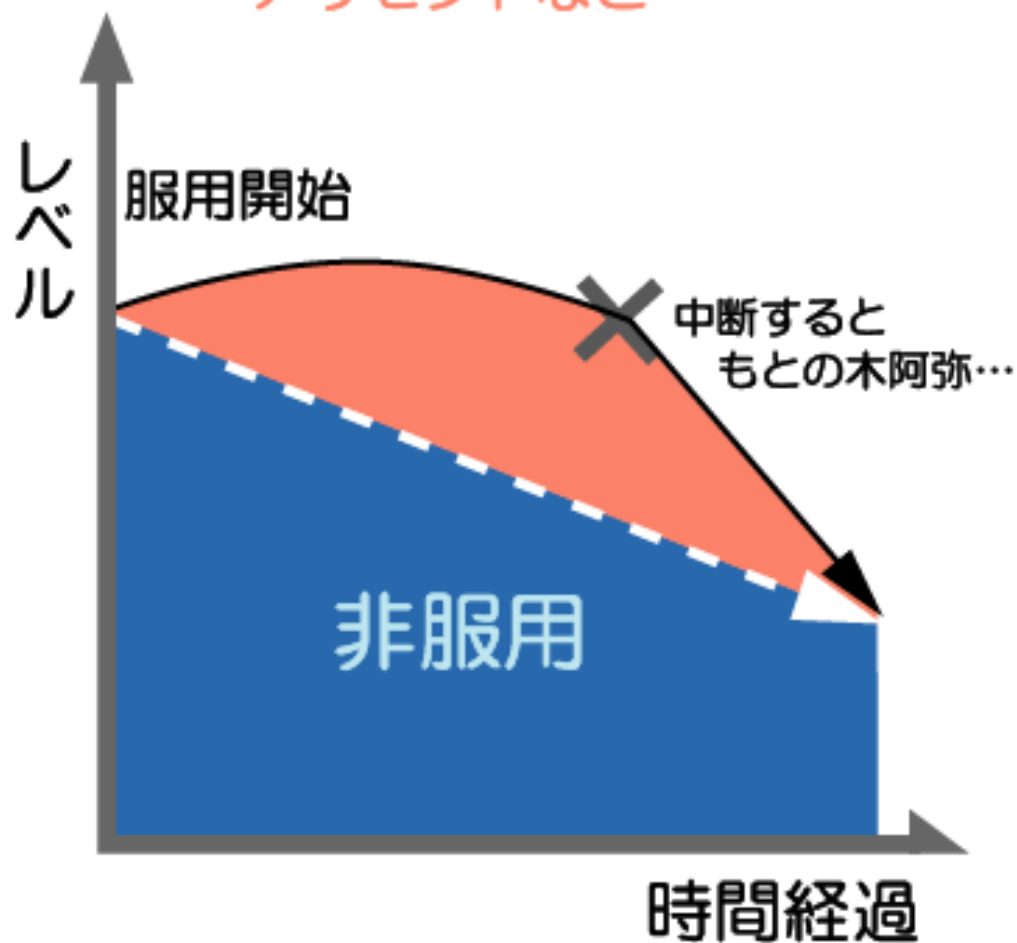


アルツハイマー病新薬と予防

筑波大学名誉教授
メモリークリニックお茶ノ水
朝田 隆

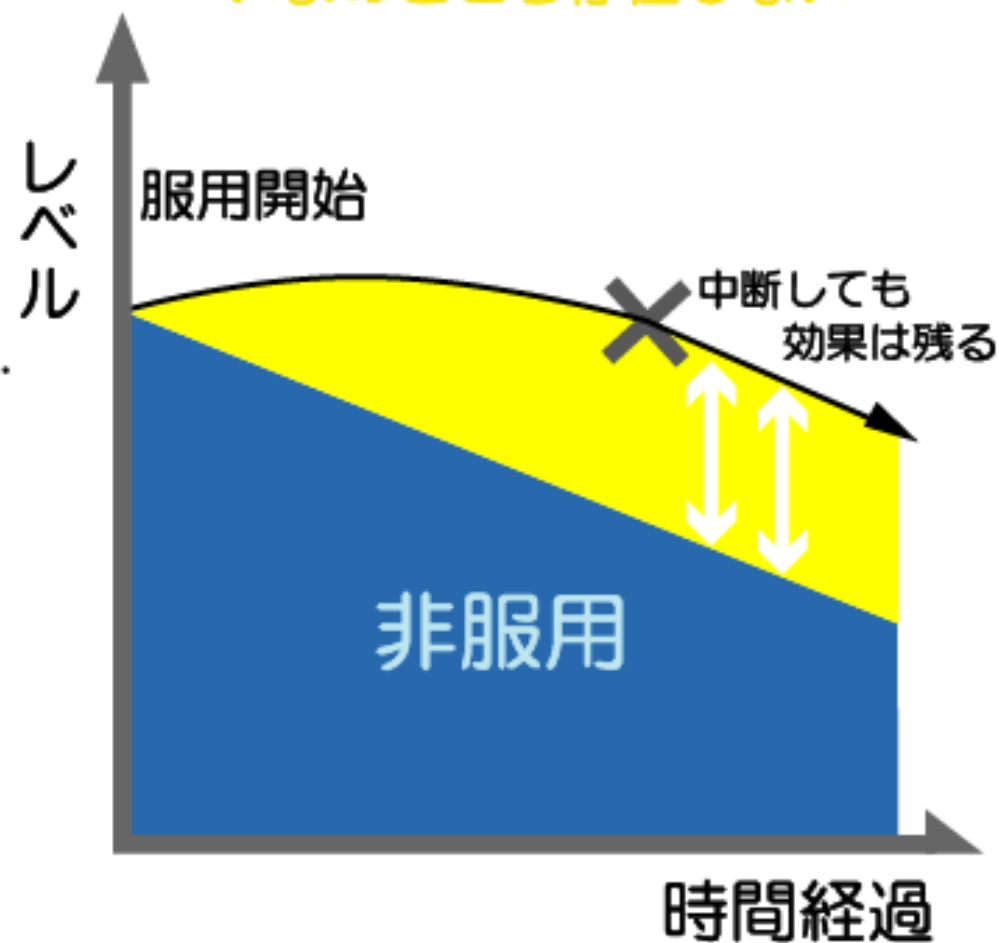
対症薬

アリセプトなど

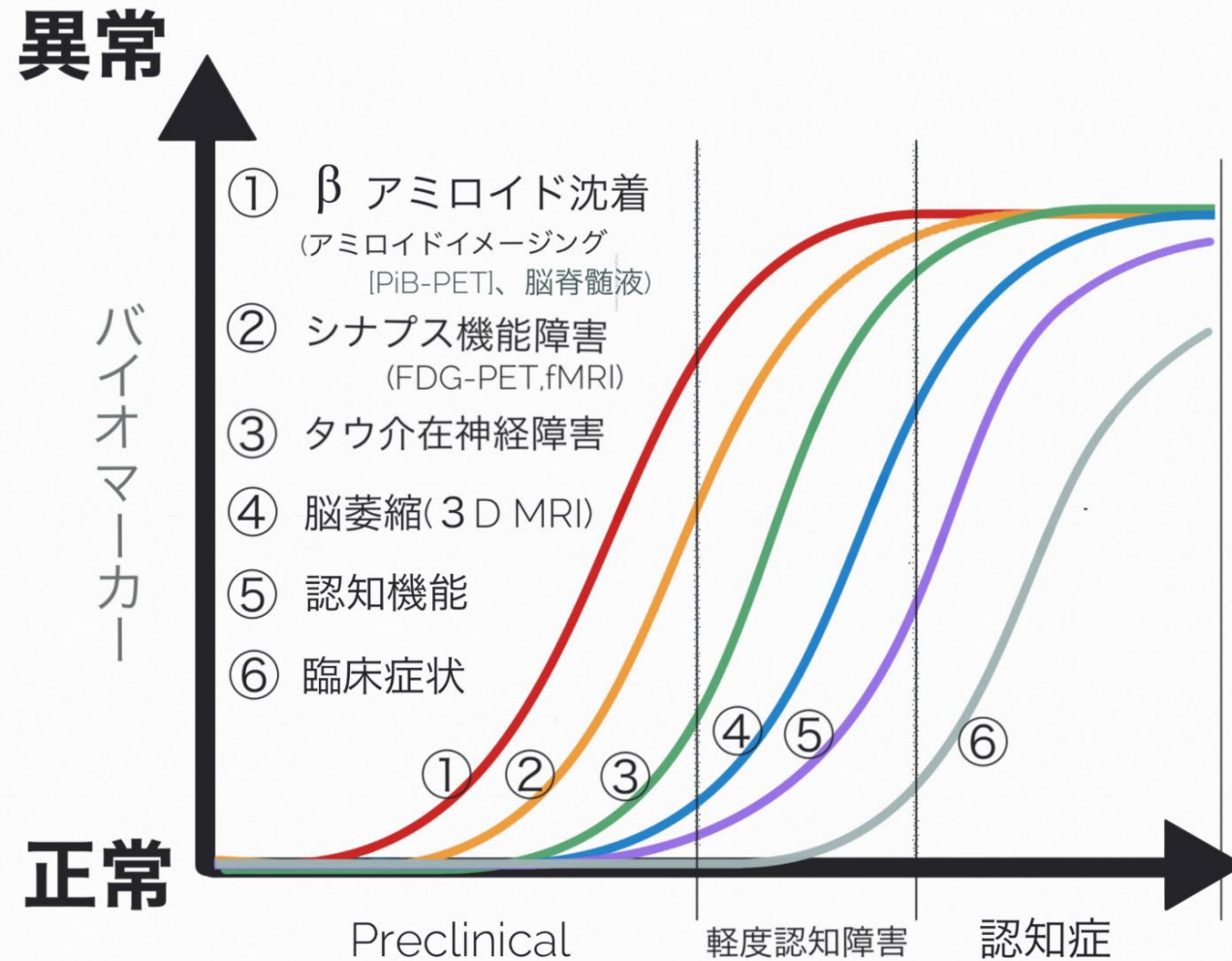


modifying薬

いまのところ存在しない



アルツハイマー病の経過



(Jack CR Jr, et al. Lancet Neurol. 2010;9:119-128.)より引用、改変

アルツハイマー病治療薬開発の現状要約

- 1993年になされた最後の開発（Galantamine）以来29年成功例なし
- 公式に治験成績が発表されたものに限っても30数連敗
- この10年、Eli Lilly、MSD等の治験撤退
- Biogenの新薬Aducanumabが一番期待されたが2019年撤退
