

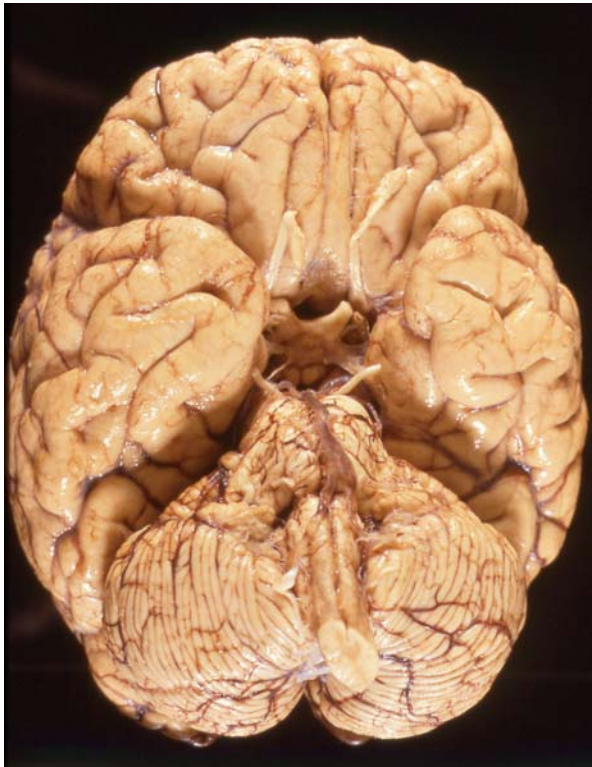
アルツハイマー病の画像診断等 バイオマーカーを用いた評価の現状について

平成19年3月2日 有効で安全な医薬品を迅速
に提供するための検討会提出資料

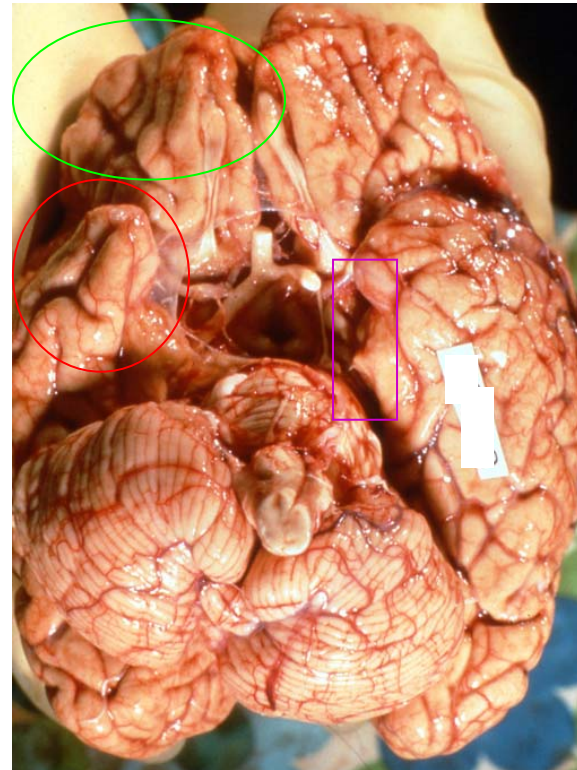
東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室
教授 岩坪 威

