

## 特別講演 1

### 抗認知症薬のこれまでとこれから—新たな薬物治療戦略に向けて—

光本 泰秀

北陸大学薬学部 薬学臨床系薬理学分野

我が国では高齢化の進展とともに、認知症と診断される人も増加している。65 歳以上の高齢者を対象にした令和 4 年度（2022 年度）の調査の推計では、認知症の人の割合は約 12%、認知症の前段階と考えられている軽度認知障害（MCI）の人の割合は約 16% とされ、両方を合わせると、3 人に 1 人が認知機能にかかわる症状があることになる。認知症の中では、アルツハイマー型認知症（アルツハイマー病、AD）がその代表疾患で最も多く、全体の 50 から 75 パーセントを占めると考えられている。本講演では、AD に焦点を当て、治療薬開発のこれまでを振り返るとともに、これからの薬物治療戦略を展望してみたい。

現在、3 種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）と NMDA 受容体拮抗薬（メマンチン）が、実臨床において AD 患者に処方されている。これらの抗認知症薬は、AD の病態研究において提唱されたコリン仮説やグルタミン酸仮説に基づき創薬された症候改善薬（symptomatic drugs）である。症候改善薬は、認知機能障害などの症状を一時的に改善させる効果は期待できても、脳内の病理変化の進行を遅延させたり阻止したりすることはできない。一方、疾患修飾治療法（disease-modifying therapy: DMT）は、認知症の病態に直接作用して、脳内病変の進行を抑える効果を有するため、根治療法を目指した治療法である。これまで DMT を目指した薬剤の開発は、アミロイドカスケード仮説に基づいて進められてきたが、有効性や安全性の両面から満足な結果がえられないまま、開発中止に至った薬剤も多い。近年、抗凝集体アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) モノクローナル抗体製剤（レカネマブ、ドナネマブ）が国内でも臨床現場に登場した。本剤の適応は、MCI と軽度アルツハイマー型認知症と診断された方が対象となる。ただ、A $\beta$  は AD の症状が発症する 15~20 年ほど前から大脳皮質に蓄積することが観察されており、A $\beta$  を標的とした治療介入時期としては、無症状か軽度認知障害に至らない超早期（プレクリニカル期 AD）に設定することが望ましいと考えられている。最近、iPS 創薬で A $\beta$  低減効果を指標に、既存の薬剤を対象にスクリーニング（ドラッグ・リポジショニング）されたパーキンソン病治療薬の企業による治験が開始された。ドラッグ・リポジショニングは、薬剤の実用化を急ぐためには効率の良いアプローチである。

AD をはじめとする神経変性疾患の克服を目指した創薬研究では、その病態進行の遅延または阻止を目的とした「神経保護（Neuroprotection）」が共通の創薬コンセプトである。アミロイドカスケード仮説に基づいた DMT における様々な知見は、AD に対する新たな薬物治療戦略を考える上で貴重な情報を提供するものとする。