

医療の俯瞰報告書

～認知症（特にアルツハイマー型認知症）について～

平成22年3月

平成22年3月

JST / CRDS



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

エグゼクティブサマリー

わが国は超高齢社会を迎え、高齢者の健康をどう守るかが大きな課題となりつつある。独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター 臨床医学ユニットは2007(平成19)年以降「医療の俯瞰」を進めてきたが、こうした超高齢社会に対応するため、いくつかの疾患を取り上げ俯瞰的な調査を行い、研究開発戦略の提言を行ってきている。今回は高齢社会において増加しつつあり、かつ本人のみでなく家族や社会にとっても大きな負担となる認知症についての調査結果を報告し、今後推進すべき研究開発の方向を提言する。

認知症は、いったん獲得した認知機能が徐々に失われて職業や社会生活に支障をきたす病態の総称である。その中には多くの疾患が含まれるが、数も多く最も重要な疾患はアルツハイマー型認知症であるので、この報告はアルツハイマー型認知症に限ることとする。アルツハイマー型認知症の成因は現在もなお明らかでないが、遺伝素因の上に環境要因が働いて発症すると考えられている。発症要因として最も重要なのは年齢で、65歳以降5歳ごとに有病率は倍増することが知られており、超高齢者がなお増加しつつあるわが国にとって極めて深刻な課題である。しかしまだ正確な臨床疫学的なデータは得られていない。病理学的には脳組織にアミロイドベータタンパク ($A\beta$) やタウタンパク (τ) が蓄積して神経細胞機能を傷害すると考えられており、こうした変化は臨床症状が現れる10年以上前から始まることが知られている。現在、大規模な観察臨床研究であるJ-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) などを通じてPET (Positron Emission Tomography)¹を用いた $A\beta$ の検出やその他のバイオマーカー²の研究が進みつつあり、今後発症前に診断することが可能になると期待されている。治療法については主として対症療法がおこなわれており、ある程度の認知機能が改善するという結果が得られている。しかし重要なのは脳病変を改善する、より本質的な治療法で、現在活発な研究が展開されているが、まだ有効性が確認されるまでには至っていない。

以上の調査結果から、今後推進すべき研究課題はアルツハイマー型認知症の遺伝素因と発症にかかわる因子を解明し、正確な発症前診断法を確立することである。すなわち**precise medicine** (精密医療) の確立を目指し

¹ 陽電子放出断層画像法。陽電子（ポジトロン）という放射線を利用して生体内での分子の量や働きを捉える分子イメージング技術の1つ。

² 生体内の様々な状態や機能などを客観的に把握するための指標となる物質（代謝産物、タンパク質、遺伝子などが含まれる）

た研究の展開が必要となる。さらに脳病変の改善を目指した治療法を確立し、発症前の症例に対して介入治療を行う**preemptive medicine**（先制医療）が必要となる。こうした目標を達成するためなすべき研究課題は多いが、代表的なものは、（１）疫学的なデータの収集、（２）遺伝素因、すなわちゲノム、エピゲノム研究に基づく発症機構の研究、（３）発症前診断を可能にするバイオマーカー、画像診断法の確立、（４）脳病変を改善する治療法の開発と効率的な臨床研究、**Integrative Celerity Research**（統合的迅速臨床研究）³の実施、（５）研究支援センターの設置と診断・治療法の普及、などである。

この調査を通して明らかにされたことは、高齢者が人間としての尊厳を維持しながら人生の終焉を迎えるためには、認知症への対策は国家として極めて重要な課題であること、またそれは将来の医学である「未病の医療」ともいうべき**preemptive medicine**を実現する格好の課題であるということである。

³ 戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究（ICR）の推進—健康・医療イノベーション—、2007年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

目 次

1. はじめに	1
1.1 背景	1
1.2 目的	2
2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症）とは（概要）	3
2.1 認知症とは（定義と疫学的現状）	3
2.2 医療提供の現状	7
2.3 基礎研究の現状	9
2.4 治療法の現状	17
2.5 医療経済的な現状	22
3. 問題点の指摘およびその解決のための提案	24
(1) 疫学的なデータの収集	26
(2) 遺伝素因、すなわちゲノム、エピゲノム研究に基づく発症機構の研究	27
(3) 発症前診断を可能にするバイオマーカー、画像診断法の確立	28
(4) 脳病変を改善する治療法の開発と効率的な臨床研究、ICRの実施	28
(5) 研究支援センターの設置と診断・治療法の普及	29
4. 補足資料	30
4.1 認知症（特にアルツハイマー型認知症）について	30
4.1.1 臨床における診断基準	30
4.1.2 ケアとの関連性	32
4.1.3 疫学的な現状および予測	34
4.1.4 国内外の行政などによる近年の取組み状況	37
4.1.5 分子イメージング研究	40
4.1.6 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)	43
4.1.7 研究支援体制	46
4.1.8 認知症研究関連のファンディング状況および論文数データ	47
4.1.9 臨床研究の現状	50
4.2 医療の俯瞰調査について	52
4.2.1 俯瞰の考え方	52
4.2.2 調査項目	53
4.2.3 作業スケジュール	54
4.3 医療の俯瞰ワークショップ報告（2009年10月2日開催）	54
4.3.1 ワークショップ結果概要	54
4.3.2 ワークショップ詳細	59
謝 辞	112

1. はじめに

1.1 背景

ライフサイエンス分野で得られた成果を迅速かつ効率的に医療の現場へ応用するための仕組みづくりは、わが国における喫緊の課題となっている。高齢社会となったわが国では、医薬品、細胞治療、医療機器などによってよりよい医療を実現するため、臨床研究を的確かつ迅速に行なうことが必要である。

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター（JST-CRDS）臨床医学ユニットでは、臨床研究振興のための方策を検討し、統合的迅速臨床研究（Integrative Celerity Research, ICR）の推進を提案してきた⁴。ICRは、臨床疫学と基礎研究に始まり、臨床試験の各ステップを統合的かつ迅速に進め、臨床応用や企業化まで一貫して進めるために必要な研究方法・開発技術・環境整備、法ないし規制の改革などを提案するものである。また本コンセプトに則り、これまでに臨床研究を推進するための政策として臨床研究基本法の制定、臨床研究拠点の整備などを含むICRの推進、そして医薬品、医療機器の審査・承認機関のあり方などを提言してきた。

今後、国として戦略的に研究開発を推進していくためには、基礎研究や臨床疫学などの成果と多様な社会ニーズに立脚した具体的な目標設定を行なう必要がある。しかしながら臨床医学の分野では研究開発戦略の策定に際して確立した方法論がなく、急速に発展しつつある医学の現状と国内外の社会情勢を踏まえた戦略策定が求められている。

JST-CRDSでは従来から専門家などとの意見交換の場の形成、科学技術分野における巨視的な俯瞰図の作成、俯瞰図を用いた推進すべき領域の抽出、諸外国の動向調査、などを通じてわが国の科学技術政策に関する提言を行ってきた。臨床医学ユニットでもこの手法に基づいた検討を行っており、社会的な状況に鑑みて糖尿病、がん、認知症という3つの重要疾患を抽出し、2008（平成20）年度には2型糖尿病を1つのモデルとした俯瞰のとりまとめを実施した（重要疾患の抽出についても同とりまとめに記載）⁵。2009（平成21）年度はがんと認知症について俯瞰のとりまとめを実施することとしており、本報告書はそのうちの認知症に焦点を当てたものである。また本書では認知症の中でも数も多く重要と言われるアルツハイ

⁴ 戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究（ICR）の推進—健康・医療イノベーション—、2007年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

⁵ 医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～、2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

マ－型認知症を中心に調査を進めた。

1.2 目的

医療の俯瞰では、わが国の臨床研究の現状をICRのコンセプトに則って整理・検討し、その結果に基づき今後わが国で必要となる研究開発戦略案を検討することを目的とした。ICRではまず病因研究から明らかにされる治療ターゲットについて、医薬品、再生医療、医療機器などの治療法を選択し、これを的確に臨床研究のトラックに載せて臨床応用を目指す。したがって治療医学が対象となるが、実際の臨床では患者数やその重症度などに関する臨床疫学データ、および疾病の正確な診断が基盤になくはない。また急速に高齢者が増加するという人口学的側面も考慮する必要がある。そのため疾病予防も大きな課題となってくる。医療の俯瞰では以上のような観点を含めた検討を行なった。

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症）とは（概要）

2.1 認知症とは（定義と疫学的現状）

認知症は、いったん獲得した知的機能が徐々に低下して社会生活や職業に支障をきたすようになった病態の総称である（表2-1-1）。中核症状には記憶障害を中心に、抽象思考の障害、判断の障害、失行、失認、失語、実行機能障害などの認知機能障害がある。認知症を引き起こす疾患は多様であるが、主要な疾患にはアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症などがある（表2-1-1）。発症が18歳から44歳の間である場合は若年期認知症と分類され、45歳から64(59)歳の場合は初老期認知症と分類されている。これらはまとめて若年性認知症と呼ばれている（18歳から64(59)歳までに発症）。これに対して65歳以上で発症する場合は老年性認知症と呼ばれる。

妄想、幻覚、不安、焦燥、せん妄、睡眠障害、多弁、多動、依存、異食、過食、徘徊、不潔、暴力、暴言など一部の認知症患者が示す精神症状や行動障害は周辺症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD）とも呼ばれているが、患者の家族やケアスタッフへの負担が大きいことが問題である⁶。認知症患者の多くはBPSDを示し、約6割でBPSDが見られたとの報告も米国ではなされている⁷。

表2-1-1 認知症を呈する主要な疾患
（かかりつけ医機能ハンドブック2009、東京都医師会をもとに作成）

代表的な疾患	可逆性の疾患
●アルツハイマー型認知症 ●レビー小体型認知症 ●脳血管性認知症 ●前頭側頭葉変性症 ・前頭側頭型認知症（Pick型、運動ニューロン疾患型、前頭葉変性型） ・進行性非流暢性失語 ・意味性認知症 ●その他の認知症	●甲状腺機能低下症 ●慢性硬膜下血腫 ●正常圧水頭症 ●ビタミン欠乏症

認知症は加齢が最大のリスク要因である。65歳以上では発症リスクが

⁶ 認知症予防・支援マニュアル（改訂版）、2009年、厚生労働省老健局；かかりつけ医機能ハンドブック2009、2009年、東京都医師会

⁷ World Alzheimer Report 2009、2009、Alzheimer's Disease International

5歳ごとに倍増するとの報告もある（図2-1-1）。わが国の人口ピラミッドの推移は図2-1-2に示すごとくで、今後高齢者が増加することで急速に認知症患者も増加すると予想される。また国によって人口構造は異なるが世界的にも今後は高齢化が進むと予想されている（図2-1-3）。しかしわが国の高齢化率（65歳以上の高齢者の人口が全人口に占める割合）は2008（平成20）年の時点で22.1%となり、世界の中で最も高齢化が進む国の1つとなった。これらの背景からわが国の認知症に関する医学的・社会的な問題意識は高まりつつある。ところが具体的な対策となると欧米先進諸国と比べて必ずしも十分とは言えない。例えば米国は提言「**A National Alzheimer's Strategic Plan**」(2009年) を与野党協力して作成し、認知症、特にアルツハイマー型認知症、に対する戦略的な取組みを始めている。

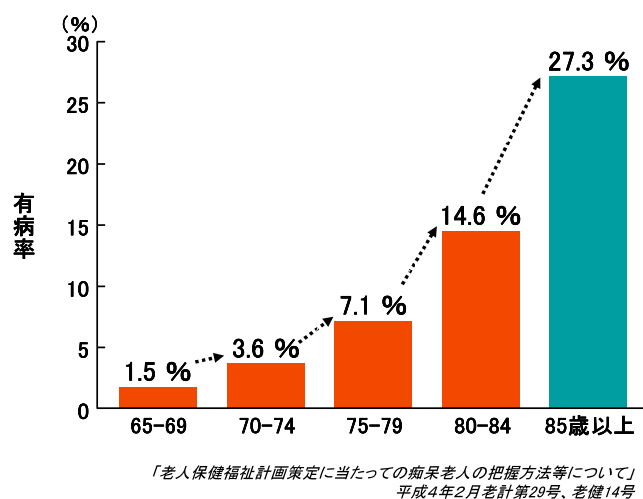


図2-1-1 年齢階級別の認知症の出現率（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における朝田隆教授の講演資料より抜粋)

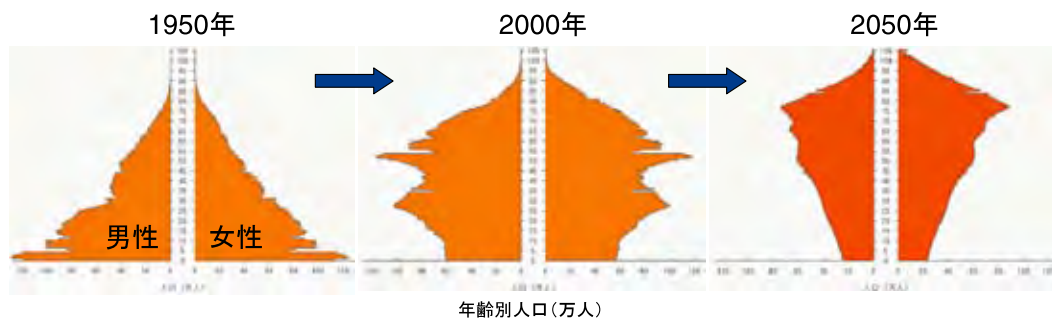


図2-1-2 日本の人口ピラミッドに関する実績値（1950年、2000年）と推計値（2050年）（各原図は国立社会保障・人口問題研究所ホームページより引用<http://www.ipss.go.jp/site-ad/TopPageData/pyra.html>）

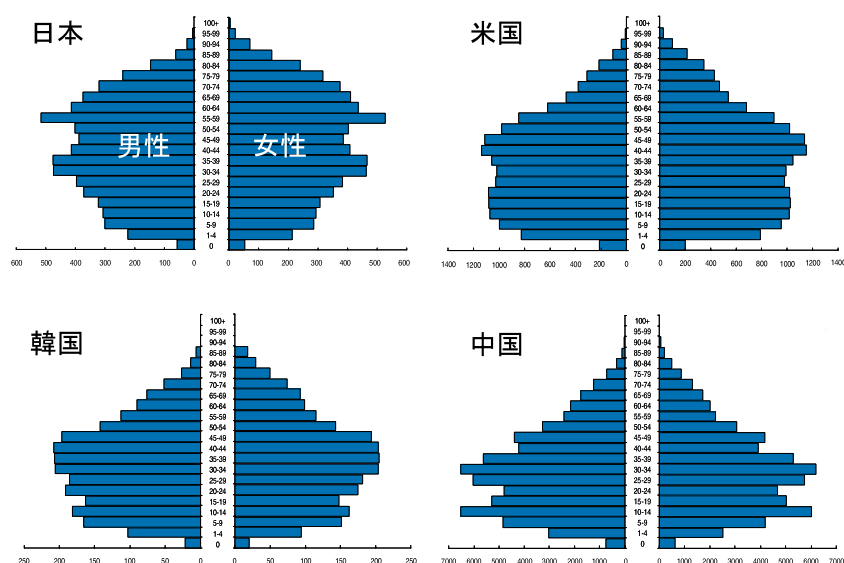


図2-1-3 各国の人口ピラミッド（「世界の統計2009」総務省統計局データをもとに作成）

基盤的な疫学情報が一般的に希薄なわが国では、他の重要疾患の患者と同じく認知症患者も正確な数が把握されていない。認知症を有する高齢者の数は2010（平成22）年の段階で226万人、2050年には292万人に増加するとの予測もあるが、それ以上との報告もある（図2-1-4）。いずれにおいても、患者数の増加は確実と予想されている。

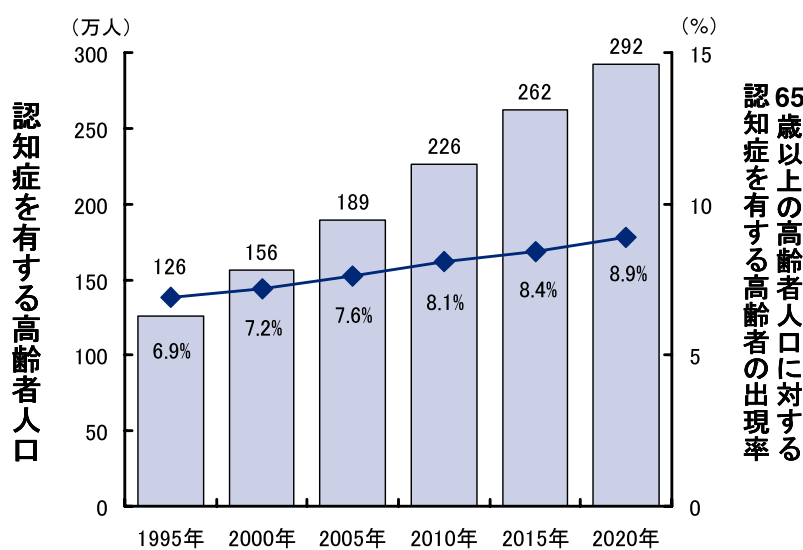


図2-1-4 認知症を有する高齢者人口の推移（痴呆性老人対策に関する検討会報告、1994年、厚生省）。JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」（2009年10月2日開催）での朝田隆教授の講演資料をもとに図作成。

認知症が発症する以前の、軽度に認知機能が低下した時期の状態は軽度認知（機能）障害（**Mild Cognitive Impairment, MCI**）と呼ばれている。進行的に認知症へ移行する例が多く見られるため、**MCI**は早期診断上重要な時期と考えられている。正常な高齢者が認知症に移行していく割合が年間に1～2%程度であるのに対し、**MCI**の年間移行率は平均10%程度であるとの報告（米国では16%との報告も）がある⁸。

認知症を構成する疾患の中で最も患者の割合が高く重要とされている疾患はアルツハイマー型認知症である（表2-1-2）。アルツハイマー型認知症は、脳内の老人斑としてのアミロイドベータタンパク（**Aβ**）の沈着および神経原線維変化としてのタウタンパク（**tau**）の沈着、そして神経細胞の脱落が生じる疾患と考えられており、診断や治療薬開発などの多くがこの病理変化に基づき行われている。**Aβ**の沈着は発症の十数年前から起こり、アルツハイマー型認知症と診断される前に長期にわたる病理的な変化が先行して生じると考えられている（図2-1-5）。

表2-1-2 認知症を呈する主要な疾患が認知症全体に占める割合。

World Alzheimer Report 2009(Alzheimer's Disease International)をもとに表作成

代表的な疾患	割合
アルツハイマー型認知症	50-75%
血管性認知症	20-30%
レビー小体型認知症	<5%
前頭側頭葉型認知症	5-10%

注) 上記の各項目にはアルツハイマー型認知症と他の認知症の症状を同時に示す患者も多数含まれている。

⁸ 認知症予防・支援マニュアル（改訂版）、2009年、厚生労働省老健局

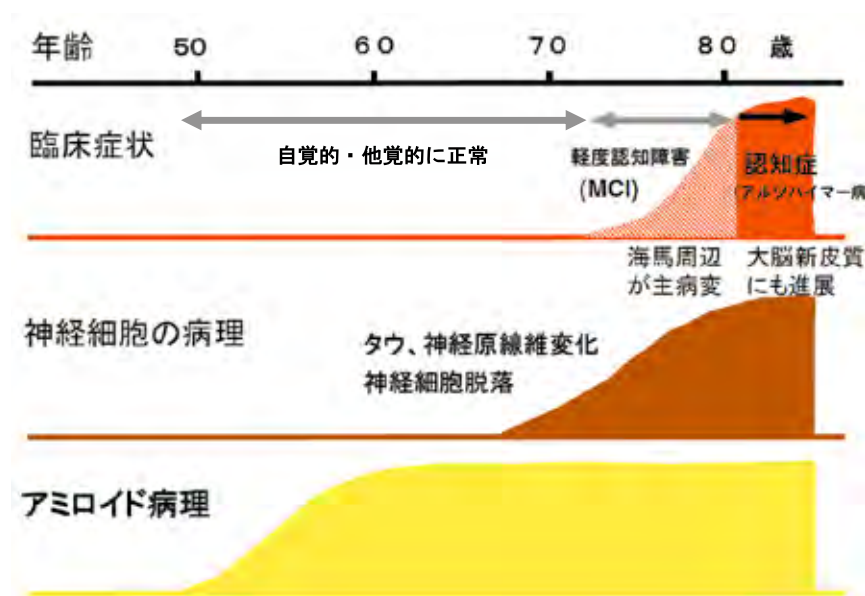


図2-1-5 アルツハイマー型認知症の臨床と病理像の相関（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における井原康夫教授、荒井啓行教授、岩坪威教授講演資料をもとに一部追記）

2.2 医療提供の現状

認知症の病因解明を通じて予防法や診断法、治療法を明らかにしていくことと並行し、それらの知見を認知症の患者に十分に提供する体制の整備も重要である。

わが国の認知症に対する医療提供はいまだ成熟しているとはいえない状況だが、これは診断方法が未確立であることや治療方法が乏しいことによるだけでなく、超高齢社会を迎えるまで認知症の存在そのものがクローズアップされていなかったことにもよる。また医療と介護の連携や診療科間の連携が不十分なために認知症に対する医療提供に問題があることも指摘されている。例えば、介護が必要となった認知症症例や、精神症状（特にBPSD）と身体症状が合併した認知症症例を受け入れるための体制、機関はまだ確立していない。また、現場の認知症診療レベルでは、大きく精神科、老年病科、神経内科が主体となっており、例えば初期の認知症は神経内科、病状が進んだ時点で精神科が診療を行うなどの役割分担も見られる。しかし認知症を受け入れる医療提供体制は十分なものではなく、患者のみならず家族をはじめとした介護者の負担を大きなものとしている。そのため患者を抱える家族の介護疲れなどへの対応も急務となっている。

わが国では、「痴呆」の呼び名を「認知症」と改めた2004(平成16)年を契機に、厚生労働省が「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」構想(～2014年)、「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」報告書(2008(平成20)年)などを発表し、「たとえ認知症になっても安心して生活できる社会を早期に構築する」ことを目標に認知症対策を掲げている。その中では、適切な医療提供や医療と介護の連携に向けて、全国に150か所指定する予定の認知症疾患医療センター(医療側)と各市町村に設置された地域包括支援センター(介護側)とを対応させる施策が挙げられている(図2-2-1)。また、認知症診療に関わる専門学会が専門医制度を設けたり、在宅医療を行う医師(かかりつけ医)に対して認知症サポート医制度を設けて支援を行うなどの体制整備も含まれている。

しかし、現状ではこうした施策が十分に実施されているとは言えず、たとえば医療センターの配備は当初の予定より大幅に遅れており(2009年12月時点で65か所)、認知症診療のための専門人材や介護人材の育成、確保も十分には進んでいるとはいえない。さらに認知症そのものの重症度、進行度を客観的に診断、評価する手法がないことや、診療科ごとに得意とする診療内容やウェイトが異なる(例えば画像診断の用い方など)場合があることも重なって、認知症診療の充実、標準化にはまだ問題が山積している。

