

■ 総 説

アルツハイマー型認知症治療の現状と展望

下濱 俊

■ Review

Treatment of Alzheimer-type dementia:
status quo and future consideration

Shun Shimohama

要 旨

Alzheimer 病 (Alzheimer's disease:AD) は、認知機能障害や行動・心理症状を呈し、神経細胞の著明な脱落、老人斑ならびに神経原線維変化が広範に出現する神経変性疾患である。AD による認知症は Alzheimer 型認知症 (Alzheimer-type dementia:ATD) と呼ばれ、認知症の原因疾患として最も多い。コリンエステラーゼ阻害薬と N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬が治療薬として使用されている。現在、アミロイドカスケード仮説に基づく疾患修飾薬の開発が進められ、さらにミクログリアをターゲットにした新たな治療法の実験や再生医療の展開が模索されている。

(WAARM Journal, 2020; 3: 1-11)

1. はじめに

超高齢社会の到来とともに認知症患者数が激増している。65 歳以上高齢者の約 15% が認知症患者であり、2012 年の認知症高齢者数は推計約 462 万人で、その前段階である軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 者数は推計約 400 万人とされている。2025 年には認知症高齢者数は約 700 万人に達すると推測されている。

我が国では 2015 年 1 月に「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～」(新オレンジプラン) が策定され、さらに、「認知症施策推進大綱」が 2019 年 6 月 18 日にとりまとめられた。認知症になっても住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けられる「共生」を目指し、「共生」の基盤の下、「予防」の取組を進めていく施策である。

2. アルツハイマー型認知症治療の現状

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease:AD) は、認知機能障害や行動・心理症状を呈し、神経細胞の著明な脱落と老人斑と神経原線維変化が広範に出現する神経変性疾患である (図 1)。AD による認知症は Alzheimer 型認知症 (Alzheimer-type dementia: ATD) と呼ばれ、認知症の原因疾患として最も多く、50～



AD は、初老期以降に潜行性に発症し、緩徐に進行する認知症疾患である。病理学的に神経細胞脱落・シナプスの変性による著しい脳萎縮、ベータアミロイドの蓄積を伴う老人斑とタウの過剰リン酸化の見られる神経原線維変化の著しい出現を特徴とする。

図 1 アルツハイマー病 (AD)

60%を占める。アルツハイマー型認知症の病態研究に基づき治療法の開発が進められている（図2）。

1) コリン仮説に基づく治療の現状

ADは、初老期以降に潜行性に発症し緩徐に進行する認知症疾患であり、記憶力障害、思考、判断力の低下などの知的機能障害を中核症状としている。1970年代後半に神経伝達物質の研究が盛んに行われるようになり、AD脳大脳皮質で正常対照群と比較してアセチルコリン（ACh）合成酵素のコリンアセチルトランスフェラーゼ（choline acetyltransferase: ChAT）活性やACh分解酵素のアセチルコリンエステラーゼ（acetylcholine esterase: AChE）が低下していることが発見され^{1,2)}、さらに、AD患者の大脳皮質ChAT活性と認知機能スコアが相関しているこ

とが報告された³⁾。また、前脳基底部に神経細胞群を有し、大脳新皮質や海馬に投射するアセチルコリン作動性神経経路が知られているが、AD脳では前脳基底部のマイネルト核でACh作動性神経細胞の顕著な脱落が認められることが報告された⁴⁾。薬理学的研究においては、AChE阻害薬やニコチンにより脳内ACh系神経伝達が促進され、アトロピンやスコポラミンによる脳内ACh系神経伝達の遮断が学習や記憶行動に影響を及ぼすことが示された。これらのことから、ACh作動性神経系の障害がADの主要な病態の一つとするコリン仮説が提唱された。

AChE阻害薬は、AChの分解を抑制しシナプス間隙のACh濃度を上昇させる作用があり、これによりACh神経系の伝達を促進し記憶障害などのADの中核症状を改善すると考えられている。1993年ADに対する治療薬として米国で承認されたタクリンは、一部の患者で良好な効果が見られたものの肝毒性が強かったため現在はほとんど用いられていない状況にある。その後、更なる治療薬として開発されたのが、現在広く臨床応用されている第2世代AChE阻害薬のドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンである。それぞれの作用部位についてまとめたものを図3に示す。本邦では1999年にドネペジルが、2011年にガランタミンおよびリバスチグミンが承認された。

ドネペジルは、タクリンに比べると肝毒性ははるかに低く、さらに中枢神経への移行が高く、末梢組

1906年	Alzheimer博士による最初の症例報告 脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の記載
1910～70年代前半	症例研究、神経病理学的研究、疫学的研究
1970年代後半～ 1980年代後半	アルツハイマー病の生化学的研究 アセチルコリン系の障害が認知機能低下と関連 コリン仮説 コリンエステラーゼ阻害剤の開発 グルタミン酸仮説 NMDA受容体拮抗薬の開発
1990年代～	老人斑や神経原線維変化の分子生物学的研究 家族性ADの原因遺伝子の発見 弧発性AD危険因子アポリポ蛋白遺伝子ε4の同定 アミロイドカスケード仮説