- アルツハイマー病のみならずMCI, Preclinicalも対象
- 世界中でしのぎを削っている新薬は3種類に大別される
 - アミロイド β に働きかける根本治療
 - タウに働きかける根本治療
 - 対症療法薬

- ◎ 2021年6月 Aducanumab28年ぶりにアメリカで成功 同年12月日本では承認されず
- ◎ 2023年9月 Lecanemabの承認

抗アルツハイマー病薬開発2023年の現状

- アルツハイマー病に141の候補薬物があり、187の治験が進行している
- **最重要の第3相には、36の薬物**により55の治験が進行中
- 第2相には、87 の薬物により 99の治験が進行中
- 第1相には、31の薬物により33 の治験が進行中

疾患修飾薬 78%

対症療法薬 21%

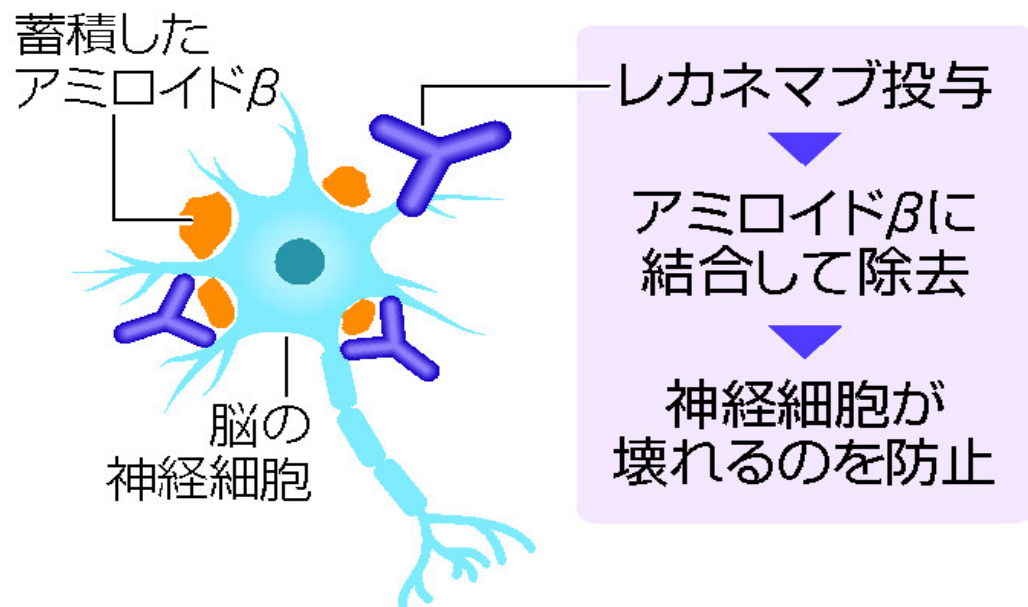
認知機能刺激薬 11%.