認知症疾患医療センター運営事業

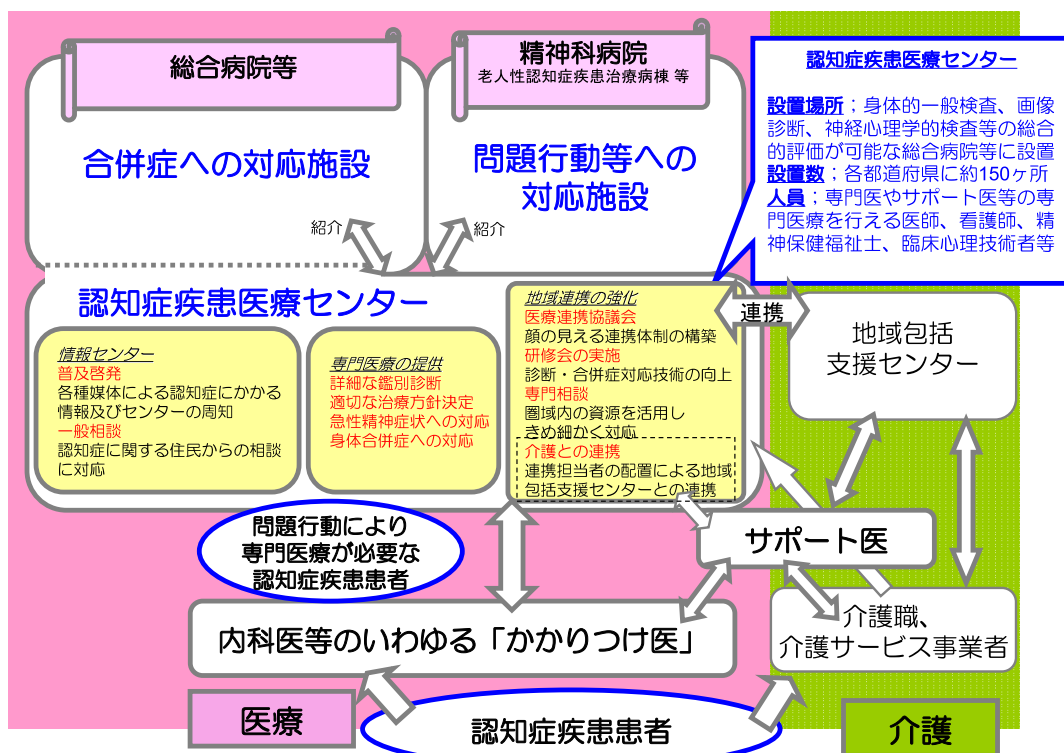


図2-2-1 厚生労働省が実施する認知症疾患医療センター運営事業（平成20年度～）の公開資料

2.3 基礎研究の現状

わが国のアルツハイマー型認知症を中心とした認知症基礎研究では、医薬品開発の基盤となる病因解明、原因遺伝子・リスク因子・予防因子の探索、バイオマーカーの探索、分子イメージング研究などが行なわれている。また疾患の進行度や治療薬の有効性評価のための客観的指標作りを目的とした大規模臨床観察研究がADNI（Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）として米国で行われ、その世界的な研究ネットワークにわが国もJ-ADNIとして参画している。

認知症の基礎研究者数がそれほど多くないわが国では全体的な活動（例えば論文数や非引用件数）は欧米と比べると劣る部分もある。ファンディング規模で見るとわが国は米国の2%程度で推移している。認知症関連の研究費の大半はアルツハイマー型認知症に投資されており、その傾向は日米欧で共通していた。

（病因解明）

脳内における老人斑と神経原線維変化という特徴的な2つの病理学的変化の発生メカニズムに関する研究が世界中で進められている（図2-3-1）。老人斑は、タンパク質分解酵素である β セクレターゼと γ セクレターゼが前駆体タンパク質（APP）を切断・分解することでできる $A\beta$ の細胞外蓄積によって生じる。 $A\beta$ のうち約10%を占めるのが $A\beta$ 42で、極めて凝集しやすい性質を持つ。神経原線維変化の発生には過剰にリン酸化されたtauの関与が考えられている。神経原線維変化はアルツハイマー型認知症を始めとしたタウオパチー（FTDP-17やPick病、進行性核上性麻痺など）でも見られるため、老人斑と異なりアルツハイマー型認知症特異性は低い。しかしリン酸化tauの時間的・空間的蓄積が神経細胞死の程度や認知障害などの臨床症状と相関することが明らかになっているため、症状の進行度を評価する指標として重要と考えられている。

$A\beta$ の蓄積がどのようなメカニズムで神経細胞死を導くかについても研究が展開されている。 $A\beta$ はミトコンドリアに毒性を示し、それによって小胞体ストレスなどを起こす可能性がある。またシナプスの数が減少し、それが認知機能の低下と関係すると考えられている。

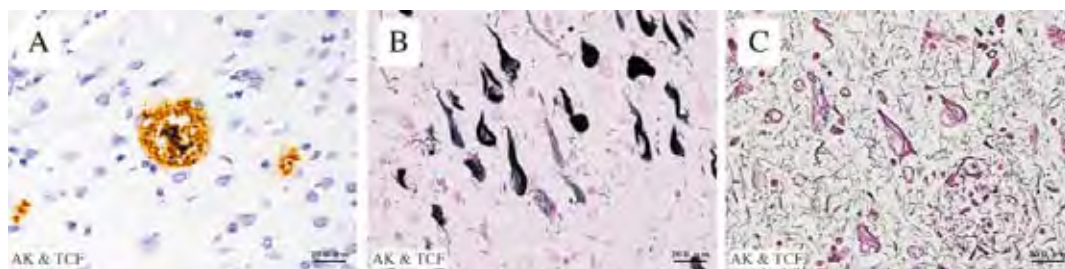


図2-3-1 老人斑（A）、神経原線維変化（B）、および老人斑と神経原線維変化（C）。神経細胞毒性の強い $A\beta$ が神経細胞外に沈着したものが老人斑、リン酸化されたtauが神経細胞内に蓄積したものが神経原線維変化と呼ばれる。（写真は新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門のホームページより桑野良三先生、柿田明美先生の了解を得て引用）

（治療薬開発と基礎研究）

アルツハイマー型認知症の成因に関してはコリン仮説と $A\beta$ 仮説が唱えられてきた。製薬企業による治療薬開発もこれらの仮説に基づき行われているが、未解明な部分も多いため代替仮説を含めて更なる基礎研究が求められている。

まずコリン仮説とは、記憶と関連の深い神経伝達物質であるアセチルコリンがアルツハイマー型認知症患者の脳内で低下していることを治療標的

とする仮説である。この仮説に基づき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、タクリン）が開発されている。またNMDA受容体に注目したグルタミン酸NMDA受容体非競合的阻害薬（メマンチン）の開発も同様の戦略に基づいている。しかしこれらの治療薬は一時的に認知機能の低下を改善する症状改善薬であり根本治療薬ではない。そのため世界中で使用されているこれら治療薬の代替となるような根本治療薬の開発が、病因解明の基礎研究と並行して進められている。

A β 仮説は、**A β** の蓄積が老人斑の発生、神経原線維変化、そして神経細胞死をもたらすとする仮説である。この仮説に基づけば**A β** の蓄積を阻害することで症状の進行を抑止する根本治療薬の開発が可能となる。そのためこの仮説に基づくワクチン療法や**A β** 産生阻害薬に関する研究開発が進められている。

第28回日本認知症学会学術集会（2009（平成21）年11月開催）ではアルツハイマー型認知症ワクチン（AN-1792）の治験フォローアップ調査の結果が報告された。しかし報告ではワクチンを投与した被験者の脳内で**A β** 42の低下は確認されたものの認知機能の低下はほとんど止まらず、また進行期の患者においては必ずしもワクチンの高い治療効果を得られない可能性が指摘された。ワクチン療法に関する研究開発では、より早期の症例や**A β** 蓄積と認知機能低下の関連性解明など検討すべき課題は多い。よって、基礎研究と臨床研究の間（ベッドサイドからベンチへ、ベンチからベッドサイドへ）を行き来するような多くの研究が今後必要である。

A β 産生阻害薬関連では **β** / γ セクレターゼ阻害薬などによる**A β** 産生抑制、**A β** 42産生の特異的な阻害（Flurizan）、あるいは**A β** 除去促進などのアプローチが試されている。また**A β** 以外ではtauの凝集が病因にどう結びつくのかが最大の研究ターゲットとなっている。

（モデル動物）

アルツハイマー型認知症モデル動物は現在のところトランスジェニックマウスを中心に開発が進められている。トランスジェニックマウスは米国のジャクソン研究所が比較的大規模に保有している。わが国では理化学研究所の研究チームが一部のマウスを保有している。

モデルマウスには以下のような条件が必要であるが、現状では**A β** 蓄積は再現されるもののそれ以降の細胞変性やシナプス脱落が高度に進まないため、アルツハイマー型認知症モデルとしては十分でない。今後は症状の進んだ重度相当や、より早期の軽度相当のマウスの開発が課題となる。

（1）**A β** が脳内に蓄積していることが確認できる

- (2) 記憶試験の一種である**passive avoidance**（受動的忌避試験：微弱な電流刺激を用いた試験）で短期記憶の欠落が見られる
- (3) すでに確立されているその他の行動薬理試験で認知症と判断できる

また最近は軽度の認知症症状を示すモデル動物作製のためサル（マーモセットなど）でも開発が進められている。しかし対象となる30歳前後の老齢なサルは数が少なく、また既に別の試験のための処理（投薬など）を施されているケースも多いため、確保が非常に困難となっている。

なおモデル動物は病因解明や初期段階の臨床研究において重要な研究材料となるが、臨床試験の結果がどの程度ヒトへも応用可能かは一般的な課題として残っている。

（原因遺伝子、リスク因子、予防因子）

アルツハイマー型認知症に遺伝素因が関与していることは、双生児研究からも明らかである。いくつかの研究が報告されているが、規模の大きいスウェーデンの登録データを用いた研究報告によると、一卵性双生児の発症の一致率は58%（または79%）であるという⁹。もちろん双生児研究には一定の限界があるが、高い発症の一致率は本症が遺伝素因を背景として起こることを示している。

原因遺伝子の探索は優性遺伝を示す家族性アルツハイマー型認知症の研究から始まり、**APP**、**PSEN1**、**PSEN2**などの突然変異が見出された（表2-3-1）。またリスク因子の研究から、**APO-E**の**ε2,3,4**対立遺伝子（アレル）のうち、**ε4**アレルについては一般人口における陽性者率が20%強であるのに対してアルツハイマー病では60%以上にも達することが明らかとなった。また他方では**ε4**アレルを保有しながらアルツハイマー型認知症を発症しない人も一定数存在することが分かっている。

孤発性のアルツハイマー型認知症の遺伝子の探索は、ゲノム全体にわたって一塩基多型（**Single Nucleotide Polymorphism, SNP**）と疾患の関連を調べる全ゲノム関連解析（**Genome-Wide Association Study, GWAS**）が進んでいる。その結果として多くの関連遺伝子が報告されており、webサイト“**AlzGene**”¹⁰に2010（平成22）年2月4日時点で登録されているアルツハイマー型認知症の関連遺伝子数は660であった（**GWAS**を含む1,355の研究事例から）。しかしその中にはオッズ比の低いもの、独立したサン

⁹ Gatz et al. (2006) Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease, The Journal Archives of General Psychiatry 63: 168-174

¹⁰ <http://www.alzgene.org/>

プルでは確認されていないものも多い。すでに述べられた遺伝子以外では **ACE**、**CHRNA2**、**GAB2**、**TF** など独立したサンプルから確認されている多くの遺伝子がある。他の疾患でも同様であるが、**GWAS** で見出される疾患関連遺伝子は多く、しかも個々の遺伝子の関与は少ないため、なお今後検討すべき課題は多い。

アルツハイマー型認知症が遺伝素因を背景として起こることが確実であるとしても、発症の時期は高齢になってからであり、エピジェネティックな因子が働いていることは当然考えられる。エピジェネティクスとは遺伝子そのものの変化ではなく遺伝子の発現の変化によってなされる調節を研究する分野で、**DNA** のメチル化、ヒストンの修飾などがメカニズムとして考えられる。脳では発達の過程で多くのエピジェネティックな変化が起こることが知られている。そこで1つの仮説としては、アルツハイマー型認知症に関連する遺伝子は脳の発達時にエピジェネティックな変化で抑制されているが、加齢によってその機構に変化が起こり発症するという考え方である¹¹。一卵性双生児の研究で発症の一致率がある程度以上高くないのは、エピジェネティックな変化の相違と考えられており、それは加齢とともに大きくなることが知られている¹²。エピジェネティクスの研究は、アルツハイマー型認知症の成因の解明に重要であると考えられる。

疫学的、統計学的研究から知られている最大のリスク因子が加齢であることは、多くの報告で一致している。その他のリスク因子としては女性、高血圧、糖尿病、肥満、脳梗塞、喫煙、飲酒（ただし適度な飲酒は予防因子となる）などが指摘されている。アルツハイマー型認知症は潜在期間が極めて長いため、小さなリスク因子でも長期間にわたって累積することで発症に影響する可能性がある。また疫学研究から示唆された予防因子には生活習慣病になりにくい食生活、適度な運動、高学歴、積極的な社会とのつながり、ストレス抑制、頭に怪我をしないこと、などがある。

最後にゲノム研究における一般的な課題として、個人のゲノム情報に基づく診断に対して将来的にどのように対応するかという点がある。発症する確率の高いリスク因子の保有が診断によって明らかになったとしても、個人が実際に発症するかどうかは必ずしも明らかでない。そのため疫学研究による予測精度の向上、早期介入、運動・食事などによる予防法確立など多くの課題が個人情報に関する研究利用に関する検討に加えて指摘されている。

また認知症研究で一般に言われるが研究上のコントロール（対照群）設

¹¹ Wang et al. (2008) Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease, PLoS One 3: e2698

¹² Gatz et al. (2006) Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease, The Journal Archives of General Psychiatry 63:168-174 ; Mastroeni et al.(2009) Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease. PLoS One 4: e6617

定が難しい点も課題である。アルツハイマー型認知症は年齢とともに患者が増えるため、ある時点で発症していなくとも将来発病する可能性はある。また老年性認知症（65歳～85歳に発症）患者は教育歴に大きなばらつきがあることで、認知機能検査の結果に影響すると考えられる。これらに対しては統計手法の開発などによる状況の打開が求められている。

表2-3-1 これまでに明らかになった主な遺伝的要因の一例

遺伝的要因の分類	遺伝子	補足
原因遺伝子	APP PSEN1 PSEN2	・変異が生じると凝集性の高いAβ 40やAβ 42の産生が亢進する。 ・APPの重複（duplication）による家族性アルツハイマー型認知症が欧州や日本で同定されている。 ・APPは21番染色体上にあるため、21番染色体が3本あるダウン症候群の患者と認知症の関連性は世界的にも研究対象となっている。
感受性遺伝子（リスク因子）	APO-E	・APO-E ϵ 4など複数の型がある。 ・強力なリスク因子だが保有していても実際に発症しない事例が一定数存在する。そのような事例では防御的な遺伝要因、個人の生活習慣や環境要因の影響も考えられている。

（バイオマーカー探索・開発）

アルツハイマー型認知症及びMCIに関するバイオマーカー開発には現在複数のアプローチが試みられている¹³。たとえば脳脊髄液中のA β やtauの有効性が大規模臨床観察研究ADNIなどを通じて示されている。より検査しやすい血漿中のマーカーについては現時点で有効なものは見つからないが臨床上重要であるため研究が進められている。Alcadein（カドヘリンに類似した、膜1回貫通型タンパク質）やAPL1 β （大阪大学の大河内らによって同定されたA β の場合と同じ酵素の働きでできるペプチド）は γ セクレターゼ基質の分解産物で、血漿中に放出されても凝集しない物質であるため新規のバイオマーカー候補となっている。バイオマーカーに関するメタボローム解析はあまり行われておらず現段階ではタンパク質が現実的な研究ターゲットと考えられている。

¹³ Jack et al. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade, The Lancet Neurology 9: 119-128

また発症の徴候を捉える新たなバイオマーカー候補として、機能的MRIにより脳内で定常的に生じるネットワーク活性（**default-mode network activity**）を評価する技術が注目されている¹⁴。しかし現時点では再現性などに不安定な部分も残っているためすぐにも利用可能な技術という段階ではなく、機器開発や研究方法の確立など基礎部分での課題が未だ多い¹⁵。さらに症状の進行度や治療効果を測るアウトカムメジャーとしては脳の萎縮を見る構造的MRIは機能的MRIよりも依然手堅い技術であると言われる。他のバイオマーカーもそれぞれの利点を持つため、機能的MRIは将来的には従来の構造的MRIや他のバイオマーカーとの併用が考えられている。

（分子イメージング研究）

認知症の診断に用いられる主な分子イメージング技術には現時点でA β の蓄積を見るアミロイドイメージング（**amyloid-PET**）とグルコースの取り込みを見る**FDG-PET**の2つがある。そのうちアミロイドイメージングは、発症以前の早期段階から脳内に徐々に蓄積するA β を手がかりに、診断精度の向上や早期診断および患者のスクリーニングが可能になる技術として期待されている。ただし現時点では臨床症状とイメージング結果が必ずしも一致しない例もあり、アルツハイマー型認知症の発症予知における意義付けにおいて研究の余地も残されている。

アミロイドイメージングに用いられるプローブとしては現在のところ**PIB**や、**¹⁸F-AV-45**などが有力視されている（図2-3-2）。わが国の国産プローブとしては東北大学で開発された**BF-227**があり現在も改良が続けられている。

その他には**tau**をターゲットとしたイメージングの研究や炎症（免疫系）のイメージング、細胞死イメージングなどの研究も進んでおり今後の進展が期待されている。

¹⁴ 例として Sperling et al. (2009) Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia, *Neuron* 63: 178-188

¹⁵ MRIの機器開発状況については「臨床医学 科学技術・研究開発の国際比較 2009年版」(2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター) 参照

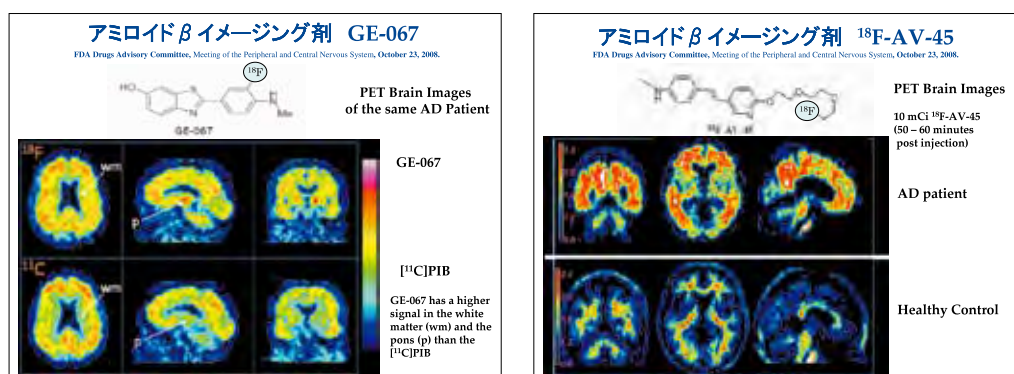


図2-3-2 アミロイドイメージングで現在の主要プローブとされているPIB（左）と ^{18}F -AV-45（右）（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における渡辺恭良センター長の講演資料より抜粋)

（大規模プロジェクト：ADNI、J-ADNI）

$\text{A}\beta$ 産生抑制をはじめとする根本的治療法（disease-modifying therapy）が予防や治療に効果を発揮するためにはアルツハイマー型認知症の症状が顕在化する以前の前期臨床期に治療を開始するのが理想的である。しかしそのためには病態進行を客観的に評価する方法の新たな確立が必要であった。このような背景から病態と進行過程に関する精度の高いデータを収集するための大規模臨床観察研究ADNIが米国にて2005（平成17）年から5年計画（～2010年）で行われた。

ADNIではこれまでに多数の知見が得られている。その重要性が認識され、今後は2010（平成22）年以降5ないし7年間にわたり、より早期の段階の患者を対象とした更なるデータ収集および解析を行うことが予定されている。具体的には、オバマ政権の景気対策の一環であるGrand Opportunityグラントで採択された（ADNIの）フォローアップ研究（2年間）や、申請中の後続プロジェクトADNI2（5年間）の実施が予定されている。

日本でも独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）、厚生労働省、製薬企業の支援により2008（平成20）年からJ-ADNIがスタートした。J-ADNIは米国のADNIと同一のプロトコルで実施されている。順調な進捗が報告される一方で、研究計画の完遂とフォローアップ、ADNI2のような後続プロジェクトの必要性が指摘され始めている。

欧州各国や豪州（Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing, AIBL）でもADNIに類する大規模臨床観察研究が進められている。これらの国々が同一のプロトコルに従って各種データを収集することにより、医療の標準化や国際化が進み、根本的治療薬の治験も促進されるものと期待されている。

2.4 治療法の現状

（現在の治療法）

アルツハイマー型認知症の治療薬として現在海外で承認されているのは4つの薬剤である（表2-4-1）。本症では記憶にかかわるコリン作動性ニューロンの機能低下があるため、アセチルコリンの分解酵素、コリンエステラーゼ（AChE）、の阻害剤が早くから注目され、有効な薬剤が登場した。現在第一選択薬として広く用いられているが、対症療法であって長期的な効果が期待できない。アリセプトなど3種類が用いられている。いま1つはNMDA受容体拮抗薬、メマンチンである。この薬剤は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の過剰放出によってNMDA受容体を介して起こる神経細胞死を防ぐ目的で開発されたものである。現在は中等度から高度のアルツハイマー型認知症に用いられているが、長期的な治療効果が期待できないという問題点もある。軽症例に対して用いられる場合もあるが、その場合にはAChE阻害剤と併用されている。現在、日本ではアリセプトのみが治療薬として承認されているが、残りの薬剤についても検討が進んでいる。

しかしながら、これらはいずれも対症療法であって、病気の進行を止めることはできない。そこで本症の病因と密接に関わっている $A\beta$ に関連してその産生を阻害する薬剤、分解促進または脳からの排出を促進する薬剤、神経細胞死を防ぐ薬剤の開発が進められている。それらの開発状況については後段以降で述べる。

表2-4-1 海外で承認されているアルツハイマー型認知症治療薬

薬剤名（製品名）	作用機構	国内状況
ドネペジル （アリセプト）	記憶に関わるコリン作動性ニューロンの機能低下に対し、アセチルコリンの分解酵素（コリンエステラーゼ）の働きを阻害することで結果的にアセチルコリンを増やす。	使用可
ガランタミン （ラザダイン）	ドネペジルと同じ働きをする。またアセチルコリン受容体を刺激し、その働きを高める作用も併せ持つとも言われている。	治験中 または 承認申請中
リバスチグミン （エクセロン）	ドネペジルと似た作用をもつ。	治験中 または 承認申請中
メマンチン （ナメンダ）	興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸受容体の1種、NMDA受容体がグルタミン酸の過剰放出に刺激されて神経細胞を死滅させる作用を防ぐ。	治験中 または 承認申請中

（認知症治療の市場規模）

世界における認知症治療薬の市場は2008（平成20）年に総額67億ドルに到達したとされ、その内訳はアルツハイマー型認知症が39億ドル（全体の58.0%）、**MCI**（軽度認知機能障害）および**AAMI**（加齢に伴う記憶障害）が16億ドル（同23.2%）、血管性認知症が9.3億ドル（同13.9%）で、これに**HIV**関連認知症やレビー小体型認知症が続いている（図2-4-1）。また医薬品の開発数そのものは非常に少ないにもかかわらず市場規模は膨大で、2018年には現在の約3倍（160億ドル）にも達すると言われている（図2-4-2）。このような背景から世界中の製薬会社がこぞってアルツハイマー型認知症治療薬の開発に注力しているため競争が激化しているが、基礎研究から得られている知見が未だ十分ではないために、治療の満足度も治療に対する薬剤の貢献度も極めて低い、いわゆるアンメットニーズの高い市場となっている（図2-4-3）。図2-4-3では、承認新薬134品目のうち81品目がそのような領域に属しているが、一方でアルツハイマー型認知症、神経筋障害、糖尿病性網膜症など19の疾患では過去6年間に新薬が承認されていない¹⁶。そのため多くの企業にとって認知症治療薬はハイリスクかつハイリターンな市場という位置づけにある。

