

<特集「医薬品開発の最前線」>

アルツハイマー型認知症に対する疾患修飾薬の現状と未来

大 島 洋 一*

京都山城総合医療センター 脳神経内科

Current Status and Future of Disease-modifying Drugs for Alzheimer's Disease

Yoichi Ohshima

Department of Neurology, Kyoto Yamashiro General Medical Center

抄 録

認知症の中で最も多いアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD) の治療薬はこれまで対症療法にとどまり、疾患修飾薬の完成が切望されている。ADの病理学的特徴は、アミロイドβ (Aβ) の蓄積からなる老人斑と異常リン酸化タウ蛋白からなる神経原線維変化である。Aβを標的とした疾患修飾薬は、約30年前から注目され臨床試験がすすめられたが、そのほとんどが第III相試験で認知機能低下を抑制することができなかった。aducanumabとlecanemabが米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) にて条件付きで承認されたが、その妥当性を確定するためにはさらなる検証が必要である。次の段階として、タウ蛋白を標的とした疾患修飾薬が注目されている。本稿ではADに対する疾患修飾薬の最近の動向について概説する。

キーワード：アルツハイマー病，アミロイド仮説，オリゴマー，タウ。

Abstract

Currently, the treatment of Alzheimer's disease (AD) is limited to symptomatic therapy, and the development of fundamental therapies is urgently needed. The pathological hallmarks of AD are senile plaques composed of amyloid-β (Aβ) accumulation and neurofibrillary tangles composed of abnormally phosphorylated tau. Aβ-targeted therapies have attracted attention and clinical trials for about 30 years, but most of them failed to show clinical efficacy in phase III trials. Although aducanumab and lecanemab have been conditionally approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), more data are needed to confirm their validity, and disease-modifying drugs targeting tau proteins are attracting attention as the next step. Recent developments in disease-modifying drugs for AD are reviewed.

Key Words: Alzheimer's disease, Amyloid hypothesis, Oligomer, Tau.

令和5年4月25日受付 令和5年4月26日受理

*連絡先 大島洋一 〒619-0214 京都府木津川市木津駅前一丁目27番地
y-ohshdr@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.132.06.393

はじめに

日本は超高齢社会に入り、認知症患者の数も増えてきている。2025年には、65歳以上の認知症患者数は約700万人に増加すると推定されている。その中でアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD) は認知症の中で最も多い疾患で、様々な治療薬の開発が行われている。現在、日本で販売されているAD治療薬はドネペジル・ガランタミン・リバスチグミン・メマンチンの4種類だが、認知症の症状進行を止めるものではなく、あくまで対症療法でしかなかった。そのためADの進行自体を止める疾患修飾薬の完成が切望され、現在多くの臨床試験が試みられている。

ADの病理学的特徴

ADの病理学的特徴は細胞外に沈着する老人斑と神経細胞内に蓄積する神経原線維変化 (NFT)

である。老人斑の構成蛋白はアミロイドβ (Aβ) 蛋白で、アミロイド前駆蛋白 (APP) がβ-セクレターゼ (β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) とγ-セクレターゼと呼ばれる切断酵素により切り出され産生される¹⁾。γ-セクレターゼの切断部位によりAβ40, Aβ42が生成されるが、Aβ42は特に凝集能が高く脳内に蓄積しやすいことから、ADの発症原因であると考えられた (アミロイド仮説)²⁾。その後、「Aβモノマー (単量体) が凝集する過程のAβオリゴマー (可溶性凝集中間体) が神経障害を惹起する」というアミロイドオリゴマー仮説が支持されるようになり³⁾、ADに対する疾患修飾薬の標的蛋白として注目された (図1)。

ADのもう一つの病理学的特徴であるNFTの主要構成成分はタウ蛋白である。タウ蛋白はAD患者脳において神経細胞内で異常リン酸化し、凝集することで神経障害を引き起こすことが示唆されている⁴⁾。そのため、AD発症の機序の一