Lecanemab（レカネマブ）2023年承認

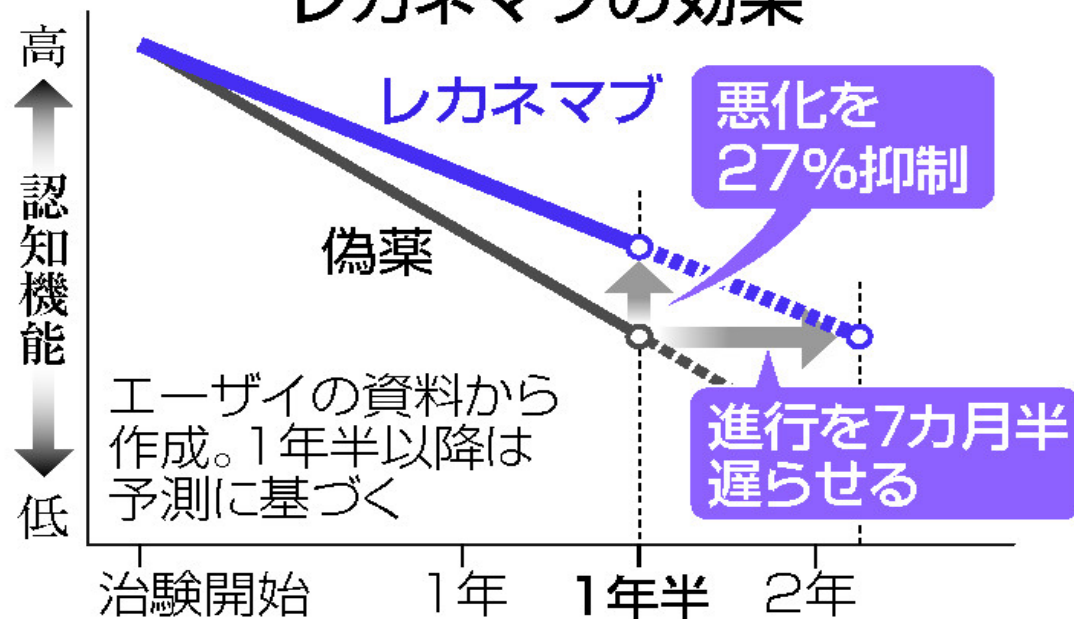
- 軽度認知障害（MCI）および軽度 ADを対象とした大規模な第Ⅲ相試験において、**主要評価項目（CDR-SB：Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*）ならびに全ての重要な副次評価項目を統計学的に有意な結果が得られた。**
- CDR-SB スコアの平均変化量は、本剤投与群がプラセボ投与群と比較して -0.45 と、**27%の悪化抑制**を示した（ $p=0.00005$ ）。
- 副次評価項目では脳内アミロイド蓄積、ADAS-cog14、ADCS MCI-ADLなどでも統計学的に有意な結果を示した（ $p<0.01$ ）。
- 副作用**ARIA-**の発現率は**12.5%**、**ARIA-H**は**7.0%**であった。