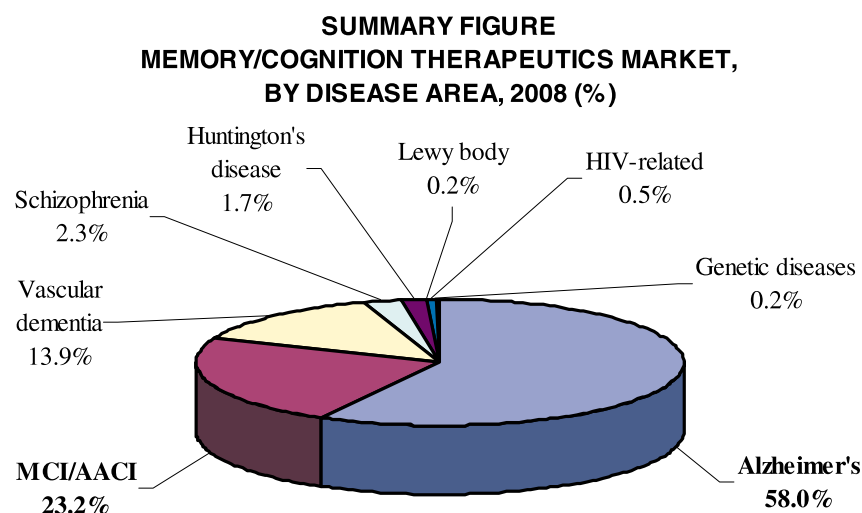
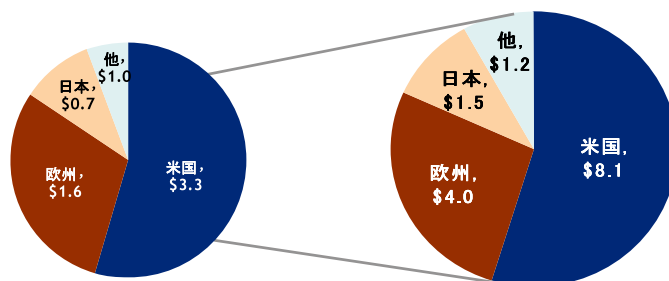


図2-4-1 世界における記憶治療および認知治療市場規模（Therapeutics for Memory and Cognition Disorders, 2009、BCC Research、<http://www.gii.co.jp/press/bc63268.shtml>）

¹⁶ 政策研ニュース No.21 新薬の開発・上市と治療満足度の変化、2006年、笹林

アルツハイマー病治療薬：世界の動向

アルツハイマー病治療薬の市場

2008年
67億ドル (19% growth vs 2007)2018年
160億ドル

米国が全体の半分を占めるものの、日本はNo.2
アルツハイマー病治療薬の市場：10年間で3倍に

Source: Datamonitor: Pipeline and Commercial Insight: Alzheimer's Disease; 2008, IMS Data

図2-4-2 アルツハイマー型認知症治療薬の市場（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における藤本陽子神経疾患領域部長の講演資料より抜粋）。

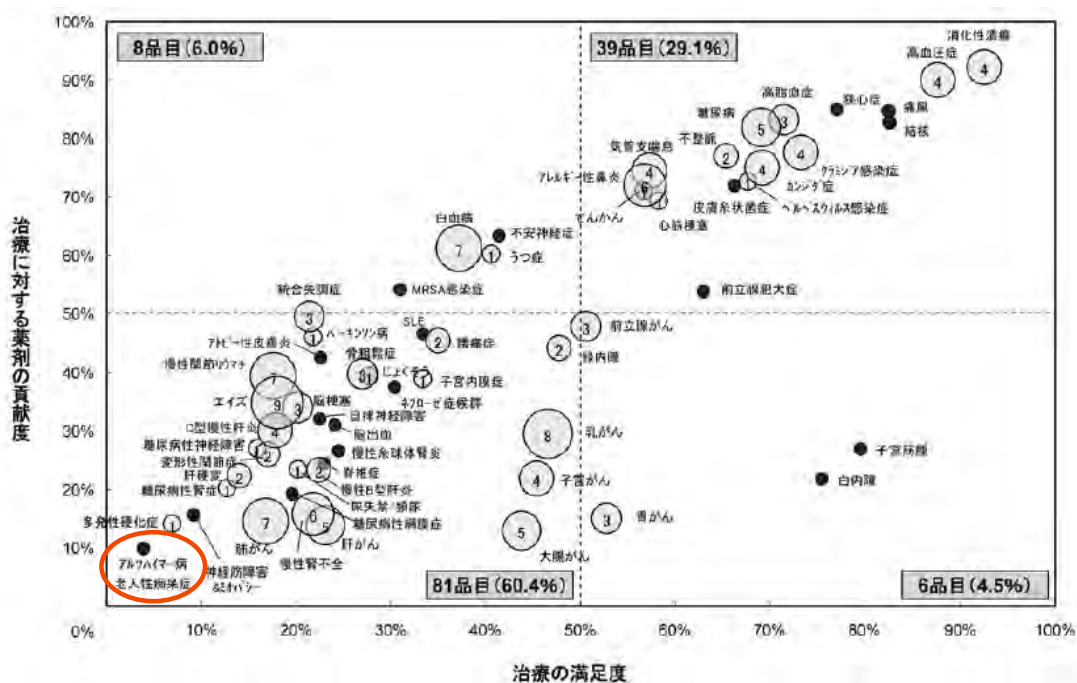


図2-4-3 治療満足度（2000年）別に見た新薬の承認状況（2000-2005年）（政策研ニュース No. 21 新薬の開発・上市と治療満足度の変化（2006年、笹林）より図引用、赤線はJST-CRDS追記）。

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは）（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

（新しい医薬品開発状況および特許状況）

国内製薬企業のアルツハイマー治療薬開発の取り組みについてはグローバル展開している国内製薬企業4社のうち2社が重点領域として取り組んではいるものの、今のところ目に見える成果はなく開発も初期段階であり具体化されていない。一方、海外企業はアミロイド仮説に基づいた疾患修飾剤の開発が中心であるが、複数のアプローチを考慮した研究開発も行っており、開発ステージがすでに**Phase 3**に入るものもあるなど非常にアクティブな研究開発が見られる（表2-4-2）¹⁷。たとえば図2-4-2は前駆体タンパク質からセクレターゼによって**A β** が作られ、それがプロトフィブリルを作るか、分解されるかの経路を示したものである。これらの過程には薬剤開発のターゲットとなるものがいくつかあるか、現在では **β/γ** セクレターゼ阻害剤、プロトフィブリルを除去する抗体薬などの開発が進められている。

表2-4-2 世界と日本および注目ターゲットに関する開発ステージごとのシーズ数
（2009年9月18日時点。Thomson Pharma[®]を“Alzheimer”で検索した結果を集計）

	全シーズ		現在注目されているシーズ（世界）						
	世界	日本	AchE	NMDA	PDE	Tau	β/γ secretase	抗体医薬	ワクチン
上市済み	57	4	5	2	0	0	0	0	0
承認申請中	11	0	5	0	0	0	0	0	0
承認申請前	7	1	5	0	0	0	0	0	0
Phase 3	33	3	6	4	0	0	1	2	0
Phase 2	63	3	3	3	2	3	4	2	3
Phase 1	79	9	2	2	0	2	10	5	4
開発中止	361	34	33	12	7	1	11	2	7

¹⁷ 本報告書では医薬品の研究開発状況や特許状況についてThomson Reuters社のデータベース数種（Thomson Pharma[®]、Thomson Innovation[®]、Integrity[®]）を用い、特に世界の製薬およびバイオ業界の情報を広く網羅する情報データベースThomson Pharma[®]をメインに使用して検索および分析を行った。

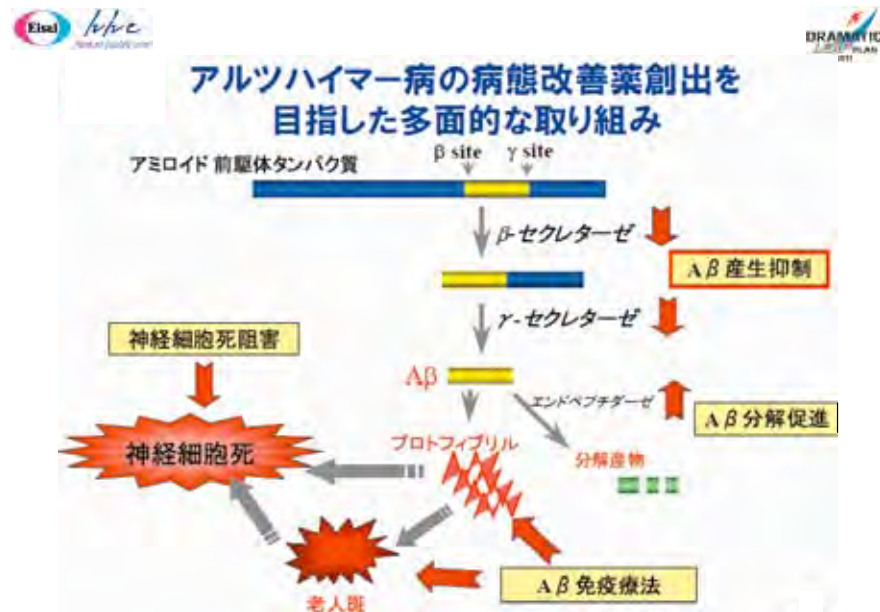


図2-4-2 アルツハイマー型認知症の病態改善薬創出を目指した取り組み（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」（2009年10月2日開催）における吉松賢太郎常務執行役の講演資料より抜粋）

（臨床試験の現状）

認知症の領域は、世界で基礎研究と臨床研究が並行して進んでいるという特徴がある。日本では他の疾患と同様に特に臨床研究において多くの問題が残されている。現状では、インフラやネットワークの欠如、人材不足、医師の多忙、高コストなどが理由となり欧米の臨床研究に大きな遅れをとっている。また規制上の問題や症例募集の難しさもあり、ニーズの高さとは裏腹に日本の市場は決して製薬企業にとって「開発の場」として魅力的ではないという現状がある。治験が国際共同臨床治験にシフトしつつある昨今においては、日本は世界から取り残される存在となっており、ドラッグラグの拡大が懸念されている。

その他の認知症特有の問題としては、例えば医薬品の有効性を評価する基準が認知機能検査などをベースとしているため、データのばらつきが出やすいことが挙げられる。また患者だけではなく患者の家族などの介護者にも治験参加基準が設けられている上に介護者への負担が非常に大きいため、症例募集が他の疾患よりも難しい。さらに医薬品の有効性評価のためにはその他の薬物療法、非薬物療法、精神療法、介護ケアなどのベースを安定させる必要があるが、診療報酬の問題などを背景に難しい状況にあり、また患者自身が周囲の環境に大きく影響を受けやすいため、安定した状態で医薬品の有効性を判定することすら困難である。

2.5 医療経済的な現状

認知症の研究開発の重要性を考える上では、認知症が社会に対してどの程度の負担になっているか、研究開発の成果が社会に対してどのようなインパクトを有しているかの検討も重要である。

認知症の社会的負担をコストの面から検討した文献はそれほど多くは無いが、80年代の米国のデータでは診療そのもののコスト（直接費用）が2,100億ドル、それに付随する家族らの負担分（間接費用）が2,450億ドルという試算がある¹⁸。また、米国で2009（平成21）年に発表された「**A National Alzheimer's Strategic Plan**」では、アルツハイマー病が疾患別コストの3位となっており、政府負担のみで1,000億ドルを超え、2050年には20兆ドルに達するとの試算も示されている。

日本では、福田らの研究で認知症（アルツハイマー病、パーキンソン病、血管性及びその他詳細不明の認知症を含む）の医療費が1999（平成11）年時点で少なくとも約4,100億円と報告されている¹⁹。さらに同研究では、認知症に関わる介護費用が2000（平成12）年時点で1.4兆円に達していた可能性も指摘している。しかしこれらは直接費用の推計に過ぎず、付随して家族らが負担する費用や獲得機会を喪失した分の費用（機会費用などの間接費用）を勘案すれば、認知症が社会に与える経済的インパクトは莫大であるといえる。一方、簡単な試算では認知症の発症を2年遅らせることで医療費用、介護費用合わせて5,000億円の削減が期待できるとの意見もあり²⁰、認知症研究の進展によって社会にもたらされるインパクトも非常に大きいことが期待されている。

個別の認知症診療の費用対効果分析については、英国のNICE（**National Institute of Health and Clinical Excellence**）など様々な機関が検討、分析しており、同国では2005（平成17）年に経済性の観点から一部の治療薬の使用に制限が加わるような事態にも至った。こうした評価のばらつきは、認知症の診断（重症度や進展の度合い）の客観的評価が困難であるという分析そのものの限界や、治療のアウトカムをどのように設定、評価するかなどといった分析手法の差異に起因する部分も大きく、認知症診療の経済性評価は重要なもののいまだ困難である。また、経済性評価は医療の一指標

¹⁸ Rice et al. (1985) The economic costs of illness; a replication and update, Health care Financing Review 7: 61-80

¹⁹ 福田ら (2003) 世界と日本における痴呆の社会的コスト, Cognition and Dementia 2: 81-83

²⁰ 下方 (2004) 痴呆症学 (3) - 高齢社会と脳科学の進歩 - 痴呆の疫学的事項 我が国の疫学統計、日本臨牀62: 121-126; 下方 (2006) 特集アルツハイマー病研究の最前線 認知症による社会負担、最新医学 61: 2368-2373

に過ぎず、社会的な側面その他も含めて診療方法、内容を検討する必要があることも留意しなくてはならない。

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

アルツハイマー型認知症を中心とする認知症対策の重要性の理解は世界規模で高まりつつある。米国をはじめとする諸外国でも国として取り組むべき課題という認識が強まっている。一方で、世界で最も高齢化が進む国の1つであるわが国の現在の認知症対策は、途上国と比較すれば格段の対策がなされているものの、欧米先進諸外国と比べると決して十分であるとは言えない。医療やケアにかかるコストが増加の一途を辿ると予想される昨今においては、認知症患者本人やその家族だけではなく、社会全体として認知症に対するより一層の取組みが早急に求められている。

また、わが国における認知症対策として取り上げるべき課題は多方面にわたるが、科学技術の観点から対応が期待できる課題も多い。ここでは、そのような観点から医療の俯瞰を通じて抽出された認知症の問題点とその解決のための提案を整理する。

（主要な問題点）

- ・超高齢社会のわが国では世界の中でも高い有病率を有し、今後の増加も見込まれる。
- ・高次の認知機能が徐々に低下し発症後では根本的な治療が困難である。
- ・現在のところ有効な予防法がない。
- ・病因、発症リスクの解明が十分に進んでいない。
- ・症状の進行度や治療薬の有効性評価の指標となるマーカーが確立していない。
- ・わが国で使用が認められているのは現在1種類のみと治療薬の選択肢が不足している。
- ・認知症研究に携わる人材やインフラ整備が限られており、体系的かつ効率的な臨床疫学情報の収集、臨床研究の実施などが困難である。
- ・認知症に関する専門知識を持つ医療従事者が不足し、精確な診断や十分な医療、介護の提供ができていない。

（解決のための提案）

「Preemptive medicine、precise medicineの推進」

Preemptive medicine（先制医療）とは病気の症状や重大な組織の障害が起こる前に治療的介入をすることにより、発症を防ぐ新しい医療である（図3-1）。従来の予防と異なるところは、遺伝素因（ゲノム情報）、エピゲノム、その他のバイオマーカーなどに基づき、正確に発症前診断をし（**precise medicine**、精密医療）、できるだけ病気の進行を予測して最適な時

期に治療的介入を行うものである（図3-1）。それは東洋医学の“未病”という言葉を使って、“未病の医療”と言ってよいかもしれない。ただしそこには正確な診断、予測という基盤が求められるので、従来の未病の概念と異なることに留意すべきである。

この新しいパラダイムを実際に適用していく上で、アルツハイマー型認知症は格好の対象となる。高齢者に多い他の疾患と同様に、アルツハイマー型認知症は遺伝素因の上で、環境因子や加齢という現象が加わって発症する。しかし、脳組織にアミロイドベータタンパク（ $A\beta$ ）の沈着が始まっても病気はかなり長い間顕在化せず、その間に画像診断やその他のバイオマーカーを使って発症前診断をし、適切な治療を行えば発症を防ぎ、あるいは遅らせることが可能になると期待されるからである。特にすでに述べた $A\beta$ のイメージングの進歩により、この期待が現実のものになろうとしている。治療的介入を行う時期としては、軽度認知機能障害（MCI）の症状が出る前のできるだけ早い時期が望ましい。しかしアルツハイマー型認知症は必ずしも単一の病態ではなく、複数の疾患が含まれている可能性もあり、今後より精細なゲノムの研究、エピゲノム研究、画像研究、バイオマーカー、疫学的研究などを実施していくことが必要である。それによって個人の特徴に応じた“個の医療（personalized medicine）”を実現していくことが可能になるであろうし、進行予防、介護のあり方などの疾病管理の体制を構築していく上にも役立つと考えられる。

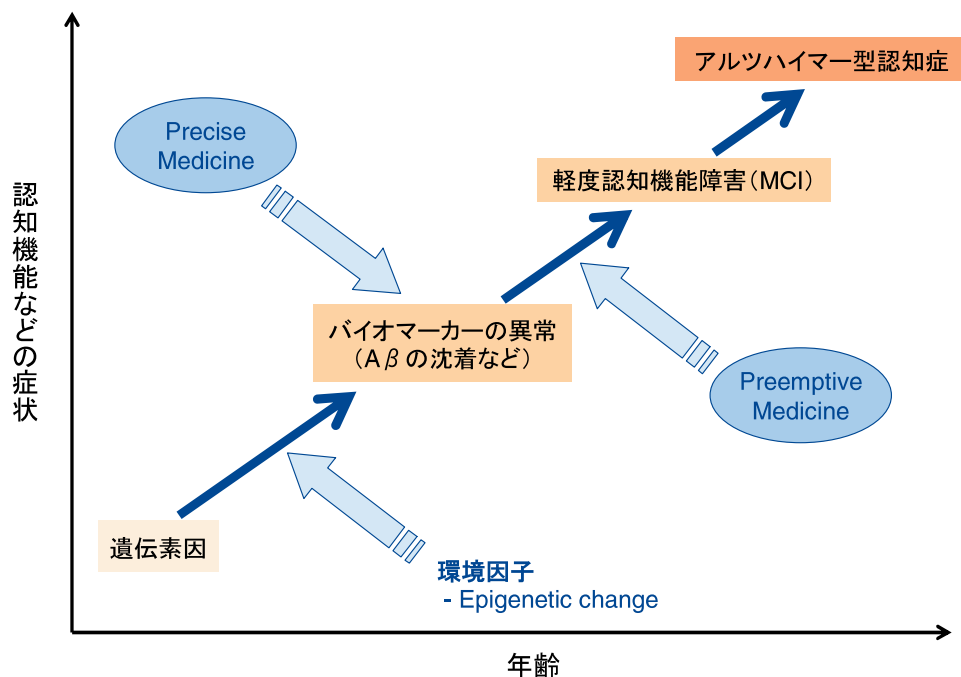


図3-1 アルツハイマー型認知症の経過とprecise medicine、preemptive medicine

(1) 疫学的なデータの収集

疫学的なデータの収集と解析に基づく疾患の正確な実態把握は、予防や治療を戦略的に進める上で重要なエビデンスの1つとなる。ところが現在のわが国では疫学データの収集や解析を進めるための支援体制、インフラ環境などの整備は十分に進んでいない。また認知症に関するこれまでの疫学データは、調査方法が統一的でない、調査地域が日本の平均的人口構成となっているか否かが不明、など専門的な問題点も複数指摘されている。これを受けて2006～2008(平成18～20)年度には若年性認知症の実態調査が新たに行われ、2009(平成21)年度からは大規模な認知症有病率全国調査が始められた。しかし全国調査では不参加者(non responder)に関するデータ収集など問題もある。これらを解決するためには、国および調査対象地域の自治体による疫学データの収集および解析のための研究の支援が必要である。これらを通じ、医学的な診断に基づいたわが国における認知症の正確な実態把握を進める。

疫学研究は科学的にも重要なエビデンスを提供する。たとえばコホート研究(特定の集団を長期間追跡する観察疫学研究)を通じて認知症の発症の有無と遺伝的背景、教育、社会文化、生活習慣などとの関係を定量化でき、病因や発症リスクの解明に関わる情報が得られる。しかしコホート研究は一般的に、環境整備にかかる時間や研究成果が出るまでの時間が長く、国による長期的な支援や研究支援基盤が必要とされる。また米国の医療情報の電子化推進および電子医療情報に関するプライバシー保護とセキュリティ確保に関する法律(Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA)のような医療情報を研究使用するための取り組みがわが国では遅れているため、既存のデータの有効活用も十分に進んでいない。そのため、疫学データ収集・解析のための研究推進においては、支援体制や環境の整備と並んで法整備にも注力する必要がある。

(2) 遺伝素因、すなわちゲノム、エピゲノム研究に基づく発症機構の研究

遺伝素因解明のための取組みの1つは遺伝的アルツハイマー型認知症の病因遺伝子の解明で、いくつかのものが見出されている。またリスク因子としてのAPO-Eの研究もある。最近ではGWAS(Genome-Wide Association Study)を用いた研究も活発で、アルツハイマー型認知症では

²¹ Harold et al. (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, Nature Genetics 41: 1088-93

英国Cardiff大学を中心とした国際的な研究グループによって新規リスク因子が最近同定された²¹。エピゲノムに関する研究はゲノム研究の進展に伴って重要性を増しつつあり、一層の進展が期待されている。また将来的には、これらの研究成果を用いることで発症リスクが高いグループを選び出すなど個人の遺伝素因に基づく診断や治療が可能になると期待されている。さらに一般的にリスク因子には民族差が見られる場合があり、世界共通の遺伝素因のほか、日本あるいはアジアを対象とした独自の解析を行なう重要性も指摘されている。いずれにせよ、ゲノムやエピゲノムに関する研究は基礎的な部分に未だ多くの課題があり、現在はそれらの解明がポストゲノムとも呼ばれる応用化へ向けた取組みと同時に依然として重要な位置づけにある。

なお米国や中国のような規模の利点を有しないわが国においては、集約と分担による研究の推進が必要である。たとえば試料の収集（サンプリング）は分担し、その管理・解析は集約的に行うことが効果的と考えられる。また大規模臨床観察研究J-ADNIのようにゲノム情報と同時に画像や生化学データの収集・解析も行うことで、より包括的な遺伝素因解明、病因解明に繋げることもできる。

（3）発症前診断を可能にするバイオマーカー、画像診断法の確立

新しい診断・治療法開発のボトルネックは橋渡し研究である。たとえば早期診断や治療は重要であるものの、実際に企業が診断法、治療法の開発を審査・承認の段階まで進めるためにはさらなる努力と費用が必要である。特に現在の早期診断、治療がターゲットとするアルツハイマー型認知症の無症候期は症状がなく進行が遅いため診断が困難である。したがってバイオマーカーがどう動くか、症状の進行と判断できるか、あるいはA β の蓄積をいつ、どのようにして阻害すべきか、その背景にあるメカニズムは何か、など早期変化とそれに対する介入に関して基礎的知見の蓄積が必要である。

また、世界的な研究ネットワークとなりつつある大規模臨床観察研究ADNI（Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）による症状の進行度や薬の有効性評価のための客観的な指標作りも、将来的にはアルツハイマー型認知症の診断法と治療法の開発におけるインフラとなるため重要な橋渡し研究である。わが国のJ-ADNIは米国ADNIから一足遅れて開始したが、米国よりもamyloid-PETやFDG-PETで良質なデータときめ細かな測定が行われている。またADNI自体はゲノム情報や各種の画像データ、生化学データを総合的かつ経時的に収集するため、データごとの関連性の解析も可能である。これらを通じて研究の進展と同時にわが国独自の成果も

