマー病の中核症状に対する治療薬 (表1)

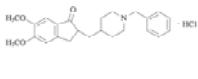
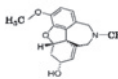
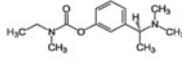

ADの中核症状に対してコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) がグレードAで推奨される¹⁾. 従来から用いら

れてきた塩酸ドネペジル (アリセプト[®]) に加え, ガランタミン (レミニール[®]), リバスタチグミン (イクセロン[®] パッチ, リバスタッチ[®]パッチ) が使用可能になった. またN-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体拮抗薬として塩酸メマンチン (メマリー[®]) も使用可能になった. 平成24年4月からはレミニール[®], メマリー[®]の長期処方が可能になった.

1) 塩酸ドネペジル (アリセプト[®])

アリセプト[®] (エーザイ) はピペリジン骨格を有するアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬で, 非競合性, 可逆性にAChEを阻害し, 解離は急速である. 血中半減期は70時間と長く1日1回の投与でよい. 軽度~重度のADに適応があり, 欧米ではすでに15年以上, 我が国でも12年以上にわたり使用され, 安全性が確立された薬である. 剤形も錠, D錠, 細粒, ゼリーと豊富で, 3mgから開始し2週間の試験投与後副作用がない場合維持量の5mgにする. さらに重度ADには10mgの投与が可能であり, ADLの改善作用が示されている²⁾. アリセプトの投与開始は早い方がよいと言われ³⁾, 長期投与で進行がやや緩徐になることが示されている⁴⁾. 投与を中止すると6週間にはプラセボのレベルに悪化する⁵⁾, disease modifying drugではないと思われるが, 海馬体積の維持効果⁶⁾やAβ毒性に対する神経保護

表 1 アルツハイマー病の中核症状に対する治療薬

化合物名 (商品名)	ドネペジル (アリセプト®)	ガラントミン (レミニール®)	リバスタグミン (イクセロン®パッチ リバスタッチ®パッチ)	メマンチン (メマリー®)
化学構造				
基本構造	Piperidine	Phenanthrene alkaloid	Carbamate	Adamantan
標的、作用	AChE、阻害	AChE、阻害	AChE・BuChE阻害	NMDA受容体、阻害
抑制形式、 解離	非競合性、可逆性、 急速	競合性、可逆性、 急速	競合性、偽可逆性、 非常に遅い	非競合性、可逆性 急速
代謝	CYP2D6, 3A4	CYP2D6, 3A4	主にエステラーゼ、CYP による代謝少ない	CYPによる代謝少ない
半減期	～70 時間	～7 時間	～3 時間 (パッチ)	～72 時間
適応	軽度～重度 AD	軽度～中度 AD	軽度～中度 AD	中度～重度 AD
用法、容量	(2週) 3mg → 5mg → 10mg (常用) (重度)	(4週) (4週) 8 mg → 16mg → 24mg (常用) (不足)	(4週) (4週) 4.5mg → 9mg → 13.5mg (4週) → 18mg (常用)	(1週) (1週) 5mg → 10mg → 15mg (1週) → 20mg
剤形	錠、D錠、細粒、ゼリー	錠、OD錠、内用液	パッチ	錠

AChE, acetylcholine esterase ; BuChE, butyrylcholine esterase ; NMDA, N-methyl-D-aspartic acid ; CYP, cytochrome P450

作用⁷⁾、グルタミン酸毒性に対する緩和作用があり⁸⁾若干の disease modifying 効果も期待されている。

2) ガラントミン (レミニール®)

レミニール® (武田薬品工業, ヤンセンファーマ) はフェナントレンアルカロイドを骨格とする AChE 阻害薬で、軽度～中度の AD に適応がある。水仙の一種待雪草から抽出されたが、現在では完全化学合成されている。競合性、可逆性に AChE を阻害し、解離は急速である。血中半減期は 7 時間と短く、1 日 2 回の投与が必要である。錠剤、OD 錠 (口内崩壊)、内用液があり、8 mg (1 日 4 mg × 2 錠) から開始し 4 週後に維持量の 16 mg (1 日 8 mg × 2 錠) とする。さらに 4 週以上経過をみて不足と考えられる場合は 24 mg (1 日 12 mg × 2 錠) とすることができる。投与開始はやはり早い方がよいとされ⁹⁾、長期投与例 (～7 年) の解析でプラセボから推定される認知機能の低下より進行の抑制が確認され、進行速度が緩徐になる傾向が示されている¹⁰⁾¹¹⁾。

3) リバスタグミン (イクセロン®パッチ, リバスタッチ®パッチ)

イクセロン®パッチ (ノバルティス)、リバスタッチ®パッチ (小野薬品工業) はカルバメートを骨格とする化合物で、AChE と butyrylcholine esterase (BuChE) の両方を競合性、偽可逆性に阻害し、解離は非常に遅い。BuChE は主として末梢のコリン作動性神経終末に存在するが、中枢神経系とくにグリア細胞に多く存在し、高齢者とくに AD 患者では病気の進行とともに BuChE が

増加する¹²⁾。従って BuChE と AChE の両方を抑えるリバスタグミンは AChE のみを抑える薬より強い効果が得られる。経口投与すると血中濃度が急速に高くなり副作用が強かったが、パッチ剤にすることで血中濃度が緩やかに上昇し副作用が少なくなり、認知機能を有意に改善した¹³⁾。半減期は比較的短くパッチを剥がすと速やかに消失する。軽度～中度の AD に適応があり、4.5 mg を 1 日 1 回貼付し、4 週ごとに 9 mg, 13.5 mg, 18 mg と増量し、18 mg で維持する。

4) 塩酸メマンチン (メマリー®)

メマリー® (第一三共) はアダマンタン骨格を有しパーキンソン病治療薬のアマンタジンにメチル基が 2 個付いた形をしている。NMDA 受容体に対し非競合性、可逆性に拮抗作用を示し、中度～重度の AD の認知機能改善効果が確認されている¹⁴⁾。NMDA 受容体は記憶の形成に重要であるが、その拮抗薬であるメマンチンが記憶を障害することはない。むしろ過剰のグルタミン酸によるノイズを減らしグルタミン酸受容体機能はむしろ改善すると説明されている。また過剰なグルタミン酸は神経細胞死を引き起こすが、メマリーはこれを抑えるので神経保護作用があると言われる。半減期は 72 時間と長いので 1 日 1 回の投与でよく、5 mg から開始し、1 週ごとに 5 mg ずつ増量し、20 mg で維持する。コリンエステラーゼ阻害薬どうしの併用はできないが、コリンエステラーゼ阻害薬のどれかとメマンチンの併用は我が国では可能となっている。メマリーは AD の BPSD に対す

表2 コリンエステラーゼ阻害薬3剤の長所、短所

	アリセプト	レミニール	イクセロン
長所	世界 No. 1 のシェア、我が国でも 12 年以上にわたり処方されており、安心感がある 副作用が比較的少ない 不安、抑鬱、アパシーに有効 重度患者にも適応 剤形が豊富、嚥下障害患者に OD 錠、ゼリー 半減期が長いので 1 日 1 回投与でよい 維持量到達まで 2 週	進行抑制期間がドネペジルに比しやや長い ニコチン作用があり、不安、焦燥、脱抑制、異常運動亢進に有効 混合性認知症に有効 半減期が短いので副作用発現時の対応が容易 AChE の誘導が起こらず、休業時の症状悪化がない AchR の downregulation なし	パッチ薬という強み 多剤服用者は内服薬の追加をいやがる、食物の影響を受けず嚥下困難、拒薬のある患者により、コンプライアンスがよい 解離が遅く、BuChE も抑制するので強い効果 CYP の影響を受けないので他剤併用が安心
短所	攻撃性、不眠が現れる事あり CYP の影響を受けるので他剤併用のとき要注意 ピペリジン系薬過敏症に禁忌 半減期が長いので、mAChR の downregulation がおこり薬剤耐性、また AChE の誘導が起こり休業時に症状悪化の可能性	CYP の影響を受けるので他剤併用のとき要注意 1 日 2 回投与が必要で介護負担が増強 維持量到達まで 4 ~ 8 週	皮膚症状 (かぶれ、発赤、痒み、色素沈着) 維持量到達まで 12 週

る有効性も示され¹⁵⁾、項目別では興奮、易刺激性、攻撃性、行動障害に対して有効性があつた。

副作用としては治験では浮動性めまい、便秘、頭痛、体重減少が比較的多く見られたが、発売後調査で眠気が少なからずみられることが分かり、自動車運転・危険作業をする者への投与は控えるよう指示が出された。

2. アルツハイマー病の中核症状に対する治療薬の選択と今後

1) コリンエステラーゼ阻害薬の比較

上述の如く我が国でも AD の中核症状に対する治療薬が 4 剤となり、1 年余の使用経験の積み重ねによりそれぞれの特徴が少しずつ見えてきた。カナダでは ChEI のどれかをまず選択し、効果が不十分あるいは認容性が悪い場合には他の ChEI に変更し、効果が消失あるいは認容性が悪い場合にメマンチンを併用ないし単独使用するとの指針が出されており¹⁶⁾、我が国でも同様の指針が示されている¹⁾。そこでまず軽症～中等症の AD の治療に当たっては ChEI を選択することになるが、3 つあるうちのどれを選択するかはまだ明確な基準がない。メタ解析結果は認知機能改善効果および ADL の改善効果に三者間に有意な違いはなく、効果の面から選択の優位性を決定できるものはない¹⁷⁾。従ってそれぞれの長所、短所をみながら個々の症例に合わせて選択することになる。表 2 にそれぞれの特徴をまとめて示す。

a) ドネペジル (アリセプト®)