以上の結果から本剤は、2023年9月、日本で承認された。

レカネマブが作用する仕組み



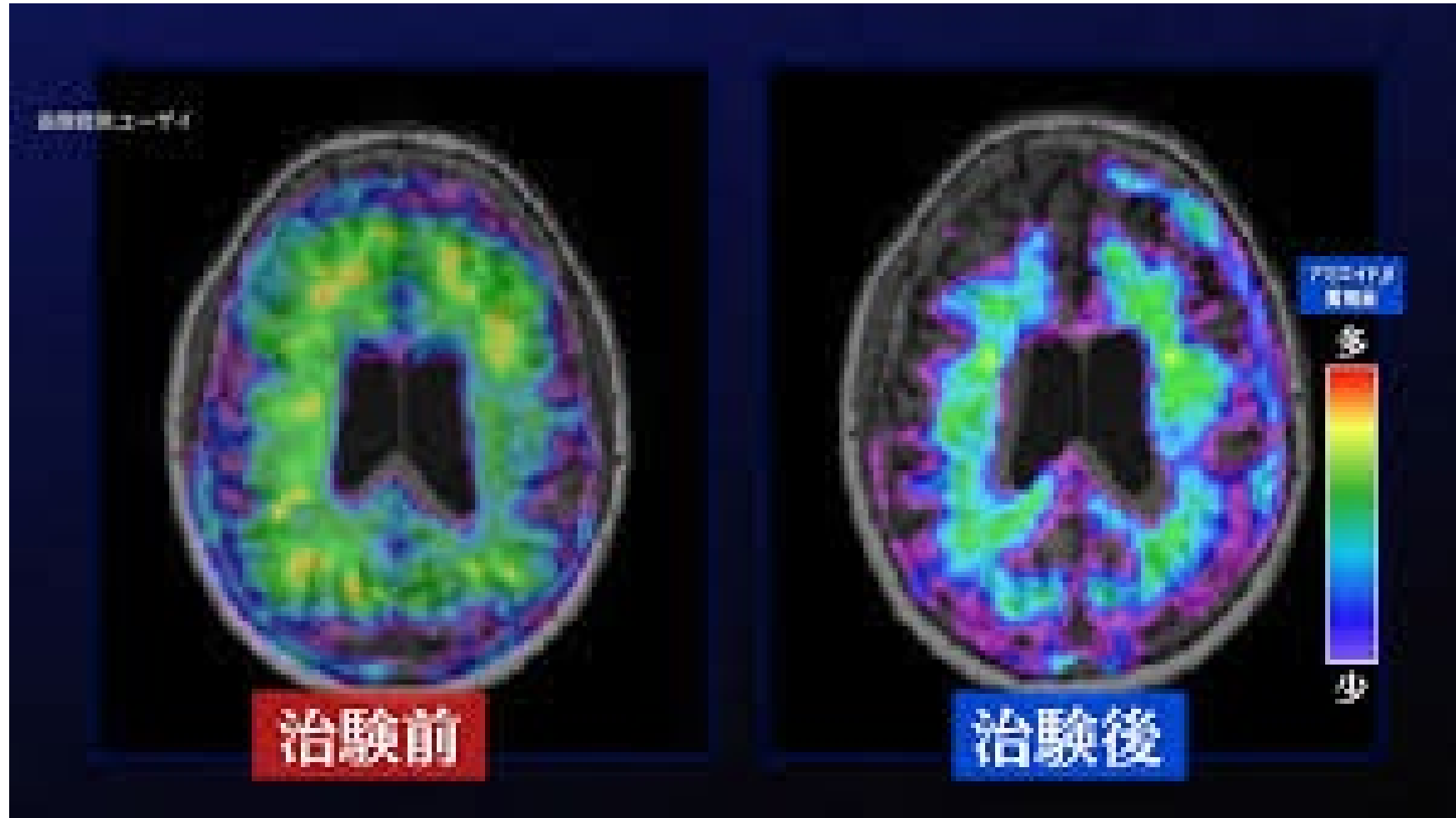
レカネマブの効果



時事通信社HPより

<https://sp.m.jiji.com/article/show/3026194>

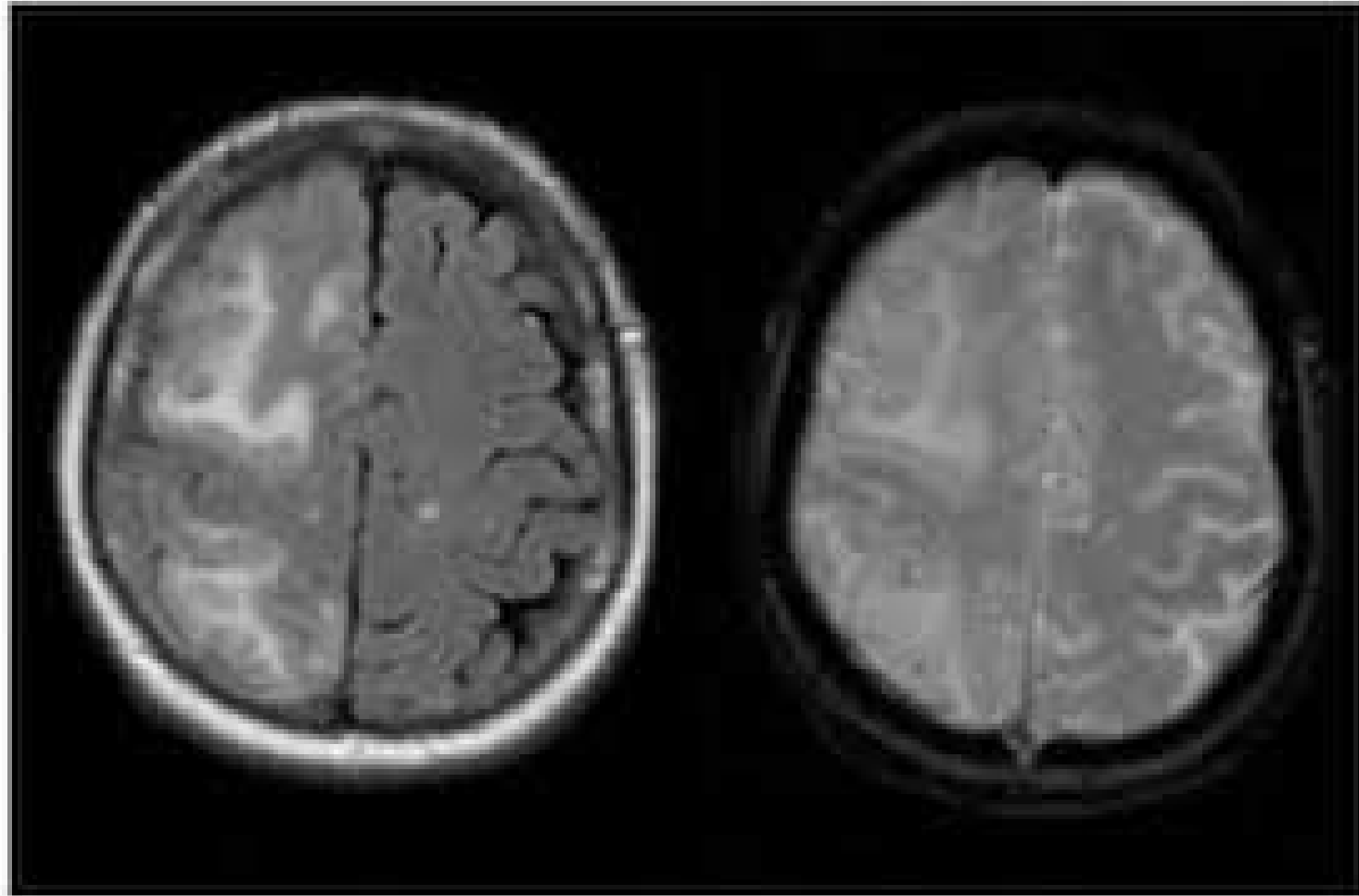
レカネマブ治療による脳内アミロイド変化



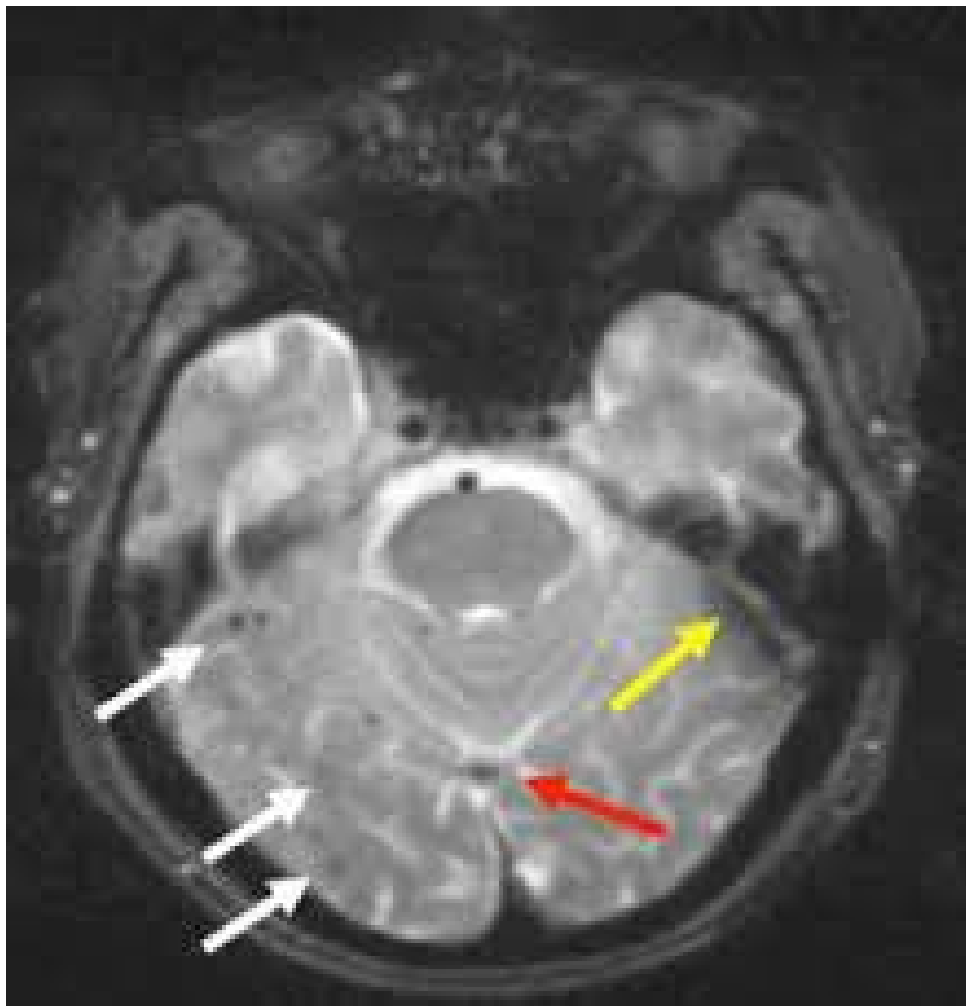
レカネマブ投与はそう簡単ではない

- 適応: MCIか初期アルツハイマー病
- 値段
- アミロイドPET撮像か脊髄穿刺
- MRI:ARIA対応
- 点滴回数 2週に1度

ARIAE (FLAIR)