アルツハイマー病の脳では何が 起こっているのか

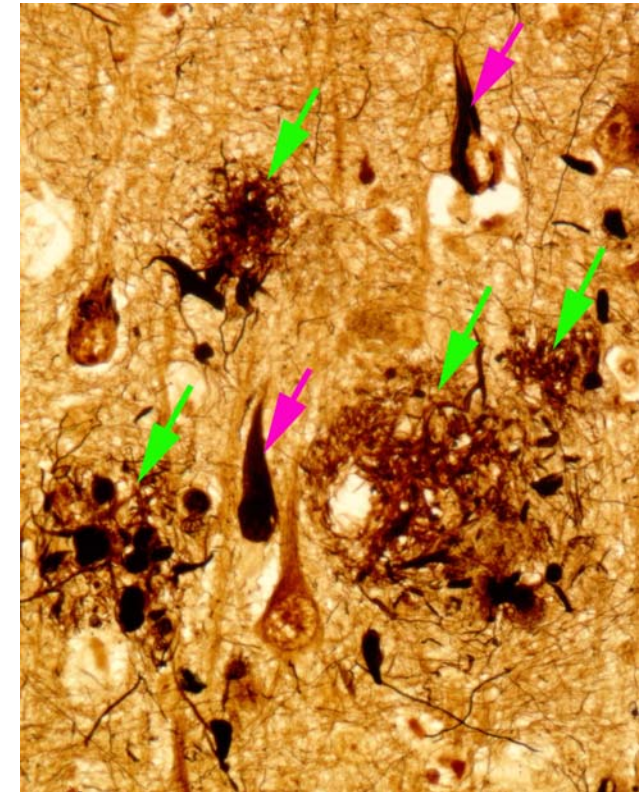
アルツハイマー病
海馬の顕微鏡写真



正常な脳

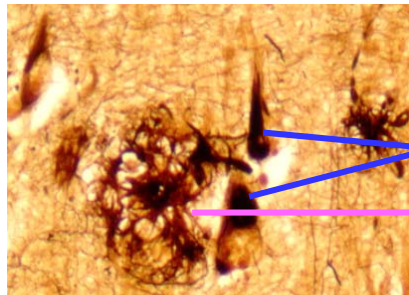


アルツハイマー病の脳
大脳の萎縮がみられる



神経細胞脱落
神経原線維変化
老人斑

アルツハイマー病 (AD)



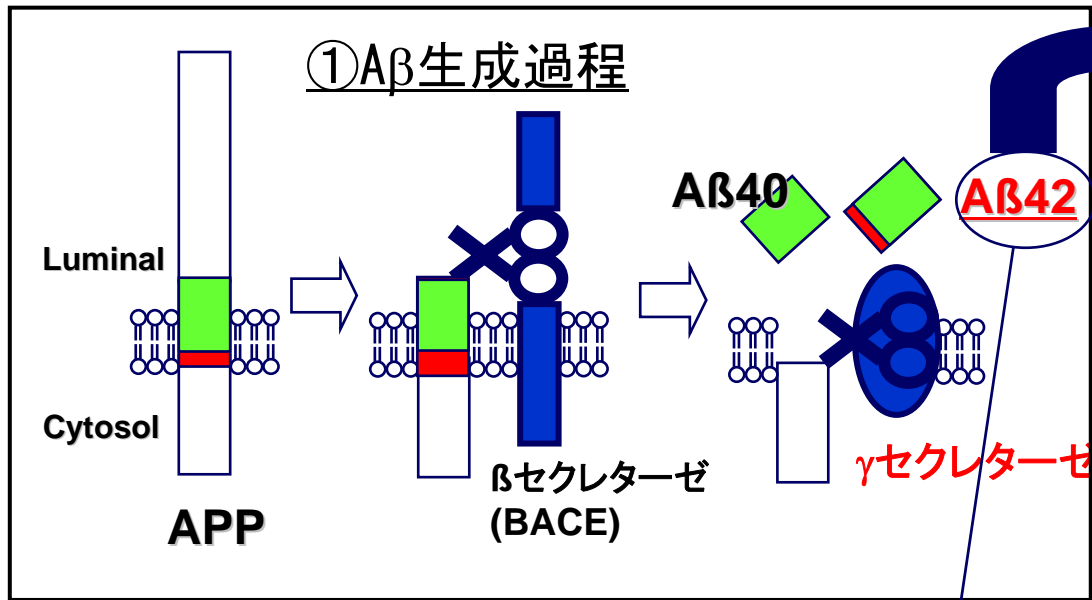
神経細胞死
 神経原線維変化 (tau)
βアミロイド (老人斑)

βアミロイド蓄積は

- ・ ADで特異的にみられる
- ・ 家族性AD遺伝子 (PSなど)変異により促進
- ・ TGマウス・ヒトでβアミロイド蓄積防止 (ワクチン療法等)が認知障害に有効