ドネペジルは世界で No. 1 のシェアを誇り、我が国でも 12 年以上にわたり処方されており、副作用が比較的少なく安心感がある。重度患者にも適応があり、剤形も

豊富で、嚥下障害患者に D 錠、ゼリー剤が使用される。D 錠は disintegration の頭文字をとったもので口腔内崩壊錠を意味し、口腔内で溶解するが口腔粘膜からの吸収はなく、唾液とともに飲み込まれて吸収される。OD (oral disintegrant) 錠はジェネリック品につけられているが、D 錠と変わらない。アリセプトは半減期が長いので 1 日 1 回の投与でよく、介護者にとって負担は軽減され、飲み忘れがあってもすぐには影響を受けない。軽症～中等症の AD の BPSD を改善し、興奮、不安、無感情、妄想、うつ、脱抑制、幻覚、易刺激性、異常行動などに有意な改善が見られている¹⁸⁾。また、重度 AD に対してもアパシー、不安、抑うつなど陰性 BPSD に対し有効性が示されている¹⁹⁾。

一方短所としては攻撃性や不眠が起こる例がある。どのような症例で攻撃性や不眠が起こるかを予見するのは難しいが、ピック病様前頭葉性脱抑制症状のある症例では起こりやすいのではないと思われる。薬物代謝はチトクローム P450 の主として CYP 2D6, 3A4 によるので、併用薬に注意が必要である。高齢者では多剤投与のことが多く、CYP 2D6, 3A4 で代謝を受ける薬物あるいはこれらに対し影響を与える薬物との併用に注意しなければならない。CYP3A4 を阻害する薬イトラコナゾール (イトリゾール®=抗真菌薬)、エリスロマイシン (エリスロシン®) などにより作用が増強する。CYP2D6 を阻害する薬アミトリプチリン (トリプタノール®)、フルボキサミン (ルボックス®)、パロキセチン (パキシル®)、キニジン硫酸塩 (キニジン®) などにより作用が増強する。CYP3A4 を誘導する薬はアリセプトの作用を減弱

させる。これらはカルバマゼピン（テグレトール[®]）、デキサメタゾン（デカドロン[®]）、フェニトイン（アレビアチン[®]、ヒダントール[®]）、フェノバルビタール（フェノバル[®]）、リファンピシン（リファジン[®]、リマクタン[®]）などである。またアリセプトはピペリジン骨格を有し、ピペリジン系薬物に過敏症のある患者には禁忌となっている。ピペリジン誘導体にはカルピプラミン（デフェクトン）、ハロペリドール（セレネースなど）、ピモジド（オーラップ）、プロムペリドール（インプロメンなど）、リスベリドン（リスパダールなど）、ジピリダモール（ペルサンチンなど）、ベニジピン（コニールなど）、ピルメノール（ピメノール）、フレカイニド（タンボコール）、アルガトロバン（ノバスタンなど）、イフェンプロジル（セロクラールなど）、トロキシピド（アプレースなど）、ロキサチジン（アルタットなど）、ドロペリドール（タラモナール）、フェンタニル、プピバカイン（マーカインなど）、メピバカイン（カルボカインなど）、イリノテカン（カンプトなど）、エバスタチン（エバステルなど）、エペリゾン（ミオナールなど）、ケトチフェン（ザジテンなど）、シプロヘプタジン（ペリアクチンなど）、ドンベリドン（ナウゼリンなど）、ナジフロキサシン（アクアチムなど）、フラボキサート（ブラダロンなど）、ベンプロペリン（フラベリック）、メベンゾラート（トランコロンなど）、レボカバスタチン（リボスチンなど）、ロペラミド（ロベミンなど）など多くの薬物がある。さらに半減期が長く非競合性にAChEを阻害するのでAChEの誘導が起これ、薬剤耐性および休薬時に症状悪化の可能性がある。実際髄液のAChE活性および蛋白量はアリセプト投与で非常に高くなっており、ガランタミンの投与でも少し高くなっているが、リバスチグミンでは低下している²⁰⁾。従ってアリセプトでは投与中止時に悪化する可能性があり、他のChEIに変更しない場合は2週間位かけて段階的中止するほうがよいと思われる。また半減期が長いので重篤な副作用発現時には投薬を中止するだけでなく、アトロピンの投与を必要とすることがあり、その場合にはアトロピン0.5~1 mgを静脈注射し、必要に応じて追加する。

b) ガランタミン（レミニール[®]）

ガランタミンはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用によりアセチルコリンを高め、またそれ自体がニコチン受容体のallosteric siteに結合しニコチン作用を発揮する。後者の作用をallosteric potentiating ligand (APL)作用という。ガランタミンは進行抑制期間がドネベジルに比しやや長い²¹⁾。シナプス前のニコチン受容体刺激によりセロトニンやノルエピネフリンなどの伝達物質の分

泌増加がおこり、不安や攻撃性、脱抑制、異常運動行動といったBPSDにも有効である²²⁾。血管障害を有するADに対しても有効性が証明されており²³⁾²⁴⁾、米国・カナダでは混合型認知症に対し第一選択とされている²⁵⁾²⁶⁾。ただし脳血管障害を有するADとは1年以内の画像で1) 2個以上のlarge vesselによる病変、又は2) 1個以上の戦略的部位の病変、又は3) 2個以上の基底核、白質ラクナ、又は4) 25%以上の白質虚血変化があり、5) その病変に基づく局所神経徴候の記載があると規定されており、脳血管性病変を少しでももつものと拡大解釈しないよう注意が必要である。ガランタミンは半減期が短いので副作用発現時の対応が容易で、AChEの誘導が起これら休薬時の症状悪化がない。また、AChのagonistはnAChRのupregulationをおこす。実際動物実験ではニコチンやAChEIでnAChRのupregulationが起これる。ヒトではリバスチグミンによりnAChRのupregulationが起これたが、ガランタミンの場合AChEI作用は弱くnAChRに対するAPL作用でカバーする分nAChRのupregulationはおこらなかった²⁷⁾。ただしこの場合 $\alpha 4\beta 2$ についてしらべたもので、 $\alpha 7$ nAChRに関してはよく分かっていない。限られた情報ではあるが、ガランタミンは依存性や慣れの現象がおこりにくいと思われる。

一方短所としては1日2回投与が必要であり、介護負担が増強する。CYPの影響を受けるので、ドネベジルと同様CYP 2D6, 3A4で代謝を受ける薬物あるいはこれらに対し影響を与える薬物との併用に注意しなければならない（ドネベジルの項を参照）。

c) リバスチグミン

リバスチグミンパッチはパッチ薬という強みがある。高齢者はすでに多剤を服用していることが多く、さらに内服薬が追加されることをいやがる場合が少なからずある。パッチ薬は皮膚から徐々に吸収され血中濃度が徐々に上昇するので、薬物の血中濃度が急上昇することによる副作用が少ない。また食物の影響を受けず、嚥下困難や拒薬のある患者に適し、飲み忘れが少なくなりコンプライアンスがよい。貼り替え忘れをしてもパッチ薬に含まれる薬物の薬50%が24時間で吸収されるといわれるので、2~3日は効果が続くと思われ安心感がある。BuChEも抑制するので強い効果が得られる(dual action)。CYPの影響を受けず他剤併用が安心である。しかし他のコリンエステラーゼ阻害薬と同様、コリン作動薬あるいは抗コリン薬との併用には注意しなければならない。作用は偽可逆性で解離は遅く髄液のAChEは著しく低下しているが²⁰⁾、パッチ剤の半減期は短いので休薬の影響は少ないと思われる。患者の年齢と効果に関する研究

では75歳以下のADではリバスチグミンのほうがドネベジルより有意によかったとの報告があり、75歳以上のADでは差がなかったが²⁸⁾、その理由は明らかでない。また長期投与の結果認知機能や行動に両者に差はなかったが、リバスチグミンの方がdaily living and global functioningが有意によかった²⁹⁾。脳のBuChE特異的阻害薬cymserine analogsによりアミロイドの減少効果が示されており³⁰⁾、リバスチグミンにも同様の効果が期待され、ある程度のdisease modifying効果も期待される。

一方短所としてはかぶれ、発赤、痒み、色素沈着などの皮膚症状を表わす患者が少なくないことである。筆者の経験では約4分の1の患者が皮膚症状のため他のコリンエステラーゼ阻害薬に変更せざるを得なかった。中には大変優れた効果が得られた症例もあり、接着剤の改良が望まれる。また、リバスチグミン投与によりAD患者脳のnAchRの増加がPETにより示されており³¹⁾、依存性の問題があるかもしれない。

2) いくつかの疑問

ChEIはいずれも軽症ADから適応があるがmild cognitive impairment (MCI)のときから投与するとよりよいかどうかについては明確な答えがない。MCI患者にドネベジルを投与してもADへの進行を遅らせることはなかったとの報告があるが^{32)~34)}、うつ症状を伴うMCIではADへの進行が遅れたという報告がある³⁵⁾。一方でChEIを使用した方がADへの移行率は何も使用しない群よりも高かったとのADNI研究がある³⁶⁾。この研究ではメマンチン使用群がADへの移行率が最も高かった。また軽度ADの認知機能低下の程度も同様であった。メマンチンは中等度以上のADに適応があり、適応基準を守ることが強調されている。