ARIAHの脳画像



レカネマブまとめ

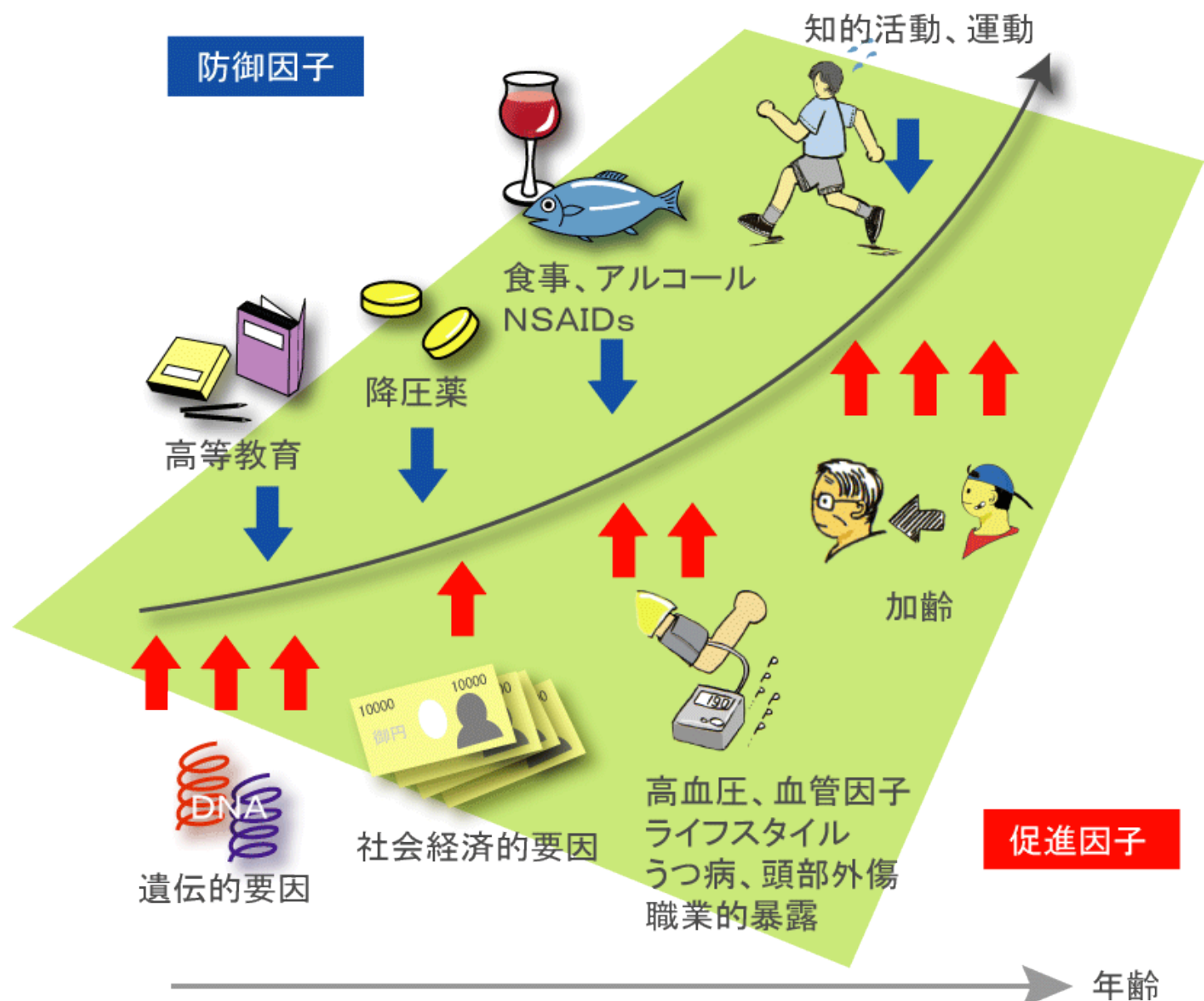
レカネマブは根本治療を可能にする薬ではない。

様々な課題が残されている。

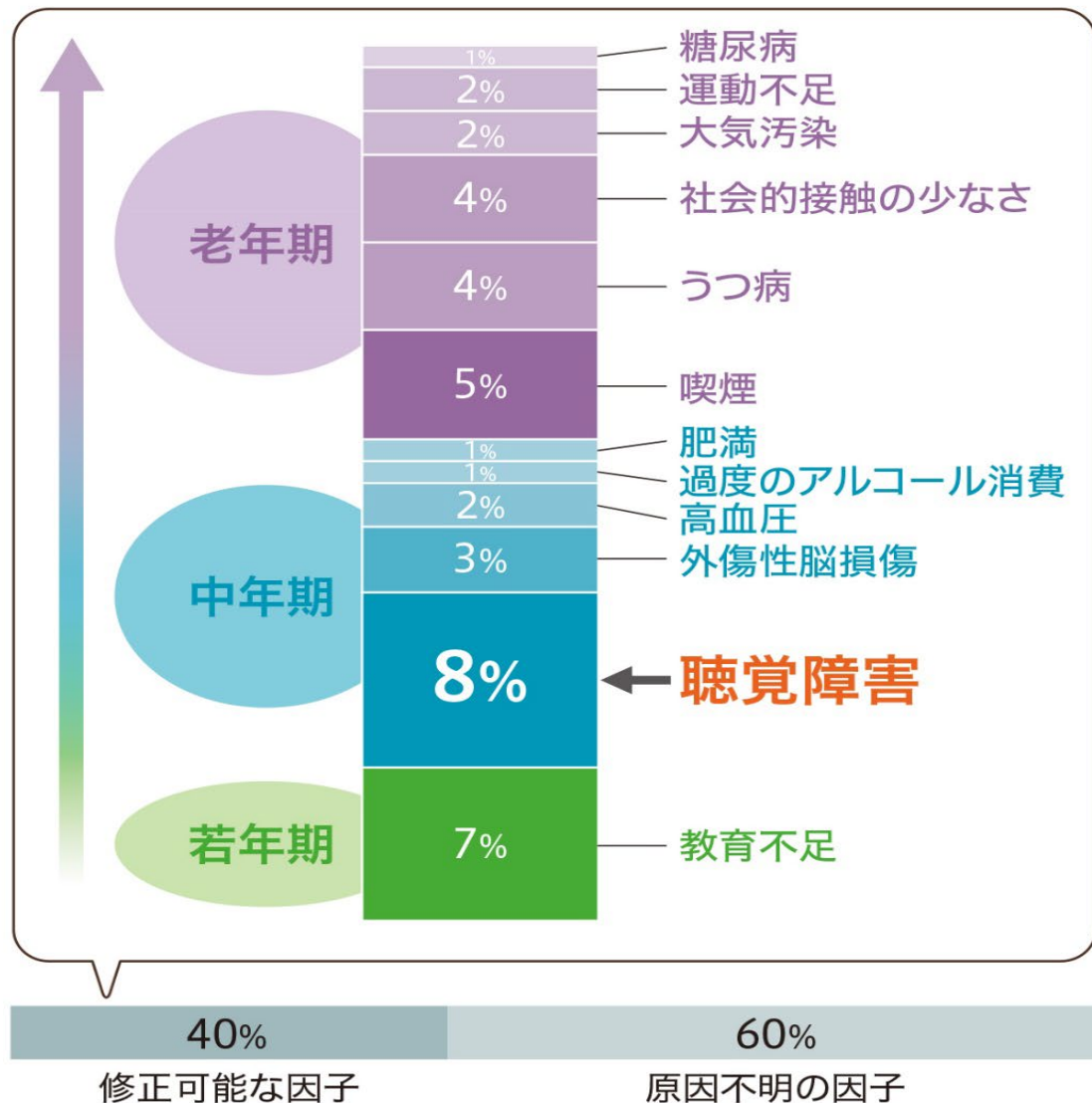
今後、この治療に進む人達と医療機関の感想・意見や客観的な治療効果などをもとに、本治療が進んでゆくのだろう。