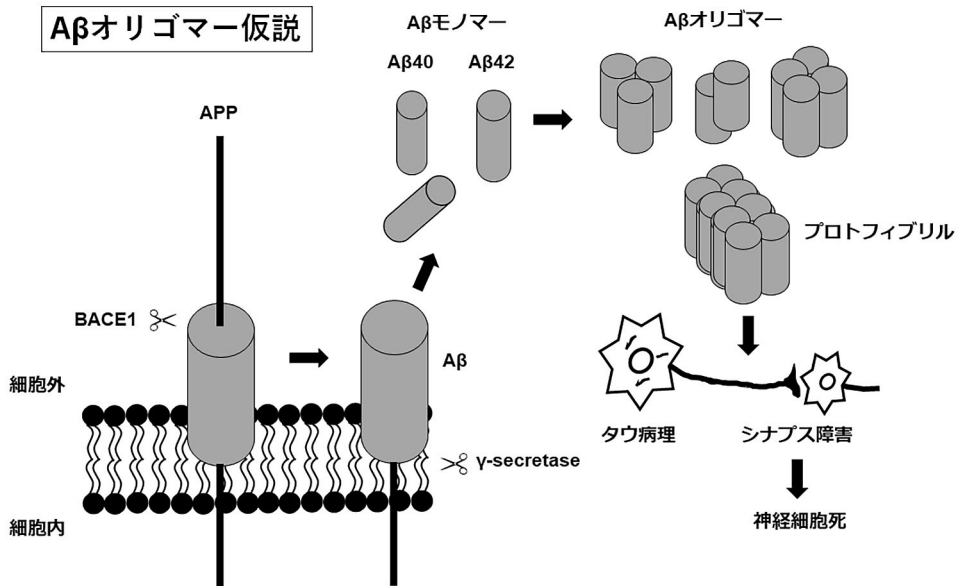


図1 Aβオリゴマー仮説

アミロイド前駆蛋白 (APP) がBACE1とγ-セクレターゼにより切断されAβが産生される。Aβモノマーが凝集する過程のAβオリゴマーやプロトフィブリルがタウ病理を惹起し、神経シナプス障害を引き起こし、神経細胞死に至る。APP:アミロイド前駆蛋白、BACE1:β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, Aβ:アミロイドβ蛋白。

つと考えられ、異常リン酸化タウ蛋白 (p-tau) に対する抗体療法が開発されている。今回、A β 蛋白とタウ蛋白を標的とした疾患修飾薬について解説する。

セクレターゼ阻害薬

1. BACE1 阻害薬

β -セクレターゼがAD発症リスクに関連することが示されたのは、 β -セクレターゼの切断能を低下させる遺伝子変異 (A673T) がAD発症に対して強い予防効果を示した報告からである⁵⁾。その後、遺伝子・生物学的解析により、 β -セクレターゼの中心的な活性を担うI型膜結合型アスパラギン酸プロテアーゼ、BACE1が同定された⁶⁾。

BACE1阻害薬は、 β -セクレターゼをA β 生成の律速段階で阻害する薬剤で verubecestat, lanabecestat, atabecestat, umibecestat, elenbecestat の5剤が第III相臨床試験まで到達した。これら5つの薬剤は、AD患者の脳脊髄液中のA β 濃度を有意に低下させたことで期待された。しかし、いずれの薬剤も投与群で認知機能低下の進行を抑えられない結果となり開発中止となった^{7,11)}。

2. γ -セクレターゼ阻害薬

γ -セクレターゼはA β 産生におけるもう一つの重要なAPP切断酵素である。 γ -セクレターゼはプレセニリン (PS)、ニカストリン、Pen-2 (presenilin enhancer 2)、APH-1 (anterior pharynx-defective 1) の4つの蛋白から形成される複合体で、この中のPS遺伝子変異を持つ家族性ADが複数報告された¹²⁾。またPS遺伝子変異は凝集能の高いA β 42産生を特異的に促進させることが判明し¹³⁾、多くの γ -セクレターゼ阻害薬の開発がすすめられた。

semagacestatは最初に第III相臨床試験に到達した γ -セクレターゼ阻害薬で、次いでavagacestatが開発された。しかし γ -セクレターゼ阻害薬は、細胞シグナル伝達に関連するNotch蛋白活性の阻害も引き起こすことが判明した。Notch蛋白は γ -セクレターゼの基質でもあり、細胞の分化、維持、増殖の調節に重要な役割を担って