期待できる。

このような状況に対し、国は関連する府省間で連携をとりつつ計画の完遂まで支援を続けることが重要である。また後続の取組みでは、(1) より早期の患者（early MCIとも呼ばれる）または発症以前の正常人を対象とすること、(2) 同一患者の長期間フォローアップ、(3) 症状の進行度を鋭敏に判断できる新たなバイオマーカーの探索、などに焦点を当てることでより一層の進展に繋がると期待される。

(4) 脳病変を改善する治療法の開発と効率的な臨床研究、Integrative Celerity Research（統合的迅速臨床研究）の実施

ICR（統合的迅速臨床研究）の観点からは早期の精確な診断、根本的治療薬の開発などを実現する上で病因解明は重要な課題である。そのためメカニズム解明などアルツハイマー型認知症に関する基礎的部分の研究をより一層深める必要がある。現在は $A\beta$ やタウタンパク（tau）の蓄積のメカニズム、それらに基づく、またはその他のメカニズムによる神経障害の機構、認知機能低下との関連性などの解明、モデル動物の開発、多様なアプローチでの分子イメージング技術やプローブの開発（ $A\beta$ ・tau・炎症など）、脳機能イメージングの開発などを課題にした研究の進展が望まれる。また症状の進行度や薬の有効性評価に用いるバイオマーカーの探索と開発では脳脊髄液中または血漿中から得られるタンパク質などの物質の解析が注目される。

(5) 研究支援センターの設置と診断・治療法の普及

研究支援体制の整備は、継続的かつ正確な認知症の実態把握や、基礎および臨床研究の推進をサポートする。米国でも各州に存在する研究センターと幾つかの拠点が画像解析、疫学データなどの統合・共有化、治験サポートなど各種の基礎および臨床研究（ADNI含む）を強力に支援している。認知症に取り組む研究者の数やインフラ整備が限られるわが国においては、効果的に研究を推進する上で特にこれらの必要性は高く、アカデミアや製薬企業などからも強い指摘がある。さらにこのような支援センターが中心となってわが国の認知症医療を推進することで、診断・治療法の普及や患者・介護者支援体制の整備が進むことも重要である。たとえば国立長寿医療センター、国立精神・神経センター、あるいは認知症研究において中心的な活動を行う国立大学などをベースにした研究支援センターの設置が考えられるが、いずれにおいても医師主導治験なども視野に含めた基礎およ

び臨床研究支援のあり方の検討が喫緊の課題となる。

4. 補足資料

4.1 認知症（特にアルツハイマー型認知症）について

4.1.1 臨床における診断基準

認知症の診断ではDSM-III-R（米国精神医学会による精神障害診断・統計便覧第3版）やICD-10（WHOによる国際疾病分類第10版）の信頼性と妥当性が確認されている²²。認知症のスクリーニングで用いられる神経心理学的検査は日本語版MMSEと改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が用いられている。

認知症のうち最も頻度が高く臨床的にも重要な疾患と言われているアルツハイマー型認知症の臨床診断ではNINCDS-ADRDAやDSM-IV（表4-1-1）などの基準が汎用されている。またわが国の診療ガイドラインは「アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアに関するガイドライン」（2003（平成15）年、厚生労働科学研究費補助金）、および神経疾患治療ガイドラインに含まれる「痴呆疾患治療ガイドライン」（2002（平成14）年、日本神経学会）の2つがある²³。

非アルツハイマー型認知症では、たとえば脳血管性認知症には統一された診断基準は未だないが、痴呆疾患診療ガイドライン2002（日本神経学会）ではICD-10、ADDTC、NINDS-AIREN、DSM-IVなどを診断基準として挙げている（表4-1-2）。またレビー小体型認知症は種々の病型があり、老人性変化が混在する通常型とそれを伴わない純粋型に区別されるなど、臨床診断は容易でなく、かつアルツハイマー型認知症や脳血管性認知症などと誤診されることも少なくない²⁴。現在は進行性の認知機能障害が必須症状であり、これに加えて中核症状として認知機能の動揺、幻視、パーキンソニズムの3つのうち2つがあればprobable、1つあればpossibleなレビー小体型認知症と診断される（表4-1-3）²⁵。

²² アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアに関するガイドラインの作成（一般向け）に関する研究、2003年、厚生科学研究班；本間（2005）アルツハイマー型認知症（AD）診療のガイドライン、CLINICIAN 543: 872-876

²³ アルツハイマー型認知症ガイドライン・レビュー、2007年、本間

²⁴ 痴呆疾患診療ガイドライン2002、日本神経学会

²⁵ 日本神経病理学会

表4-1-1 DSM-IV分類によるアルツハイマー型認知症の診断基準²⁶

- A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
1. 記憶障害（新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害）
 2. 以下の認知障害が1つ以上ある：
 - a. 失語（言語の障害）
 - b. 失行（運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される）
 - c. 失認（感覚機能が障害されていないのに、対象を認識または同定できない）
 - d. 実行機能（計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化すること）の障害
- B. 上記の認知障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、また、病前の機能水準からの著しい低下を示す。
- C. 経過は、ゆるやかな発症と持続的な認知の低下により特徴づけられる。
- D. 上記Aに示した認知機能の障害は以下のいずれによるものでもない。
1. 記憶と認知に進行性の障害を引き起こす他の中枢神経疾患（例：脳血管障害、Parkinson病、Huntington病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍）
 2. 痴呆を引き起こすことが知られている全身性疾患（例：甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症、葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高Ca血症、神経梅毒、HIV感染症）
 3. 外因性物質による痴呆
- E. 上記の障害は、意識障害（せん妄）の期間中だけに出現するものではない。
- F. 障害は他の主要精神疾患（例：うつ病、精神分裂病など）ではうまく説明されない。

表4-1-2 DSM-IV分類による脳血管性認知症の診断基準²⁷

- A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある。
1. 記憶障害（新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害）
 2. 以下の認知障害が1つ（またはそれ以上）：
 - a. 失語（言語の障害）
 - b. 失行（運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される）
 - c. 失認（感覚機能が障害されていないのに、対象を認識または固定できない）
 - d. 実行機能（計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化すること）の障害
- B. A1およびA2の認知障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す。

²⁶ 浜松医科大学神経内科、大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学教室などのホームページで公開されている診断基準をもとに作成

²⁷ 日本神経学会による痴呆疾患診療ガイドライン2002をもとに作成

- C. 局在性神経徴候や症状（例：腱反射の亢進、病的反射、仮性球麻痺、歩行障害、1肢の筋力低下）、または臨床検査上その障害に病因的関連があると判断される脳血管障害（例：皮質や皮質下白質を含む多発性梗塞）を示す。
- D. 認知障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない。

表4-1-3 レビー小体型認知症の臨床診断基準²⁸

1. 必須症状： 進行性の認知機能障害
2. 中核症状：
 - a. 注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺
 - b. 現実的で詳細な内容で、繰り返し現れる幻視
 - c. パーキンソニズムの出現
3. 支持症状：
 - a. 繰り返す転倒
 - b. 失神
 - c. 一過性の意識障害
 - d. 向精神薬に対する感受性の亢進
 - e. 系統的な妄想
 - f. 幻視以外のタイプの幻覚

4.1.2 ケアとの関連性

認知症は、症状の進行に伴ってサービスの重点が医療からケアへ徐々にシフトする。実際に介護が必要となる主要な原因としても「認知症」（18.7％）は「脳血管疾患（脳卒中）」（27.3％）に次ぐ大きな割合を占めている（表4-1-4）²⁹。そのため認知症においてケアは診断、予防、治療とならび重要視されている。また今日の認知症ケアではBPSDへの対応や身体合併症をもつ認知症患者の受け入れなど課題が多数存在する（図4-1-1）。これらの解決または改善は患者本人だけではなく患者の家族や社会にとっても少なからぬ影響を及ぼすため、早期の対応が望まれている。厚生労働省老健局では介護予防事業の一環として「認知症予防・支援マニュアル（改訂版）」（2009年）をとりまとめている。

²⁸ 日本神経病理学会のホームページで公開されている診断基準をもとに作成

²⁹ 平成19年度国民生活基礎調査、2007年、厚生労働省

表4-1-4 介護が必要となった主な原因の構成割合
 （平成19年国民生活基礎調査データをもとに作成）（単位：％）

要介護度	要支援者	要介護者	全体
脳血管疾患(脳卒中)	14.9	27.3	23.3
認知症	3.2	18.7	14.0
高齢による衰弱	16.6	12.5	13.6
関節疾患	20.2	9.1	12.2
骨折・転倒	12.5	8.4	9.3
心疾患(心臓病)	7.4	3.1	4.3
パーキンソン病	2.3	3.1	2.8
糖尿病	2.5	2.8	2.7
脊髄損傷	2.8	2.4	2.5
呼吸器疾患	1.9	2.3	2.1
悪性新生物(がん)	1.8	1.8	1.8
視覚・聴覚障害	2.5	1.1	1.5
その他	7.3	5.3	6.1
不明	2.1	0.9	1.2
不詳	1.9	1.0	2.5
合計	100	100	100

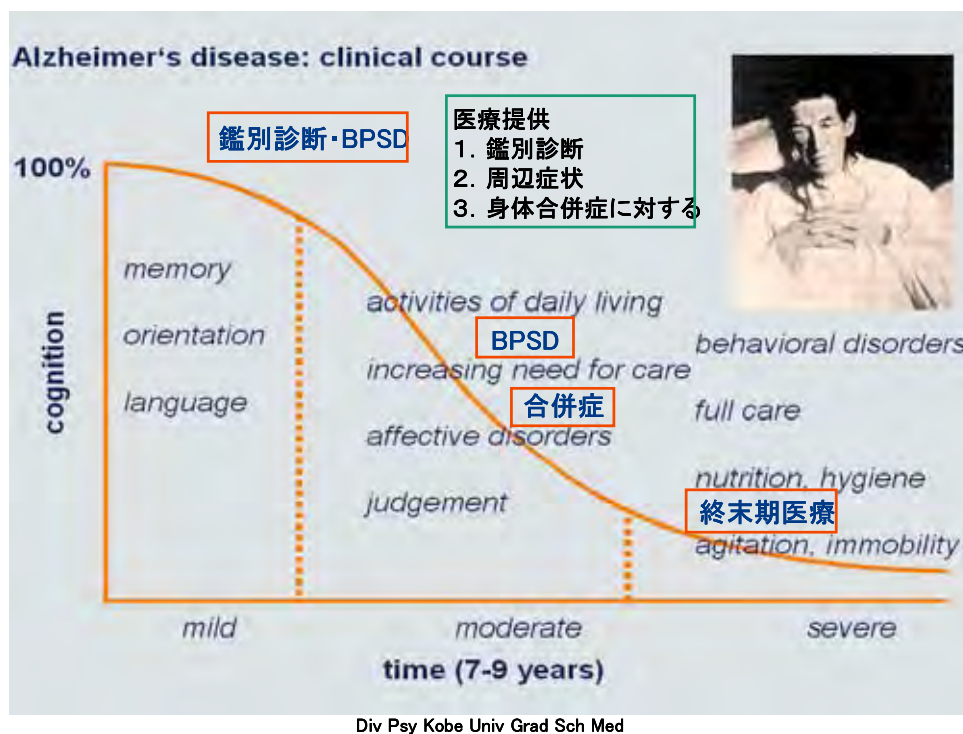


図4-1-1 精神科医療における認知症診療の時間変化（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における前田潔教授の講演資料より抜粋）

4.1.3 疫学的な現状および予測

（認知症の実態把握）

世界の認知症患者は2010（平成22）年時点で約3,560万人と推計されている。認知症の最大のリスク要因は加齢であるため、高齢化に伴い2030年には6,570万人、2050年には1億1,540万人と20年ごとに倍増すると予測されている³⁰。日本も認知症を有する高齢者（65歳以上）の人口が2020年で292万人と推計され、今後も増加が見込まれている（図4-1-2）。

また年齢別人口の変遷からは今後わが国では生産年齢人口（15～64歳の人口）に対する老年人口（65歳～）の比率が大きく増加していくことが予想される。この傾向は、高齢化率（65歳以上の高齢者の人口が全人口に占める割合）で20%を越える世界有数の高齢社会となったわが国では他国に先駆けて顕著に見られる（表4-1-5）。

日本における65歳以上のアルツハイマー型認知症患者の数または有病率については、2008（平成20）年度に実施された「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」の提言に基づき2009（平成21）年度から全国調査（「認知症の実態把握に向けた総合的研究」、研究代表者：朝田隆教授）が始まったところである。ただし30歳から64歳までの認知症患者数または有病率についてはすでに調査結果が公表されており、推定患者総数3.78万人に対してアルツハイマー型認知症患者の占める割合は25.4%（約9,600人）という結果だった³¹。

³⁰ World Alzheimer Report 2009, 2009, Alzheimer's Disease International

³¹ 若年性認知症の実態などに関する調査結果の概要及び厚生労働省の若年性認知症対策について、2009年、厚生労働省

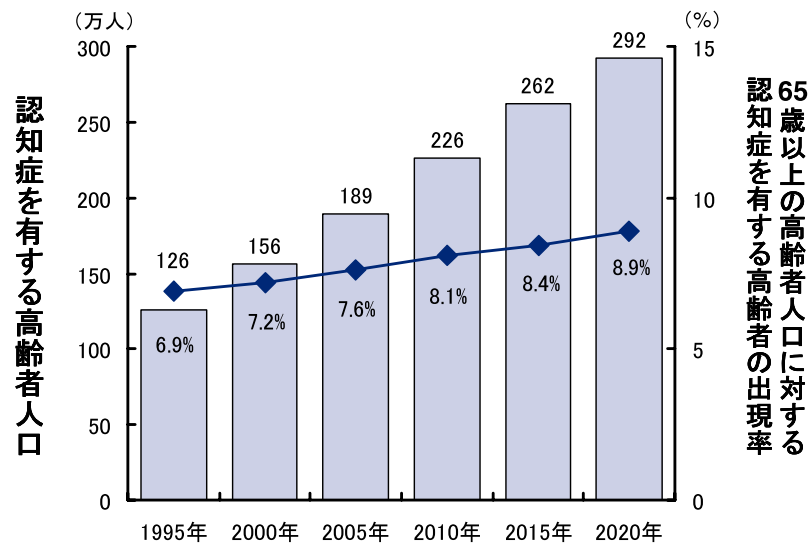


図4-1-2 認知症を有する高齢者人口の推移（痴呆性老人対策に関する検討会報告、1994年、厚生省）。JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」（2009年10月2日開催）における朝田隆教授の講演資料をもとに作成。（図2-1-4と同図）

表4-1-5 2005年時点での各国の高齢化率
（平成21年版 高齢社会白書、2009年、内閣府）

国	高齢化率(%)
日本	20.1
欧米	
イタリア	19.7
スウェーデン	17.2
スペイン	16.8
ドイツ	18.8
フランス	16.3
イギリス	16.1
アメリカ	12.3
アジア	
中国	7.7
インド	5.0
インドネシア	5.5
フィリピン	3.6
韓国	9.4
シンガポール	8.5
タイ	7.8

（その他の疾患との関連性）

アルツハイマー型認知症以外では血管性認知症の患者が比較的多い（表4-1-6）。また久山町研究（福岡市に隣接する糟屋郡久山町の住民を対象と

した疫学研究）の結果からはアルツハイマー型認知症と脳血管性認知症など、複数の認知症疾患を同時に有する患者もかなりの割合で見られるなどの報告もある。糖尿病や高血圧と認知症リスクとの関連性についての研究も以前より行なわれており、糖尿病患者ではアルツハイマー型認知症の発症リスクは2倍程度に上昇することが示されている。

表 4-1-6 認知症を呈する主要な疾患が認知症全体に占める割合。World Alzheimer Report (2009, Alzheimer's Disease International) をもとに表作成。(表 2-1-2と同表)

代表的な疾患	割合
アルツハイマー型認知症	50-75%
血管性認知症	20-30%
レビー小体型認知症	<5%
前頭側頭葉型認知症	5-10%

注) 上記の各項目にはアルツハイマー型認知症と他の認知症の症状を同時に示す患者も多数含まれている。

(疫学研究における日本の現状)

日本は、重要な疾患領域であっても、患者が本当に何人いるかなどについてのデータが希薄であり、基盤的な疫学情報が欧米と比べて弱い³²。認知症でも同様であり、厚生労働省の調査報告書によれば国全体の認知症の有病率は1987(昭和62)年の厚生省痴呆性老人対策本部による全国推計と、1991(平成3)年の厚生科学研究(長寿科学総合研究事業)「痴呆性疾患患者のケア及びケアシステムに関する研究」での認知症高齢者数の全国推計以降把握されていない³³。また、それらの過去に収集された疫学情報に対してもいくつかの問題点が指摘されている(JST-CRDS医療の俯瞰ワークショップより)。

疫学研究は、病気の実態把握だけでなく遺伝子レベルの解析などによって発症要因の解明、治療、予防にも有用である。基盤的な疫学情報以外にも臨床疫学や薬剤疫学などの重要な領域も存在する。疫学を取り巻く環境整備や疫学研究の推進は政府の取り組みとして期待されている³²。

³² 川上(2009), レギュラトリーサイエンスと疫学研究の重要性ー基礎研究から臨床使用に至るまでー, 国際医薬品情報 898: 7-10

³³ 認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト報告書、2008年、厚生労働省老健局

4.1.4 国内外の行政などによる近年の取組み状況

認知症対策に関連する行政の主な取組みには、近年では「痴呆」の呼び名を「認知症」と改めた2004(平成16) 年を契機として、厚生労働省の「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」構想（平成17年～）、関連府省が連携して進める「新健康フロンティア戦略」(平成19～28年度) や「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」(平成19～23年度) などがある。また内閣府健康研究推進会議のとりまとめによる「健康研究推進戦略」(平成21年) や厚生労働大臣の指示に基づく「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」(平成20年) でも対策の必要性が項目として挙げられている（表4-1-7）。

医療提供に関しては、厚生労働省が「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」構想や「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」(図4-1-3) などに基つき、「たとえ認知症になっても安心して生活できる社会を早期に構築する」ことを目標とした認知症対策に取り組んでいる。その中には適切な医療提供や医療と介護の連携強化に向けた施策や、専門医制度やサポート医制度などの体制整備も含まれている。ところが現状では、医療センターの配備が予定より大幅に遅れていたり、認知症診療のための専門人材や介護人材の育成が十分に進んでいなかったりと、施策が十分に実施されているとは言えない。さらに認知症そのものの進行度を客観的に診断、評価する手法がないこと、診療科ごとに得意とする診療内容やウェイトのかけ方が異なる（例えば画像診断の用い方など）場合があることなどもあり、認知症診療の充実や標準化には多くの問題が山積している。

科学技術関連施策に関しては、文部科学省は科学研究費補助金（科研費）、戦略的創造研究推進事業（CRESTなど）、橋渡し研究支援推進プログラム、脳科学研究戦略推進プログラム、分子イメージング研究戦略推進プログラム、がん・生活習慣病等克服のための先端医科学研究開発イニシアティブ、などを通じて認知症基礎研究に投資している（ただし上記施策には他疾患を対象とするテーマも多数含まれる点は注意が必要である）。またアルツハイマー型認知症を中心とした認知症の基礎研究はミレニアムプロジェクト（「先端脳」、平成12～16年度）や科研費の特定領域研究（「統合脳」における「病態脳」領域、平成17～21年度）を中心に研究が進められたが、その多くは終了している。また厚生労働省は長寿科学総合研究事業（厚生労働科学研究費補助金）、経済産業省は独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）が実施する「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発」(平成19～23年度) を通じて認知症の応用研究に投資している。

以上のような競争的資金を通じた研究開発のほかでは、理化学研究所（文部科学省）、国立長寿医療センター研究所（厚生労働省）、国立精神・神経センター（厚生労働省）などにおける研究開発や医療提供を通じて認知症への取組みが行われている。

表4-1-7 認知症対策に関連する近年の主な国内政策

名称	時期	備考
認知症を知り地域をつくる10ヵ年	平成16～26年度	・厚生労働省による。 ・認知症について知り、支援・対応について考えていくための普及啓発キャンペーン。
新健康フロンティア戦略	平成19～28年度	・公開資料に基づく平成20年度予算（案）の内訳：内閣府（1億円）、文部科学省（848億円）、厚生労働省（1,852億円）、農林水産省（34億円）、経済産業省（19億円）。 ・「こころの健康づくり」にて「認知症対策の一層の推進」と「認知症医療提供体制の整備」を設定。
革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略	平成19～23年度	・文部科学省、厚生労働省、経済産業省による。 ・研究資金の集中投入、ベンチャー企業育成など、臨床研究：治験環境整備、アジアとの連携、審査の迅速化・質向上、イノベーションの適切な評価などを施策として含む。
認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト	平成20年度	・厚生労働省老健局とりまとめ。 ・実態把握、研究開発推進、早期診断推進と適切な医療提供、適切なケア普及および本人・家族支援、若年性認知症対策を対策項目に含む。
健康研究推進戦略	平成21年度	・内閣府 健康研究推進会議とりまとめ。 ・「10年程度先に目指すべき成果」として「革新的創薬技術等の実用化」による「アルツハイマー病をはじめとした認知症などの克服」を設定

あるAlzheimer's Societyはその戦略提言を受けて「National Dementia Strategy for England 2009」を発表した。さらに2006(平成18)年に医療評価機構であるNICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) と社会福祉評価機構であるSCIE (Social Care Institute for Excellence) は共同で認知症診療のガイドラインや今後の研究課題を発表した。その他の国々ではオーストラリア、フランス、韓国、英国、ノルウェー、オランダなどが、国が優先的に取り組むべき課題の1つとして認知症を掲げ、提言を行っている³⁶。

4.1.5 分子イメージング研究

認知症診断に現在用いられている分子イメージング技術は $A\beta$ の蓄積を見るアミロイドイメージング (amyloid-PET) とグルコースの取り込みを見るイメージング (FDG-PET) である。現在アミロイドイメージングは早期診断や早期発症予測、 $A\beta$ 仮説に基づく治療薬開発の客観的な有効性評価技術として期待されている。そのため大規模臨床観察研究ADNIでも調査項目となっている。またアミロイドイメージングに用いられるプローブはPIBと¹⁸F-AV-45が中心で (図4-1-4、4-1-5)、米国では今後これらが認知症診断の標準プローブとなる可能性がある。国産プローブとしては東北大学で開発されたBF-227がある。

アミロイドイメージングは無症候の高齢者の20-30%でも陽性となり、臨床症状とイメージング結果が必ずしも一致しない。そのためアルツハイマー型認知症の発症予知における意義付けが今後の大きな課題となっている。またPIBを用いたアミロイドイメージングでも臨床的にアルツハイマー型認知症と診断された患者の約20%が陰性と判定されるという報告もあり、臨床診断とアミロイドイメージング双方にさらに発展の余地が残されている。

アミロイドイメージング以外では、たとえばtauや炎症度、細胞死をターゲットとしたイメージング技術の開発も重要との指摘がある。

認知機能神経系のイメージングはアルツハイマー型認知症の脳機能研究において重要な役割を果たす技術である。認知機能低下と $A\beta$ 蓄積、神経細胞死、脳容積の変化などとの関連性は未だ不明な点が多いため、病因解明の観点からも分子イメージング研究は重要な分野となっている。

わが国にはPETが約245施設 (約400台) に設置されており、諸外国と

³⁶ World Alzheimer Report 2009, 2009, Alzheimer's Disease International

比較すると設備面では充実していると言える（図4-1-6）。しかし現在の分子イメージングは比較的高コストであるため、今後幅広く使用されるためには機器自体の大幅なコストダウンが必要となる。また分子イメージングをすべての患者に対して施すのは物理的、医療経済的に困難である。これに対しては1stスクリーニングで高リスク群を同定し、2ndスクリーニングで分子イメージングを実施して精度の高い診断を実施する、という対応が考えられる。この場合、高性能なプローブ開発に加えて1stスクリーニングで使用するバイオマーカーの開発も同時に行う必要がある。またアミロイドイメージングによる診断が商業ベースになりつつあるが、 $A\beta$ 陽性であった場合に実際にアルツハイマー型認知症へ進行するのかなど、進行時期はいつになるのかなどは個人レベルでは不明であり、今後の研究課題である。説明方法やフォローアップなど臨床応用には大きな問題も残されている。

アルツハイマー型認知症

$[^{11}C]$ PIB-PETによるヒト脳内のアミロイド β 蛋白の蓄積イメージング画像

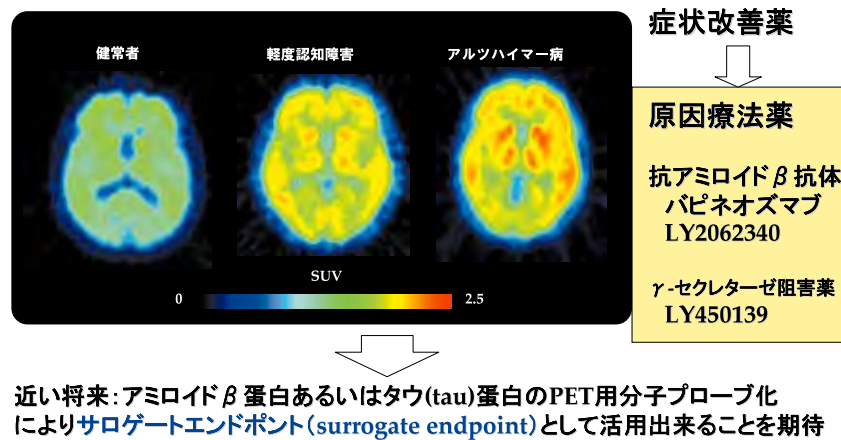
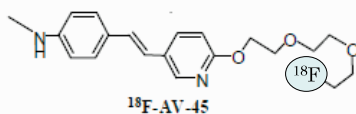


図4-1-4 アミロイドイメージングのプローブ開発：PIB（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における渡辺恭良センター長の講演資料より抜粋）

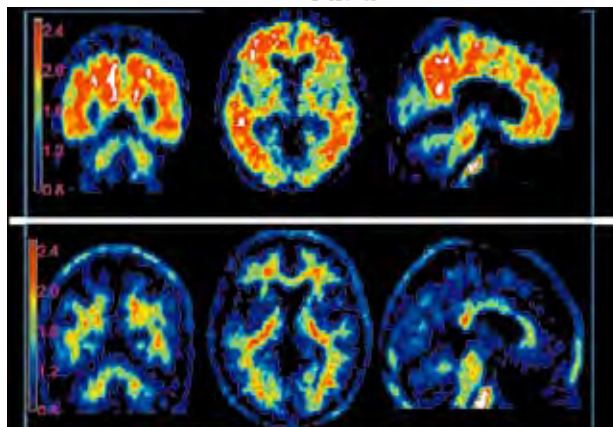
アミロイドβ イメージング剤 ^{18}F -AV-45

FDA Drugs Advisory Committee, Meeting of the Peripheral and Central Nervous System, October 23, 2008.