やっぱり予防が重要

認知症を防御する因子・促進する因子



認知症の危険因子 最も高いリスクは「中年期の難聴」!



2020年医学誌ランセットで発表された認知症の予防・介入・ケアに関する提言より改変
Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446 (doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6.)

認知症予防の常識 これって本当？

- 一に運動
- 二に栄養
- 三に社会参加

予防の4基本

- 運動
- 栄養
- 休養
- 知的刺激・社会交流

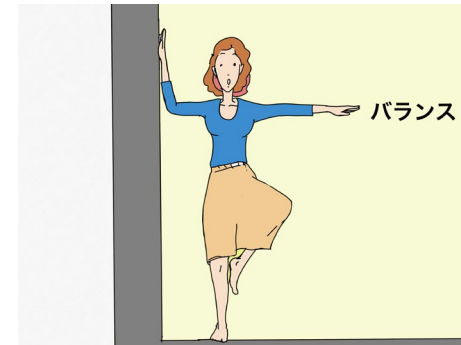
運動なら有酸素運動？

- 有酸素運動一辺倒から
- レジスタンス運動(筋トレ)、バランス運動も
- デュアルタスクの効果
- 行う運動の**バランス**が重要

高齢者へのお勧め運動

有酸素運動と筋力強化(レジスタス)運動にバランストレーニングも

2018年アメリカ Physical Activity Guidelines

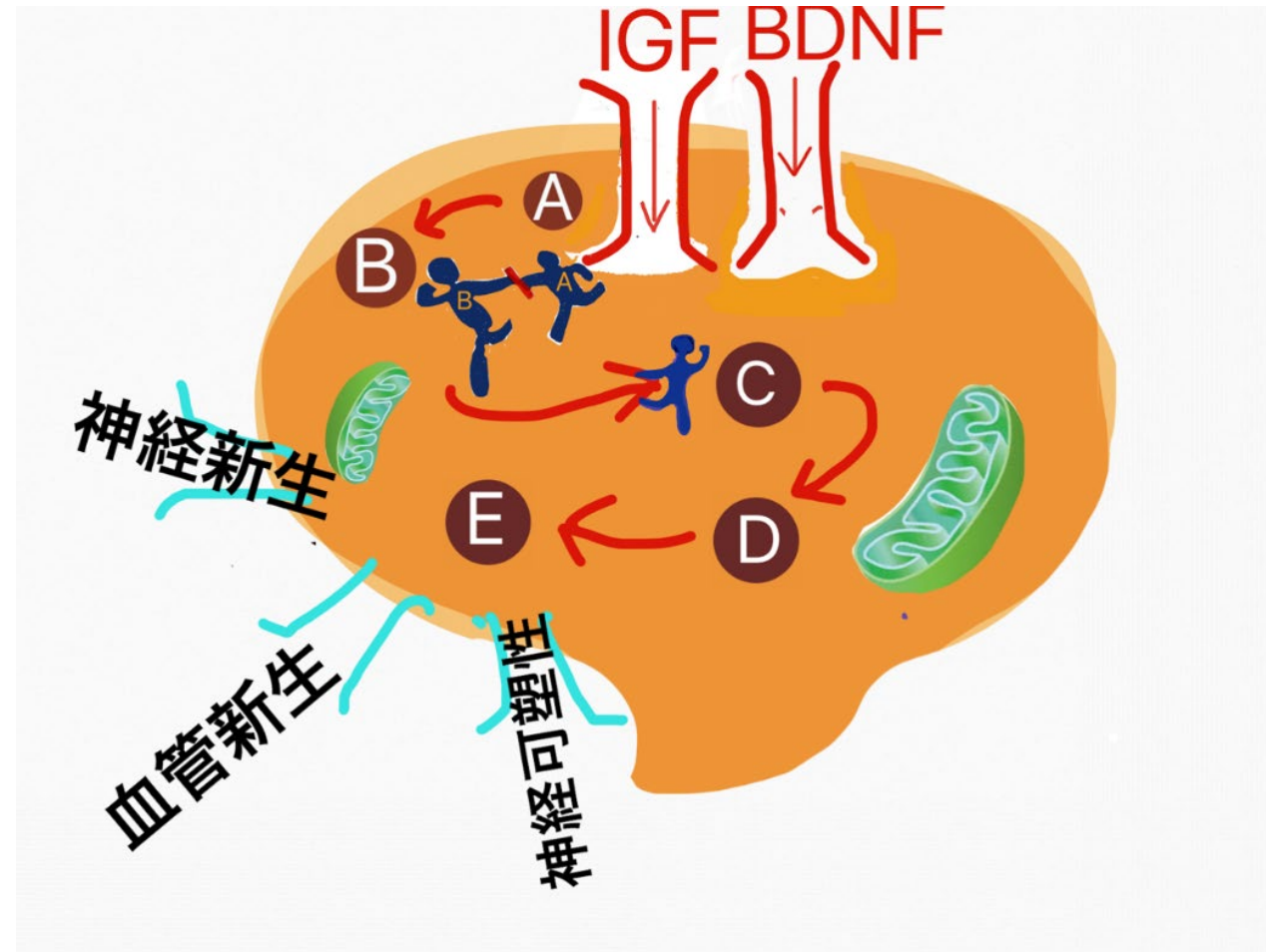


運動にはなぜ効果があるか？

- 神経の可塑性に関わるのは**神経栄養因子**（**BDNF**, GDNF, and NGF）**受容体**（TrkB、P75NTR）その結果、人や動物で学習や記憶が改善する。
- グリア細胞ライン（GDNF）、神経成長因子（NGF）、ニューロトロピン3（NT3）、ニューロトロピン4（NT4）、**脳由来神経栄養因子（BDNF）**
- 最も重要な脳由来神経栄養因子のシグナル伝達系の活性化はトロポミオシン関連受容体キナーゼ（**TrkB**）が主として調整している。
- 運動 は神経栄養因子産生の増加、細胞の成長、拡散、そして脳機能の改善につながる