いる¹⁴⁾。semagacestatとavagacestatは、認知機能低下の進行を抑えることができず、更に皮膚がんや感染症の発症率を高めたため早期に開発が中止された¹⁵⁾¹⁶⁾。

tarenflurbilは γ -セクレターゼモジュレーターとして臨床試験で有望な薬剤であった。tarenflurbilは、 γ -セクレターゼの活性を調節し、A β 42産生を選択的に減少させ、毒性の低いA β 蛋白を生成させる。更にNotchへの干渉を最小限に抑え、第II相試験までは安全性と臨床的有効性を示すことができた¹⁷⁾。しかし、軽度AD患者を対象とした第III相試験では、認知機能低下の進行を抑えることができなかったため開発中止となった¹⁸⁾。

抗A β 抗体

抗A β 抗体はA β モノマーやその凝集体に対するモノクローナル抗体で、これまでに多くの臨床試験が行われた (表1)。

最初に第III相試験が行われた抗A β 抗体はbapineuzumabである。bapineuzumabはアミロイドイメージングによって老人斑の除去効果を示した部分ヒト型モノクローナル抗体である¹⁹⁾。しかし、軽度から中等度のAD患者を対象にした臨床試験で、認知機能低下の進行を抑えることができなかった²⁰⁾²¹⁾。またbapineuzumabの高用量投与群で、アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA²²⁾) の発生率が増加したため²⁰⁾²¹⁾²³⁾、安全性の懸念から臨床試験は中止された。

solanezumabは、可溶性A β モノマーに特異的に結合し、フィブリル (不溶性) には結合しない部分ヒト型モノクローナル抗体である²⁴⁾。solanezumabはARIAの発生率が低く、安全性が確認された。しかし軽度AD患者を対象とした第III相試験で、認知機能スコアを向上させることができず開発中止となった²⁵⁾。

crenezumabはA β モノマー、オリゴマーに対する部分ヒト型モノクローナル抗体である。軽度から中等度AD患者を対象とした第II相臨床試験において、認知機能低下の進行を有意に抑えることができなかった²⁶⁾。しかし、安全性が確

表1 各抗A β 抗体の標的蛋白と進行状況

| 抗体 | タイプ | 標的 | phase |
|--------------|-------|-----------------------|-----------------|
| bapineuzumab | 部分ヒト型 | 老人斑アミロイド | phaseIII で中止 |
| solanezumab | 部分ヒト型 | A β モノマー | phaseIII で中止 |
| crenezumab | 部分ヒト型 | A β モノマー～フィブリル | phaseIII で中止 |
| gantenerumab | 完全ヒト型 | A β オリゴマー～フィブリル | phaseIII 進行中 |
| aducanumab | 完全ヒト型 | A β オリゴマー～フィブリル | 米国 FDA にて条件付き承認 |
| lecanemab | 部分ヒト型 | プロトフィブリル | 米国 FDA にて迅速承認 |

認められたことと軽度認知障害 (MCI) における潜在的な治療効果を示したことより, crenezumab は高用量群での第 III 相試験に移行した. 2019 年 MCI から軽度 AD を対象とした 2 つの第 III 相試験は, 認知機能スコアを改善しなかったため, 早期に中止された²⁷⁾.

gantenerumab は完全ヒト型モノクローナル抗体で A β オリゴマー (凝集中間体) を認識する. MCI～軽度 AD を対象とした第 III 相試験が行われ, 有益性を示せなかったため早期に中止された. しかし追加解析で, 高用量群の臨床的有効性が示されたことから²⁸⁾, MCI から軽度 AD 患者を対象に, 高用量の gantenerumab を用いた 2 つの第 III 相臨床試験を開始した.

aducanumab は A β オリゴマーに親和性の高い完全ヒト型モノクローナル抗体である. 第 I 相試験で, AD 患者脳のア β 量が有意に減少し, 認知機能低下を遅らせる可能性が示された²⁹⁾. 2015 年に MCI から軽度 AD を対象とした 2 つの第 III 相試験が開始された. 初期結果で臨床スコアに変化がないことが示唆されたため, 2019 年 3 月に両試験は中止された³⁰⁾. しかし, 2019 年 10 月追