βアミロイド蓄積阻害はADの根本的治療・予防法として有用

βアミロイド蓄積を阻害する治療法のターゲットポイント

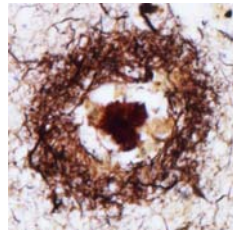


Aβ42は凝集性高く、ヒトAD脳で最初に蓄積 (岩坪ら Neuron 1994)

② 除去・排泄過程 (クリアランス)
 分解・血液脳関門排出

③ 凝集・線維化

βアミロイド

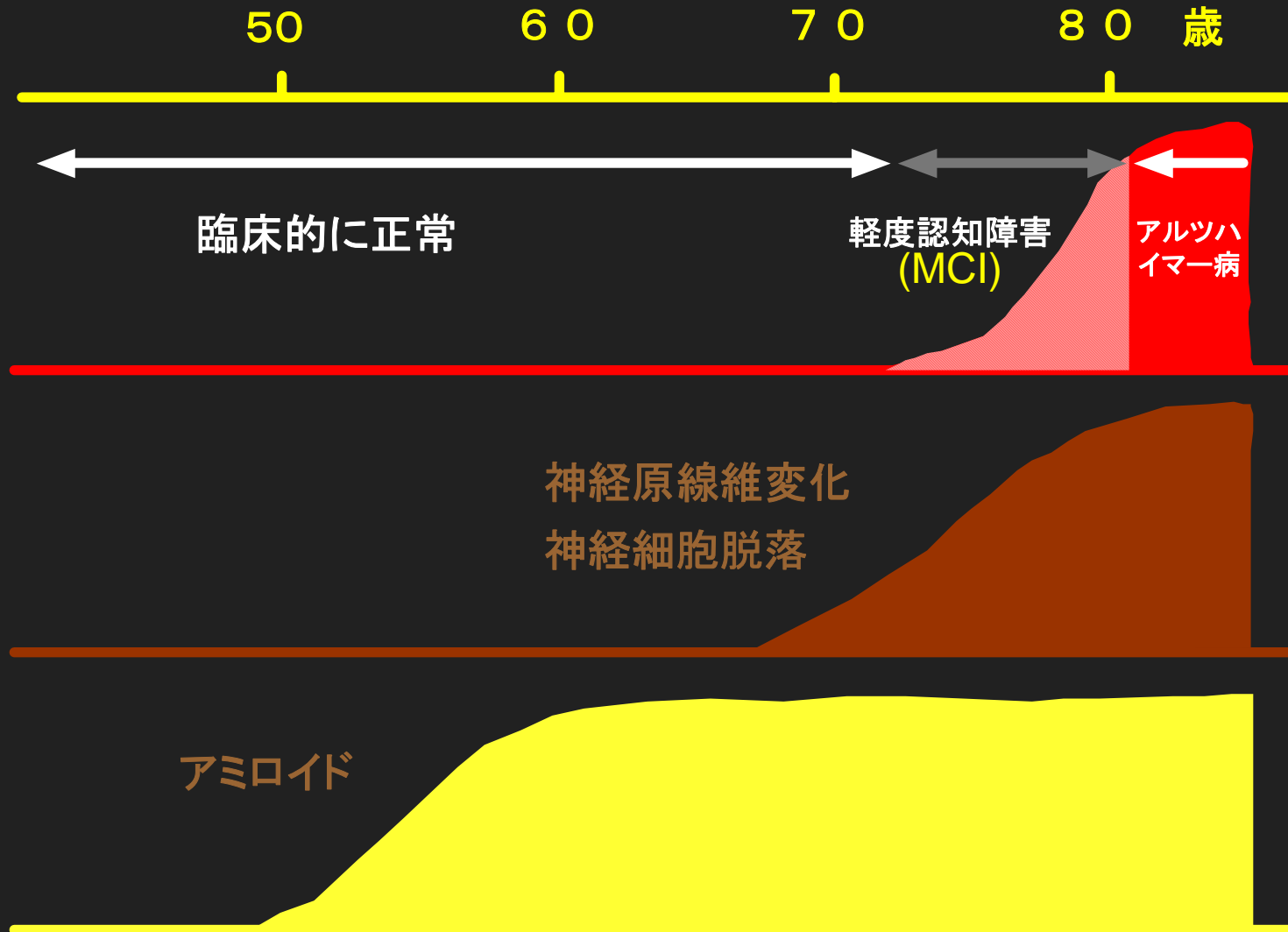


神経細胞死

痴呆 (認知症)