ChEIとメマンチンを併用すべきか否かについても意見が分かれる。ChEIにメマンチンを併用する方がよい³⁷⁾との論文がある一方で、何も使用しなかった群に比べChEI単独あるいはChEIにメマンチンを併用した群の認知機能やADLの低下が早いとのデータもある³⁸⁾。またChEIを使用した患者の方が使用しなかった患者より認知機能の低下、脳の萎縮の進行が有意に強かったとする論文では、メマンチン併用の有無は関係なかった³⁹⁾。最近ドネベジルにメマンチンを上乗せする意味はないとの論文も見られる⁴⁰⁾。これはドネベジル単独、メマンチン単独、ドネベジルとメマンチンの併用とドネベジルあるいはメマンチンからプラセボに変更した群を比較したもので、それぞれ単独ではプラセボより有意な効果が見られたが、併用には有意な効果が見られなかったというものである。ただし、この研究では試験の脱落者が多く、

有意差はないとしても併用群の成績が一番いい傾向にあり、十分な症例数があれば有意差がついたかもしれない。以上、いくつかの疑問を示す論文を上げたが、これらの点についてはさらなる検討が必要である。

3) ChEIの切り替え

ChEIの切り替えに関しては色々研究があるが、いずれもデザインがまちまちで二重盲検によるものではなく、一定の結論を導くのは難しい。Massoundらはレビューを行い、1) 認容性の問題で切り替えるときは最初のChEIによる副作用が完全に消えてから次のChEIを試みる、2) 効果不十分の場合は休薬期間をおかず次のChEIの増量も急速に行ってよい、3) 最初のChEIを数年使用し効果が薄れた場合別のChEIへの切り替えは推奨できないと述べている⁴¹⁾。ドネベジルからガランタミンに切り替えるとき4日と7日の休薬期間を置いたときの二重盲検比較結果がある⁴²⁾。それによると7日のほうが副作用が多く、4日で十分であると思われる。

4) コリンエステラーゼ阻害薬の副作用

ドネベジルの副作用としては下痢、食欲不振、不眠、クランプ、疲労などが比較的多い。リバスチグミンは皮膚症状に加え悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、体重減少、消化不良などの消化器症状が主で、この他衰弱、めまい、疲労などがある。ガランタミンも悪心、嘔吐、食欲不振、消化不良、下痢、体重減少などの消化器症状が主で、この他疲労、めまいなどである。

5) コリンエステラーゼ阻害薬の稀な重篤副作用

コリンエステラーゼ阻害薬により稀に重篤な副作用が現れることがあるので注意が必要である。これらは失神、徐脈、心ブロック、QT延長、重篤不整脈、心筋梗塞、心不全、高血圧、低血圧などの循環器系の副作用、消化性潰瘍、肝障害、肺炎、気管支喘息、脳性発作、脳出血、脳血管障害、錐体外路障害、悪性症候群、横紋筋融解症、急性腎不全、原因不明の突然死(0.1%未満)などである。その多くは末梢自律神経系のムスカリン作用の増強によるものと考えられ、不整脈のある患者や迷走神経過緊張の患者に投与するときは注意が必要である。とくにジゴキシン、βブロッカー(プロプラノロール、アテノロール、カルベジロール等)、コリン作動薬(アセチルコリン、ベタネコール、アクラトニウム等)、コリンエステラーゼ阻害薬(ネオスチグミン等)を使用していると伝導抑制作用か相加的に増強され、著しい心拍数の低下が起こる可能性がある。これらの心臓血管系の副作用を予見するために心電図をとることに意義は見出されていない⁴³⁾。パーキンソン徴候を有する患者ではドパミンとアセチルコリンのバランスが悪くなり、錐体外路徴候

表3 ドネペジルジェネリック品

薬品名, 剤形	会社
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「アメル」, 錠 5 mg 「アメル」, OD 錠 3 mg 「アメル」, OD 錠 5 mg 「アメル」, 細粒 0.5% 「アメル」	共和薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「サワイ」, 錠 5 mg 「サワイ」, OD 錠 3 mg 「サワイ」, OD 錠 5 mg 「サワイ」, 細粒 0.5% 「サワイ」	沢井製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「日医工」, 錠 5 mg 「日医工」, OD 錠 3 mg 「日医工」, OD 錠 5 mg 「日医工」, 細粒 0.5% 「日医工」	日医工ファーマ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg, 錠 5 mg 「QQ」, OD フィルム 3 mg 「EE」, OD フィルム 5 mg 「EE」	救急薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「AA」, 錠 5 mg 「AA」, OD 錠 3 mg 「AA」, OD 錠 5 mg 「AA」	あすか製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「DK」, 錠 5 mg 「DK」, OD 錠 3 mg 「DK」, OD 錠 5 mg 「DK」	大興製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「DSP」, 錠 5 mg 「DSP」, OD 錠 3 mg 「DSP」, OD 錠 5 mg 「DSP」	大日本住友製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「FFP」, 錠 5 mg 「FFP」, OD 錠 3 mg 「FFP」, OD 錠 5 mg 「FFP」	富士フィルムファーマ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「JG」, 錠 5 mg 「JG」, OD 錠 3 mg 「JG」, 5 mg 「JG」	日本ジェネリック (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「NP」, 錠 5 mg 「NP」, OD 錠 3 mg 「NP」, OD 錠 5 mg 「NP」	ニプロファーマ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「NPI」, 錠 5 mg 「NPI」, OD 錠 3 mg 「NPI」, OD 錠 5 mg 「NPI」	日本薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「TCK」, 錠 5 mg 「TCK」, OD 錠 3 mg 「TCK」, OD 錠 5 mg 「TCK」	辰巳化学 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「YD」, 錠 5 mg 「YD」, OD 錠 3 mg 「YD」, OD 錠 5 mg 「YD」	(株) 陽進堂
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「ケミファ」, 錠 5 mg 「ケミファ」, OD 錠 3 mg 「ケミファ」, OD 錠 5 mg 「ケミファ」	日本ケミファ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「タイヨー」, 錠 5 mg 「タイヨー」, OD 錠 3 mg 「タイヨー」, OD 錠 5 mg 「タイヨー」	大洋薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「タカタ」, 錠 5 mg 「タカタ」, OD 錠 3 mg 「タカタ」, OD 錠 5 mg 「タカタ」	高田製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「タナベ」, 錠 5 mg 「タナベ」, OD 錠 3 mg 「タナベ」, OD 錠 5 mg 「タナベ」	田辺三菱製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「トーワ」, 錠 5 mg 「トーワ」, OD 錠 3 mg 「トーワ」, OD 錠 5 mg 「トーワ」	東和薬品 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「マイラン」, 錠 5 mg 「マイラン」, OD 錠 3 mg 「マイラン」, OD 錠 5 mg 「マイラン」	マイラン製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「杏林」, 錠 5 mg 「杏林」, OD 錠 3 mg 「杏林」, OD 錠 5 mg 「杏林」	キョーリンリメディオ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「科研」, 錠 5 mg 「科研」, OD 錠 3 mg 「科研」, OD 錠 5 mg 「科研」	シオノケミカル (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「興和テバ」, 錠 5 mg 「興和テバ」, OD 錠 3 mg 「興和テバ」, OD 錠 5 mg 「興和テバ」	大正薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「日新」, 錠 5 mg 「日新」, OD 錠 3 mg 「日新」, OD 錠 5 mg 「日新」	日新製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「明治」, 錠 5 mg 「明治」, OD 錠 3 mg 「明治」, OD 錠 5 mg 「明治」	Meiji Seika ファルマ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「BMD」, 錠 5 mg 「BMD」	(株) ピオメディクス
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「DSEP」, 錠 5 mg 「DSEP」	第一三共エスファ (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「TSU」, 錠 5 mg 「TSU」	鶴原製薬 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「オーハラ」, 錠 5 mg 「オーハラ」	大原薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩錠 3 mg 「サンド」, 錠 5 mg 「サンド」	サンド (株)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3 mg 「モチダ」, OD 錠 5 mg 「モチダ」	タイト (株)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3 mg 「ZE」, OD 錠 5 mg 「ZE」	全星薬品工業 (株)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3 mg 「KO」, OD 錠 5 mg 「KO」	寿製薬 (株)

それぞれ2つめ以降の剤形についてはドネペジル塩酸塩が省略してある。

が悪化する可能性がある。麻酔時に使用するスキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強し、筋弛緩作用が増強される可能性がある。横紋筋融解が稀に報告されているが、ChEIにより悪性症候群が稀に起こることがあり、それに関連したものとと思われるがそのメカニズムはよく分かっていない。

6) コリンエステラーゼ阻害薬使用上の一般的注意

コリンエステラーゼ阻害薬の作用はアセチルコリン (オピソート[®])、ベタネコール (ベサコリン[®]) などのコリン作動薬で作用が増強される。また、アンベノニウム (マイテラーゼ[®])、ピリドスチグミン (メスチノン[®])、

ジスチグミン (ウブレチド[®]) などのコリンエステラーゼ阻害薬で作用が増強される。当然アリセプト、レミニール、イクセロンなどの二重投与も同様である。さらに、アトロピン、ブチルスコポラミン、トリヘキシフェニジル (アーテン[®])、ピペリデン (アキネトン[®])、プロフェナミン (パーキン[®])、ピロヘプチン (トリモール[®])、メチキセン (コリンホール[®])、マザチコール (ペントナ[®]) などの抗コリン薬で作用が減弱する。