図2 ADの病態研究と治療法の開発

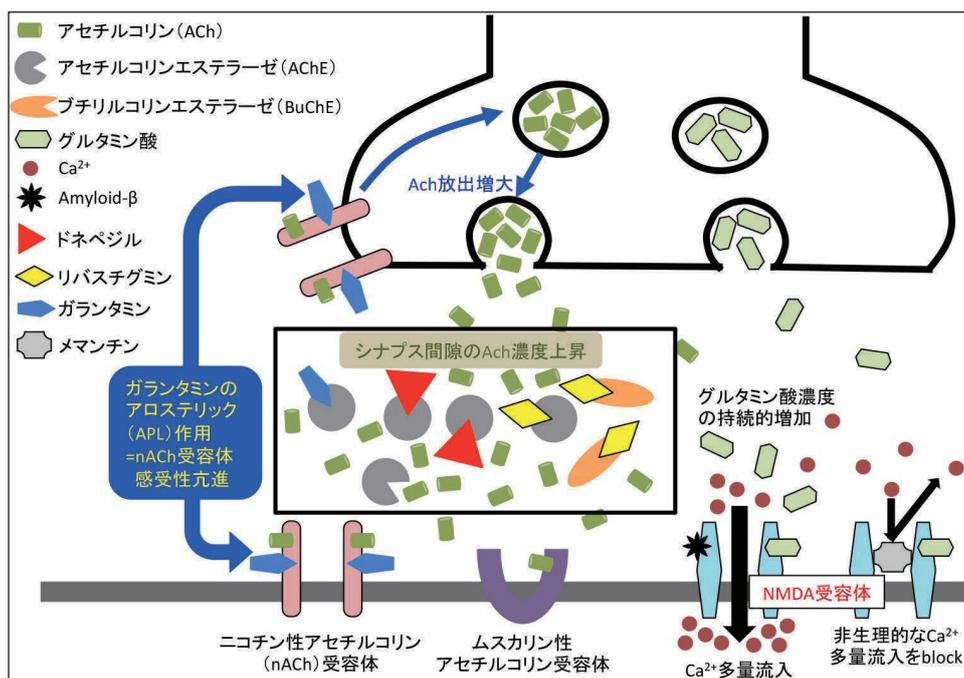


図3 AD治療薬の作用機序

織でのコリンエステラーゼ阻害作用による副作用の少ないのが特徴である。ドネペジルは血中半減期が約70~80時間と長く、1日1回投与が可能となっている。リバスチグミンは、AChを分解するAChEとブチリルコリンを分解するブチリルコリンエステラーゼ(BuChE)の両者を阻害する作用を持っている。正常脳のコリンエステラーゼのほとんどはAChEでBuChEは約10%である。ADの進行に伴い神経細胞の脱落が起こりAChE活性は低下するが、BuChE活性は増加しており、BuChE阻害作用によりさらにAChの活性が増加することが期待される。AChE阻害薬の中で分子量が最も小さいため本邦ではパッチ剤が作用されている。パッチ剤は経口剤に見られるような血中濃度の急激な上昇がなく、認容性や介護者が直接貼布できることからコンプライアンスの向上が期待できる。ガラントミンは、他のAChE阻害薬と同様にAChの分解抑制作用によってシナプス間隙でのAChの濃度を上昇させ、ムスカリン性およびニコチン性ACh受容体を賦活する作用を持っているが、その阻害作用は他のAChE阻害薬と比較し弱い。しかしながら、ガラントミンに特徴的な点は、ニコチン性ACh受容体のアロステリックモジュレーターとして、AChないしAChアゴニストが結合する部位とは異なる部位に結合することにより、その受容体の立体構造を変化させ、シナプス前神経の受容体を刺激しAChや他の神経伝達物質の遊離を促進することである。ニコチンアゴニストには、長期投与による受容体感受性の低下から薬剤耐性の問題があったが、ガラントミンは受容体に直接アゴニストとして作用しないため、持続的にニコチン性ACh受容体の感受性を促進させる⁵⁾。AD脳内でのAChレベルの増加とニコチン性ACh受容体の感受性の増大により認知機能を改善させると考えられる。また、基礎的研究からガラントミンはADの成因の一つであるA β の神経毒性に対して保護作用を示し⁶⁾、抗アポトーシス蛋白であるBcl-2の発現を増加させる作用があること⁷⁾が報告されている。このことからガラントミンは神経細胞死に対し保護薬として作用し、病態の進展に対する抑制効果も期待できる。

2) グルタミン酸仮説に基づく治療の現状

グルタミン酸は脳内の主な興奮性神経伝達物質で、その受容体の1つにNMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体がある。NMDA受容体は、大脳皮質や海馬に高密度に存在し、記憶に関係する長期増強LTP

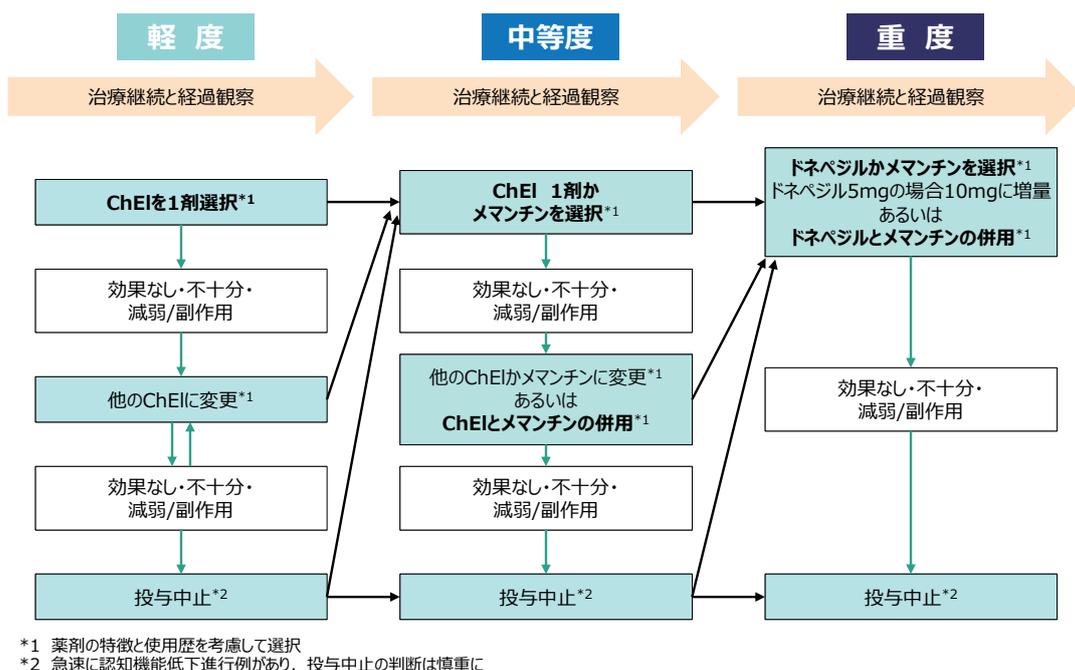
(long-term potentiation)や発達可塑性において中心的な役割を担っており、AD患者の記憶障害にはこのグルタミン酸ニューロンやNMDA受容体の減少が関与していると考えられている。また、AD脳における神経細胞脱落には、グルタミン酸の神経興奮毒性が関与しているのではないかと考えられており、アミロイド β (A β)がNMDA受容体のグルタミン酸認識部位に結合し⁸⁾、NMDA受容体を介したCa²⁺流入がNO産生と細胞毒性を誘発している可能性が指摘されている⁹⁾。このことからNMDA受容体を阻害することにより神経細胞脱落を抑制する可能性がある。メマンチンは、抗パーキンソン病薬アママンタジンと同じ骨格を持つNMDA受容体に対する低親和性の非競合性電位依存性アンタゴニストである。メマンチンは生理的な神経興奮により生じる一過性の高濃度のグルタミン酸に対してはNMDA受容体から遊離し、正常な神経伝達やLTP形成に影響を与えないが、持続的な低濃度のグルタミン酸刺激に対しては、その神経興奮毒性に保護的に作用するのではないかと考えられている(図3)。本邦では2011年に承認され、中等度から高度AD患者で統計学的に有意な効果が認められ使用されている。ADに対する病期別の治療薬剤選択のアルゴリズムを示す(図4)。

コリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体拮抗薬は、残念ながら認知症症状を元に戻すことや進行を止めることはできない。しかしながら、薬物治療を行うことによって認知症症状の進行を遅くし、周囲とのコミュニケーションを長く保ち、介護の負担を軽減することができる。早期診断・早期治療が重要である。

3. アルツハイマー型認知症治療の展望

1) アミロイドカスケード仮説に基づく新薬の開発状況

AD脳が示す主要な病理学的変化は老人斑と神経原線維変化の形成であり、神経細胞死が伴う。老人斑は疾患特異性の高い病変であるが、神経細胞死の出現とは神経原線維変化の形成の方がより密接に関係しているとされる。しかしながら、老人斑の構成成分であるA β の脳内沈着が病理学的にとらえられる最も早期の変化であること、A β の前駆体タンパク質であるAPP(amyloid precursor protein)をコードする遺伝子の変異を伴う家族性ADが存在すること^{10,11)}、さらにはこのAPP遺伝子ならびに他の家族性ADの原因遺伝子であるpresenilin¹²⁾に



*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択

*2 急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に

[認知症疾患診療ガイドライン2017, p227]

図4 アルツハイマー型認知症病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

よって $A\beta$ の産生異常が誘導され¹³⁾、かつ、これらの変異遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに高次脳機能障害が確認されること¹⁴⁾、さらには培養神経細胞に対して重合した $A\beta$ が毒性を発揮すること¹⁵⁾などが根拠となって $A\beta$ の重合ならびにそれによる神経細胞障害がAD成立過程の中核をなすという考え方(アミロイドカスケード仮説)がAD研究者に広く受け入れられて新薬の開発が世界的に展開されている。ADの発症には多くの遺伝要因ならびに環境因子が関与していると考えられるが、それらの要因が病態形成のさまざまな段階でこのアミロイドカスケードの進行を修飾しているものと考えられている。 $A\beta$ 重合体の集塊である老人斑の形成と神経細胞死との間には厳密には時間的ならびに空間的な一致が認められないことがアミロイドカスケード仮説の弱点であったが、老人斑のコアを形成するアミロイド線維のみならず、アミロイド線維形成以前の、あるいは、アミロイド線維形成に寄与しない可溶性を保った小さな $A\beta$ 重合体(オリゴマー $A\beta$ 、プロトフィブリルなどと呼称される)にも顕著な神経細胞毒性があることが明らかにされつつある。アミロイドカスケード仮説に基づく創薬ターゲットとしては、 $A\beta$ 産生に関与する2つのプロテアーゼ(β セクレターゼおよび γ セクレターゼ)の阻害、免疫(ワクチン)療法を含めた $A\beta$ 分解・除

去の促進あるいは誘導、 $A\beta$ 重合の抑制などがあげられる(図5)。

このアミロイドカスケード仮説に基づき $A\beta$ の産生・代謝に関与する酵素阻害薬、凝集阻害剤および免疫療法などが開発され、臨床治験が行われている。しかし、現状は、認知症を発症しているAD患者に対する有効な新規治療薬の開発は、これまでに多数の有力候補品が、有効性および安全性の両面から満足な結果が得られないまま、開発中止を余儀なくされているものの、グローバルでの臨床試験を引き続いて実施しているコンパウンドがあることも事

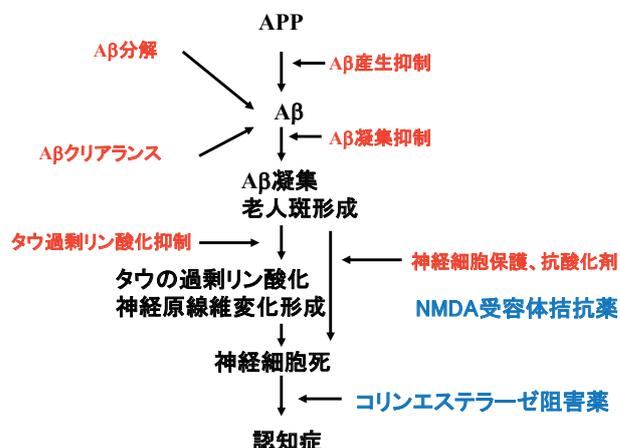


図5 アミロイドカスケード仮説に基づくアルツハイマー病の治療戦略

実である¹⁶⁾。最近では、A β の蓄積がADにおいて認知症が発症する15~20年ほど前から大脳皮質に集積することが脳脊髄液のA β 測定や脳のアミロイドPETイメージングの研究からわかってきた。最近では、MCI、またはそれ以前のpreclinical stageからの先制医療が臨床研究として開始されている¹⁷⁾。

2) ミクログリアをターゲットにした治療法開発や再生医療の展開

ミクログリアはマクrofage近縁の脳内免疫担当細胞で、神経系細胞の約10%を占める。脳内環境を監視する細胞としての役割を担っており、成熟脳においてミクログリアは通常、分枝状もしくは桿状(ラミファイド型)の形態をとって脳全体に均一に分布し、脳内に病的現象が起こると変形してアメーバ用形態を呈し、遊走・増殖・貪食能を呈する。このようなミクログリアの形態・機能変化は、後に静止型および活性型ミクログリアと呼ばれるようになる。ADにおいて、老人斑部に活性型ミクログリアの集積が報告されており、近年その役割が注目されている。

ADの病態機序は未だ不明であるが、既述したようにアミロイドカスケード仮説において脳内のA β 沈着は最大の病理学的特徴とされ、AD脳においてA β 沈着部に活性型ミクログリアの集積が報告されている。その役割については様々な検証がなされ、現在では大まかに「炎症性サイトカインや活性酸素種(ROS)などの産生によりAD病態を促進するという説」および「A β 貪食を介してAD病態に対し抑制的に作用し、ミクログリアのA β 貪食能低下がAD発症リスクを増加させるという説」の2説が想定されている。