加解析を行い, aducanumab の高用量投与群で認知機能低下の進行が抑制されたと発表した. この結果に基づき, 2020 年に aducanumab は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) に申請され, 2021 年 6 月に条件付きで承認された³¹⁾. 今後, 追加の検証試験をすすめる方向である.

lecanemab はプロトフィブリルに親和性の高い部分ヒト型モノクローナル抗体である. 第 I 相試験で安全性と忍容性を示し, 第 II 相試験の初期結果では, 認知機能低下の著しい遅延と脳内 A β 量の減少がみられた³²⁾. MCI または軽度 AD 患者を対象にした多施設共同二重盲検第 III 相試験を行い, lecanemab 投与群で 18 カ月後の認知機能低下を有意に抑えたことを報告した³³⁾. その結果を踏まえ, 2023 年 1 月 lecanemab は米国 FDA において迅速承認された. 現在, 完全承認に向けた申請を行っている.

抗タウ抗体

これまで A β を標的とした臨床試験が主体であったが, 最近の臨床試験のほとんどが失敗に

終わった結果から、その戦略に対する疑念が生まれた。そのためADのもう一つの病理学的特徴であるNFTに関連するタウ病理が次の標的因子として注目された³⁴⁾³⁵⁾。タウ蛋白は細胞骨格微小管の構造と安定化に重要な役割を持つことが実証されている^{36,38)}。さらに異常な過リン酸化タウ蛋白(p-tau)が微小管との結合親和性を低下させることが示された³⁷⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。このタウ微小管結合の破綻は微小管の機能不全をもたらし、p-tauの細胞内濃度を上昇させ、最終的にp-tauが凝集し、NFTが形成される。p-tauで構成されるNFTや、他のタウ凝集型は、シナプス機能障害や神経細胞死を引き起こし、可溶性タウオリゴマーは最も神経毒性の高い形態と考えられている³⁴⁾⁴¹⁾。

アミロイド仮説によると、A β の蓄積はタウ病理を誘発するとされている²⁾。A β 蓄積が先行し、キナーゼ活性化を通じてp-tauを誘導することを示した⁴²⁾。さらに、ADにおける認知機能障害の重症度は、A β よりもタウ蛋白の蓄積との相関が高いとされた⁴⁾。そのため、タウ蛋白を標的とした疾患修飾薬の開発は、ここ数年でより重要性を増した。

抗タウ抗体はp-tauに対するモノクローナル抗体である。これまでにgosuranemab, tilavonemab, semorinemab, zagotenemabが第II相試験に到達している。

gosuranemabは2つの第I相試験で安全性と忍容性が実証された⁴³⁾⁴⁴⁾。しかし、第II相臨床試験で主要評価項目を達成できず、同試験を中止した。tilavonemabは第I相試験で示された安全性の結果に基づき、第II相試験を開始した⁴⁵⁾。

tilavonemabは、良好な忍容性を示したが、早期AD患者に対して有効性を示すことはできなかった⁴⁶⁾。semorinemabはMCIから軽度AD患者を対象とした第II相臨床試験で、73週間後に高い忍容性と安全性を示したが、プラセボと比較してADの臨床的進行を遅らすことができなかった⁴⁷⁾。zagotenemabは2つの第I相試験を完了したが、初期のAD患者を対象とした第II相試験で目標とした効果を認めなかったため開発中止となった。

おわりに

これまでA β を標的とした疾患修飾薬が多数開発されてきたが、いずれも第III相試験で有効性を示すことができなかった。aducanumabは米国FDAに条件付き承認を得たが、高用量群のみでの有効性だったため、追加の検証が求められている。日本では詳細な試験結果が出るまで判定保留となっている。lecanemabは迅速承認を受けたばかりで、これからの追従検査の結果次第である。抗タウ抗体の臨床試験はまだ初期段階だが第II相試験で期待される結果が出ず苦戦している。認知症に対する疾患修飾薬は、MCIから軽度AD患者を対象にしたことで認知機能低下の抑制を示す結果が一部みられるようになったが、まだ反証が少なからずみられる。引き続き疾患修飾薬に有用なバイオマーカーや臨床基準の開発が求められる。