PET Brain Images

10 mCi ^{18}F -AV-45
(50 – 60 minutes
post injection)



AD patient

Healthy Control

図4-1-5 アミロイドイメージングのプロブ開発： ^{18}F -AV-45 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における渡辺恭良センター長の講演資料より抜粋)。(図2-3-2と同図)

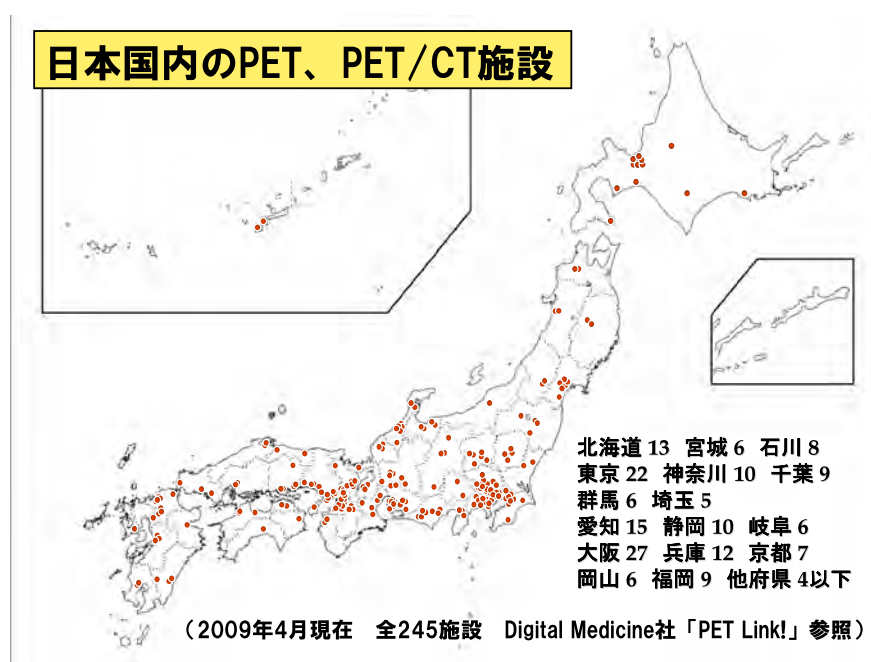


図4-1-6 日本国内のPET、PET/CT施設 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における渡辺恭良センター長の講演資料より抜粋)

4.1.6 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

（大規模臨床観察研究：ADNI）

$A\beta$ の蓄積は認知機能障害の発症に10年以上先行して生じることがわかっているため、 $A\beta$ 抑制をはじめとする根本治療法が予防・治療効果を発揮するためには、アルツハイマー型認知症の症状が顕在化する以前の前期臨床期に治療を開始するのが理想的と言われている。そのためには症状の進行度合いを測る客観的な評価法の確立が必要である。そこでNIHや製薬企業の支援の下、効果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臨床観察研究としてADNIが米国で開始された。

ADNIの実施期間は2005（平成17）年からの5年間で以下4点を目標としていた。

- （1）脳イメージングと生化学マーカーのデータを蓄積し、DB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」を確立する
- （4）画像・生化学データの意義を、臨床・心理学データと関連付けて高め、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

被験者登録は2005（平成17）年に開始され、被験者としてアルツハイマー型認知症患者（200例）、軽度認知機能障害患者（400例）、健常者（200例）の合計800例が集められた。米国内の57施設にて検査が実施されており、イメージング関連検査（MRIを用いた脳容積測定、PET（FDG、*amyloid*）による機能画像評価）、バイオマーカー関連（血液、脳脊髄液などの収集と解析）、従来の認知機能検査が行われた。検査項目によって頻度は異なるものの、概ね半年に1回程度、2～3年にわたって実施されている。

主な成果としては、病態進行を表すサロゲートマーカーとして下記の3つの指標が得られた。これらを用いた薬効評価を行うことで根本治療薬の臨床治験の実現が期待される（図4-1-7）。また画像診断がADAS-cog（認知機能検査の一種）より少数の被験者で有効性評価を行うことができる根拠データも得られた（図4-1-8）。

- （1）海馬容積の変化（MRI）
- （2） $A\beta$ の有無（アミロイドイメージング）
- （3）脳脊髄液中の $A\beta_{42}$ （脳脊髄液の採取）

ADNIは順調に推進されており、今後はより早期の段階の認知症患者を中心にデータを収集し、解析するための研究（ADNI2）の実施が予定されている。そこでは健常者の長期フォローやADNIの結果を踏まえた検査項目の改善（*amyloid*-PETと脳脊髄液収集の強化など）が予定されており、

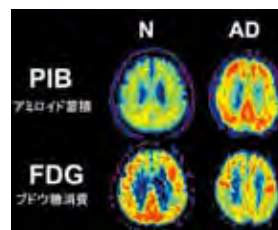
本格的な根本治療薬治験への対応が想定されている。米国は景気刺激策（Stimulation Package）の1つであるGrand Opportunityグラント（GOグラント）にADNIを採択し、2010（平成22）年からの2年間で2,400万ドルをNIA（National Institute of Aging）を介して配分することを決めるなど、アルツハイマー型認知症研究に対する積極的な姿勢を明らかにしている。また2010（平成22）年以降5年間のADNI2も申請中である。

また欧州や豪州でもADNIに類似した大規模臨床観察研究が進められている。互いに同一のプロトコルで各種データを収集することにより将来的にはアルツハイマー型認知症医療の標準化や国際化が進み、さらに根本治療薬の治験が促進されるものと期待される。中国や韓国もこの世界的な流れに参画しつつある。

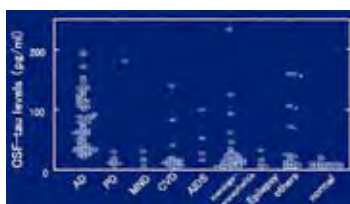
画像バイオマーカーと生化学バイオマーカー



MRIによる精密な脳容積の測定



PETによる脳代謝・アミロイド蓄積の評価



体液生化学マーカーの測定

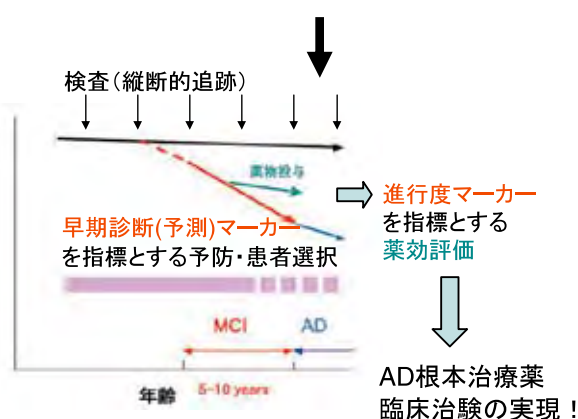


図4-1-7 アルツハイマー型認知症の画像マーカーと生化学マーカー（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における岩坪威教授の講演資料より抜粋）

米国ADNIの進捗：画像診断、バイオマーカーの有効性が実証されつつある

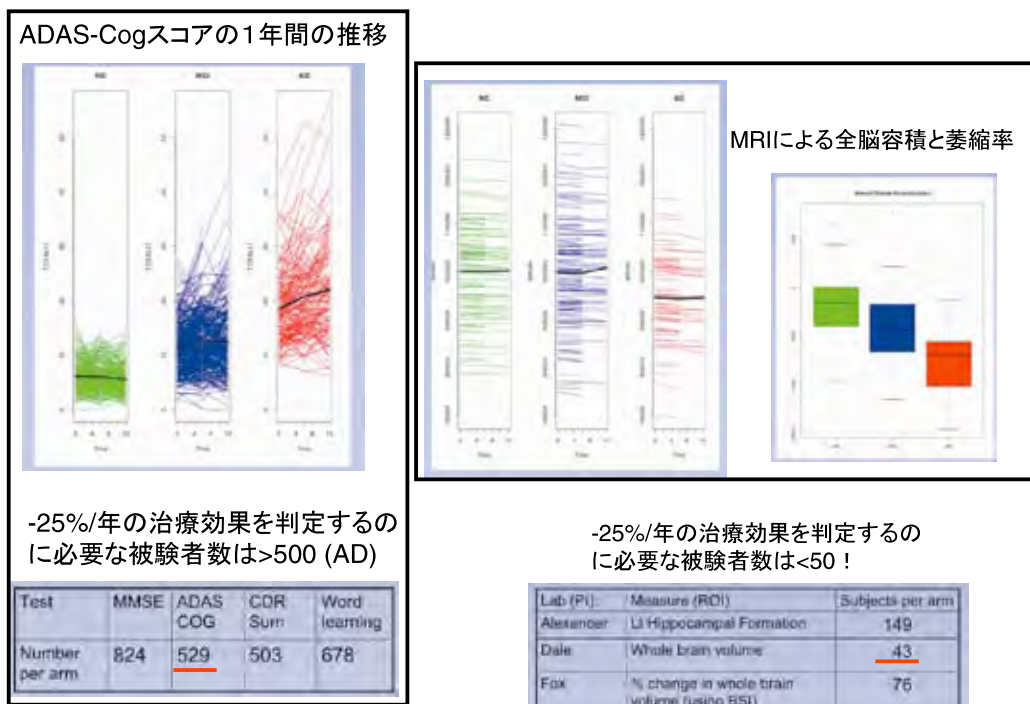


図4-1-8 ADNIの進捗：画像診断の有効性（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における岩坪威教授の講演資料より抜粋)

（日本版大規模臨床観察研究：J-ADNI）

日本においてもNEDO橋渡し研究、厚生労働省、製薬企業の支援によりJ-ADNIが2008～12年の予定で実施されている。米国ADNI同様、根本治療薬の客観評価法の確立を目的とした大規模臨床観察研究であり、ADNIとほぼ同一の検査手法（イメージング関連検査、バイオマーカー、認知機能検査）と被験者構成（アルツハイマー型認知症患者：150例、MCI患者：300例、健常人：150例）で推進されている（図4-1-9）。J-ADNIを推進する構成メンバーには、SEAD-J（Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease – Japan；FDG-PETを用いてアルツハイマー型認知症の進行度を評価）やJ-COSMIC（Japan Cooperative SPECT Study on assessment of Mild Impairment of Cognitive function；SPECTを用いてアルツハイマー型認知症の進行度を評価）など過去に実施された観察研究のメンバーも含まれており、そこで得られたノウハウなども活用しながらJ-ADNIが進められている。

J-ADNIにはグローバル企業を含めた多くの企業が参画しており、国内外企業の治療薬の治験にも利用される動きがあるなど、学官産合同の本格臨床研究として順調に推進している。また、J-ADNIのメリットとして当

初の目的である薬効評価の客観的評価指標が得られるのみならず、高度なスタディを通じて参加者のスキルアップが望める点が挙げられている。また、臨床研究の体制整備がある程度進んだ点もメリットとして挙げられるが、この点については将来的によりシステムティックな支援センターとネットワーク（米国**ADCS**が好例）に発展させていくことが強く望まれている。

J-ADNIの研究計画を完遂させた後は、データ解析などのフォローアップを十分に行う必要がある。J-ADNIの被験者は大都市に集中していることから、データ解析に当たってはサンプリングバイアスを考慮する必要がある。また、米国や欧州などのADNIで得られたデータとのブリッジも行い、日米欧などで同じポイント、異なるポイントを明らかにする必要がある。



- 5年間の研究(2008-)
- 38臨床施設
- 600例(米国800)を検計
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET
 - アミロイドPET(赤字。ピンクは連携撮像)
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液
- 臨床・心理検査 (14種の国際標準化テスト)

検計 (60-80)
早期
MCI
健常

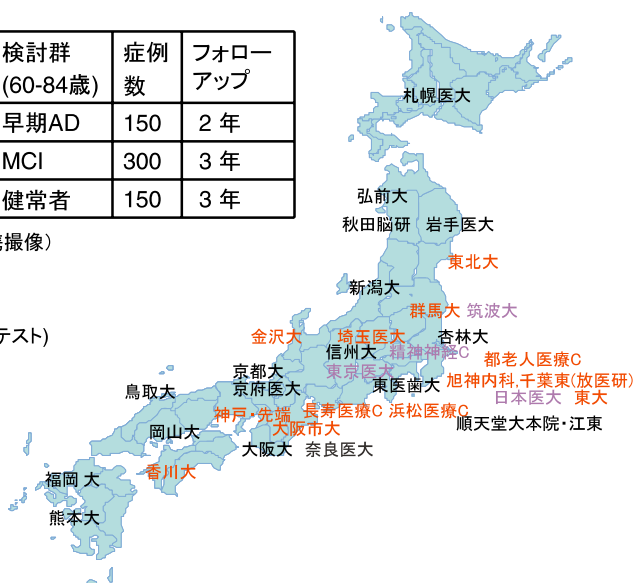


図4-1-9 J-ADNIの概要（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)における岩坪威教授の講演資料より抜粋)

4.1.7 研究支援体制

ADNIを推進する米国は、わが国と比べて認知症関連の研究支援体制が優れて整備されている（表4-1-8）。これらの体制整備は全米規模での継続的かつ正確な認知症の実態把握や基礎および臨床研究のサポートを可能にしている。また全米にわたる大規模臨床観察研究ADNIもこれらの環境を

活用しながら進められている。米国に比して資源が様々に限られるわが国で同様の環境整備を求めることは困難だが、アカデミアや製薬企業などからはこれらの重要性について強い指摘がある。

表4-1-8 米国の認知症関連の主な医療提供および研究支援機関

名称	補足
Alzheimer's Disease Research Center (ADRC)	●各州1施設ずつ指定される基礎および臨床研究センター。 ●NIHの競争的グラントからの5年間のファンドを受け基礎および臨床研究に関する情報を収集する。
Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)	●National Institute of Aging (NIA) とUniversity of California San Diegoによって設立されたイニシアティブ。 ●アルツハイマー型認知症の治験（医師主導治験やベンチャー企業の治験）サポートを行う。特に健常人とMCI患者を対象とした研究を実施する。企業治験の支援も行っている。 ●指定機関は全米に点在する。 ●ADNIも利用している。
National Alzheimer's Coordinating Center (NACC)	●ADCSで得られたデータの統合・共有化を支援するセンター。
Laboratory of Neuro-Imaging (LONI)	●精神変性疾患の画像関連データを解析するUniversity of California Los Angelesの大規模神経画像集積・解析センター。 ●ADNIもMRIの解析で利用している。
Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center	●ウェブや発刊物などでの情報提供を通じて患者家族、介護者、専門家を対象とした普及啓発を行うNIAのサービス。
Alzheimer's Association	●被験者募集や研究資金提供、研究コーディネート支援も行う患者団体。 ●全米における認知症の実態を集計したファクトシートも作成・公表。
Foundation of NIH	●NIHの外郭団体でADNIの会計事務や被験者募集などを支援。

4.1.8 認知症研究関連のファンディング状況および論文数データ

日米欧とも、認知症関連研究費の大半がアルツハイマー型認知症に投資されている。わが国はミレニアムプロジェクト以降で研究費が一時期増額したものの、米国の認知症関連研究費と比べるとその約2%に相当する規

模で推移している（図4-1-10）。

その米国ではNIHがアルツハイマー型認知症に関する主要なファンディング機関であり、関連予算は6.56億ドル（2005年）である。実際のファンディングを実施する関連組織のうち最も規模が大きいのはNIA（National Institute on Aging）で5.05億ドル（2005年）である。その他、NINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）、NIMH（National Institute of Mental Health）、NINR（National Institute of Nursing Research）などがファンディングを行っている。

欧州では各国が独自にアルツハイマー型認知症研究を推進するだけでなく、その1割程度の規模ではあるがEUのFP7下で複数の関連プロジェクトにファンドが行われており、加盟国間の研究協力が積極的に推進されている（表4-1-9）。

アルツハイマー型認知症に関する論文の本数及び被引用回数については、米国が最も多く、次いで欧州、日本となっている（図4-1-11）。

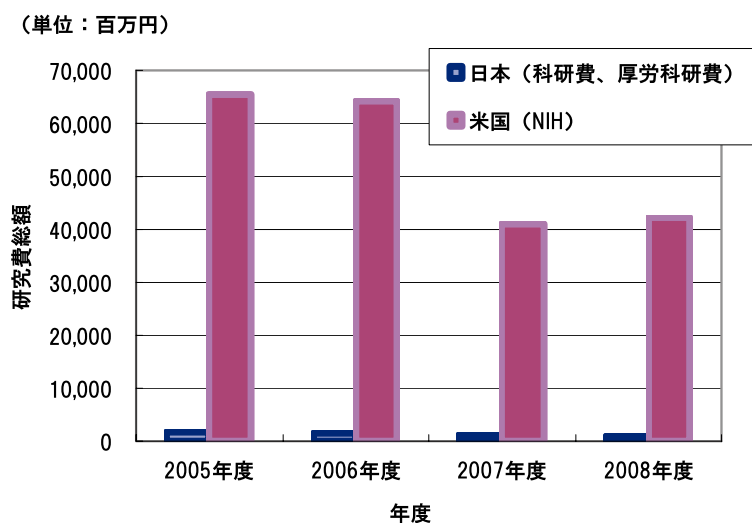


図4-1-10 アルツハイマー型認知症関連研究費の日米比較。日本は科学研究費補助金（科研費）、厚生労働科学研究費補助金（厚労科研費）を対象に“アルツハイマー”で検索し、米国はNIHを対象に”Alzheimer’s disease”で検索した結果を集計した。なお米国（NIH）の研究費が2006年度から2007年度にかけて大きく減少しているのは研究費の集計方法の変更によるものであり実際の研究費規模は横ばいである

表4-1-9 EU-FP7下でのアルツハイマー型認知症関連プロジェクト

プロジェクト名	補足
Innovative Medicine Initiative & InnoMed Integrated project	Eli Lillyなどを中心にADに関する研究開発を行うコンソーシアムであり、研究期間は2005～2008(平成17～20)年、研究費は1,400万ユーロ。
ADIT Integrated project	SIENA BIOTECH、BATH大学などを中心にアルツハイマー型認知症に関する研究開発を行うコンソーシアム。
APOPIS Integrated project	欧州の複数の研究機関からなるコンソーシアムであり、神経変性疾患の原因遺伝子の探索を行う。研究期間は2004～200(平成16～18)年。
NeuroNE Network of Excellence	欧州9カ国、35の大学などからなるコンソーシアムであり、神経変性疾患に関する研究開発を実施。
AE (Alzheimer Europe)	アルツハイマー型認知症の介護などを支援する団体。EU域内の連携を目指す。
EFNA (European Federation of Neurological Associations)	患者と家族のQOL向上、神経変性疾患に対する偏見の排除などを目指す。

論文の生産性および質（被引用回数）

	# of published literatures	SUM of times cited
Japan	2,013	20,805
US	12,382	180,256
EU	6,328	76,147
total	14,395	201,061

Data export from Web of Science : 2009/4/20 (US, Japan),
2009/5/1 (EU: Switzerland, Germany, UK, France)

図4-1-11 アルツハイマー型認知症関連の研究論文数と被引用件数。Web of Scienceにおいて”Alzheimer”で該当する論文を対象に集計した。データ抽出日は米国、日本は2009年4月20日、欧州（スイス、ドイツ、UK、フランス）は5月1日

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

4.1.9 臨床試験の現状

（研究開発動向）

国内製薬企業のアルツハイマー治療薬開発の取り組みについてはグローバル展開している製薬4社のうち2社が重点領域と挙げて研究はしているものの、具体的な成果は今のところ公開されていない。ほとんどが**Phase1**もしくは米国で**Phase2**の段階であり、具体化されていない現状と見られる。一方、国内での治験状況としては2009（平成21）年後半になってガラントミン（アセチルコリンエステラーゼ阻害作用とニコチン受容体増強作用を有する薬剤）、メマンチン、リバスチグミン（国内初のアセチルコリンエステラーゼ作用を持つパッチ製剤）の治験が最終段階となり、近く厚生労働省への申請が予定されとの情報から、当局による迅速な審査を望む声が関連学会から寄せられている（例：日本認知症学会、日本認知症ケア学会）。

世界的な研究開発動向を見ると、従来と同様にアミロイド仮説に基づいた疾患修飾剤の開発が中心ではあるが、種々の可能性に期待した新しいアプローチの研究開発も取組まれている。例えば**Dimebon**（ディメボン）は、元々はロシアで抗ヒスタミン薬として使われていた薬剤であるが、アセチルコリンを増やす働きをすることの報告がなされて以降注目を集め、近く大規模な臨床試験が行われる予定である。しかし全体的には開発途中で中止となるものが大多数であり、この領域における創薬の難しさが伺える。アルツハイマー型認知症治療薬の開発に特有な事情に関しては後述する。