活性型ミクログリアは炎症性サイトカインを産生することが知られ、AD脳や培養ミクログリアを用いた実験系でIL-1 β やTNF- α 、IL-6の増加が確認されている。IL-1 β とA β は相互に産生を促進し、TNF- α は神経傷害をもたらして老人斑や神経原線維変化の形成を促進する。他方、IL-6は神経炎症の促進とA β クリアランス増強の二面性が示唆される。その機序として、Toll-like receptor 4 (TLR4)や共受容体であるCD14、TLR4と複合体を形成するmyeloid differentiation protein2 (MD-2)を介してA β がミクログリアを活性化するという報告もある¹⁸⁾。ミクログリアがscavenger受容体などを介してA β を認識すると、そこからのシグナルによりNADPHオキシダーゼが活性化してROSを産生する。AD

脳においてミクログリアのNADPHオキシダーゼ構成成分p47phox、p67phoxの発現増強が報告されている¹⁹⁾。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)長期使用者はAD発症リスクが低いことが複数の疫学調査で報告されてきたが、その臨床的有効性はランダム化比較試験では示されていない。炎症性サイトカインを標的とした分子標的治療では、抗TNF- α 薬エタネルセプトの髄液内投与によりADの失語・言語流暢性が改善したという報告²⁰⁾や、抗IL-6薬トシリズマブが認知症モデルラットの認知機能を改善したという報告²¹⁾がある。抗酸化ストレス治療としては、エダラボン、ビタミンE、イチョウ葉エキス、メラトニン、クルクミン、レスベラトロール、カテキン、コエンザイムQ10、アセチル-L-カルニチンなど様々な薬剤が検証されているが、臨床試験において有効性は確認されていない。

ラット由来初代培養ミクログリアにA β を処理すると速やかに貪食することが確認されている²²⁾。また、孤発性ADにおいてA β 分解能が低下しているという報告や、A β がミクログリアの機能不全を誘導するという報告がある。その機序として、AD脳ではhigh mobility group box protein-1 (HMGB-1)が壊死ニューロンより放出され、A β オリゴマーと結合して老人斑に蓄積し、ミクログリアのA β 貪食を阻害する可能性が示されている²³⁾。我々はまた、CD14やTLR4がミクログリアによるA β 貪食のみならず、クラスリン依存性のA β 取り込みにも関与している可能性について報告している²⁴⁾。抗A β 抗体を用いたワクチン療法においては、抗A β 抗体がA β と結合して複合体を形成し、ミクログリアのFc受容体を介して取り込まれ、分解されることが示されている。当初は能動免疫が試みられたが髄膜脳炎の報告から治験は中止され、現在は受動免疫が試みられている。また、ニコチン受容体(nAChR)がミクログリアにも発現することからnAChR刺激も検討されており、ラット初代培養ミクログリアにA β とともにニコチンやガラントミン処置を施すとA β 貪食能が増強することが報告されている²⁵⁾。

ガラントミンの早期治療介入の有効性の可能性を探索する目的で、ADモデルマウスに対してガラントミンをA β 沈着が始まる前という早期の段階から投与する研究を施行した。このADモデルマウスでは生後6か月頃よりA β 沈着が始まる。ガラントミン非投与群、生後6ヶ月から3ヶ月間ガラントミンを投与する群(early plaque phase)、生後3ヶ月から6ヶ月間ガラントミンを投与する群(preplaque phase)

を用意した。生後9か月目に行動評価とイメージング法で酸化ストレス状態を検討した。行動評価では、生後3~9ヶ月投与群と生後6~9ヶ月投与群で共に非投与群と比較して有意に行動記憶の改善を認めた。また、生後3~9ヶ月投与群で非投与群と比較して有意に大脳皮質の酸化ストレスが抑制されていた。病理学的には、抗A β 抗体を用いた染色にてガラタミン投与群で非投与群と比較して有意にA β 沈着が減少していた。ELISA法を用いたA β の測定でも不溶性分画のA β 42が生後3~9ヶ月投与群で非投与群と比較して有意に減少していた。また、活性型ミクログリア数も減少していた。炎症性サイトカイン測定では、IL-1 β が生後3~9ヶ月投与群で非投与群と比較して有意に減少していた。酸化ストレスも生後3~9ヶ月投与群で非投与群と比較し有意に減少していた。以上の結果は、ガラタミンの早期投与によって、認知機能改善やA β 沈着の抑制だけでなく、ミクログリア活性の抑制や脳内酸化ストレスの抑制が認められることを示し、ガラタミンが病態修飾作用を有していることを示唆している。その機序としてガラタミンがA β 貪食に関与しているミクログリアの α 7nAChRを刺激することによりA β の貪食を亢進させていると考える。さらに、ガラタミンによる脳内酸化ストレスの抑制もまたAD病態の改善に関与していると考えられる²⁶⁾。

近年、活性型ミクログリアには炎症性の classical activation state (M1) と抗炎症性の alternative activation

state (M2) の2つの phenotype が存在し、M2 ミクログリアはマクロファージに倣って抗炎症性の M2a, 炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカイン IL-10 の双方を高レベルで産生する M2b, deactivated あるいは remodeling と称される M2c に細分類され (図6), それぞれ誘導因子や産生サイトカイン, マーカーが異なることが示されている。AD 病理の経時的变化との関わりでは、AD トランスジェニックマウス脳において早期では M2 phenotype が多く、進行すると M1 にスイッチするという報告がある²⁷⁾。

我々は、AD モデルマウス脳を用いて、AD 病理とミクログリアにおける貪食/活性化マーカー CD68 および α 7nACh 受容体発現の経時的变化について解析し²⁸⁾、また、ミクログリア培養系を用いた実験も含め Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) と炎症性サイトカインの関連²⁹⁾ や、CD14 および TLR4 とミクログリアによる A β 取り込みの関連²⁴⁾ について解析した。そこで得られた結果は従来の M1, M2 phenotype に必ずしも当てはまらないが、AD 病理の経時的变化に伴ってミクログリアの様相が様々に変化することを示しており、ミクログリアをターゲットとする AD 新規治療法開発に応用可能かもしれない。

その他注目すべき知見として、Triggering receptor expressed on myeloid cell 2 (TREM2) がある。TREM2 は Nasu-Hakola 病原因遺伝子として知られるが、近年、点変異により AD 発症リスクが上昇することが