病理学的にはずっと以前から発症している

→ 早期・発症前診断の必要性



アルツハイマー病治療薬開発の問題点

--正しい**診断**と**進行度評価**の**標準化**が重要

- 既にいくつかの新しい治療薬が開発され、**欧米では臨床試験が開始**されている

β アミロイドワクチン療法、 γ セクレターゼ阻害剤など

- 臨床試験における問題点

(1)臨床症状を指標とすると**ばらつき**が大きく不確実

(2)他の疾患に比して長年月を要する:特にアルツハイマー病初期の**「軽度認知障害」(MCI)**を対象とする場合に深刻

(3)発症時には病理学的に既に進行→客観的指標によらねば効果の検出は困難?



ADの進行、MCIからADの発症を忠実に反映する代理バイオマーカー(**surrogate biomarker**)に基づく評価法の必要性

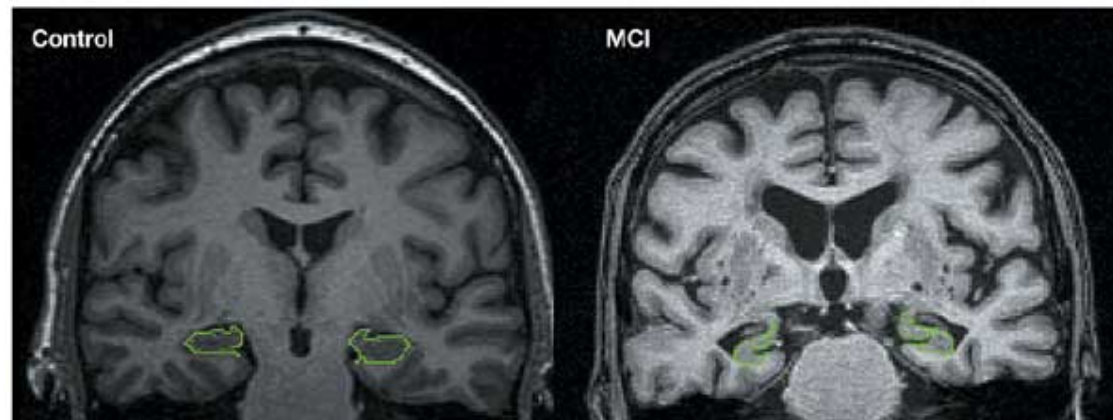
米国ADNI:NIAアルツハイマー病対策の中核プロジェクト

- 国際製薬企業(メガファーマ)、アカデミック研究者、NIHはそれぞれADの薬物・非薬物的治療法を開発中→しかし、いずれも単独の活動では客観的な評価基準を策定することは不可能
 - →アルツハイマー病の効率的な治療法確立を、**イメージング**と**生化学マーカー**の解析を通じて実現するための「大規模観察研究」として**ADNI (AD Neuroimaging Initiative)**を開始
 - ADNIの目標: 多施設・縦断的・観察研究を通じて
 - (1)脳イメージングと生化学マーカーのデータを蓄積、データベースを構築する
 - (2)臨床治験におけるデータ取得・処理方法の最適化を図る
 - (3)画像診断と生化学マーカー診断の「**標準的方法**」を確定する
 - (4)画像・生化学データの意義を、臨床・心理学データと関連づけることにより高め、FDAによる新規アルツハイマー治療法の**承認促進**に役立てる
- * FDAはADの症候エンドポイントのみを認めているが、近未来には”disease modifying drug”へのレベルアップを求めると明言(2005年 AD prevention meeting in Washington DC)