開示すべき潜在的利益相反はない。

文 献

- 1) Kikuchi K, Kidana K, Tatebe T, Tomita T. Dysregulated Metabolism of the Amyloid-beta Protein and Therapeutic Approaches in Alzheimer Disease. *J. Cell. Biochem.* 118: 4183-4190, 2017.
- 2) Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 8: 595-608, 2016.
- 3) Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular

- 4) Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, Ayakta N, Cantwell A, Janabi M, Lauriola M, O'Neil JP, Gorno-Tempini ML, Miller ZA, Rosen HJ, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 140: 3286-3300, 2017.

- 5) Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhargale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jonsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488: 96-99, 2012.
- 6) Yan R, Vassar R. Targeting the beta secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol.* 13: 319-329, 2014.
- 7) Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, Sur C, Mukai Y, Voss T, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Vandenberghe R, Mo Y, Michelson D. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 378: 1691-1703, 2018.
- 8) Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, Tariot PN, Vellas B, van Dyck CH, Boada M, Zhang Y, Li W, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Mo Y, Sur C, Michelson D. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 380: 1408-1420, 2019.
- 9) Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, Landry J, Krull JH, Downing AM, Willis BA, Shcherbinin S, Mullen J, Barker P, Schumi J, Shering C, Matthews BR, Stern RA, Vellas B, Cohen S, MacSweeney E, Boada M, Sims JR. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAY-BREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 77: 199-209, 2020.
- 10) Henley D, Raghavan N, Sperling R, Aisen P, Raman R, Romano G. Preliminary Results of a Trial of Atabecestat in Preclinical Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 380: 1483-1485, 2019.
- 11) Lopez Lopez C, Tariot PN, Caputo A, Langbaum JB, Liu F, Riviere ME, Langlois C, Rouzade-Dominguez ML, Zalesak M, Hendrix S, Thomas RG, Viglietta V, Lenz R, Ryan JM, Graf A, Reiman EM. The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 5: 216-227, 2019.
- 12) Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.* 81: 741-766, 2001.
- 13) Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, Ratovitsky T, Davenport F, Nordstedt C, Seeger M, Hardy J, Levey AI, Gandy SE, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL, Sisodia SS. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron* 17: 181-190, 1996.
- 14) Gratton R, Tricarico PM, Moltrasio C, Lima Esteveao de Oliveira AS, Brandao L, Marzano AV, Zupin L, Crovella S. Pleiotropic Role of Notch Signaling in Human Skin Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 2020.
- 15) Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS, Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering C, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R, Semagacestat Study G. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 369: 341-350, 2013.
- 16) Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M, Curtis C, Soininen H, Thein S, Shiovitz T, Pilcher G, Ferris S, Colby S, Kerselaers W, Dockens R, Soares H, Kaplita S, Luo F, Pachai C, Bracoud L, Mintun M, Grill JD, Marek K, Seibyl J, Cedarbaum JM, Albright C, Feldman HH, Berman RM. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 72: 1324-1333, 2015.
- 17) Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA, Tarenflurbil Phase IISi. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol.* 7: 483-493, 2008.
- 18) Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, Zavitz KH, Tarenflurbil Phase 3 Study G. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 302: 2557-2564, 2009.
- 19) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, Mathis CA, Blennow K, Barakos J, Okello AA, Rodriguez Martinez de Liano S, Liu E, Koller M, Gregg KM, Schenk D, Black R, Grundman M. 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.* 9: 363-372, 2010.
- 20) Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP,

- Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR, Bapineuzumab, Clinical Trial I. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 370: 322-333, 2014.
- 21) Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, Tuchman M, Gass A, Fiebich JB, Hill D, Lobello K, Li D, McRae T, Lucas P, Evans I, Booth K, Luscan G, Wyman BT, Hua L, Yang L, Brashear HR, Black RS, Bapineuzumab, Clinical Study I. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res. Ther.* 8: 18, 2016.
- 22) Sperling RA, Jack CR, Jr., Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, Scheltens P, Carrillo MC, Thies W, Bednar MM, Black RS, Brashear HR, Grundman M, Siemers ER, Feldman HH, Schindler RJ. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement* 7: 367-385, 2011.
- 23) Salloway S, Marshall GA, Lu M, Brashear HR. Long-Term Safety and Efficacy of Bapineuzumab in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Phase 2, Open-Label Extension Study. *Curr Alzheimer Res* 15: 1231-1243, 2018.
- 24) Godyn J, Jonczyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol. Rep.* 68: 127-138, 2016.
- 25) Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, Hager K, Andreasen N, Scarpini E, Liu-Seifert H, Case M, Dean RA, Hake A, Sundell K, Poole Hoffmann V, Carlson C, Khanna R, Mintun M, DeMattos R, Selzler KJ, Siemers E. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 378: 321-330, 2018.
- 26) Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Rabe C, Brunstein F, Quartino A, Honigberg LA, Fuji RN, Clayton D, Mortensen D, Ho C, Paul R. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 90: e1889-e1897, 2018.
- 27) Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, Cassetta E, Woodward M, Boada M, van Dyck CH, Grimmer T, Selkoe DJ, Schneider A, Blondeau K, Hu N, Quartino A, Clayton D, Dolton M, Dang Y, Ostaszewski B, Sanabria-Bohorquez SM, Rabbia M, Toth B, Eichenlaub U, Smith J, Honigberg LA, Doody RS. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurol* 79: 1113-1121, 2022.
- 28) Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, Ashford E, Retout S, Hofmann C, Delmar P, Klein G, Andjelkovic M, Dubois B, Boada M, Blennow K, Santarelli L, Fontoura P, Investigators SCR. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 9: 95, 2017.
- 29) Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537: 50-56, 2016.
- 30) Selkoe DJ. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nat. Rev. Neurol.* 15: 365-366, 2019.
- 31) Day GS, Scarmeas N, Dubinsky R, Coerver K, Mostacero A, West B, Wessels SR, Armstrong MJ. Aducanumab Use in Symptomatic Alzheimer Disease Evidence in Focus: A Report of the AAN Guidelines Subcommittee. *Neurology* 98: 619-631, 2022.
- 32) Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, Basun H, Lannfelt L. Safety and tolerability of BAN2401—a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective Abeta antibody. *Alzheimers Res. Ther.* 8: 14, 2016.
- 33) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 388: 9-21, 2023.
- 34) Oxford AE, Stewart ES, Rohn TT. Clinical Trials in Alzheimer's Disease: A Hurdle in the Path of Remedy. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2020: 5380346, 2020.
- 35) Ricciarelli R, Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Curr. Neuropharmacol.* 15: 926-935, 2017.
- 36) Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res. Bull.* 126: 238-292, 2016.