7) アリセプトのジェネリック薬

アリセプトの特許切れに伴いジェネリック品が2011年12月より32社から発売されているが、10 mgの製品

はない(表3)。どの製品がよいのか全く分からない状況だが、徐々に使用経験が積まれることにより少しずつ分かっていくものと思われる。なお薬価は3分の2に抑えられているが、平成24年4月に薬価改訂があり、ジェネリック品を扱うことで薬価の加算が得られる薬局で購入する場合薬価の逆転がおり、ジェネリック品が高いという逆転現象も見られる。

以上、コリンエステラーゼ阻害薬3剤の長所、短所の概略を述べた。今後さらに経験が積み重ねられ、どのような症例にはどの薬を選択するといった指針が作成されることを期待する。

3. アルツハイマー病の周辺症状(BPSD)に対する治療

ADの周辺症状はbehavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)とよばれ、攻撃性、不眠、徘徊、抑うつ、アパシー、不安、焦燥、幻覚、妄想などがある。これらが急に現れた場合は感染、褥瘡、脱水、家庭環境の変化などBPSDを現わす背景があり、背景の調整をまず行う。それでも改善がみられずADによるものとみなされるときは薬物療法がおこなわれる。

抑肝散[®](ツムラ)は蒼朮または白朮、茯苓、川芎、釣藤鈎、当帰、柴胡、甘草を含む漢方薬であり、神経症、不眠症、小児の夜泣き、痲症に適応をもつ。ADのBPSDに対する有効性が見られ⁴⁴⁾⁴⁵⁾、大規模な治験が行われている。甘草を含み副作用としての偽アルドステロン症(浮腫、高血圧、高Na血症、低K血症)の副作用に気をつける必要がある。釣藤鈎に含まれるgeissoschizinemethyletherが有効成分の候補に挙げられており⁴⁶⁾、将来は単一化合物になる可能性がある。抑肝散は高齢者の睡眠障害、レム睡眠に伴う行動障害(RBD)⁴⁷⁾、むずむず足症候群⁴⁸⁾にも有効との報告がある。動物実験で抑肝散は前頭前野のセロトニン、ドパミン、ノルエピネフリンを調整する作用が見られており⁴⁹⁾伝達物質の調整によるものと考えられる。

フェルガード(グロービア社)はフェルラ酸と西洋当帰を含むサプリメントであるが、Aβの凝集抑制作用、抗酸化作用、抗炎症作用、AChEI作用が認められており、Lewy小体型認知症および前頭側頭葉変性症のBPSDを有意に改善することがオープンラベル試験で示された⁵⁰⁾。Huperizine A (Green-Source Nutraceutical社)はChines Club Moss (Huperizia Serratum Thunb トウゲシバ)とよばれる苔から抽出したアルカロイドで、AchE阻害活性がありサプリメントとして開発され、我が国でもレキオ社が開発している。認知症に対し有効性がうかがわれる報告⁵¹⁾と確認できないとする報告があ

り⁵²⁾、さらなる検討が必要である。Curcuminはウコンから得られる粉末ターメリックの黄色い色素成分で抗酸化作用、抗炎症作用、Aβ凝集抑制作用があり、ADモデル動物における有効性が示されているが⁵³⁾、AD患者での有効性はまだ確認されていない⁵⁴⁾。

この他、非定型抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害薬、抗不安薬、睡眠導入薬などがもちいられるがここでは割愛する。

アルツハイマー病治療の将来展望

コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬に若干のdisease modifying effectがうかがわれるとしても、病気の進行を食い止めるほどではない。そこでアルツハイマー病の発病機序の解析をもとに、根本的予防・治療薬の開発が行われている(図1)。ここでは免疫療法の開発状況を中心に解説するが、紙面の都合で詳細な解説は省略したので、筆者の他の総説を参照されたい⁵⁵⁾⁵⁶⁾。

1. セクレターゼ作用薬

1) αセクレターゼ促進薬

ムスカリン(M1)アゴニストで経口投与可能なNGX-267 (AF267B, Torrey Pines Therapeutics社)、5-HT4受容体アゴニストPrucalopride、GABA A受容体部分アゴニストETH-0202 (Etazolate, ExonHit Therapeutics社)はprotein kinase Cの活性化を介しαセクレターゼ活性化作用があり、治験が行われている。Huperzine Aにはαセクレターゼ活性化作用もある。Bryostatineは*Bugula neritina*から分離された抗がん作用のあるmacrolide lactoneであり、少量でαセクレターゼの活性化作用がある。

2) βセクレターゼ阻害薬

βセクレターゼの遷移状態模倣型阻害薬としてOM99-2、KMI-429などがあるが、オリゴペプチドであり血液脳関門の透過性の問題、BASEが働く部位(エンドソーム)への移行の問題がある。小分子化合物としてLY2434074 (Eli Lilly社)はin vitroでAβの産生を抑えたが、in vivoではほとんど抑えなかった。

3) γセクレターゼ阻害薬

γセクレターゼの遷移模倣型ペプチド性阻害薬LY450139 (Semagacestat, Eli Lilly社)は臨床第III相試験に入っていたが、実薬群の認知機能がむしろ悪化し、副作用として皮膚がんが多発したため開発が中止された。γセクレターゼはNotch1その他の基質の切断も阻害するために副作用の心配がある。BMS-708163 (Bristol-

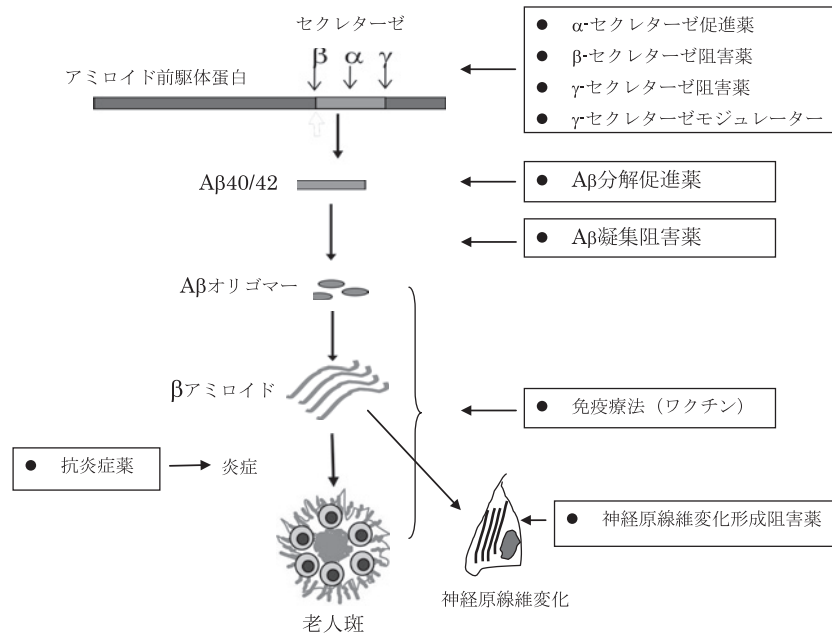


図1 アミロイドカスケードと治療薬開発

Myers Squibb 社) は Notch 切断阻害より APP 切断阻害活性が 190 倍強く Notch への影響が少ないと期待され、臨床試験が行われている。小分子化合物としては、Elan-318463 (Elan 社), Begacestat (GSI-953, Wyeth 社), TO-901317 (Roche 社) などが開発され治験に入っている。

4) γ -セクレターゼモジュレーター

A β 42 特異的阻害活性を有し、A β 40 の生成や Notch-1 の切断に影響を及ぼさないものとして、非ステロイド性消炎剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) の一部 sulindac や ibuprofen などが明らかになり、この情報をもとに NSAIDs の中から γ -セクレターゼモジュレーターが開発されている。しかし Flurbiprofen は臨床第 III 相試験で有効性なしとの判定となった。本剤を含め治験で有効性が確認できなかったいくつかの薬は preclinical AD (後述) では有効性が得られるかもしれない。エーザイは独自に開発した E2012 の臨床第 I 相試験に入った。

2. A β 分解促進薬

A β は神経活動に伴ってシナプス終末で産生・分泌される⁵⁷⁾。分泌された A β はネプリライシンにより主としてネプリライシン (NEP) により分解され、NEP 活性を上げるものとしてソマトスタチンが知られる。現在 NEP ないしソマトスタチンを上げる小分子化合物のスクリーニングが行われている。NEP は膜結合型分解酵素なので細胞間隙の A β は apolipoprotein E (ApoE)

に結合しアストロサイトやミクログリアに取り込まれ、細胞内で処理される。皮膚の T 細胞白血病の治療薬 Bexarotene (TargretinTM) はレチノイン酸受容体 (RXR) のアゴニストであり、RXR と heterodimer を形成する peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) あるいは liver X receptor (LXR) を介して ApoE の産生を高め、A β の処理を促進する。Bexarotene は経口投与で AD モデルマウスの A β を下げ、速やかに認知機能を改善した⁵⁸⁾。Compound E の腹腔内注射はさらに A β を強く低下させた⁵⁹⁾。細胞内に取り込まれた A β はリソソーム系及びプロテアソーム系で分解される。プロテアソーム系を活性化する薬物アポモルフィンにより細胞内 A β が減少することが示されている⁵⁹⁾。