ヒントとしての脳トレ効果のメカニズム

運動では神経新生、神経可塑性、血管新生



運動すると脳はどう変わる？

- 運動することは、認知症者では萎縮しやすい海馬、側頭葉、前頭葉がより大きいことがMRIで認められている。
- 機能性MRI研究によれば遂行機能や記憶の課題をこなす際に、運動する者では脳がより活性化することがわかっている。

運動と脳の関連についての最大公約数は、**運動が前頭葉と海馬を含む側頭葉に関連**すること。

栄養はサプリで？

注目サプリは沢山あっても、「これさえ食べれば」はありません。

脳科学分野でエビデンスが確立したサプリなし！

認知症と栄養

高齢者の低栄養が認知症の発症や発症後の進行にも関わる。脳は脂質の多い臓器で酸化されやすいため、抗酸化作用のある栄養素は認知症予防に効果的とされる。

以下は、認知症予防に注目される食品。

- 魚介類(DHA)
- 緑黄色野菜(カロテノイド)
- ナッツ類(ビタミンE)
- オリーブオイル(オレイン酸)

日本の食品

まごたちはやさしい

ま:豆

ご:ゴマ

た:卵

ち:乳(ちち)製品

や:野菜

さ:魚

し:シイタケ

い:イモ

認知症と栄養

WHO(世界保健機構)は認知症予防に効くサプリはないと言う。

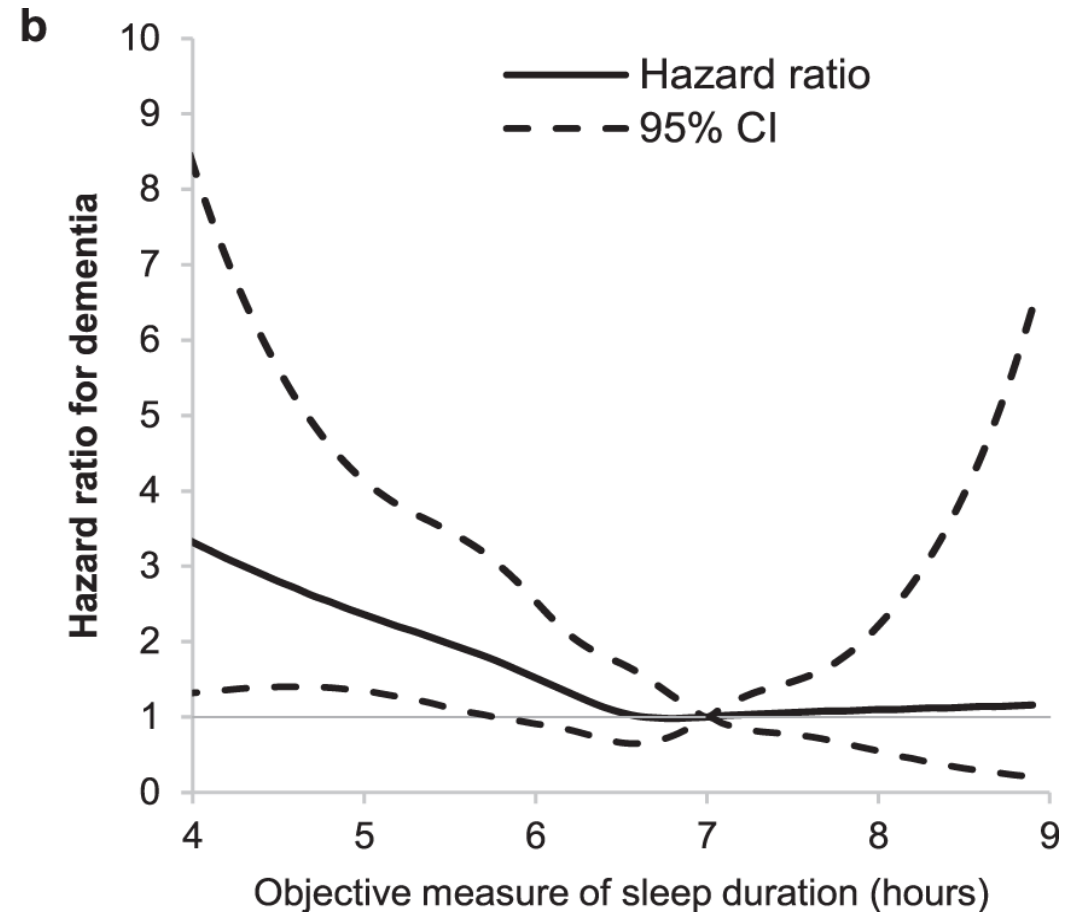
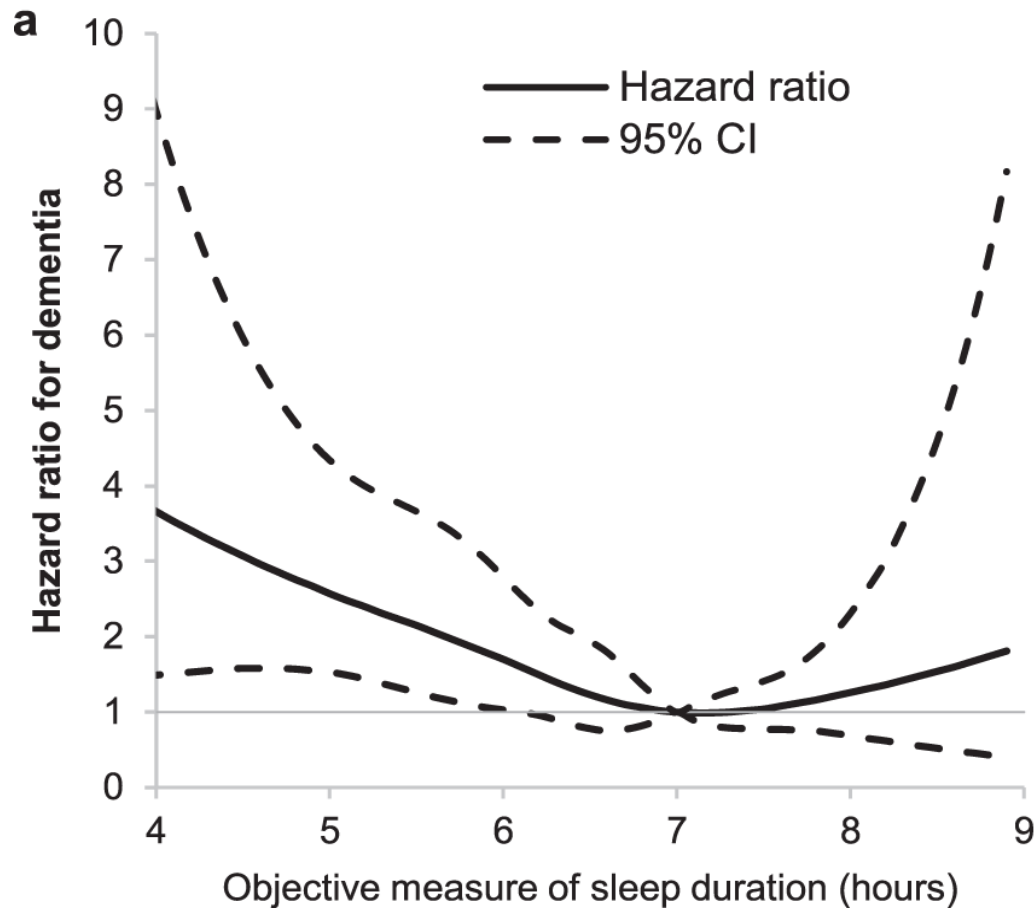
実験で効果的でもそればかりでは却って有害