- 37) Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, Tsvetkov PO, Devred F, Landrieu I. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front. Aging Neurosci.* 11: 204, 2019.
- 38) Chaudhary AR, Berger F, Berger CL, Hendricks AG. Tau directs intracellular trafficking by regulating the forces exerted by kinesin and dynein teams. *Traffic* 19: 111-121, 2018.
- 39) Ait-Bouziad N, Chiki A, Limorenko G, Xiao S, Eliezer D, Lashuel HA. Phosphorylation of the overlooked tyrosine 310 regulates the structure, aggregation, and microtubule- and lipid-binding properties of Tau. *J. Biol. Chem.* 295: 7905-7922, 2020.
- 40) Ramkumar A, Jong BY, Ori-McKenney KM. ReMAPping the microtubule landscape: How phosphorylation dictates the activities of microtubule-associated proteins. *Dev. Dyn.* 247: 138-155, 2018.
- 41) Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A. The Role of Protein Misfolding and Tau Oligomers (TauOs) in Alzheimer's Disease (AD) . *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2019.
- 42) Ando K, Maruko-Otake A, Ohtake Y, Hayashishita M, Sekiya M, Iijima KM. Stabilization of Microtubule-Unbound Tau via Tau Phosphorylation at Ser262/356 by Par-1/MARK Contributes to Augmentation of AD-Related Phosphorylation and A β 42-Induced Tau Toxicity. *PLoS Genet* 12: e1005917, 2016.
- 43) Boxer AL, Qureshi I, Ahlijanian M, Grundman M, Golbe LI, Litvan I, Honig LS, Tuite P, McFarland NR, O'Suilleabhain P, Xie T, Tirucherai GS, Bechtold C, Bordelon Y, Geldmacher DS, Grossman M, Isaacson S, Zesiewicz T, Olsson T, Muralidharan KK, Graham DL, O'Gorman J, Haeberlein SB, Dam T. Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *Lancet Neurol.* 18: 549-558, 2019.
- 44) Qureshi IA, Tirucherai G, Ahlijanian MK, Kolaitis G, Bechtold C, Grundman M. A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants. *Alzheimers Dement (N Y)* 4: 746-755, 2018.
- 45) West T, Hu Y, Verghese PB, Bateman RJ, Braunstein JB, Fogelman I, Budur K, Florian H, Mendonca N, Holtzman DM. Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *J Prev Alzheimers Dis* 4: 236-241, 2017.
- 46) Florian H, Wang D, Arnold SE, Boada M, Guo Q, Jin Z, Zheng H, Fisseha N, Kalluri HV, Rendenbach-Mueller B, Budur K, Gold M, Aware I. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain* 10.1093/brain/awad024, 2023.
- 47) Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, Wildsmith KR, Toth B, Dolton M, Ramakrishnan V, Bobbala A, Sikkes SAM, Ward M, Fuji RN, Kerchner GA, Tauriel I. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 79: 758-767, 2022.

著者プロフィール



大島 洋一 Yoichi Ohshima

所属・職：京都山城総合医療センター 脳神経内科・部長

略 歴：1998年 福井医科大学医学部卒業

1998年 京都府立医科大学脳神経内科入局

2006年 千葉大学大学院 神経生物学 特別研究学生

2008年 京都府立医科大学大学院 神経病態制御学卒業

2011年 京都府立医科大学附属病院 脳神経内科 助教

2012年 京都府立医科大学大学院 病態分子薬理学 学内講師

2017年 京都山城総合医療センター 脳神経内科 副部長

2018年～ 現職

専門分野：脳神経内科，認知症

- 主な業績：1. A 10-year longitudinal study of deep white matter lesions on magnetic resonance imaging. Tamura A, Kuriyama N, Akazawa K, Ozaki E, Watanabe I, Ohshima Y, Kondo M, Takezawa N, Takada A, Matsumoto S, Takeda K, Yoshii K, Yamada K, Watanabe Y, Nakagawa M, Mizuno T. *Neuroradiology* **63**(10): 1599-1609, 2021.
2. Nicotine and methyl vinyl ketone, major components of cigarette smoke extracts, increase protective amyloid- β peptides in cells harboring amyloid- β precursor protein. Ohshima Y, Iwata K, Ibi M, Matsumoto M, Katsuyama M, Yabe-Nishimura C. *J. Toxicol. Sci.* **43**(4), 257-266. 2018.
3. Mutations in the β -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increase A β oligomer production in cellular models. Ohshima Y, Taguchi K, Mizuta I, Tanaka M, Tomiyama T, Kametani F, Yabe-Nishimura C, Mizuno T, Tokuda T. *Heliyon* **4**. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00511. 2018.
4. Low vitamin and carotenoid levels are related to cerebral white matter lesions. Ohshima Y, Mizuno T, Yamada K, Matsumoto S, Nagakane Y, Kondo M, Kuriyama N, Miyazaki T, Takeda K, Nishimura T, Nakagawa M, Ozasa K, Watanabe Y. *J Nutr Health Aging* **17**(5): 456-460. 2013.
5. Regulation of axonal elongation and pathfinding from the entorhinal cortex to the dentate gyrus in the hippocampus by the chemokine stromal cell-derived factor 1 alpha. Ohshima Y, Kubo T, Koyama R, Ueno M, Nakagawa M, Yamashita T. *J Neurosci* **28**(33): 8344-8353. 2008.