3. A β 凝集阻害薬

Tramiprosate (AlzhemedTM, Neurochem 社) は A β 重合に関与するプロテオグリカンの結合を阻害する化合物で、治験が行われたが有効性は確認されなかった。PBT 2 (Prana 社) は脂溶性キレート剤 (8-hydroxyquinoline) で重金属を除去することにより A β の凝集を阻害するので治験が行われている。その原型 PBT1 はキノホルムであり、薬害の心配がないとは言えない。最近 APP が鉄の汲みだしに関与しており、tau の減少を介して加齢による神経細胞内鉄の沈着ひいてはパーキンソン病の発症に絡む可能性が示され⁶⁰⁾。安全な鉄のキレート剤は AD やパーキンソン病の予防に応用できるかも知れない。Myoinositol の誘導体 scylloinositol は AZD-103/

ELND005 (Transition Therapeutics/Elan 社) は経口投与可能な A β 凝集阻害薬として治験が行われ, phase II では有効性が確認されなかったが phase III に入っている。

4. 免疫療法

1) AN-1792 ワクチン

AN-1792 ワクチンは凝集させた合成 A β 1-42 とアジュバント QS21 を混合したもので筋肉注射するタイプであった。軽度～中等度の AD 患者を対象にランダム化二重盲検第 I 相試験が行われ, 安全性と忍容性はクリアされたが, A β に対する IgG 抗体の上昇が見られたのは実薬注射患者の 21.6% にすぎなかった。そこで第 I 相延長試験では抗体反応を高めるために AN-1792 に 0.4% の polysorbate-80 (PS-80) が加えられた。その結果 A β 抗体陽性者は 56.9% と向上し, とくに高容量群 (225 μ g A β 1-42 + 50 μ g QS21 + 0.4% PS-80) では抗体陽性者は 86.7% に達した。この結果を受けて第 II 相試験では AN1792-PS-80 が用いられた。

ランダム化二重盲検第 II 相試験は安全性, 認容性, パイロットの有効性をエンドポイントに米国と欧米の多施設で 2001 年 9 月に開始された。しかし亜急性髄膜脳炎が実薬群の約 6% に出現したため⁶¹⁾, 2002 年 1 月に治験は中止になった。治験が早期に中止になったため認知機能の改善効果は限られたものとなったが, ワクチン接種により脳のアミロイドがヒトでも除去されることが分かった⁶²⁾。治験結果の詳細な解析では Alzheimer's disease assessment scale-cognitive part (ADAS-Cog), disability assessment for dementia (DAD), clinical dementia rating (CDR), minimental state examination (MMSE), clinical global impression of change (CGIC) に有意差はなかったが, Neuropsychological Test Battery (NTB) の記憶ドメインの一部でワクチン群がわずかではあるが有意に優れていた⁶³⁾。例数は少ないが髄液のタウは抗体反応陽性者で有意に低下した。MRI の経時的観察では抗体反応者はプラセボに比し有意に脳萎縮, 脳室拡大が強かった⁶⁴⁾。その理由は明らかでないが, 老人斑アミロイドの除去による保有水分の減少によるものと推察されている。第 II 相試験の 4.6 年後の追跡結果では, 抗体反応陽性者では A β 抗体が減少するも陽性を維持していたが, MMSE, ADAS-cog, NTB, CDR-Sum of Boxes には有意差は得られず, DAD ($p=0.015$) や Dependence Scale ($p=0.033$) でわずかな改善傾向が見られた⁶⁵⁾。

第 I 相試験スタートから 6 年後の追跡結果では, 抗体陽性者は 58.8% と高かったが, 認知機能の低下, 重度

AD (MMSE<10) になるまでの期間・頻度, 生存率にプラセボと差がなかった。また新たに剖検された 8 例中 6 例では老人斑が中等度あるいは著明に除去されていたが, 死亡する前の意識が清明なときの MMSE は全例 0 点であった⁶⁶⁾。このことから老人斑アミロイドは AD の臨床症状を直接引き起こす病態ではないことが明白になった。恐らく A β オリゴマーや細胞内 A β が重要であって, AN-1792 ワクチンでは十分除去できなかった可能性が考えられる。あるいは AD では発症すると何らかの進行性の機序が ON になり, そのため効かなかった可能性も考えられ, もっと早い段階でワクチンが投与されていたらよかったかも知れない。進行性の機序としてタウである可能性と炎症である可能性, あるいは未知のものである可能性が考えられる。さらに発症後の治療ではもはや遅いとも考えられる (後述)。

最初の剖検例は第 I 相試験とその延長試験に参加した 72 歳の女性で, 登録時の MMSE は 26 であった。4 回目の AN-1792-PS-80 ワクチン接種から 6 週後に髄膜脳炎を発症し, ステロイド治療が行われたが改善せず, 1 年後に肺塞栓で死亡した。大脳は萎縮し白質の多巣性軟化性病変がみられた。老人斑は前頭葉の一部で残存しており一部の老人斑は虫食い状であったが, 側頭葉や頭頂葉ではほとんど消失していた。その部位にはアミロイドを貪食した CD68+, HLA-DR+ のミクログリア/マクロファージが散在していた。老人斑周囲のリン酸化タウを伴う変性神経突起 (dystrophic neurite) も消失していたが, 神経細胞内の神経原線維変化は残存しており, 血管アミロイドも残存していた⁶²⁾。

本治験参加者の剖検例はその後多数報告され, これまでに第 I 相試験参加者から 10 例, 第 II 相試験参加者から 5 例報告されている。多くの症例で剖検時タウ病変は Braak の stage VI となっておりタウ病変の進行が伺えるが, ワクチン接種によりタウ病変が増強したとする証拠はない。血管アミロイドは増強し, 微小出血の増強も見られた⁶⁷⁾⁶⁸⁾。これは老人斑アミロイドが血管外腔を通過して脳外に運び出されるとき血管に沈着したと思われる。長期間生存した症例では血管アミロイドも減少傾向を示し, 血管アミロイドも時間をかけて除去されるものと考えられている。髄膜脳炎部位に浸潤する細胞は CD4+, CD45RO+ T 細胞が主体であり, CD8+ T 細胞が浸潤する例もあったが, B 細胞, NK 細胞は見られない。老人斑の除去は脳炎を伴わなかった症例でも見られており, 老人斑の除去に炎症の関与は必要ないことが示唆されている。

剖検脳の生化学的解析は 2 例の剖検例で行われてい

表4 治験中の抗体医薬

名称	会社	抗体の種類	抗原エピトープ	標的	注射法	治験レベル
AAB-001 (Bapineuzumab)	Janssen/ Wyeth (Elan)	ヒト型化マウスモノク ローナル抗体, IgG1	N-terminus Aβ1-5	Amyloid	静注 (皮下注)	Ⅲ (I)
LY2062430 (Solanezumab)	Eli Lilly	ヒト型化マウスモノク ローナル抗体, IgG1	Central part Aβ13-28	Soluble Aβ	静注	Ⅲ
Gammagard	Baxter Bioscience	ヒトポリクローナル 抗体	?	?	静注	Ⅲ
Octagam	Octapharma	ヒトポリクローナル 抗体			静注	Ⅱ
PF-4360365 (Ponezumab)	Pfizer	ヒト型化マウスモノク ローナル抗体, IgG2	C-terminus Aβ33-40	Amyloid	静注	Ⅱ
R1450 (Gantenerumab)	Roche/中外	ヒトモノクローナル 抗体, IgG1	N-terminus and central part	Conformation	静注	I
BAN2401	Eisai/ Bio-arctic	ヒト型化マウスモノク ローナル抗体	?	Protofibril	静注	I
GSK93376A	Glaxo-Smith- Kline				静注	I

る。大脳灰白質の水可溶画分における総 Aβ 量はそれぞれ 61.1 μg/g, 13.5 μg/g と非ワクチン接種者 7 例の平均 3.9 μg/g より増加していた⁶⁹⁾。これはワクチンによりアミロイドが可溶化した結果であると考えられる。Western blot の写真をみると両例とも Aβ dimer が多く見られ、他の低分子量のオリゴマーも見られている。残念ながら非ワクチン接種者との比較が行われておらず、それが対照に比し多いのか少ないのか分からないが、少なくとも Aβ オリゴマーは残存しているようだ。また炎症性サイトカインである TNF-α はワクチン接種者の脳では 34 pg/mg protein と非接種 AD 患者の 14 pg/mg protein より有意に高値であった (p<0.0001)⁷⁰⁾。

AN-1792 ワクチンにより起こった髄膜脳炎は自己免疫性と考えられる。その根拠は 1) ワクチン接種後脳炎に類似している、2) 脳に浸潤するリンパ球は CD4+T 細胞が主体である⁶²⁾、3) ヒトの末梢血中に Aβ 反応性 T 細胞が存在しその頻度は若年者より高齢者で高く、AD 患者ではさらに高い⁷¹⁾、インターフェロン γ トランスジェニックマウスと APP トランスジェニックマウスを掛け合わせたマウスを Aβ で免疫することで同様の脳炎を再現できる⁷²⁾などである。T ヘルパー細胞には大きく分けて T ヘルパー 1 (Th1) 細胞と T ヘルパー 2 (Th2) 細胞があり、前者は細胞性免疫をヘルプしそれ自体自己免疫性脳炎を惹起するエフェクター T 細胞となる。後者は液性免疫をヘルプし抗体産生を増強し、Th1 細胞を抑制する。AN-1792 ワクチンでは活性化された Th1 細胞が免疫サーベイランスの結果持続的に脳に侵入し、脳炎を起こさないまでもミクログリア・アストロサイトを活性化し持続的な炎症を惹起した可能性は否定できな