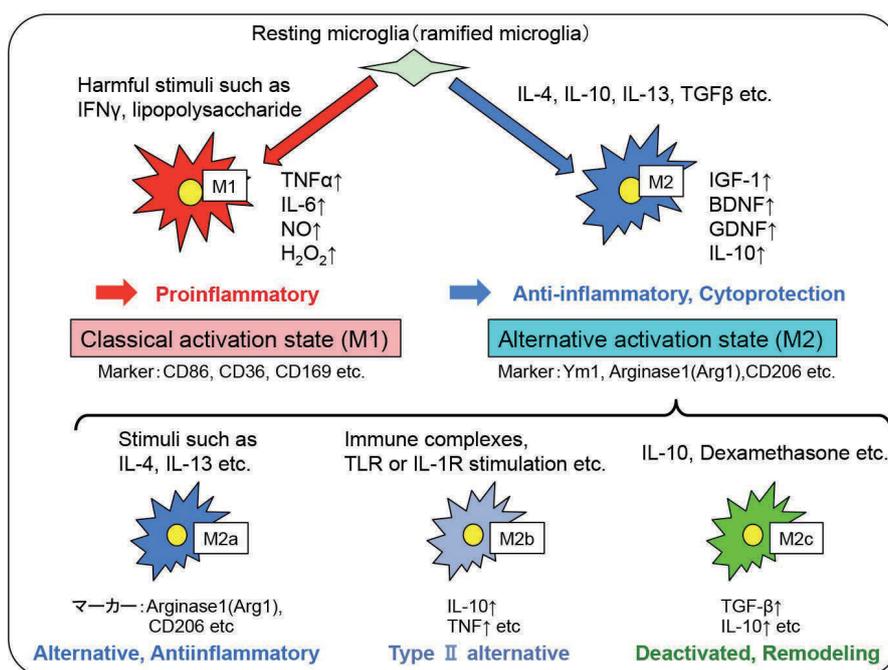


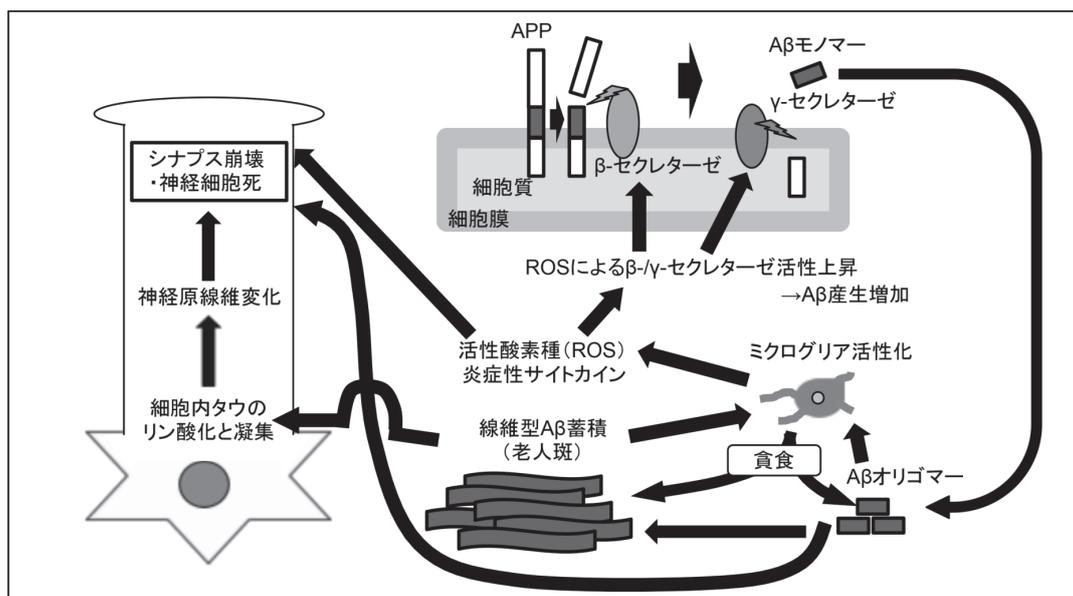
図6 活性型ミクログリアの phenotype

知られている。その背景として、ミクログリアに発現する TREM2 からの刺激シグナルが貪食能を増強し、また TLR を阻害して炎症性サイトカイン産生を抑制することなどが報告されている^{30,31)}。また、CD33 は骨髄球系細胞に発現する表面蛋白で AD リスク遺伝子として知られる。AD 脳においては CD33 発現が増加し、CD33 ノックアウトマウス由来のミクログリアでは A β 貪食能が増強すること、AD トランスジェニックマウスの CD33 をノックアウトすると A β 沈着が減少することが報告され³²⁾、CD33 を標的とした治療の可能性が考えられる。さらに、Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) はイムノグロブリンスーパーファミリーに属する細胞表面受容体だが、AD において血管壁に発現して血中から脳内への A β 移送を促進して脳内 A β 沈着を助長する他、ミクログリアにも発現して炎症性サイトカインなどを誘導し、神経炎症を呈することが示され³³⁾、RAGE 阻害薬が AD 治療薬になる可能性が期待される。一方、ApoE 蛋白は脂質輸送蛋白の一種で、ApoE4 多型は孤発性 AD のリスク因子として古くから知られ、脳内ではアストロサイトやミクログリアが産生し、脂質を神経細胞に輸送する。近年、脳における A β クリアランスへの関与が示唆され、ApoE 蛋白はミクログリアの A β 貪食機能に促進的に作用するが、ApoE4 はその促進作用が弱いことが報告されている³⁴⁾。AD などの神経変性疾患において TREM2 が ApoE シグナルを誘導し (TREM2-

APOE pathway)、これにより誘導されるミクログリアの phenotype を神経変性型として病態に関与する治療ターゲットになる可能性が提唱されている³⁵⁾。さらに、ミクログリアは AD 病態において異常タウ凝集体により変性した神経細胞を貪食し、またエクソソームを活発に分泌する。そのためミクログリアが異常タウ凝集体をエクソソームにより細胞外へ排出してタウ凝集体を伝播させる可能性が示唆され、タウ伝播モデルマウスにおいてミクログリアやエクソソームの阻害により異常タウの伝播が阻害されることが報告され³⁶⁾、今後の研究の進展が期待される。