米国ADNIの研究デザインとスケジュール

- MCI (400例): 0, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月 (3年間の追跡)
 - 軽症AD (200例): 0, 6, 12, 24 ヶ月 (2年間の追跡)
 - コントロール老年者 (200例): 0, 6, 12, 24, 36 ヶ月 (3年間の追跡)
 - 全例 (55-90歳): 臨床症状, **MRI** (1.5 テスラ) を全時点で検査
 - **FDG PET** を50%の症例で、全時点で検査
 - 3 テスラ MRI を 25%の症例で、全時点で検査
 - **血液**・尿は全例全時点, **脳脊髄液**は20-30%で検査, apoE, DNA
 - **β アミロイドイメージング** (発症前診断法) が重要項目として追加
-
- 2004年10月補助金の交付 (5年間: 6000万ドル = 70億円、NIHが2/3, アルツハイマー協会・製薬企業が1/3を拠出)
 - 2004年10月 - 2005年7月: 準備期間, 2005年8月: 患者登録開始
 - 2007年1月現在: 86%の被験者登録完了, 2009/2010年までに研究を完了予定

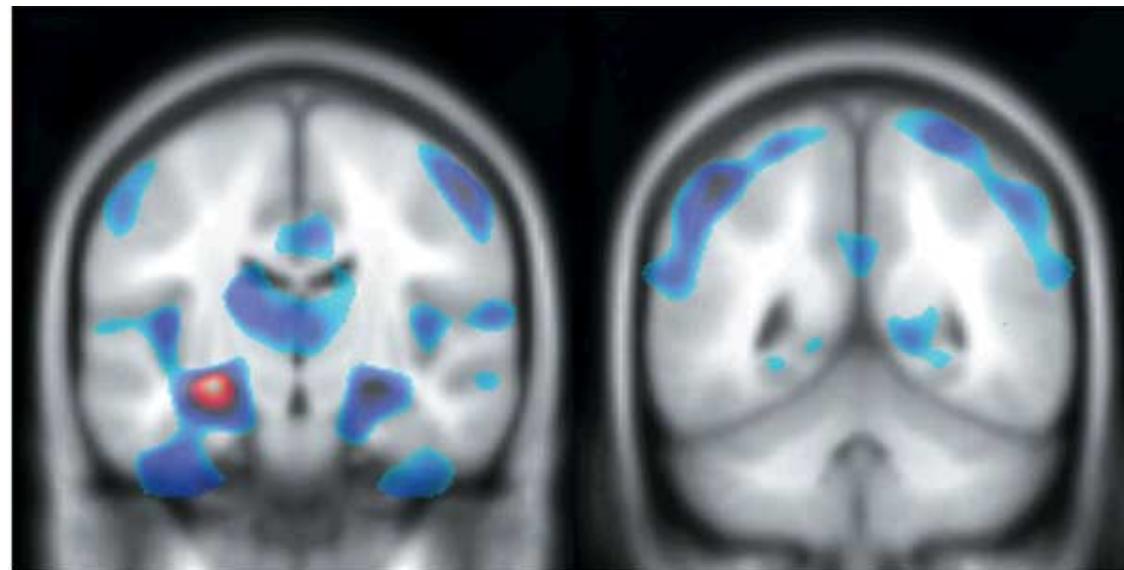
MRIで脳萎縮の進行を計量することにより、神経細胞の減少を評価できる



海馬容積

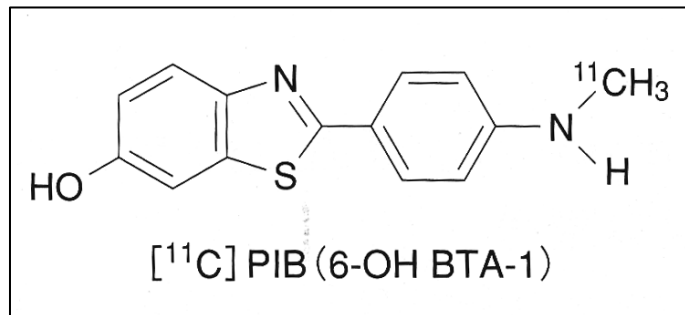
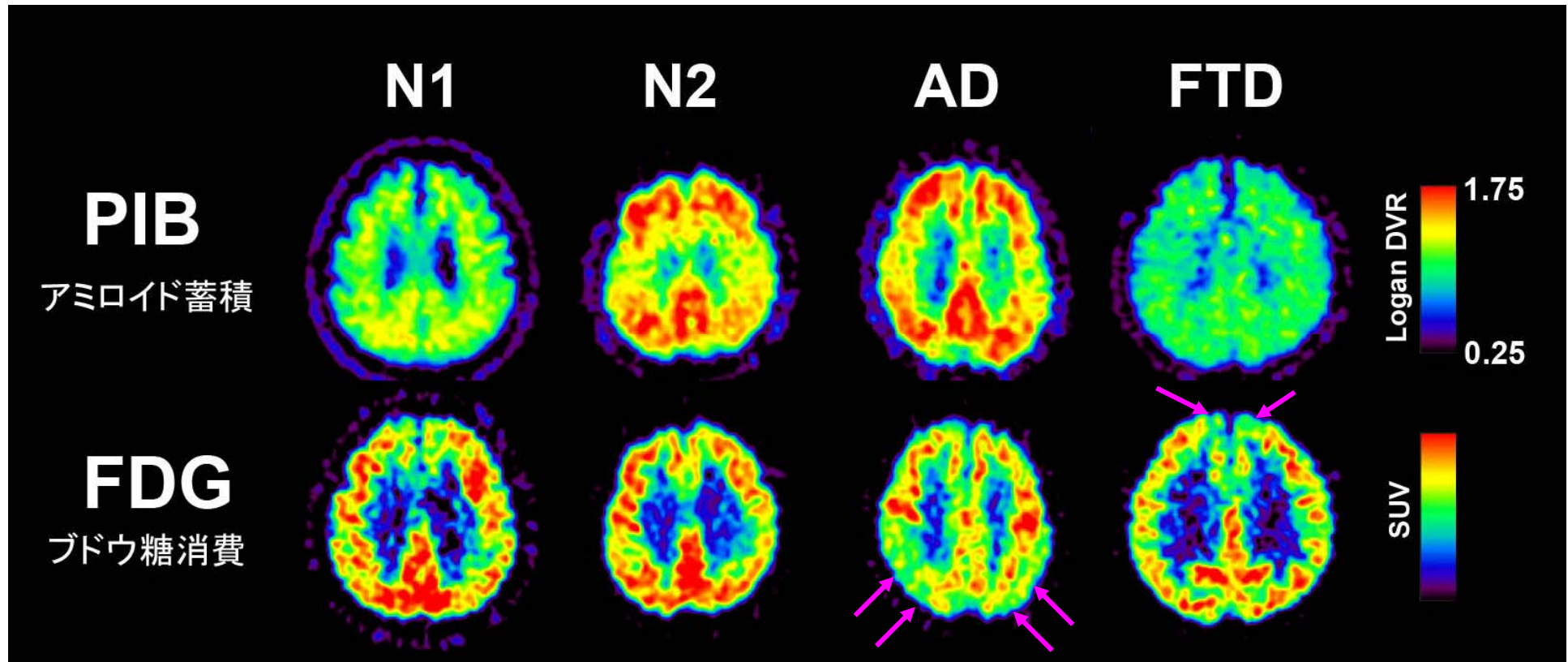
正常人 3.3 mm³