現在世界で上市されている薬剤はいずれも症候改善薬と呼ばれるタイプの薬剤で、記憶低下などの症状の進行を遅らせる働きはあるものの根本的な原因に働きかけるものではない。またアセチルコリン以外の神経伝達物質関連のアプローチも効果に乏しく開発が滞っている。そこで、近年は**A β** や**tau**に働きかけて脳の神経細胞が死滅するのを防ぐような薬剤の開発が進められている（表4-1-10）。このような薬剤は根本治療薬と呼ばれる。根本治療薬の創出を目指すアプローチとしては、（1）**A β** 産生抑制、（2）**A β** 分解促進、（3）**A β** 免疫療法、（4）神経細胞障害阻止という4つの作用を中心に考えられている。 **β / γ** セクレターゼ阻害、**NSAID**（エヌセイド、痛みや炎症を抑える非ステロイド消炎鎮痛剤）、抗体医薬、ワクチンなどがそれらに含まれる。また脳の神経細胞に蓄積する**tau**や多様な生理学的機能を持った酵素因子である**PDE**（**cAMP phosphodiesterase**）などをターゲットとした研究も進められている。

認知症治療薬の研究開発に特徴的な状況として、**A β** 仮説が唯一の主要な根拠となっている点が挙げられる。詳細な病因・病理が未だ解明され

ていないためであり、治療薬開発と並行してより基礎的な研究からの創薬ターゲット分子の絞り込みが課題となっている。

また認知症はある程度症状が進行すると失った認知機能を元に戻すことはできない。そのため発症前の早期発見と早期治療が重要となる。これらを背景にして世界的にも症状の進行を客観的に評価する指標（バイオマーカー）や診断技術に関する研究開発が進められている。実際、Thomson Reuters社のデータベースからの検索および集計結果によれば、研究開発が行われているアルツハイマー型認知症関連のマーカーは174件（うち診断マーカーは63件）、“diagnostic product”は17件あった（Integrity®のBiomarker Centerから2009年7月7日に抽出し集計）。

表4-1-10 世界と日本および注目ターゲットに関する開発ステージごとのシーズ数（2009年9月18日時点。Thomson Pharma®を“Alzheimer”で検索した抽出結果を集計）（表2-4-2と同表）

	全シーズ		現在注目されているシーズ（世界）						
	世界	日本	AchE	NMDA	PDE	Tau	β/γ secretase	抗体医薬	ワクチン
上市済み	57	4	5	2	0	0	0	0	0
承認申請中	11	0	5	0	0	0	0	0	0
承認申請前	7	1	5	0	0	0	0	0	0
Phase 3	33	3	6	4	0	0	1	2	0
Phase 2	63	3	3	3	2	3	4	2	3
Phase 1	79	9	2	2	0	2	10	5	4
開発中止	361	34	33	12	7	1	11	2	7

（アルツハイマー型認知症治療薬の治験実施体制）

世界で承認されている3つの薬剤（ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン）が日本で承認されない理由としては、国内臨床試験の難しさが大きいと言われている。海外と異なり治験を少数施設では実施できず多施設になってしまうこと、医療機関の人材不足、治験を行う医師へのインセンティブ不足、産官学連携の不均衡、多数の日本人データが求められる審査要件、など様々な問題がある（治験実施体制に関する詳細は後段の補足「医療の俯瞰ワークショップ報告」を参照のこと）。またグローバル企業では認知症治療薬の治験参加者確保も世界規模の課題となっている。日本では国際共同治験への参画の有無によらず被験者不足が指摘されている。さらに治験には患者団体の協力が不可欠であるが、国内のアルツハイマー型認知症の患者団体は海外と比べると治験支援面においての運営体制が十分

に整っていないのが実情である。

アルツハイマー型認知症治療薬の研究開発をリードする米国にはADCSという組織があり、アルツハイマー型認知症の臨床試験を一手に引き受け実施している。その他にもADCSの認定を受けた組織や様々なサポート組織があり、治療・データ解析・治験説明などすべてを一括で担うなど多くの治験を実施する土壌が整っている。

（アルツハイマー型認知症特有の医薬品開発事情）

アルツハイマー型認知症治療薬の治験では他の疾患とは異なる難しさが多数ある。特に現状では日常診療すらも難しい疾患のため、適切な患者を選択して効率的に有効性を診断することは困難である。例えば治験参加には介護者の負担も大きいため患者だけでなく介護者にも治験参加基準がある。また有効性評価で用いられる神経心理学的検査は現在2種類の評価手法が必要（通常は1種類）であり、結果は周辺要因によって変動しやすい。さらに治験薬の効果をプラセボ群と比較して有意差を見出すにはその他の薬物治療、非薬物療法、精神療法、介護ケアなどのベースを安定させる必要があるが、それも難しい状況にある。また根本的治療薬では有効性が証明された先行薬がないことも制約要因の1つである。

その他にも探索研究実施上の問題点がある。たとえば現在可能な脳の解析は死後脳の剖検とイメージングのみであるため、詳細な解析が不可であり複雑な構造と高度に細分化した機能の解析が難しい。またA β やtauの位置づけが病気の経過との関連で未解明であることから創薬ターゲットの設定が難しい。病態を再現できる動物モデルがほとんどなく、ヒトでの治療効果を予測することも困難である。さらに臨床試験での治療判定項目がヒトの高次機能や精神機能と小動物の行動試験ではギャップが大きい。以上のような問題を解決するには、医薬品開発と並行して基礎研究が重要となる。

4.2 医療の俯瞰調査について

4.2.1 俯瞰の考え方

医療の俯瞰では、Integrative Celerity Research（統合的迅速臨床研究）³⁷のコンセプトに則り、科学技術の潮流や経済性を考慮しながら重要疾患を概観し、そこから医療の向上に繋がる基礎および臨床研究を見出すこと、

³⁷ 戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究（ICR）の推進—健康・医療イノベーション—、2007年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

またそれらの情報を用いて国として今後推進すべき研究開発戦略案の検討を行なうことを目指した。調査方針の骨子は2008（平成20）年度に実施した「医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～」(2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター) と概ね同様とした。

調査対象となる基本要素は複数設定し、それらに関連した社会的状況、科学技術の潮流や国際比較、経済性、環境整備の現状などに関する情報を収集・分析した。これらは専門家へのインタビューや文献などに限らず、ワークショップによる討議も通じて収集・分析することとした。また俯瞰調査の設計段階から専門家との意見交換も随時行うことで調査の網羅性と専門性を担保できるよう留意した。

4.2.2 調査項目

調査対象とする基本要素には、疫学・臨床疫学、シーズ探索、予防、検査・診断、治療、疾病管理といった項目を設定した。

疫学・臨床疫学は、疾病頻度などの社会的実態、医薬品および医療機器開発における薬剤疫学的評価の現状、疾病の自然史解明度合いなどを含む項目とした。シーズ探索は、病因解明の他に診断、治療、予防などに資する知見の集積を含む項目とした。予防は、主として一次予防を対象としている。そのため発症を未然に防ぐための研究開発を対象とし、主にリスク管理や健康管理、バイオマーカー探索などを含む項目とした。検査・診断は、疾病の進展や治療の経過把握などに用いられる技術やツールの開発を主な項目とした。なお認知症の診断ではMRI・CT、PET、SPECTなどが用いられるが、これらの機器自体の研究開発現状および国際比較についてはすでに報告書として取りまとめているため³⁸、本書では独立した項目立てを行わなかった。治療は、医薬品や医療機器を主な項目としたが、食事や運動による治療も対象に含めた。疾病管理は、二次、三次予防を対象とし、ケア（介護）なども含めた項目とした。

以上の項目に対して臨床ニーズ、科学技術水準、競争力、インフラという4種の評価軸を設定し、それぞれに関連する情報を収集・分析した（表4-2-1）。

³⁸ 臨床医学 科学技術・研究開発の国際比較2009年版、2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

表4-2-1 俯瞰調査における評価軸と関連情報

評価軸	関連情報
臨床ニーズ	・ 疾病動向の実態や施策、医薬品市場など国民（主に患者）、行政、企業（主に医薬品と医療機器）のニーズに関する各種文献情報ほか。
科学技術水準	・ 企業やアカデミアにおける基礎研究と臨床研究の進展度合い、技術水準などに関する各種文献、データベース（Thomson Reuter社の医薬品関連統合データベース Thomson Pharma®、ISI Web of Science®など）情報ほか。
競争力	・ 行政による経済的支援、科学論文の生産性、各国の医薬品研究開発状況などに関する各種文献、データベース（同上）情報ほか。
インフラ	・ 医療提供や研究開発における環境整備などに関する各種文献情報ほか。

4.2.3 作業スケジュール

JST-CRDSにおける医療の俯瞰に関する検討は2007(平成19)年度より開始し、2008(平成20)年度には2型糖尿病を事例とした調査を行っている³⁹。認知症に関する調査は2型糖尿病の調査をベースとして2009(平成21)年度に実施した。

2009(平成21)年度は、まず専門家へのインタビュー、文献、統合的データベースなどからの情報収集とそれらの整理・分析を通じて調査を開始した。続いて調査結果を踏まえてJST-CRDS内で討議・検討を行ない、ワークショップを設計、開催した（2009年10月2日、於 JST-CRDS）。ワークショップ以降は更新された情報の追加や情報の再整理などの検討を行った。

4.3 医療の俯瞰ワークショップ報告（2009年10月2日開催）

4.3.1 ワークショップ結果概要

ワークショップではアルツハイマー型認知症を中心とした認知症に関する研究開発課題および研究開発戦略の検討をテーマとした総合討論を行った（座長：京都大学大学院医学研究科 川上浩司教授 兼 JST-CRDS 臨床医学ユニットフェロー）。討論では日本における早期診断や医薬品開発、介護などを軸とした総合的な取組みの必要性が確認され、同時に日本

³⁹ 医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～、2009年、独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター

よりは高齢化率が低い米国でのインフラ整備やプロジェクト推進（ADNI、ADNI2）など見習うべき戦略的な取組みの詳細が報告された。

主な討論項目は次のとおりである：

- エビデンスベース医療（EBM）と疫学・臨床疫学
- 病因解明（1: $A\beta$ 、 τ 、可逆性、2: J-ADNI）
- イメージング
- バイオマーカー（髄液、血漿）
- 統合データベース
- 医薬品開発
- 人材と医療提供・介護

<エビデンスベース医療（EBM）と疫学・臨床疫学>

- ・疫学調査を成功させるには対象地域の自治体首長または大臣など厚生労働省の理解と支援が重要になる。
- ・不参加者（non responder）に関するデータは5年、10年と長期に収集し続けることでデータの価値はさらに向上する。MCIとmortalityの相関も明らかにすべき。
- ・認知症診療の経済効果に関しては簡単な試算に基づき認知症の発症を2年間遅らせることができれば介護費用で年間4,000億円、医療費も含めれば5,000億円の削減、さらにその派生分を考慮すると経済効果が1兆円を超えるとの意見もある。
- ・画像診断の疫学研究に関するtranslationalな取組み、あるいはEBMを目指した取組みにはPETを用いるSEAD-JやSPECTを用いるJ-COSMICがある。より臨床に近い研究としては群馬大学・東北大学で行なわれた脳脊髄液を用いた研究などがある。

<病因解明（1: $A\beta$ 、 τ 、可逆性、2: J-ADNI）>

（1） $A\beta$ 、 τ 、可逆性

- ・特定研究のような枠組みのグループ研究が研究推進には適切と思われる。この分野で日本は世界をリードしている訳ではないが、 $A\beta$ や τ についての研究は進めるべきである。ただし認知症研究を行なう研究者が少ないことは大きな問題。
- ・“ポストゲノム”という言葉によって社会的にゲノミクス研究が完了したかのような錯覚を生んでいる。これにより日本ではシーケンス機器の開発もインフォマティクスも進まなくなってしまった。中国では一箇所に30台ほどのシーケンサーを揃えてゲノム解読を進めている。日本でも集約と分担によるゲノム研究の推進が必要。

(2) J-ADNI

- 米国のADNIは第2弾であるADNI2が申請され、GOグラントによる24億円の追加予算がつくなど国を挙げた推進態勢がある。一方、日本のJ-ADNIは研究計画を完結させることが重要である。現状で研究期間内の資金不足はないが、研究を完結させるためには5年という期間は短い。被験者のフォローアップやデータ解析のための期間に対する支援が大切である。
- J-ADNIを通じて参加者のスキルアップが臨めるなどメリットも多い。また国際共同治験を見据えた検討も始まっている。今後は海外データとの比較も行い日米間での共通点や相違点も解明したい。
- 米国ではADNI2で健常者を対象とする検討がされている。日本でJ-ADNI2ができるとすれば介入研究の可能性も含めて検討すべき。
- J-ADNIは重要視している。研究体制の整備が進んだ点がよかった。将来的には米国にADCSがあるようにシステムティックな体制整備までさらに発展することを期待したい。
- MCIをターゲットとしたデータが取れることを期待する。医薬品開発は日本単独だと症例数が限られるため、P3はグローバル治験で実施したい。そのためには基礎データ、それに基づく中核機関での治験スキル、治験機関などが発展的に充実するとよい。
- 米国の高齢化は日本よりもずっと軽度であるにも関わらずADNIで戦略的な研究開発を行っている。これは日本の取り組みを考える上で重要なポイントである。

<イメージング>

- 色々な病期でマーカーが必要。tauイメージングは現状ではA β イメージングに匹敵するほどではないが、徐々に研究は進んできている。機能性の脳イメージングは日本は強い。分子イメージングも世界で戦えるようになってきているため共同して研究を進める必要がある。一部施設ではそのような試みも見られる。また今後は疾患研究との融合も重要となる。
- A β が新皮質に蓄積することは分かっているが脳機能のイメージングは難しい。FDG-PETで見ると細胞死よりも機能低下が早く進んでいることが分かる。脳機能と分子の部位的な変動が病態とどのように関係するかも明らかにすべき。
- マーカー研究は基礎と臨床を行き来している。その際、モデル動物がモデル動物たりうるかという点が問題である。たとえばA β モデルマウスは脳萎縮しないがtauモデルマウスは萎縮する。

- ・ 認知症学会でも議論しているが、アミロイドイメージングで初期の $A\beta$ 蓄積を捕まえた場合の意義付けが曖昧なままである。現状のイメージングでは特異性が高いとも言い切れないため他の因子の探索も重要であるが、ハーバード大学で $A\beta$ 陽性の被験者に機能的MRIで異常が見られたとの報告もあるので検討の価値がある。
- ・ $A\beta$ イメージングにおける懸念は、 $A\beta$ 蓄積が発見された場合に“個人レベルで”それがアルツハイマー型認知症に進展するのか否か、いつ進むか、が不明なまま商業ベースに乗りつつある点である。 $A\beta$ の検査で陽性となった人にどのような説明をし、どのようなフォローアップをするかも検討すべきである。
- ・ 日本では機能性イメージングとアミロイドイメージングの融合は多少行われている。
- ・ 企業で治験が失敗した場合に候補化合物が悪かったのかあるいはアプローチが悪かったのかという議論を続けるのにはコストがかかる。そのためアカデミアには $A\beta$ 仮説以外も含めて病因解明を進めてもらうことを期待する。

< バイオマーカー（髄液、血漿） >

- ・ 血漿で捕らえられるマーカーは孤発性の認知症では未だ見つかっていない。家族性では知られているものがある。重要であるが一般的に血漿マーカー開発は非常に難易度の高い仕事である。
- ・ ゲノミクスの推進においては、ADNIで実施しているようにしっかりとした診断に基づくサンプルの収集が重要である。数も重要だが、同じ基準で診断したアルツハイマー型認知症の患者層を日本全国で得たい。実際には多施設でどのように実現するかが課題と思われる。
- ・ 現在のADNIは大都市が主な対象となっており、農村部のサンプルが不足している。サンプリングバイアスは重要な問題であるため考慮が必要である。
- ・ その原因には都会の方が画像診断機器が整備されていることが考えられる。
- ・ 現状ではシーケンスやインフォマティクスの部分は拠点となるセンターに集約するのがよいと思われるが、将来的には次世代機が各地に普及することも考えられる。集団で見た場合のリスクと個人単位でのリスクは別なため、ゲノム解析や診断が必要となる。

< 統合データベース >

- ・ 数箇所に統合データベースはあるものの、アクセス権や個人情報問題があるため利用は容易でない。医師以外の参加も含めフリーアクセスで

きるようになることが重要である。またバイオインフォマティクスなどドライワークを行う人材をいかに増やすかも重要である。

- **ADNI**の特徴としてデータが即時公開される点がある。実験的に行われているもので研究用途であれば特に利用制限がない。**J-ADNI**も同様に実施したいがデータ解析に関する方針がまだ決まっていない。データベースの構築も大変だがゲノム情報ともつなげてみたい。統合データベースプロジェクトとの連携も重要

<医薬品開発>

- グローバル治験において中南米が注目される理由は何か。
- 中南米（とロシア）は潜在的に患者が多く、治験がしやすい環境がある。ロシアでは診療基盤も進んでいるようである。
- 薬（アリセプト）の入っていないパネルが多いことも要因のようである。
- 認知症は病理と症状のタイムラグが大きい点が厄介。現状ではモノが悪いのかアプローチが悪いのか分からないまま開発をせざるを得ない。
- 医師のモチベーションを高めたり治験への参加を促すような施策が望まれる。
- 研究開発に関する情報の共有は重要だが実際には**IP**の問題で難しい。そのため新規化合物を用いたイメージングで企業とアカデミアが共同研究を行なう場合には制約がある。
- イメージングについては企業はようやく重要性に気付き始めた段階である。アステラスが進んでいるのではないか。

<人材と医療提供・介護>

- 専門医の仕組みが海外と異なる。日本老年精神医学会や日本精神科病院協会などが専門医制度を作っているが、いずれも基準が甘く試験に合格しても専門性が必ずしも高くない場合がある。その他にかかりつけ医の問題、サポート医やコメディカルの人材養成の問題などがある。
- 認知症学会にも専門医制度があるが制度のメリットが明らかでない。
- 認知症を診ても診療報酬がつかない現状は問題である。
- ケアを科学する、というコンセプトが今後は必要である。神経心理、作業療法、理学療法などの観点からケアの研究が必要である。
- **MD**、**Ph.D**だけでなくコメディカルで認知症の専門性を持った人材が必要である。米国では認知症専門の看護師やインフォマティクス、臨床心理士などが研究の一部を担っている。認知症専門の看護師は**ADCS**が養成している。日本でもシステムティックに人材育成を進めるべきである。

4.3.2 ワークショップ詳細

【名称】医療の俯瞰ワークショップ～アルツハイマー病を中心とした認知症について～

【日時】平成21年10月2日（金）11時～17時

【場所】JST-CRDS 2階大会議室

【プログラム】

■Opening Remarks (11:00～11:15)

開会の挨拶 統合的迅速臨床研究（ICR）と医療の俯瞰について
（JST-CRDS首席フェロー 井村裕夫）

ワークショップの趣旨と進め方
（京都大学大学院 教授 兼JST-CRDSフェロー 川上浩司）

■第1部「認知症の実態把握」

11:15～11:40 若年性および老年性認知症の疫学的実態
（筑波大学大学院 教授 朝田隆）

11:40～12:05 認知症診療の現状と課題
（東北大学加齢医学研究所 教授 荒井啓行）

■昼休み・フリーディスカッション（12:05～12:50）

■第2部「病態解明と臨床評価」

12:50～13:15 アルツハイマー病研究史および今後の方向
（同志社大学 教授 井原康夫）

13:15～13:40 基礎研究から臨床研究・治験への橋渡し：ADNIの展望
（東京大学大学院 教授 兼JST-CRDS特任フェロー 岩坪威）

■第3部「マーカー開発とイメージング」

13:40～14:05 バイオマーカー及びゲノム研究の現状と展望
（新潟大学脳研究所 教授 桑野良三）

14:05～14:30 分子イメージングによる診断・治療指
（理化学研究所分子イメージング科学研究センター
センター長 渡辺恭良）

■休憩（14:30～14:40）

■第4部「医薬品の研究開発」

14:40～15:05 認知症に対する医薬品の研究開発－問題点とその解決に向けて－
（エーザイ株式会社 常務執行役 吉松賢太郎）

15:05～15:30 アルツハイマー病治療薬、世界の臨床開発状況とわが国の問題点
（ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ統括部
神経疾患領域部長 藤本陽子）

■第5部「医療提供とケア」

15:30～15:55 医療提供とケア
（神戸大学大学院 教授 兼JST-CRDS特任フェロー 前田潔）

■休憩（15:55～16:05）

■総合討論（16:05～16:55）

アルツハイマー病を中心とする認知症に係る研究開発課題、および研究開発戦略を日本としてどのように考えるべきか（座長：川上浩司）

■閉会の挨拶（16:55～17:00）（井村裕夫）

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは）（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

【参加者一覧（敬省略、五十音順）】

■講演者

氏名	所属	役職
朝田 隆	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 精神病態医学分野	教授
荒井 啓行	東北大学加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 加齢老年医学研究分野	教授
井原 康夫	同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科	教授
岩坪 威	東京大学大学院 医学系研究科 神経病理学分野、薬学系研究科 臨床薬学教室	教授
桑野 良三	新潟大学脳研究所 附属生命科学リソース研究 センター 遺伝子機能解析学分野	教授
藤本 陽子	ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ統括部	神経疾患領域部長
前田 潔	神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野	教授
吉松 賢太郎	エーザイ株式会社 CEOオフィス チーフサイエンティフィックオフィサー	常務執行役
渡辺 恭良	独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター	センター長

■傍聴者（事前申込み者、および当日参加者）

氏名	所属	役職
石井 康彦	文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課	課長
高崎 洋介	文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課	専門官
山中 芳朗	文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課	調査員
渡辺 正実	文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官	
永田 充生	文部科学省 研究振興局 先端医科学研究企画官	
須藤 正幸	文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官付	係長
加藤 誠実	内閣府 ライフサイエンス担当	参事官
武田 章敬	厚生労働省 老健局 高齢者支援課 認知症・虐待防止対策推進室	認知症対策 専門官
荒木 由季子	経済産業省 製造産業局 生物化学産業課	課長
須原 哲也	放射線医学総合研究所 分子イメージング研究 センター分子神経イメージング研究グループ	グループリーダー
野島 久美恵	放射線医学総合研究所 企画部	調査役
森田 弘一	NEDO バイオテクノロジー・医療技術開発部	部長
古川 善規	NEDO バイオテクノロジー・医療技術開発部	主任研究員
澤田 育久	NEDO バイオテクノロジー・医療技術開発部	主査

■JST-CRDS臨床医学ユニット

氏名	所属	役職
井村 裕夫	JST-CRDS臨床医学ユニット	首席フェロー
川上 浩司	京都大学 大学院医学研究科 (JST-CRDS臨床医学ユニット)	教授 (フェロー)
小口 しのぶ	JST-CRDS臨床医学ユニット	フェロー
山本 雄士	JST-CRDS臨床医学ユニット	フェロー
中村 亮二	JST-CRDS臨床医学ユニット	フェロー
稲田 麻未	JST-CRDS臨床医学ユニット	フェロー
辻 真博	JST-CRDS臨床医学ユニット	フェロー

【講演メモ（JST-CRDS臨床医学ユニットにて作成）】

■「若年性および老年性認知症の疫学的実態」

(筑波大学大学院 朝田隆 教授)