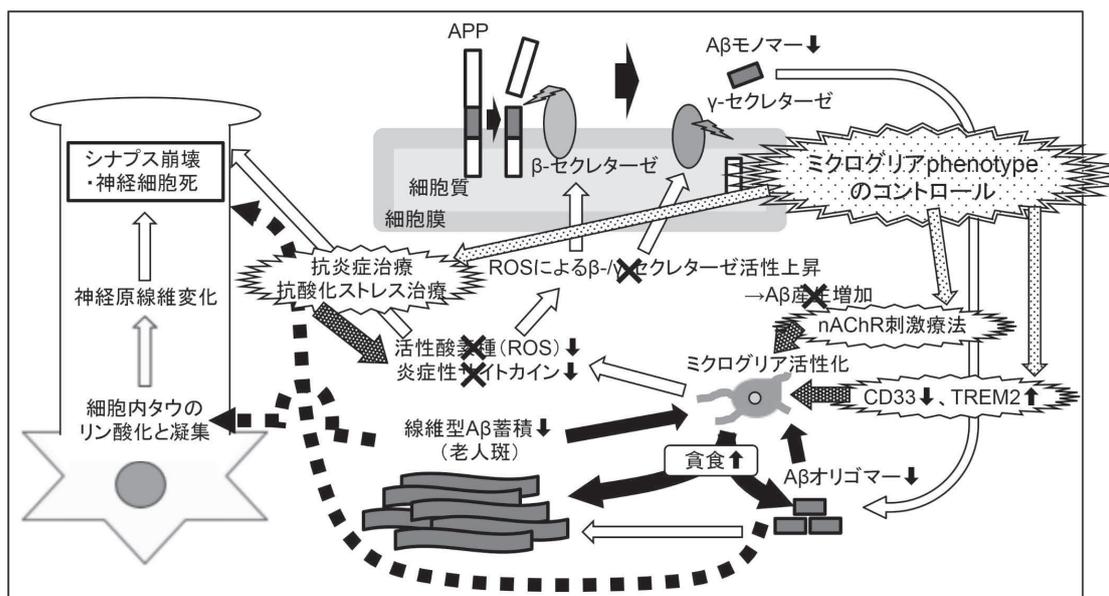
AD 脳において活性型ミクログリアは A β を貪食する一方、炎症性サイトカインや ROS を産生し、神経傷害性に作用する。また、ROS が β セクレターゼや γ セクレターゼを活性化することで A β 産生が増加し、A β 産生と ROS 増加の悪循環が生じる可能性も考えられる (図7)。そこで、抗炎症治療や抗酸化治療により神経細胞傷害や A β 産生を抑制したり、ニコチン性 ACh 受容体刺激や CD33 抑制、TREM2 増強により A β 貪食を増加させるという形でミクログリアを標的とした治療が考えられる (図8)。また、ミクログリアの phenotype を AD 治療に有利な形でコントロールできれば、これらの治療を包含した新規治療の開発につながる可能性も考えられる。従って、AD におけるミクログリアの役割について今後も解明を進めることは重要である^{37,38)}。

脳内のグリア細胞にはミクログリアの他にアスト



(松村晃寛、下濱 俊: 神経治療 35:344-347, 2018)

図7 アミロイドカスケード仮説とミクログリアの活性化



(松村晃寛、下濱 俊：神経治療 35:344-347, 2018)

図8 ミクログリアをターゲットとした治療法の開発

ロサイトやオリゴデンドロサイトも存在し、脳機能の維持に重要な役割を果たしていることが推定されている。今後は、神経細胞・グリア相関の制御機構についてさらに研究を進め、神経回路網維持の観点からの新規治療法が開発されることを期待したい。

3) 再生医療の展開

海馬に Aβ を投与したモデルラットにレゾピストで標識した培養ミクログリアを脳室内移植し、その動態を MRI 画像で追うと、移植されたミクログリアが Aβ 注入部へ移動し Aβ を貪食するという報告³⁹⁾があり、ミクログリアの移植治療の可能性が示唆される。また、骨髄由来間葉系幹細胞 (BMSC) を AD モデルマウス海馬に移植して脳 Aβ が減少したという報告⁴⁰⁾、骨髄細胞培養系に M-CSF を処理すると Iba1 や CD11b, CD68 などのミクログリアマーカー発現が増加し、Aβ 貪食能が増したとする報告⁴¹⁾、iPS 細胞からヒトミクログリア様細胞を分化させたという報告⁴²⁾ などがある。

BMSC は神経変性疾患に対する細胞治療のソースとしての有用性についての報告が近年増えているものの、その治療メカニズムの詳細は明らかにされていない。我々は、MSC 移植の AD モデルマウスにおける Aβ 病理に及ぼす影響を検討し、生体内の酸化ストレスを可視化するイメージング技術を用いて AD モデルマウス脳内の酸化ストレス状態の変化を検討することで、MSC 移植の治療メカニズムを明らかにする研究を施行した。SD ラット骨髄から分離

培養した MSC 3×10^5 個を 7.5 ヶ月齢の AD モデルマウスに単回経静脈的に移植した。移植から 1 ヶ月 (8.5 ヶ月齢) 時点で行動学的評価としてモリス水迷路試験を行った。移植から 1.5 ヶ月 (9 ヶ月齢) 時点でレドックス感受性プローブを経静脈的投与し電子スピン共鳴 (EPR) の画像技術を用いて生体内の酸化還元状態を測定する in vivo EPR イメージングを行なった。イメージング実験終了後にマウスの脳サンプルを取り出し、各種免疫組織学的検討、生化学的検討を行なった。培養系のミクログリアによる Aβ 貪食モデルとして、マウスミクログリア系の株細胞である MG6 細胞を用いた。MG6 細胞とラット BMSC を共培養する処置、または MG6 細胞にラット BMSC の培養上清を添加する処置を行なった。処置の有無による Aβ 取り込み能の変化を ELISA 法やフローサイトメトリー法によって検討した。MSC 移植を行なった AD モデルマウスは Sham 処置を行なった AD モデルマウスに比較して空間記憶能が改善していた。in vivo EPR イメージングでは、BMSC 移植を行なった AD モデルマウス脳内の酸化ストレス状態は Sham 処置を行なった APdE9 マウスのそれに比較して改善していた。MSC 移植は、病理組織学的に AD モデルマウス脳内の海馬や大脳皮質における Aβ 沈着を抑制し、マウス脳内の生化学的解析では特に可溶性 Aβ の量を減少させた。Aβ は ROS の産生に密接に関わることが知られており、本研究の結果により BMSC 移植は AD モデルマウス脳における可溶性 Aβ 量を減少させ、その結果と

して脳内酸化ストレスを軽減させ行動学的にも改善が得られることが示唆された。次に、BMSC 移植が Aβ を減少させるメカニズムについてミクログリア機能に着目し検討した。MSC 移植を行なった AD モデルマウス脳では病理組織学的に Aβ 沈着周囲により多くのミクログリアが集積する様子が観察され、細胞体内に Aβ を取り込むミクログリアの割合が増加していた。ミクログリアによる Aβ の取り込みに重要な役割を果たす CD14 が陽性であるミクログリアの割合も BMSC 移植によって増加していることがわかった。培養系の MG6 細胞を使った検討においても、BMSC 処置は CD14 の発現を増加させることによって Aβ の取り込み能を促進させることが示された。以上の結果より、AD モデルマウスに対する MSC 移植治療は、ミクログリアの Aβ 取り込み能を促進させることによって脳内 Aβ 病理を改善させる効果があり、AD モデルマウスの行動障害を改善させることが示された。このメカニズムには MSC 移植による脳内酸化ストレス状態の改善が関与していることが示唆された⁴³⁾。