い。

2) 今後開発される免疫療法の条件

以上のことから今後開発される AD の免疫療法としては次の条項をできるだけ多く満たすものが求められる。

- Aβ fibril のみでなく Aβ oligomer や細胞内 Aβ の除去が可能

- 脳炎を起こさず脳の炎症を抑える (Th1 より Th2 を活性化する) 方法

- 脳出血、血管性浮腫などの副作用がない

- 予防投与 (Preclinical stage での投与) も可能である

- 投与方法が簡便であり、コンプライアンスがよく、免疫効率がよい

- 安価である

3) 抗体療法

製薬各社は細胞性免疫による脳炎を回避するために抗体療法の治験を実施している (表4)。ほとんどの場合静脈投与が必要で、Roche/中外社のものは完全ヒト型抗体であるがその他はマウスモノクローナル抗体をヒト型化したものである。

Bapineuzumab (Elan/Wyeth 社) は Aβ の N 末部分に抗原エピトープがあり、β アミロイドをよく認識し、Fc 受容体を介してミクログリアによる貪食を促進することによる老人斑アミロイドの除去効果がある。Solanezumab (Eli Lilly 社) は引き抜き仮説⁷³⁾を提唱した m266 抗体をヒト型化したもので、Aβ の中央部分に抗原エピトープがあり、可溶性 Aβ をよく認識し老人斑アミロイドの除去効果はない。最近引き抜きはおこらず、むしろ

抗体が脳に入り A β モノマーに結合しオリゴマーの形成を抑制するのではないかとの報告もある⁷⁴⁾。Bapineuzumab のような A β N 末抗体は血管アミロイドを認識し脳出血を強く起こすが、m266 抗体はアミロイドを認識しないので脳出血もおこらない⁷⁵⁾。Bapineuzumab の phase II 試験では3カ月に1回抗体を静脈注射し78週後に評価が行われた結果、ApoE4 患者を除去し総合的に解析すると、抗体投与患者はプラセボに比し ADAS-cog, DAD に有意差をもって有効性が見られた。副作用として血管性脳浮腫が見られ特に高容量群、ApoE4 患者で強かった⁷⁶⁾。Pittsburgh compound B (PiB) /PET による評価では、bapineuzumab 投与患者ではアミロイドの減少傾向が示され、プラセボではアミロイドが増加した⁷⁷⁾。Bapineuzumab と solanezumab は phase III にあり、今年その結果が発表される。有効性が確認され、副作用、認容性がクリアできれば初の disease modifying drug となる。しかし患者の認知機能は持続性に低下しており⁷⁶⁾、やはり発症後の投与では AD の進行を停止ないし著しく緩徐にするほどの作用は認められていないようである。

Pfizer 社の Ponezumab は A β 40 の C 末に抗原エпитープがあり、老人斑アミロイドおよび血管アミロイドの除去効果があり、動物では強く脳出血を起こしたので、Fc 部分にある糖鎖が除去されて脳出血の軽減が図られている⁷⁸⁾。Eisai 社の抗体は APP の Arctic 変異により形成される protofibril で免疫して作られた抗体と思われ、protofibril をよく認識する。Roche/中外社の Gantenerumab はヒトフェージライブラリーからとられた完全ヒト型抗体で、抗原エピトープは N 末と中央部分にあることから立体構造を認識するようである。

Baxter 社の Gammagard, Octapharma 社の Octagam はヒト免疫グロブリン製剤 (IVIG) であり、それぞれ第 III 相、第 II 相試験にある。IVIG を投与することにより AD の進行が緩徐になったとのパイロットスタディがある⁷⁹⁾⁸⁰⁾。また、IVIG の投与を受けたことのある人は AD の発症頻度が有意に低いとの報告もある⁸¹⁾。IVIG が有効であるメカニズムはまだ明らかでないが、健常者では A β に対する自然抗体が存在し⁸²⁾、自然抗体はアミロイドを分解する作用のあることが示されている⁸³⁾。

抗体療法の利点は何か問題が生じたとき投与を中止することで体内から除去でき、細胞性免疫による脳炎は起こらない利点がある。しかし、抗体は一般に繰り返し静脈注射が必要であること、中和抗体が上がる可能性があること、高価であること、予防投与には不向きであるこ

とに加え、N 末抗体では血管炎や脳出血、血管性脳浮腫がおこる可能性がある。オリゴマーに対する抗体も今後期待されるが、オリゴマーのどの分子種が真に AD の原因になっているか分からない現状では、ピンポイントで作用するモノクローナル抗体より色々な分子種に対する抗体を惹起しうる能動免疫ワクチンの方がよい。

4) 能動免疫ワクチン

a) ペプチドワクチン

A β の脳炎惹起部位が主として C 末側にあるため、A β の N 末側ペプチドを用いたワクチンが開発されている。Elan/Janssen/Pfeiser 社は A β の N 末側ペプチド 1-6 にジフテリア毒素の T 細胞認識領域を結合させ、アジュバント QS21 を混合した筋肉注射ワクチン ACC-001 の臨床第 II 相試験を行っており、これにはわが国も参加している。オーストラリアの Afflis 社は抗体が認識する構造 (affitope) を用いたワクチンを開発し、GlaxoSmithKline 社によって治験が行われている。Affitope は非自己の構造をとるため、免疫寛容の問題がクリアされ、かつ脳炎惹起性がない利点がある⁸⁴⁾。

b) その他のペプチドワクチン

その他 A β ペプチドの点鼻ワクチン⁸⁵⁾⁸⁶⁾、A β ペプチドを挿入したリポソームワクチン⁸⁷⁾、A β ペプチドの皮内接種ワクチン⁸⁸⁾、非 A β ペプチドワクチン⁸⁹⁾など多くのワクチンが開発されているが、いずれも動物実験のレベルにある。

c) DNA ワクチン

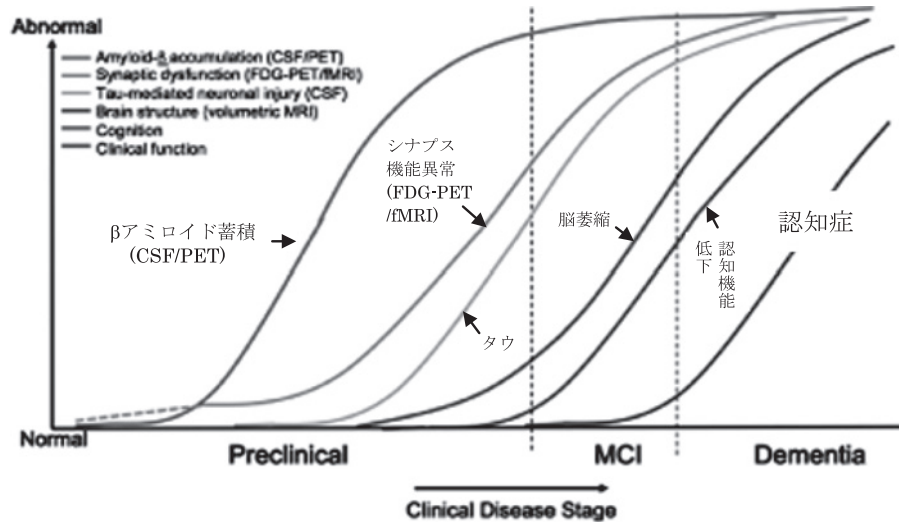
A β cDNA を皮内接種するワクチン⁹⁰⁾⁹¹⁾、筋肉内注射するワクチン⁹²⁾⁹³⁾が開発されている。DNA ワクチンは転写された蛋白に対し免疫応答が起こり抗体が産生されるものであり、皮内接種ワクチンの場合皮内の樹状細胞に抗原提示されるので、Th2 反応が優位に起こり脳炎が起こりにくいといわれる⁹⁴⁾。

d) 遺伝子組換え食品等

A β 遺伝子組換えポテト⁹⁵⁾、トマト⁹⁶⁾、ピーマン⁹⁷⁾、米⁹⁸⁾などが開発されている。食品は接種が簡便であり苦痛を伴わないが、食品で免疫効果を上げるためにはアジュバント (コレラ毒素 B など) が必要であり、アジュバントにより食品に含まれる他の蛋白質等に対する抗体も上がるのが欠点である。

e) 組換えウイルス等

筆者らはアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) に APP の分泌シグナルと A β 1-43 cDNA を組換えた経口ワクチンを開発し、AD モデルマウスでの有効性を示した⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。このワクチンは投与が簡便で苦痛がなく、Th2 に偏っている腸管免疫を使うので脳炎が起こりにくい。また高



FDG, fluorodeoxyglucose; MCI, mild cognitive impairment; PET, positron emission tomography; fMRI, functional MRI

図2 アルツハイマー病のバイオマーカー出現の経時変化と新しい病期分類の提唱
(文献 105, 106 より改変して引用)

齢者でも免疫効率がよく、効果が長期間持続し、予防投与も可能であるといった利点があるが、遺伝子治療にあたるのでハードルが高い欠点がある。我々はまたセンダイウイルスベクター (SeV) に Aβ1-43 と IL-10 遺伝子を組換えた経鼻ワクチンを開発した¹⁰¹⁾。センダイウイルスはマウス、ラットに風邪様症状を起こすがヒトには病原性がなく、RNA ウイルスであるのでウイルスが細胞質内にとどまり核に行かないので、ホストの遺伝子に導入遺伝子が組み込まれる恐れがない。また点鼻するので痛みがないこと、粘膜免疫を利用するので Th2 反応が優位におこり脳炎惹起の恐れが少ないといった利点があるが、遺伝子治療に当たる点は同じである。