MCI 2.2 mm³



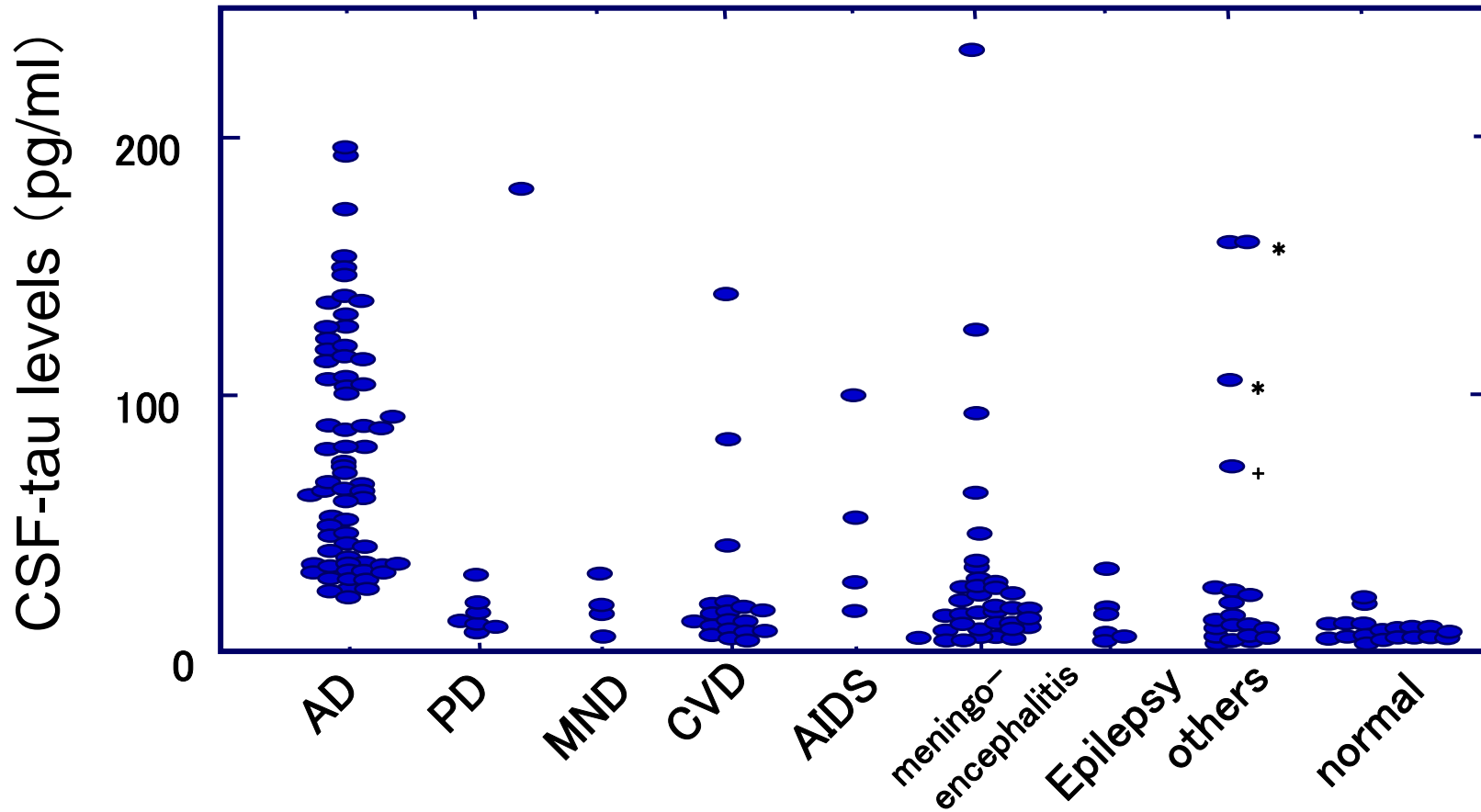
正常人と比較してMCIでは海馬・側頭葉が萎縮、アルツハイマーでは萎縮範囲が拡大

グルコース-PETによる脳機能画像と [¹¹C]ピッツバーグ化合物B (PIB) を用いたアミロイドイメージング



都老人研
石井賢二先生提供

脳脊髄液のタウ蛋白濃度はアルツハイマー病で上昇する 体液バイオマーカーの実用例



東北大 荒井啓行ら *Ann. Neurol.* (1995)

MRIで測定
した脳容積

大脳新皮質

海馬

海馬傍回

薬物投与

体液バイオマーカー?
アミロイドイメージング

経時的に変化する
計量値のなかから
MCI→ADの発症を
予測する指標を検出

治験ではAD発症を予測する
パラメータが改善すれば
根本治療薬として有効と判断

年齢

5-10 years

MCI

AD