大切なのは満遍なく！「バランス」

認知症になり難い睡眠時間は？

認知症発生は6時間13分以内の睡眠で高まるが7時間以上は無関係

Nature Communications volume 12, Article number: 2289 (2021)



記憶固定と昼寝

Non-REM睡眠: 脳寝る睡眠!



昼寝がアルツハイマー病予防になる！？

Asada T, et al. Sleep 2000 23(5):629-34.

Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes

対象： 精神神経センター武蔵病院のアルツハイマー病患者401名

対照： 健常な家族315名

結果 危険因子APOE4を調整しても

○30分以内の昼寝習慣があるとアルツハイマー病になり難い。

○1時間以上だとわりやすい

考察 短時間の昼寝は

○リフレッシュ効果

○間接的に夜間睡眠を改善

○神経再生・新生

何でもやろう！4つ目は

- 誰でも認知症予防に運動、栄養、休養の効果は知っている。
- さらに認知機能を高める活動：
社会参加と知的活動（脳トレ、音楽、ボードゲームなど）によって多くのものが脳にもたらされる。

社会参加すれば認知症予防？

- 単に集っても認知症予防にはなりません。
- 社会参加の肝は、他者から自分を認めてもらうこと(承認欲求)がポイント。「正しくほめる」
- 正しく褒められることが承認欲求を満たします。

欲求段階仮説

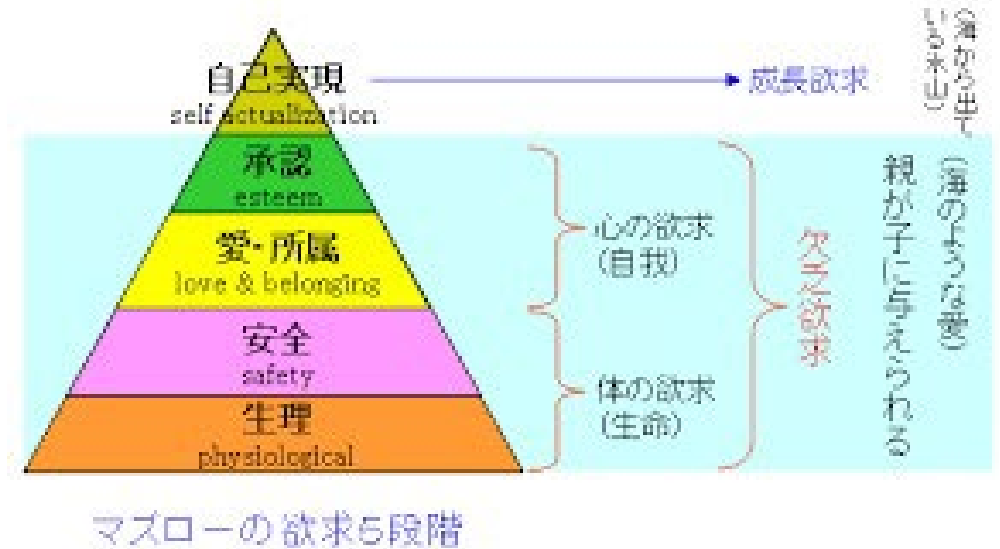
心理学者マズロー

2017,12,17 読売新聞

人間の欲求には優先順位がある

- 1は食事・睡眠の生理的欲求
- 2は安全の欲求
- 3が**社会から認められたい承認欲求**

- 自分は正当に認められていないという思いがある
- だからこそ**互いの美点を認め合う余裕**がほしい



誰にでもできる孤独対応

孤独を和らげ、身体活動量や社会交流を促す

- 基本として、屋内はだめでも屋外ならいいかも。
- コロナ禍の今でも大勢の人が集まる場所としてはゴルフ場。
広々としたグリーンなら少々の飛沫は構わない。
- 地域でのゲートボールやグランドゴルフはこれに準ずる。
- また老人会が主催するようなラジオ体操、公園の清掃等の環境整備、そして小学生の集団登校の見守りなど。

いずれも戸外で、マスクはしてもそう遠慮なくしゃべれる。

誰にでもできる孤独対応

身体活動や社会交流を促す身近な方法

ゲートボールやグランドゴルフ、ラジオ体操、公園の清掃等の環境整備そして集団登校の見守りなどを通して

- ・社会的な交流ができる。
- ・やった仕事に対し、感謝や労いの言葉が向けられる。
- ・お金ではなく、こうした報酬が心身の活性化に。

予防介入の肝は神経可塑性

神経(脳)可塑性とは

内的、外的刺激に対応して大脳の神経細胞が変化する能力



©kaka.jp - 15887101

知的刺激：脳トレには3種類

- 主流はアメリカの研究
Web;脳科学背景 エビデンス
- 日本はいわゆる脳トレ本;試験問題の組みなおし
例) 四字熟語 算数 間違い探し 他
- 認知症で障害される課題に注目
注意力 方向感覚(地誌) 視覚 探す力 他

認知ゲームで認知症発症が防衛できる

2016年7月AAICでNIHとPosit Science社が防衛効果48%を発表

脳エクササイズ「スピードトレーニング」により認知症のリスクが半減