- 若年性認知症とは18歳～44歳で発症する若年期認知症と45歳～64(59)歳で発症する初老期認知症の患者を含めた分類を表す。若年性認知症は本人に限らず家族にも深刻な影響を及ぼすため社会的課題となっている（図4-3-1、4-3-2）。
- 2006～2007年に実施した若年性認知症患者に関する全国調査（5県2都市）の結果を紹介する。全国5県（人口約900万人）での結果から患者数を推定したところ、若年性認知症の推定患者数は3.78(3.61 – 3.94)万人だった。日本全体における対人口10万人有病率は29.6人だった（図4-3-3、4-3-4）。
- 5県2都市における若年性認知症患者の基礎疾患の割合を調べると、脳血管性認知症の割合がアルツハイマー型認知症よりも高かった（図4-3-5）。また老年性認知症で一般的に言われる5歳毎に有病率が倍増する傾向が若年性認知症でも見られた（図4-3-6）。脳血管性認知症の割合が高かった理由としては64歳以下人口では未だに脳出血リスクが減少していないこと等が考えられた（図4-3-7、4-3-8、4-3-9）。
- どこにどれだけの患者がいるかを認知症全般で把握することが必要である。昭和末期に取られた既存データは、(1) 統一した方法で調査がなされていない、(2) 調査の時点が異なる、(3) 調査地域が日本の平均的人口構成か否か不明、(4) 統計学的な信頼性も疑問、等の問題点がある。そこで大規模な認知症有病率全国調査を平成21年度から開始した（認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」、厚生労働省）（図4-3-10）。調査で

はMRIによる撮像も導入するという世界的にも珍しい試みを行っている。しかし、低い参加率（世界レベルは最低70%）、不参加者（**Non-responder**）の存在（概して**frail**であるという報告あり）、診断、といった調査精度に影響する要因への対応が課題である。調査で用いるテストは世界的スタンダード（**ADNI**で用いられているテストまたは**MMSE**）で統一する。

- 最後にケアについての事例を紹介する。実際に介護を行っている人の体験談からは興味深い様々な課題が多数得られた。このような課題に科学的なアプローチで取組むことも今後は重要と思われる（図4-3-11、4-3-12）。

（質疑応答メモ）

- 認知症全般の全国調査ではどのような結果（有病率）が予想されるか。

→10%程度と予想している。認知症のリスクは加齢であるため、長寿国日本では有病率は当然高い。また不参加者を調査する工夫を行う分、一般的な報告よりも高い値となる可能性がある。よって3～5年後のフォローアップも大切となる。

若年性認知症とは

- 若年期認知症
 - 18歳～44歳までに発症
- 初老期認知症
 - 45歳～64(59)歳までに発症
- 調査時の年齢による分類であり
特定の疾患を意味するものではない

図4-3-1

若年性認知症の深刻さ

問題点

- ・家庭の経済
- ・子供の遺伝性の心配
- ・家族の不和
- ・施設ケアの拒否

図4-3-2

成果の概要

全国5県(人口約900万人)でEOD患者数を推定

- ・推定患者数は3.78万人(3.61—3.94万人)
- ・30—64歳で人口10万では47.6人(45.5—49.7)
- ・日本全体における人口10万人対有病率は29.6人

Ikejima C, et al. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: A population-based study Stroke 2009 ;40(8):2709-14

図4-3-3

全国有病率

- ・30-64歳人口に対する人口10万人対推定期間有病率は**47.6**
- ・全年齢人口に対する人口10万人対推定期間有病率は**29.6**
- ・日本全国で**37,772人**の若年性認知症の患者がいると推定

区分	全国有病率推計値	分散	標準偏差	95%信頼下限	95%信頼上限
全国	47.602	1.125	1.061	45.523	49.682
VaD	19.103	0.454	0.674	17.783	20.423
AD	11.584	0.268	0.518	10.568	12.599
Alcohol	1.539	0.039	0.197	1.153	1.924
FTLD	1.705	0.042	0.204	1.306	2.105
DLB/PD	1.318	0.042	0.204	0.919	1.718
Head trauma	0.551	0.101	0.318	-0.072	1.174

図4-3-4

5県2都市における基礎疾患の割合

対象外の年齢および疾患、重複報告例を除外し
2,133名の患者を同定

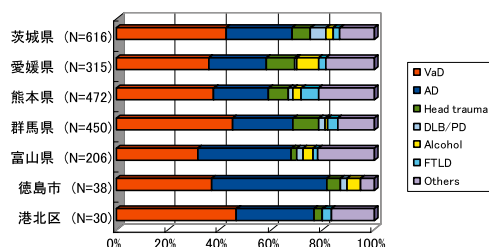


図4-3-5

若年性認知症の年齢階層別の有病率

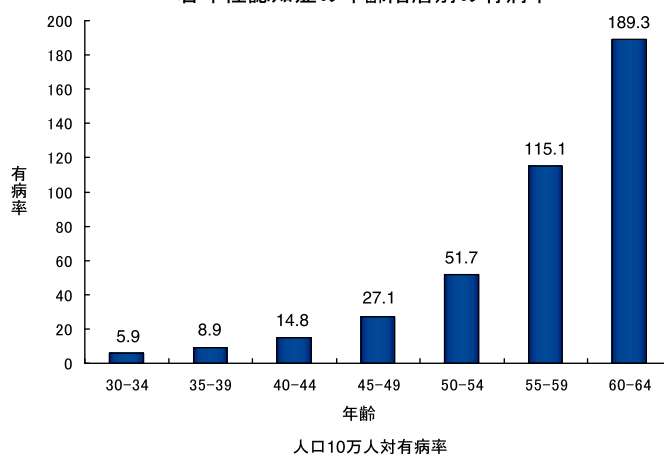


図4-3-6

なぜこのような結果か？

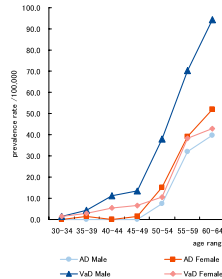
高齢者で減ったのは主に多発性脳梗塞

64歳以下の脳出血は減っていない

以前から日本の卒中リスク、男性は女性の2倍

図4-3-7

男女差の検討

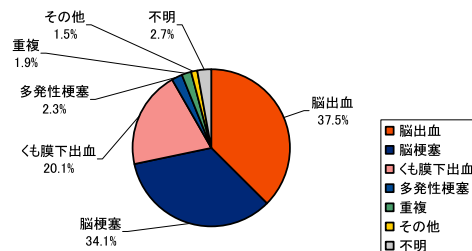


- 対象人口は男女比1:1
- 全疾患合わせての有病率は男性が女性の**1.6倍**
- 脳血管性認知症の有病率は男性が女性の**1.9倍**
- アルツハイマー病の有病率は女性が男性の**1.4倍**

*グラフは茨城県データに基づき作成

図4-3-8

脳血管性認知症の内訳



N=263

図4-3-9

認知症の有病率調査

実績のある全日本チーム

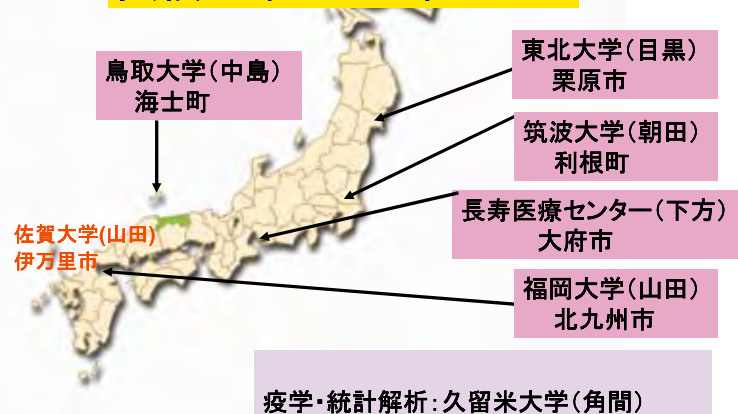


図4-3-10

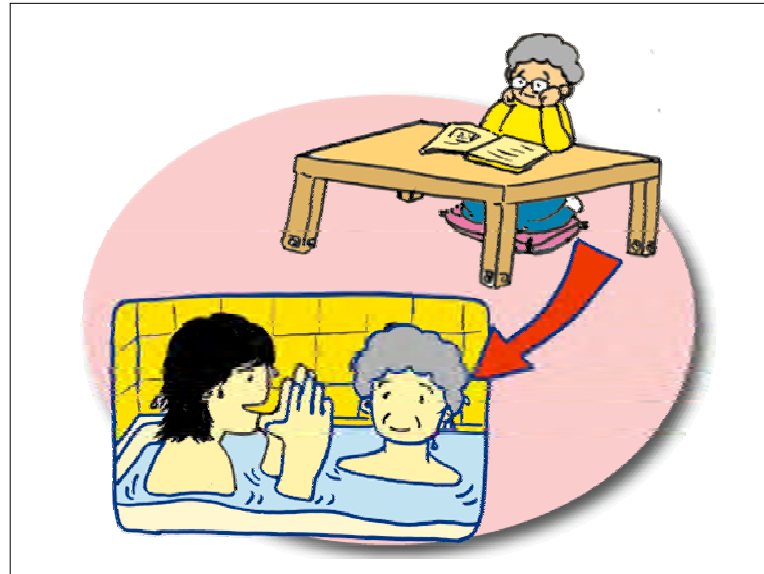


図4-3-11

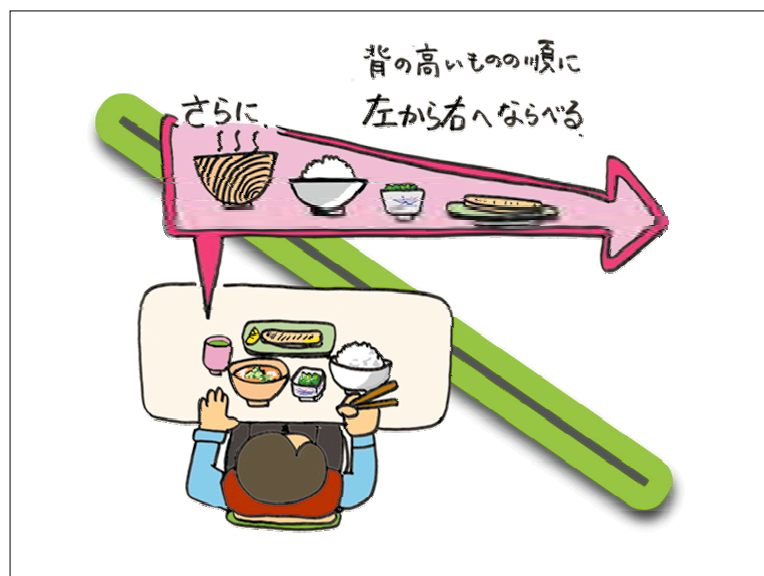


図4-3-12

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での朝田隆教授ご講演資料より抜粋

■「認知症診療の現状と課題」(東北大学加齢医学研究所 荒井啓行 教授)

- 認知症診療は20～30年前の概念を現在も利用しているような状況であり、多様な客観的知見に基づく新しい認知症概念作りが求められている。
- 診断、治療法、ケアギバーへのサポートなど多様な動機に基づき受診（物忘れ外来）がある（図4-3-13）。診断において物忘れ（良性健忘）と認知症には違いがある。それらはある程度経験的に見分けられる（図4-3-14）。

- 認知症を起こす病気は70くらいあると言われており、中年期の高血圧は老年期の認知症に繋がると言われている。また疫学調査などからは生活習慣病が認知症と関わりが深いということも分かってきた。そのため現在は血圧測定や血液検査も検査に含めている（図4-3-15）。専門医療機関における検査では研究目的としてPET検査、遺伝子検査も行われる（図4-3-16）。
- 現在の日本では塩酸ドネペジルはかなり普及している。計算では約70万人が塩酸ドネペジルを服用していることになり、日本のアルツハイマー型認知症患者の60%に普及していることになる。しかし患者によっては塩酸ドネペジルが使用できない場合もあり、アンメット・ニーズが存在する（図4-3-17）。
- 診断と治療の軸はタウやA β といったより早期の標的へとシフトしていかなければいけない（図4-3-18）。
- 早期の診断を行っていくためには分子イメージングが世界的に注目されている。アミロイドイメージングへの期待はICAD2009のハイライトの1つでもあった。
- 東北大学が開発したプローブBF227は β シートに結合する。これを用いたイメージングではアルツハイマー型認知症患者の脳で全例陽性、MCIでも半数が陽性、正常（に見える）場合でも一部に陽性反応があった（図4-3-19）。アルツハイマー型認知症では脳脊髄液A β 値が下がる傾向が見られた（図4-3-20）。
- 以上を踏まえた上で、かかりつけ医によるリスク評価、専門医による定期的なフォローアップ、戦略的な予防医学の推進の3点を提言する（図4-3-21）。

（質疑応答メモ）

- 治療の現状についてはどのような見解か。
- 早期診断は同時に早期治療を意味する。しかし治療の部分は診断に比べて多少遅れているのが現状。早期治療では健康な人に薬を投与することになるため安全性が非常に重要となる。
- アルツハイマー型認知症と生活習慣病はどのような関連性があるのか。
- 微小な脳血管障害がアルツハイマーの症状を増幅していると考えられる。またある種の降圧剤がA β の抑制に有効であるとの報告にもヒントがあると考えている。

認知症医療現場における多様な受診動機

- 加齢に伴う物忘れあるいは病気の始まりなのかをはっきりしたい……後者であれば、今から治療を始めたい。
- 去年のA病院では「年のせい」、今年のB医院では「アルツハイマー病」の診断であった……セカンドオピニオンを求めたい。
- 簡単な問診だけで「アルツハイマー病」の診断が下された……納得が行かない。きちんとした根拠を示してほしい。
- アリセプトが副作用のため使えない……別の治療薬はないのか？
- 夜間の徘徊や妄想を何とかしてほしい……家族は夜も眠れない。介護負担の軽減

図4-3-13

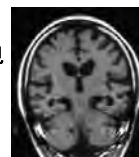
認知症診断のポイント

- 第1ステップ** 介護者からの聞き取り(日常生活で何が起きているか)
 - ーいつから、どのような症状(初期症状が鑑別診断に有用)
 - ーBPSD等困っていることはないか(介護負担の把握)
- 第2ステップ** うつ病やせん妄など認知症と紛らわしい状態と治療可能な認知症を除外・鑑別
 - ー甲状腺疾患、水頭症、硬膜下血腫、B12欠乏、薬物など
- 第3ステップ** 神経学的異常所見を伴っていないか？
 - ーパーキンソニズム、麻痺、眼球運動、失調など
 - ーアルツハイマー病は神経学的所見に乏しい。
- ・検査: 血液生化学、面接、単純CT/MRIは必須検査項目
(日本認知症学会「認知症テキストブック」、米国神経学会)

図4-3-14

診断のための検査法

- ・ **血圧測定・血液検査**: 生活習慣病(高血圧、糖尿病、高脂血症など)の早期発見、甲状腺機能の評価
- ・ **神経心理検査**: 医師や臨床心理士が面接で行なう検査
今日の日付、記憶、計算、簡単な図形の模写、文章を書く、
- ・ **脳画像診断**: CTまたはMRI検査
(陳旧性の)脳血管障害の発見

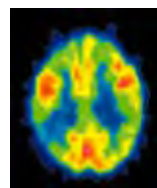


通常のMRIではアルツハイマー病は判らない

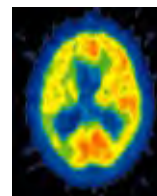
図4-3-15

専門医療機関で行われている検査法

- 脳血流検査やブドウ糖代謝検査
 - SPECT(スペクト) 保険適応
 - PET(ペット) 保険非適応(研究目的)
- 脳脊髄液検査
 - 炎症反応、タウ・アミロイド蛋白の測定
- 遺伝子検査(研究目的)
 - APP
 - PS-1
 - PS-2
 - ApoE4



脳血流SPECT



ブドウ糖PET

図4-3-16

本邦でのアルツハイマー病治療の現状

- 臨床的にADとの診断がなされた場合、塩酸ドネペジル投与を考慮すべきである。(American Academy of Neurology 2001からも推奨)
- 2010年時点の認知症患者数は、200万人と推定。その約60%がADとするとAD患者数は推定120万人。2009年時点のドネペジルの売り上げ推定額1000億円から単純計算すると70万人がドネペジルを服用していることになり、日本のAD患者の60%にドネペジル治療が実践されていることになる。
- ADに適応を持った薬物はドネペジル以外承認されていないが、合併症や有害事象のため塩酸ドネペジルが使用できないこともある。
 - 周辺症状に抗精神病薬や漢方薬も使用されているが別病名が必要。
 - 服薬管理やアドヘレンス維持が問題となる。

図4-3-17

アミロイド仮説に立脚した 診断と治療の将来展望

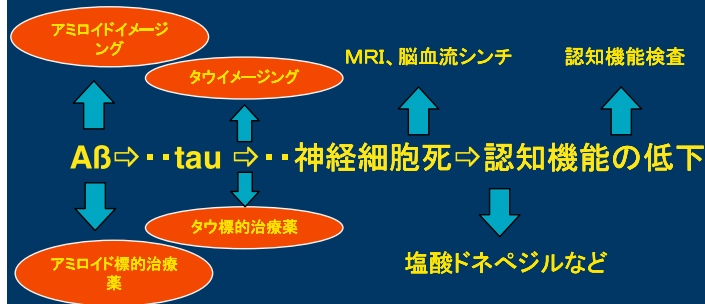


図4-3-18

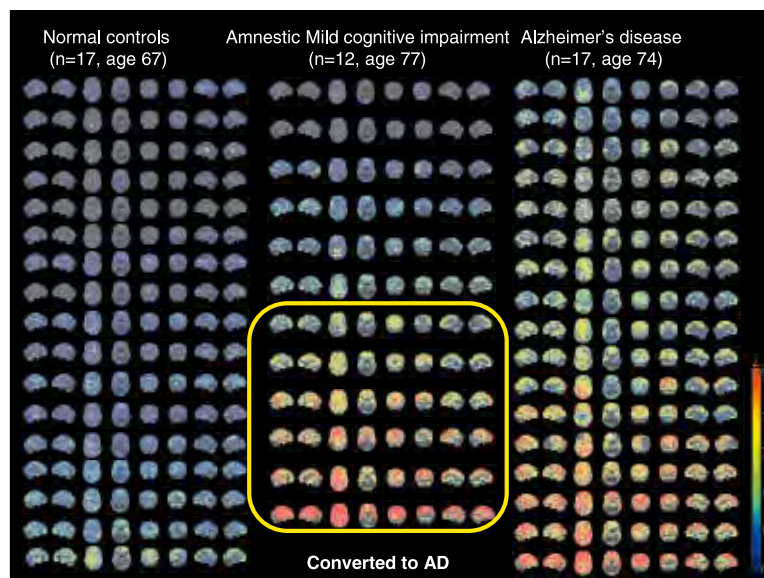


図4-3-19

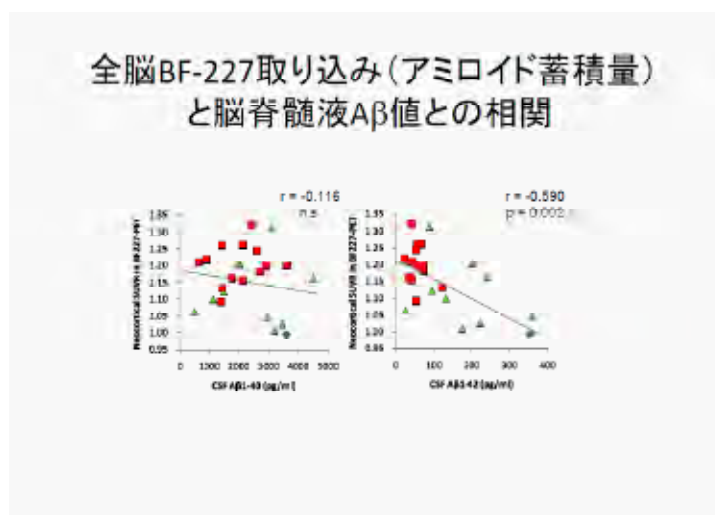


図4-3-20

提言

- 1. かかりつけ医の役割**
50歳までに、アルツハイマー病発症のリスクの評価（ApoE遺伝子、ADの家族歴、生活習慣病因子など）を行う。
- 2. 認知症専門医の役割**
かかりつけ医の結果にもとづき、専門家が定期的にFollow-upし、アミロイドイメージングや脳脊髄液Aβ値をもとに蓄積アミロイド量を評価する。タウイメージング陽性所見はアルツハイマー病への進行を示唆するであろう。
- 3. 予防医学戦略**
発症リスクと現在のアミロイド蓄積量から判断して、Aβワクチンやセクレターゼ阻害薬などを単独あるいはCombinationで投与する。高血圧治療薬のイベント抑制効果と同様に考えて、AD治療は動脈硬化治療に類似すると思われる。

図4-3-21

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での荒井啓行教授ご講演資料より抜粋

■「アルツハイマー病研究史および今後の方向」

(同志社大学 井原康夫 教授)

- これまでの認知症研究はアミロイドカスケード仮説に基づいて進んできており、この10年程度で急速に発達した。まず80年代は病理的な構成に注目が集まった。老人斑がコアでありこれがA β であること、また神経原繊維変化からtauが重要であること等が発見された。90年代前半頃はA β とtauのそれぞれの重要性が問題となった。ダウン症患者を対象とした研究等により老人斑（A β ）と神経原繊維変化（tau）の関係性が調べられた（図4-3-22、4-3-23、4-3-24、4-3-25）。
- これらの研究をもとにして、今日の製薬企業は「もしA β 42の蓄積がブロックされたならば、脳内での後発イベントや認知症の発症は起こらない」という仮説を採用し、医薬品開発に取り組んでいる（図4-3-26）。
- その他ではpresenilinが γ セクレターゼであること、家族性のアルツハイマー型認知症ではA β 42に関連する酵素または基質（もしくは両方）がやられていること等が明らかになってきた（図4-3-27）。
- NSAIDの1つであるフルリザンの効果が臨床試験で認められなかった（フェーズ3試験）。フルリザンはA β 42の生成を阻害する作用があるとされている。しかしA β 42の生成を阻害すると副作用が生じてしまうため、特異的な阻害が必要となっている（図4-3-28）。
- 老人斑がなくなっても認知機能の低下は止まらないというケースが最近報告された（図4-3-29）。そのため現在の認知症研究ではアミロイド仮説の再検証が行われている。これにより認知症の治療ではA β が蓄積し始めて神経原繊維変化が起こる前に何らかの手を打たなければいけないことが明白となった（図4-3-30、4-3-31）。

(質疑応答メモ)

- 早期での治療薬投与の意義は理解できるが、規制当局がエビデンスとして求めているのはコントロール群と実際に認知機能が低下した群との比較である。企業はA β の蓄積を抑制する薬を開発したいが、承認審査は日常生活指標で測るため有効性を示すのが難しい。どのような実験デザインが考えられるのか。