4. アルツハイマー型認知症予防の展望

疫学・遺伝学・生化学的な検討から、AD の危険因子を減らすことで AD の発症を遅延化し、また、進行を抑制しようとする考え方が出てきた。中年期

の高血圧や高コレステロール血症および糖尿病は血管性認知症だけでなく、AD 発症の危険因子と捉えられ、動脈硬化の広がりには AD における認知機能低下の進展に関与することが示唆されている。一方、高学歴と AD 発症の低リスクとに関連があるとされるなど、知的活動は AD の発症リスクを低下させる可能性がある。また、運動によって高インスリン血症が改善され、AD 予防につながることを示唆されている。このように、生活習慣や環境の制御・改善により AD の発症を遅延化し、また、進行を抑制する予防療法が今後益々重要になってくると考えられる⁴⁴⁾ (図 9)。

5. おわりに

AD に対する治療薬は、コリン仮説に基づき開発されたドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンが使用されている。また、グルタミン酸神経毒仮説に基づき開発された NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンも使用されている。現在、アミロイドカスケード仮説に基づき免疫療法などが開発され、臨床治験の段階に入っている。今後は、神経細胞死の制御および神経細胞・グリア関連の制御により、神経細胞生存・神経再生の促進を活性化し、脳内神経回路網を維持する科学研究が重要となろう (図 10)。