その他、単純ヘルペスウイルス (HSV) アンプリコンに Aβ1-42 を組換えたワクチン¹⁰²⁾、組換えサルモネラ菌¹⁰³⁾、組換えファージ¹⁰⁴⁾などがある。組換えサルモネラ菌は非病原性のサルモネラ菌に Aβ を発現させたものを経口投与するものであるが、実験に使用されたマウスの死亡例が多く安全性に問題があるようだ。組換えファージワクチンは Aβ の N 末部分を発現させたファージを腹腔あるいは静脈内に注射するもので、ファージごと投与しても何ら問題がないという。

以上免疫療法の開発状況について述べた。恐らく抗体療法が先行し、安全性、認容性、経済性に優れた能動免疫ワクチンにとって代わるであろう。

5. Preclinical AD の治療

近年 AD のバイオマーカーの研究が進み、アミロイ

ドは AD の認知症が発現する 20 年も前から脳に蓄積することが分かった¹⁰⁵⁾。次いでシナプスの異常が FDG/PET でとらえられるようになり、タウの蓄積、さらに大脳の萎縮と進み、もの忘れなどの高次脳機能の低下が始まる。さらに病態が進行すると MCI の段階を経て AD を発症することになる (図 2)。これまでアミロイド凝集阻害薬、γ-セクレターゼ阻害薬、γ-セクレターゼモジュレーター、アミロイドワクチンなどの治験が失敗に終わったものが多い。また抗体療法のようにある程度 disease modifying 効果が見られるものの進行を止めるほどではない。これは AD を発病した段階では脳の障害が進んでおり、そこで治療をしてももはや遅いのではないかと考えられるようになった。そこで脳にアミロイドの蓄積が証明された段階から MCI の前までを preclinical AD と診断し、この段階で治療を開始すべきだといっているのである。Preclinical AD のうちアミロイドの蓄積のみの段階を stage 1、アミロイドの蓄積に脳の変性所見を伴うものを stage 2、そしてさらにごくわずかな認知機能の低下が始まった段階を stage 3 とし、stage 3 での治験を優先して行うことが検討されている¹⁰⁶⁾。この考えは骨粗鬆症や糖尿病などではすでに採用されており、それぞれ骨密度の低下や血糖値の上昇あるいは耐糖能の低下等をもって診断され、臨床症状が発現する前から治療が開始されている。アミロイドの蓄積はアミロイドイメージングあるいは髄液中 Aβ42 の低下でとらえることができるので、欧米では若年発症家族性 AD 等で preclinical

ADの治験が今年始まろうとしている。そのためにはstage 3を捉えるための精巧な認知機能検査法の開発と評価法の確立が必要とされており、preclinical ADの段階で治療を開始することに対する学会と社会の同意が必要である。

以上、本稿ではAD治療薬の現状と開発中の治療薬について免疫療法を中心に概略を説明した。中にはphase IIIに入っているものがあり、ADのdisease modifying drugは早晚現実のものとなろう。有効性、安全性が確認できれば早いものでは1~2年のうちに外国での使用が可能となろう。また、preclinical ADの治療が成功すれば多くの人がADを経験しないで人生を全うする時代の到来もそれほど遠い話ではないと思われる。

文 献

- 1) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編：認知症疾患治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010.
- 2) Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y, et al: Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2577-2587.
- 3) Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (5-6): 353-363.
- 4) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (3): 195-203.
- 5) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Donepezil Study Group. Neurology* 1998; 50 (1): 136-145.
- 6) Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, et al: Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (11): 2003-2011.
- 7) Meunier J, Ieni J, Maurice T: The anti-amnesic and neuroprotective effects of donepezil against amyloid beta 25-35 peptide-induced toxicity in mice involve an interaction with the sigma1 receptor. *Br J Pharmacol* 2006; 149 (8): 998-1012.
- 8) Shen H, Kihara T, Hongo H, Wu X, Kem WR, Shimohama S, et al: Neuroprotection by donepezil against glutamate excitotoxicity involves stimulation of alpha7 nicotinic receptors and internalization of NMDA receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 161 (1): 127-139.
- 9) Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W: The Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54 (12): 2261-2854.
- 10) Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV: The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004; 61 (2): 252-256.
- 11) Kavanagh S, Van Baelen B, Schäuble B: Long-term effects of galantamine on cognitive function in Alzheimer's disease: a large-scale international retrospective study. *J Alzheimers Dis* 2011; 27 (3): 521-530.
- 12) Giacobini E: Cholinergic function and Alzheimer disease. *Internat J Geriatr Psychiat* 2003; 18: S1-S5.
- 13) Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al: IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69 (4 Suppl 1): S14-22.
- 14) Mecocci P, Bladström A, Stender K: Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24 (5): 532-538.
- 15) Grossberg GT, Pejović V, Miller ML, Graham SM: Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27 (2): 164-172.
- 16) Farlow MR, Cummings JL: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120 (5): 388-397.
- 17) Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3 (2): 211-225.
- 18) Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al: The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63 (2): 214-219.
- 19) Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, et al: Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14 (4): 389-404.
- 20) Darreh-Shori T, Soininen H: Effects of cholinesterase inhibitors on the activities and protein levels of cholinesterases in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease: a review of recent clinical studies. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7 (1): 67-73.
- 21) Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-789.
- 22) Herrmann N, et al: Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *J Am Geriatr Psychiat* 2005; 13 (6): 527-534.
- 23) Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S; GAL-INT-6 Study Group: Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment

- with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (1-2): 29-34.
- 24) Erkinjuntti T, Gauthier S, Bullock R, Kurz A, Hammond G, Schwalen S, et al: Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6). *J Psychopharmacol* 2008; 22 (7): 761-768.
 - 25) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for health-care professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42 (9): 2672-2713.
 - 26) 3rd Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia, <http://www.cccdt.ca/>
 - 27) Ellis JR, Nathan PJ, Villemagne VL, Mulligan RS, Saunders T, Young K, et al: Galantamine-induced improvements in cognitive function are not related to alterations in alpha (4) beta (2) nicotinic receptors in early Alzheimer's disease as measured in vivo by 2-[18F] fluoro-A-85380 PET. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202: 79-91.
 - 28) Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, et al: Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (3): 483-494.
 - 29) Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1317-1327.
 - 30) Greig NH, Utsuki T, Ingram DK, Wang Y, Pepeu G, Scali C, et al: Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer β -amyloid peptide in rodent. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (47): 17213-17218.
 - 31) Kadir A, Darreh-Shori T, Almkvist O, Wall A, Långström B, Nordberg A: Changes in brain 11C-nicotine binding sites in patients with mild Alzheimer's disease following. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191 (4): 1005-1014.
 - 32) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352 (23): 2379-2388.
 - 33) Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, et al: Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70 (22): 2024-2035.
 - 34) Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4 (11): e338.
 - 35) Lu PH, Edland SD, Teng E, Tingus K, Petersen RC, Cummings JL, et al: Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology* 2009; 72 (24): 2115-2121.
 - 36) Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011; 68 (1): 58-66.
 - 37) Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al: Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (6): 600-607.
 - 38) Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH: Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22 (3): 209-221.
 - 39) Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, Phul R, Lemming O, Scheltens P: Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: a 1-year randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 29 (2): 459-469.
 - 40) Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2012; 366: 893-903.
 - 41) Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S: Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr* 2011; 23 (3): 372-378.
 - 42) Wilkinson DG, Howe I: Switching from donepezil to galantamine: a double-blind study of two wash-out periods. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20 (5): 489-491.
 - 43) Kinnair D, Machili C, Prettyman R, Van Diepen E: Cardio-vascular safety of acetyl cholinesterase inhibitors in patients suffering from Alzheimer's disease: factors that predict poor tolerability. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 328-330.
 - 44) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, et al: Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (5): 936-938.
 - 45) Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H, et al: Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 541-545.
 - 46) Ueda T, Ugawa S, Ishida Y, Shimada S: Geissoschizine methyl ether has third-generation antipsychotic-like actions at the dopamine and serotonin receptors. *Eur J Pharmacol* 2011; 671: 79-86.
 - 47) Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J: Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (7): 1749-1751.
 - 48) Shinno H, Yamanaka M, Ishikawa I, Danjo S, Nakamura Y, Inami Y, et al: Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (1): 252-253.
 - 49) Mizoguchi K, Tanaka Y, Tabira T: Anxiolytic effect of a herbal medicine, yokukansan, in aged rats: Involvement of serotonergic and dopaminergic transmissions in the

- prefrontal cortex. *J Ethnopharmacol* 2010; 127 (1): 70–76.
- 50) Kimura T, Hayashida H, Murata M, Takamatsu J: Effect of ferulic acid and *Angelica archangelica* extract on behavioral and psychological symptoms of dementia in frontotemporal lobar degeneration and dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11 (3): 309–314.
 - 51) Ha GT, Wong RK, Zhang Y: Huperzine a as potential treatment of Alzheimer's disease: an assessment on chemistry, pharmacology, and clinical studies. *Chem Biodivers* 2011; 8 (7): 1189–1204.
 - 52) Rafii MS, Walsh S, Little JT, Behan K, Reynolds B, Ward C, et al.: A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76 (16): 1389–1394.
 - 53) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M: REVIEW: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16 (5): 285–297.
 - 54) Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al.: Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (1): 110–113.
 - 55) Tabira T: Immunization therapy for Alzheimer disease: A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 95–106.
 - 56) Tabira T: Alzheimer's disease vaccines: promises and pitfalls. *Clin Invest* 2011; 1: 969–988.
 - 57) Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, et al.: Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron* 2005; 48 (6): 913–922.
 - 58) Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, et al.: ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 2012; 335 (6075): 1503–1506.
 - 59) Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, et al.: Apomorphine Treatment for Alzheimer's mice promoting amyloid- β degradation. *Ann Neurol* 2011; 69 (2): 248–256.
 - 60) Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoerri L, Ciccotosto GD, Wright DK, et al.: Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med* 2012; 18 (2): 291–295.
 - 61) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al.: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46–54.
 - 62) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO, et al.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9 (4): 448–452.
 - 63) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al.: Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553–1562.
 - 64) Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, et al.: Effects of Abeta immunization (AN 1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64 (9): 1563–1572.
 - 65) Vellas B, Black R, Thal LJ, Fox NC, Daniels M, McLennan G, et al.: Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6 (2): 144–151.
 - 66) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al.: Long-term effects of Abeta 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372 (9634): 216–223.
 - 67) Boche D, Zotova E, Weller RO, Love S, Neal JW, Pickering RM, et al.: Consequence of Abeta immunization on the vasculature of human Alzheimer's disease brain. *Brain* 2008; 131: 3299–3310.
 - 68) Boche D, Denham N, Holmes C, Nicoll JA: Neuropathology after active Abeta42 immunotherapy: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 369–384.
 - 69) Patton RL, Kalback WM, Esh CL, Kokjohn TA, Van Vickle GD, Luehrs DC, et al.: Amyloid-beta peptide remnants in AN-1792-immunized Alzheimer's disease patients: a biochemical analysis. *Am J Pathol* 2006; 169: 1048–1063.
 - 70) Maarouf CL, Dausgs ID, Kokjohn TA, Kalback WM, Patton RL, Luehrs DC, et al.: The biochemical aftermath of anti-amyloid immunotherapy. *Mol Neurodegener* 2010; 5: 39.
 - 71) Monsonego A, Zota V, Karni A, Krieger JI, Bar-Or A, Bitan G, et al.: Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2003; 112 (3): 415–422.
 - 72) Monsonego A, Imitola J, Petrovic S, Zota V, Nemirovsky A, Baron R, et al.: Abeta-induced meningoencephalitis is IFN-gamma-dependent and is associated with T cell-dependent clearance of Abeta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (13): 5048–5053.
 - 73) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM: Peripheral anti-Abeta antibody alters CNS and plasma Abeta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (15): 8850–8855.
 - 74) Yamada K, Yabuki C, Seubert P, Schenk D, Hori Y, Ohtsuki S, et al.: Abeta immunotherapy: intracerebral sequestration of Abeta by an anti-Abeta monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Abeta. *J Neurosci* 2009; 29 (36): 11393–11398.
 - 75) Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, Parsadainian M, Bryan MT, Ness DK, et al.: Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta. *J Neurosci* 2005; 25 (3): 629–636.
 - 76) Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K,

- Raskind M, et al: A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 2061–2070.
- 77) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, et al: ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 363–372.
- 78) Wilcock DM, Alamed J, Gottschall PE, Grimm J, Rosenthal A, Pons J, et al: Deglycosylated anti-amyloid-beta antibodies eliminate cognitive deficits and reduce parenchymal amyloid with minimal vascular consequences in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2006; 26 (20): 5340–5346.
- 79) Dodel RC, Du Y, Depoylu C, Hampel H, Frölich L, Haag A, et al: Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (10): 1472–1474.
- 80) Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, Monthe C, Lent RW, et al: 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30 (11): 1728–1736.
- 81) Fillit H, Hess G, Hill J, Bonnet P, Toso C: IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders. *Neurology* 2009; 73 (3): 180–185.
- 82) Kellner A, Matschke J, Bernreuther C, Moch H, Ferrer I, Glatzel M: Autoantibodies against beta-amyloid are common in Alzheimer's disease and help control plaque burden. *Ann Neurol* 2009; 65 (1): 24–31.
- 83) Taguchi H, Planque S, Nishiyama Y, Symersky J, Boivin S, Szabo P, et al: Autoantibody-catalyzed hydrolysis of amyloid beta peptide. *J Biol Chem* 2008; 283 (8): 4714–4722.
- 84) Schneeberger A, Mandler M, Ottawa O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W: Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD)—from concept to clinical testing. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (3): 264–267.
- 85) Weiner HL, Lemere CA, Maron R, Spooner ET, Grenfell TJ, Mori C, et al: Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 48 (4): 567–579.
- 86) Lemere CA, Maron R, Selkoe DJ, Weiner HL: Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol* 2001; 20 (11): 705–711.
- 87) Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens V, Meerschman C, et al: Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (23): 9810–9815.
- 88) Nikolic WV, Bai Y, Obregon D, Hou H, Mori T, Zeng J, et al: Transcutaneous beta-amyloid immunization reduces cerebral beta-amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (7): 2507–2512.
- 89) Frenkel D, Maron R, Burt DS, Weiner HL: Nasal vaccination with a proteosome-based adjuvant and glatiramer acetate clears beta-amyloid in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (9): 2423–2433.
- 90) Qu B, Rosenberg RN, Li L, Boyer PJ, Johnston SA: Gene vaccination to bias the immune response to amyloid-beta peptide as therapy for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; 61 (12): 1859–1864.
- 91) Lambracht-Washington D, Qu BX, Fu M, Eagar TN, Stüve O, Rosenberg RN: DNA beta-amyloid (1-42) trimer immunization for Alzheimer disease in a wild-type mouse model. *JAMA* 2009; 302 (16): 1796–1802.
- 92) Okura Y, Miyakoshi A, Kohyama K, Park IK, Staufenbiel M, Matsumoto Y: Nonviral Abeta DNA vaccine therapy against Alzheimer's disease: long-term effects and safety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103 (25): 9619–9624.
- 93) Tokita Y, Kaji K, Lu J, Okura Y, Kohyama K, Matsumoto Y: Assessment of non-viral amyloid- β DNA vaccines on amyloid- β reduction and safety in rhesus monkeys. *J Alzheimers Dis* 2010; 22 (4): 1351–1361.
- 94) Qu BX, Lambracht-Washington D, Fu M, Eagar TN, Stüve O, Rosenberg RN: Analysis of three plasmid systems for use in DNA A beta 42 immunization as therapy for Alzheimer's disease. *Vaccine* 2010; 28 (32): 5280–5287.
- 95) Youm JW, Kim H, Han JH, Jang CH, Ha HJ, Mook-Jung I, et al: Transgenic potato expressing Abeta reduce Abeta burden in Alzheimer's disease mouse model. *FEBS Lett* 2005; 579 (30): 6737–6744.
- 96) Youm JW, Jeon JH, Kim H, Kim YH, Ko K, Joung H, et al: Transgenic tomatoes expressing human beta-amyloid for use as a vaccine against Alzheimer's disease. *Biotechnol Lett* 2008; 30 (10): 1839–1845.
- 97) Ishii-Katsuno R, Nakajima A, Katsuno T, Nojima J, Futai E, Sasagawa N, et al: Reduction of amyloid beta-peptide accumulation in Tg2576 transgenic mice by oral vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399 (4): 593–599.
- 98) Nojima J, Maeda A, Aoki S, Suo S, Yanagihara D, Watanabe Y, et al: Effect of rice-expressed amyloid β in the Tg2576 Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Vaccine* 2011; 29 (37): 6252–6258.
- 99) Hara H, Monsonego A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda S, et al: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2004; 6 (5): 483–488.
- 100) Mouri A, Noda Y, Hara H, Mizoguchi H, Tabira T, Nabeshima T: Oral vaccination with a viral vector containing Abeta cDNA attenuates age-related Abeta accumulation and memory deficits without causing inflammation in a mouse Alzheimer model. *FASEB J* 2007; 21 (9): 2135–2148.
- 101) Hara H, Mouri A, Yonemitsu Y, Nabeshima T, Tabira

- T: Mucosal immunotherapy in an Alzheimer mouse model by recombinant Sendai virus vector carrying A β 1-43/IL-10 cDNA. *Vaccine* 2011; 29 (43): 7474-7482.
- 102) Frazer ME, Hughes JE, Mastrangelo MA, Tibbens JL, Federoff HJ, Bowers WJ: Reduced pathology and improved behavioral performance in Alzheimer's disease mice vaccinated with HSV amplicons expressing amyloid-beta and interleukin-4. *Mol Ther* 2008; 16 (5): 845-853.
- 103) Boutajangout A, Goni F, Knudsen E, Schreiber F, Asuni A, Quartermain D, et al.: Diminished amyloid-beta burden in Tg2576 mice following a prophylactic oral immunization with a salmonella-based amyloid-beta derivative vaccine. *J Alzheimers Dis* 2009; 18 (4): 961-972.
- 104) Frenkel D, Dewachter I, Van Leuven F, Solomon B: Reduction of beta-amyloid plaques in brain of transgenic mouse model of Alzheimer's disease by EFRH-phage immunization. *Vaccine* 2003; 21 (11-12): 1060-1065.
- 105) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9 (1): 119-128.
- 106) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (3): 280-292.
-