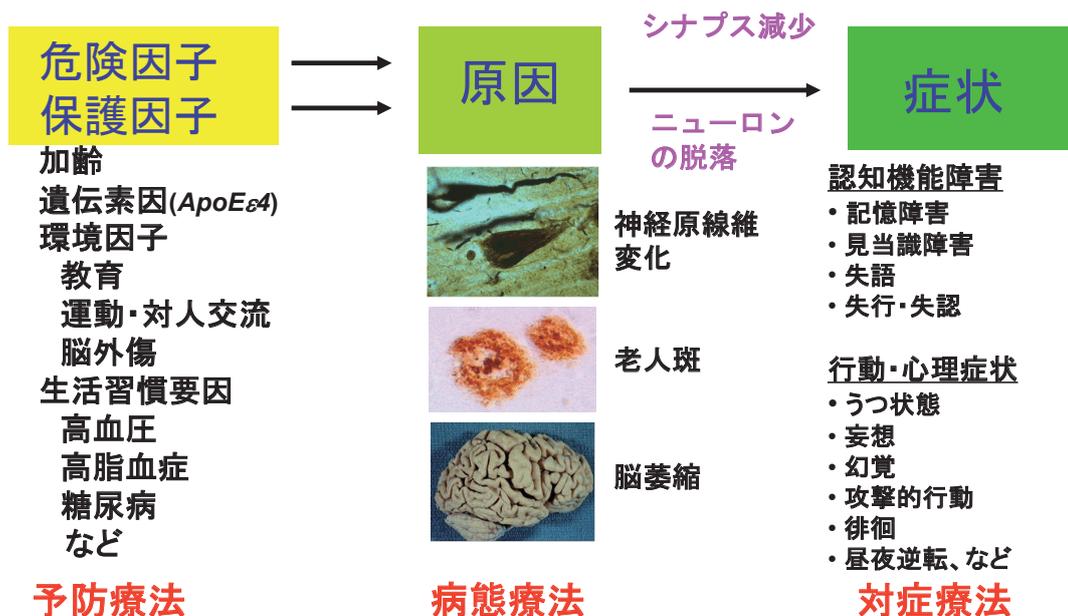


図9 アルツハイマー病の治療・予防の展望

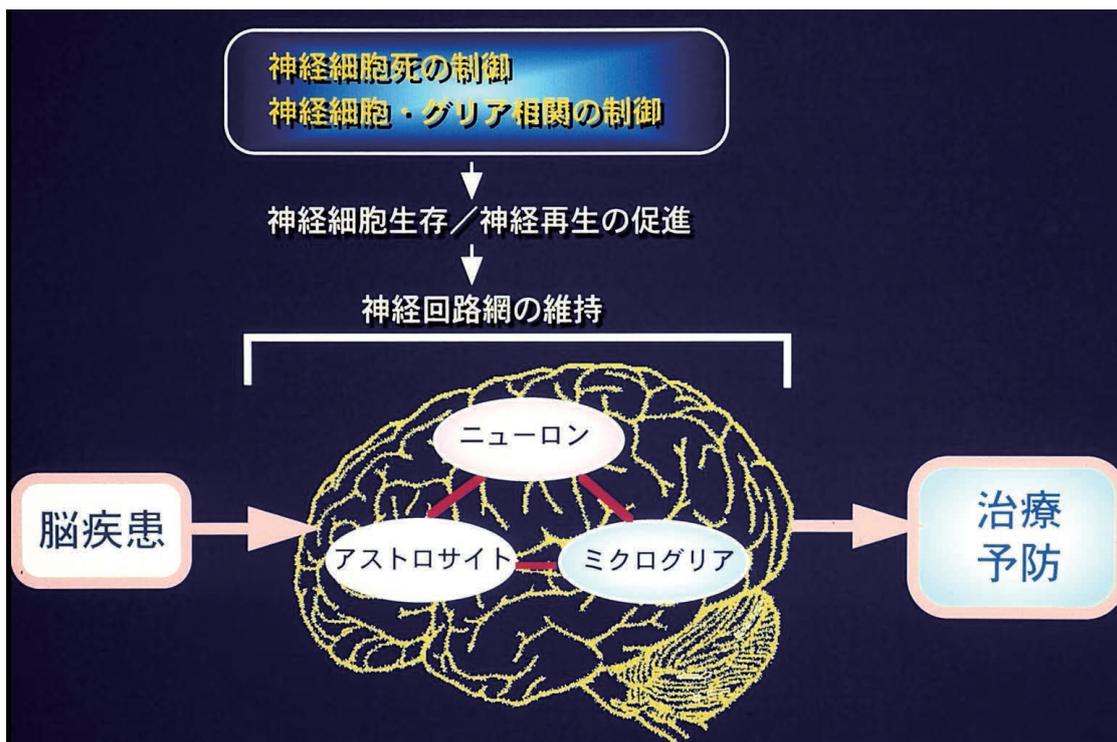


図 10 アルツハイマー病の治療法の方向性

文 献

- 1) Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976; ii: 1403.
- 2) Bowen DM, Smith CB, et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*. 1976; 99: 459-496.
- 3) Geula C, Masulam MM. Systematic regional variations in the Loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*. 1996; 6: 167-177.
- 4) Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer disease: evidence for a selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol*. 1981; 10: 122-6.
- 5) Maelicke A. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11 (Suppl. 1): 11-18.
- 6) Arias E, Alés E, et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: Involvement of nicotinic acetylcholine receptors *Neuropharmacology*. 2004; 46: 103-114.
- 7) Kihara T, Sawada H, et al. Galantamine modulates nicotinic receptor and blocks A β -enhanced glutamate toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 325: 976-982.
- 8) Cowburn RF, Wiehager B, et al. Effects of beta-amyloid-(25-35) peptides on radioligand binding to excitatory amino acid receptors and voltage-dependent calcium channels: Evidence for a selective affinity for the glutamate and glycine recognition sites of the NMDA receptor. *Neurochem Res*. 1997; 22: 1437-1442.
- 9) Le W-D, Colom LV et al. Cell death induced by beta-amyloid 1-40 in MES 23.5 hybrid clone: The role of nitric oxide and NMDA-gated channel activation leading to apoptosis. *Brain Res*. 1995; 686: 49-60.
- 10) Goate A, Chartier-Harlin MC, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease *Nature*. 1991; 349: 704-6.
- 11) Mullan M, Crawford F, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet*. 1992; 1: 345-7.
- 12) Scherrinton R, Rogaeve EI, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995; 375: 754-760.
- 13) Scheuner D, Eckman C, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1996; 2: 864-870.
- 14) Hsiao K, Chapman P, et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996; 274: 99-102.
- 15) Yankner BA, duffy LK, et al. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: Reversal by tachykinin neuropeptides. *Science*. 1990; 250: 279-282.
- 16) Sevigny J, Chiao P, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537: 50-6.
- 17) 下濱 俊：私の診療経験から アルツハイマー型認知症治療の現状と展望 *臨床と研究* 2018; 95:

- 697-702.
- 18) Walter S, Letiembre M, et al. Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cell Physiol Biochem*. 2007; 20: 947-56.
 - 19) Shimohama S, Tanino H, et al. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 273: 5-9.
 - 20) Tobinick EL, Gross H. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2008; 8: 27.
 - 21) Elcioglu HK, Aslan E, et al. Tocilizumab's effect on cognitive deficits induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin in Alzheimer's model. *Mol Cell Biochem*. 2016; 420: 21-8.
 - 22) Kitamura Y, Shibagaki K, et al. Involvement of Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein (WAVE) and Rac1 in the phagocytosis of amyloid-beta(1-42) in rat microglia. *J Pharmacol Sci*. 2003; 92(2): 115-23.
 - 23) Takata K, Takada T, et al. Microglial amyloid-beta1-40 phagocytosis dysfunction is caused by high-mobility group box protein-1: Implications for the pathological progression of Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers*. 2012; 2012: 685739.
 - 24) Fujikura M, Iwahara N, et al. CD14 and toll-like receptor 4 promote fibrillar Abeta42 uptake by microglia through a clathrin-mediated pathway. *J Alzheimers Dis*. 2019; 68: 323-37.
 - 25) Takata K, Kitamura Y, et al. Galantamine-induced amyloid- β clearance mediated via stimulation of microglial nicotinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem*. 2010; 285: 40180-91.
 - 26) Saito T, Hisahara S, et al. Early administration of galantamine from preplaque phase suppresses oxidative stress and improves cognitive behavior in APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2019; 145: 20-32.
 - 27) Jimenez S, Baglietto-Vargas D, et al. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *J Neurosci*. 2008; 28: 11650-61.
 - 28) Matsumura A, Suzuki S, et al. Temporal changes of CD68 and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor expression in microglia in Alzheimer's disease-like mouse models. *J Alzheimers Dis*. 2015; 44: 409-23.
 - 29) Iwahara N, Hisahara S, et al. Role of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in altering activated microglia phenotype in APPswe/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis*. 2017; 55: 1235-47.
 - 30) Takahashi K, Rochford CD, et al. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med*. 2005; 201: 647-57.
 - 31) Long H, Zhong G, et al. TREM2 attenuates Abeta1-42-mediated neuroinflammation in BV-2 cells by downregulating TLR signaling. *Neurochem Res*. 2019; 44: 1830-9.
 - 32) Griciuc A, Serrano-Pozo A, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron*. 2013; 78: 631-43.
 - 33) Fang F, Lue LF, et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Abeta accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2010; 24: 1043-55.
 - 34) Jiang Q, Lee CY, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron*. 2008; 58: 681-93.
 - 35) Krasemann S, Madore C, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity*. 2017; 47: 566-81 e9.
 - 36) Asai H, Ikezu S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci*. 2015; 18: 1584-93.
 - 37) 松村晃寛, 下濱 俊. 認知症治療の展望 ミクログリアをターゲットとした治療法の開発. *神経治療学* 2018; 35: 344-347.
 - 38) 松村 晃寛, 下濱 俊 【認知症 - 治療の展望】 ミクログリアをターゲットとした認知症治療法の開発. *脳神経内科* 2019; 91: 479-484.
 - 39) Takata K, Kitamura Y, et al. Microglial transplantation increases amyloid-beta clearance in Alzheimer model rats. *FEBS Lett*. 2007; 581: 475-8.
 - 40) Klinge PM, Harmening K, et al. Encapsulated native and glucagon-like peptide-1 transfected human mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2011; 497: 6-10.
 - 41) Takata K, Takada T, et al. Preparation and characterization of microglia-like cells derived from rat, mouse, and human bone marrow cells for therapeutic strategy of Alzheimer's disease. *J Addict Res Ther*. 2011; S5: 001.
 - 42) Abud EM, Ramirez RN, et al. iPSC-derived human microglia-like cells to study neurological diseases. *Neuron*. 2017; 94: 278-93 e9.
 - 43) Yokokawa K, Iwahara N, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves amyloid- β pathology by modifying microglial function and suppressing oxidative stress. *J Alzheimers Dis*. 2019; 72: 867-884.
 - 44) 下濱 俊: 【高齢社会における認知症の課題と展望】 認知症診療の現状と展望 *Geriatric Medicine* 2016; 54: 427-430.