→二重盲検で試験すればある程度のデータが数年で得られると思われる。そのような研究を行なわなければいけないという認識を研究者としては持っている。

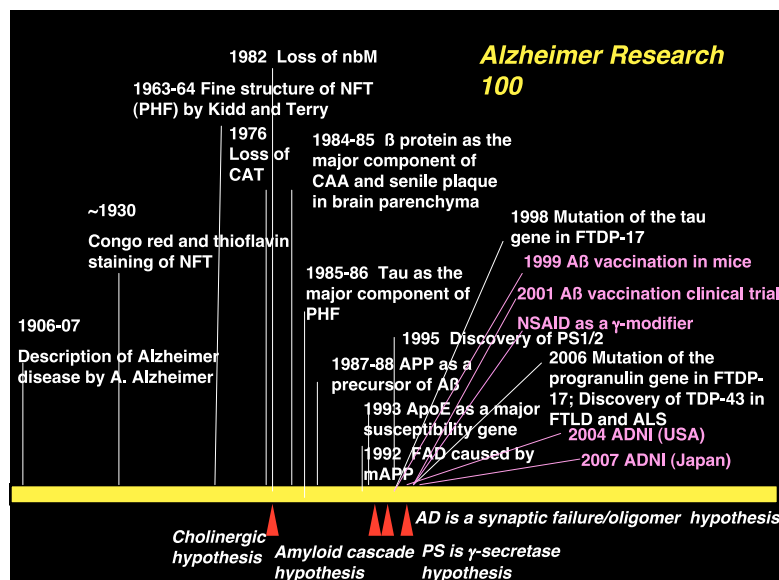


図4-3-22

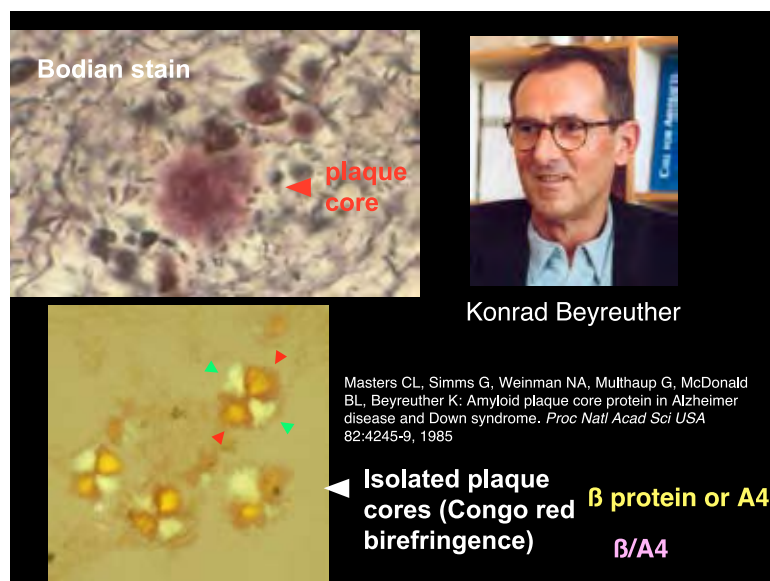


図4-3-23

Down syndrome

21 trisomy

ダウン症患者は、100%の確率でアルツハイマー病の病理を持つようになる。
⇒老人斑（Aβ）と神経原線維変化（タウ）の時系列を追うことができる。

Mann DM, Esiri MM: The site of the earliest lesions of Alzheimer's disease, *N Engl J Med* 318:789-90, 1988

Mann DM: Cerebral amyloidosis, ageing and Alzheimer's disease; a contribution from studies on Down's syndrome. *Neurobiol Aging* 10:397-9, 1989

Case	Age (years)	Aβ (senile plaques)	Neurofibrillary tangles	Neurofibrillary pathology (β protein)	Intensity	Tangles
1†	6	—	—	—	—	—
2†	12	—	—	—	—	—
3*	13	—	—	—	—	—
4†	18	—	—	—	—	—
5†	22	—	—	—	—	—
6†	31	+	—	—	—	—
7†	31	+	—	—	—	—
8†	31	++	—	—	—	—
9†	37	++	+	+	+	+
10*	38	+	—	—	—	—
11†	38	+++	—	—	—	—
12†	38	+++	+	—	—	+
13†	39	++	—	—	—	—
14*	40	++	+	—	—	+
15*	41	++	+	—	—	+
16†	42	++	+	—	—	+
17*	42	+++	++	+	+	++
18*	43	++	+	+	+	++
19†	46	++	+	—	—	+
20*	47	+++	++	+	+	++
21*	48	+	+++	+	+	+++
22*	49	++	+	+	+	+
23*	50	+++	++	+	+	++
24-39†	52-71	+++ (n=16)	+++ (n=16)	0 (n=3) + (n=4) ++ (n=5) +++ (n=4)	+++ (n=16)	+++ (n=16)
40-43†	55-62	+++ (n=4)	++ (n=2) +++ (n=2)	+ (n=1) +++ (n=1)	+++ (n=2)	+++ (n=2)
44†	55	+++	+++	?	+++	+++

The severity of lesions was rated:
(-) Not present.
(+) Found only after extensive search.
(++) Substantial numbers of plaques and tangles or several affected neurons, but some

図4-3-24

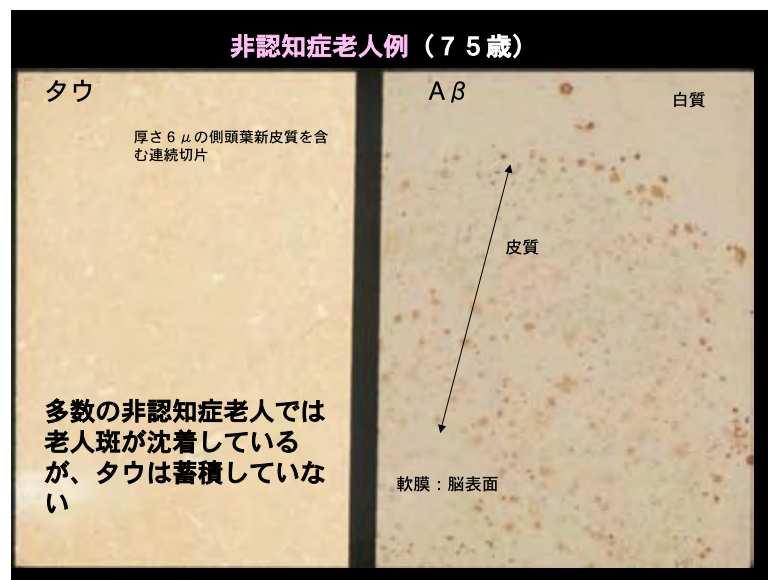


図4-3-25

Amyloid (Cascade) Hypothesis

APP---Aβ42---()---tau---neuronal loss

↓

dementia

John Hardy

1 The deposition of Aβ42 induces all the events including neurofibrillary tangle, neuronal loss and dementia

2 If the accumulation of Aβ42 is blocked, subsequent events does not occur and dementia never occur -the assumption all the pharma postulate.

Hardy JA and Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, *Science* 256:184-5, 1992

図4-3-26

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは）概要

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

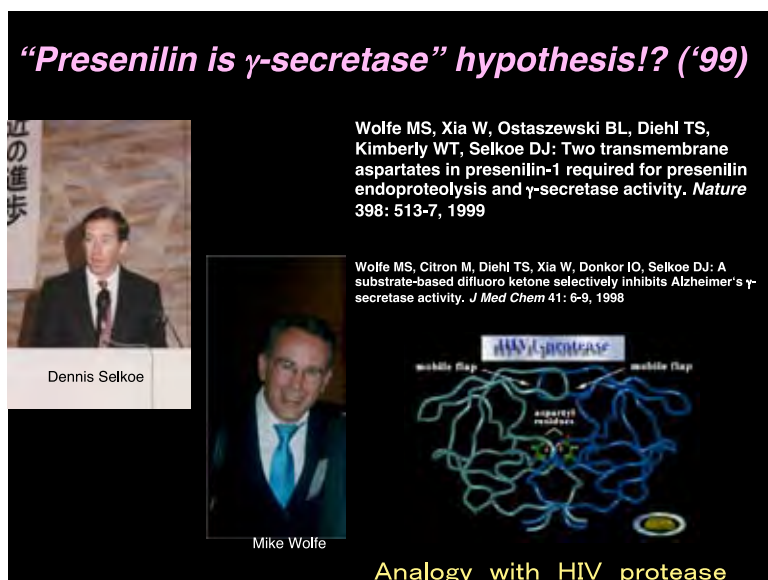


図4-3-27

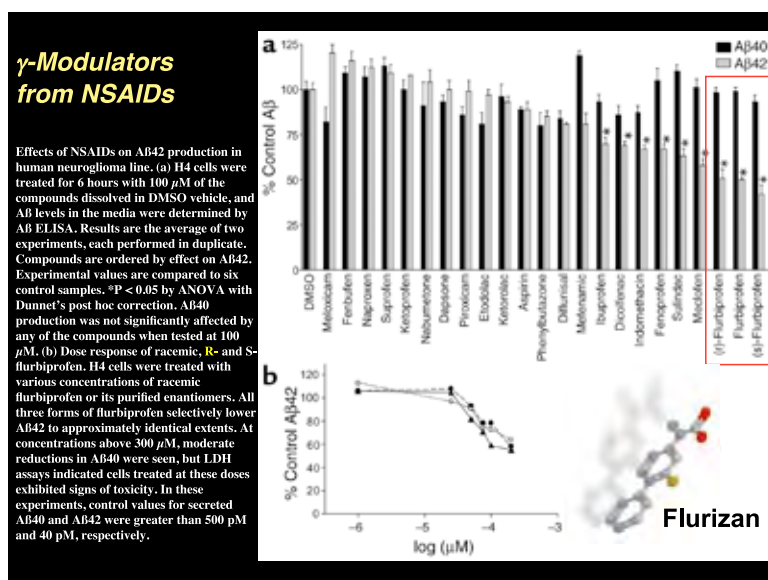


図4-3-28

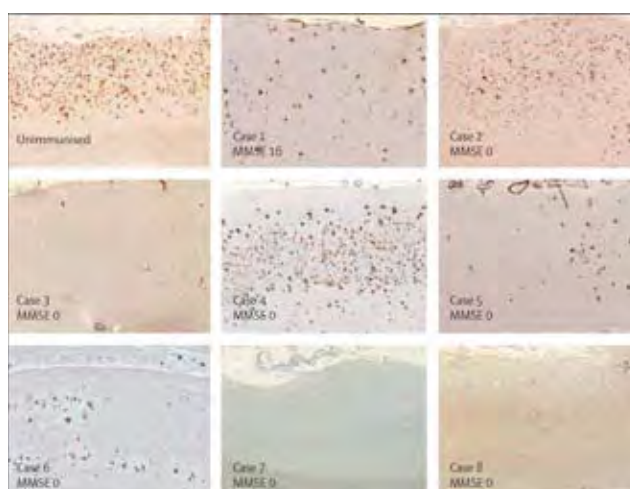


Figure 2. Histological patterns of A β in the temporal lobe neocortex after immunisation with AN1792A. An unimmunised control (top left) has a high density of plaques. Cases 1-8 are all patients who were immunised with A β . Case 1 died 4 months after the first immunisation dose and showed an early stage of A β removal. Cases 2-8 survived 20-64 months after first immunisation dose. Case 2 did not develop anti-A β antibodies and showed no evidence of plaque clearance. Cases 3-8 showed an intermediate range of plaque clearance. Cases 7 and 8 showed very extensive (case 8) to nearly complete (case 7) removal of A β plaques throughout the cerebral cortex. All the long-term survivors (i.e. cases 2-8) continued to have progressive dementia with cognitive function declining to an unrecognisable level (ie, MMSE=0) before death. Scale bar=0.5 mm.

Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yeadarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA: Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372:216-23, 2008

図4-3-29

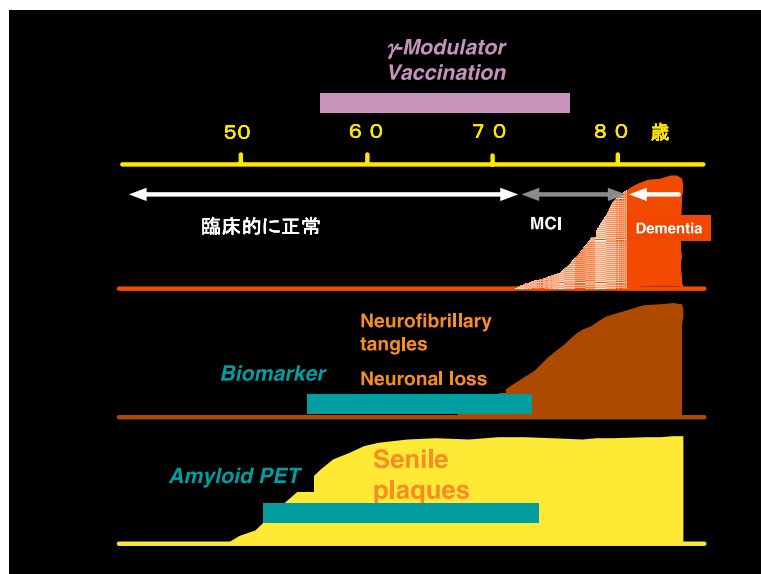


図4-3-30

Future directions

- 1 Shift from mice to humans
- 2 Administration of anti-amyloid drugs before the development of tau-mediated cascade, especially to A β -accumulating, cognitively normal people (How to screen those people?)
- 3 Development of anti-tau therapy

図4-3-31

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での井原康夫教授ご講演資料より抜粋

■ 「基礎研究から臨床研究・治験への橋渡し：ADNIの展望」
(東京大学大学院 岩坪威 教授 兼 JST-CRDS特任フェロー)

- アルツハイマー型認知症は、臨床的な発症時にはすでに病理学的に進行期である。そのため、発症者でしか臨床治験が行えない、症状が出た時点からしか治療薬を使用できないといった現状にはジレンマがある。日本でも γ セクレターゼ阻害薬やA β ワクチン・免疫療法等の病態修飾薬（disease-modifying drug）の臨床治験が

開始されているが、アルツハイマー型認知症の進行を反映する代理バイオマーカー（**surrogate biomarker**）を用いた評価法が必要となっている（図4-3-32）。

- イメージング（**MRI**、**PET**）と生化学マーカーの解析を通じてアルツハイマー型認知症の効率的な治療法の確立を目的とした大規模観察研究、**ADNI**（**Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative**）が2005年から米国にて始まっている（図4-3-33、4-3-34）。これまでのデータからは画像診断やバイオマーカーの有効性が実証されつつある。たとえば**ADAS-cog**で必要な被験者サイズは529人であるのに対し、画像診断では43人と推定された。より少ない被験者数で有効性を評価できる画像診断が強力なツールとなる可能性を示唆している（図4-3-35）。
- **ADNI**は欧州やオーストラリアなど世界各国でも進められ、日本も**J-ADNI**として2006（平成18）年の検討開始以降参加している（図4-3-36）。これまでに厚生労働省（平成19～21年度、5千万円／年など）、経済産業省（**NEDO**橋渡し、平成19～23年度、3億円／年）、製薬企業コンソーシアム（1.5億円／年）から研究資金が拠出されている。それら研究資金からは臨床研究にも4億円／年を配分している。
- 登録数が目標値の半数に迫るなど様々な取組みを順調に進めている（図4-3-37、4-3-38）。しかしこれまでにデータ共有の問題や、企業治験は受けられても**CRC**（**Clinical Research Coordinator**）などの費用が賄えないと病院に参加してもらえないなど、苦労した点も多数あった（図4-3-39）。
- 米国**ADNI**では多数の成果が得られた（図4-3-40）。第一期の4年が過ぎ、新たに**ADNI-2**が動き出しつつある。**ADNI**は韓国、中国でも参加の動きがあり世界的にも今後の動向が注目される（図4-3-41）。

（質疑応答メモ）

- **J-ADNI**の今後の研究資金見込みはあるか。
→厚生労働科学研究費は平成21年度まで、**NEDO**橋渡し研究は平成23年度までの予算である。**J-ADNI**の研究期間は2008年からの5年間であるが、5年目以降もデータ解析等の大規模なフォローアップが必要である。
- サロゲートマーカーで期待されているものはあるか。
→海馬容積は認知能力と比例しているようで病態進行を比較的よく表

している。またアミロイド蓄積はアルツハイマー型認知症の予見に有望と思われる。

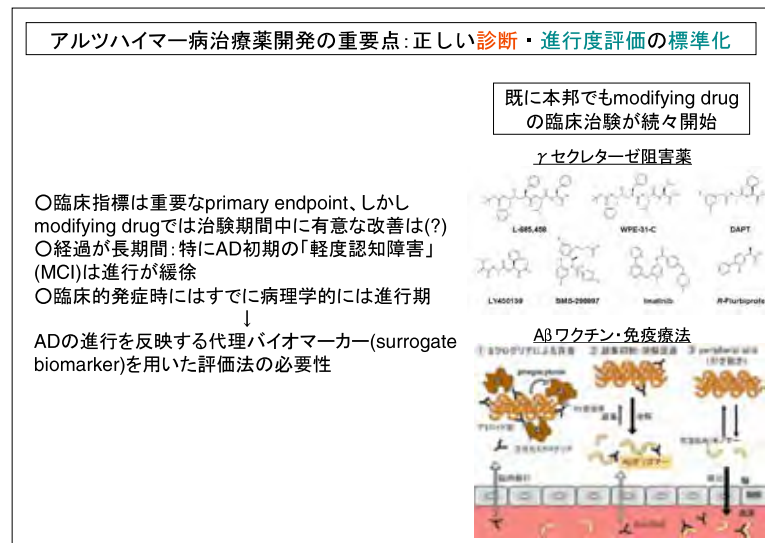


図4-3-32

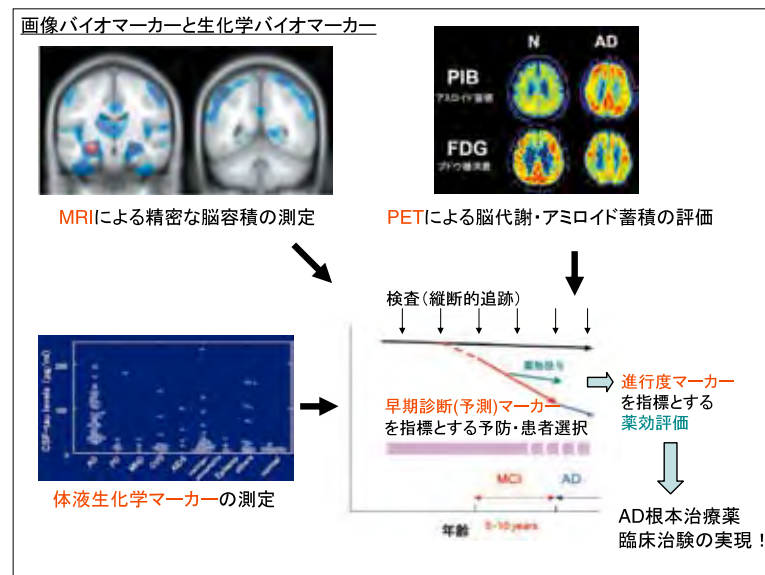


図4-3-33

1. はじめに

2. 認知症(特にアルツハイマー型認知症とは(概要))

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

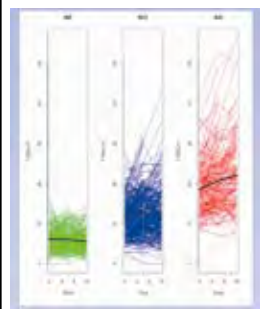
米国ADNI:NIAアルツハイマー病対策の中核プロジェクト

- 製薬企業、アカデミック研究者、政府研究機関(NIH)はそれぞれADの治療法を開発中→しかし、何人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
 - 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
 - 臨床試験におけるデータ取得・処理方法の最適化を図る
 - 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
 - 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て高め、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

図4-3-34

米国ADNIの進捗:画像診断,バイオマーカーの有効性が実証されつつある

ADAS-Cogスコアの1年間の推移



-25%/年の治療効果を判定するのに必要な被験者数は>500 (AD)

Test	MMSE	ADAS-COG	CDR-Sum	Visuospatial
Number per arm	824	529	503	678



MRIによる全脳容積と萎縮率



-25%/年の治療効果を判定するのに必要な被験者数は<50 !

Test (PT)	Measure (PD)	Subjects per arm
ADAS-COG	LT Hippocampal Formation	548
CDR	Whole brain volume	43
Flu	% change in whole brain volume (using BOLD)	70

図4-3-35



- 5年間の研究(2008-)
- 38臨床施設
- 600例(米国800)を検討
- 1.5テスラ MRI
- PET
 - FDG PET
 - アミロイドPET(赤字。ピンクは連続撮像)
- 血液・アポE遺伝子型
- 脳脊髄液
- 臨床・心理検査 (14種の国際標準化テスト)

検討群 (60-84歳)	症例数	フォローアップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年

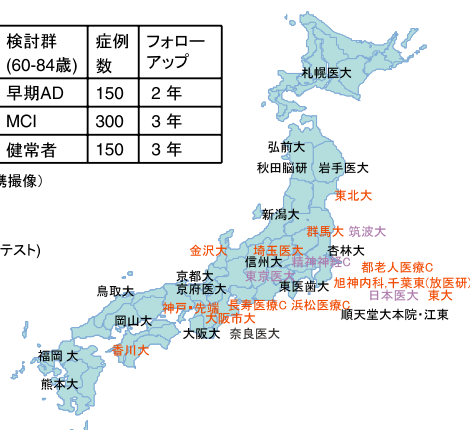


図4-3-36

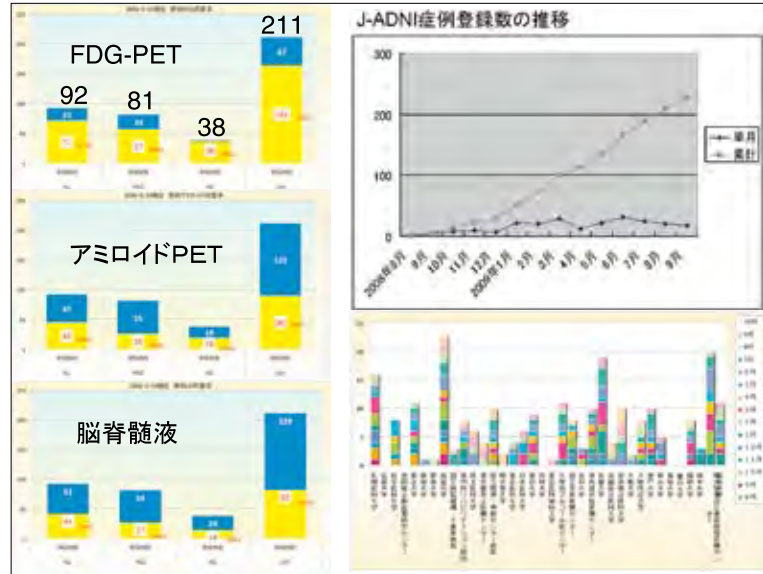


図4-3-37

臨床・心理テストバッテリーの改訂整備

MMSE
Wechsler Memory Scale-R, logical memory test, story A

ADAS-JCog (認定実施)
Clock drawing/copying
Rev's Auditory Verbal Learning Test
Digit span (fwd & bwd)
Category fluency test
Trail Making Test (Parts A and B)
Digit symbol substitution test

Boston Naming Test
Clinical Dementia Rating (認定実施)
Geriatric Depression Scale
Neuropsychiatric Inventory-Q
Functional Assessment Questionnaire
American National Adult Reading Test (omitted)
WAIS (selected 3 tests)

赤: 国際互換性達成のために全面改定

心理学コアPI 杉下守弘

図4-3-38

J-ADNIのこれまでの研究成果

- (1) **臨床心理検査法の国際統一**
 - ・米国版の14種の心理検査法の厳密な邦訳版を完成、データの国際的互換性を確立。
- (2) **画像装置の統一撮像法の確立と36臨床研究機関における検査体制の整備**
 - ・施設間で生じる測定較差の解消と、全国を網羅した大規模臨床研究体制を確立。
- (3) **機種間差の解消、画像補正方法等の開発**
 - ・異なるメーカー・機種の撮像装置間に生じる較差の解消、歪みやノイズの補正を実現。
- (4) **軽度認知障害(MCI)を中心とするボランティアの研究参加**
 - ・アルツハイマー前駆状態を含む「軽度認知障害」ならびに健康高齢者、軽症アルツハイマー病患者を含むボランティアの募集、安全な研究参加体制(独自保険の設定含む)を確立。
- (5) **先行研究(米国ADNI)の進捗、結果解析とJ-ADNI研究への反映**
 - ・米国ADNIの3年間の進捗を参考に、国際的データ互換性を高める研究体制作りを達成。
- (6) **世界4極ADNI研究連携体制の確立**
 - ・本邦、米国、欧州、オーストラリアのADNI研究の成果に基づく国際標準化に向けて、世界的研究体制を樹立。

苦労した点: CRC体制の未整備、「臨床研究」としての契約、医師、スタッフの多忙、賠償、補償、データ解析、共有の問題、被験者リクルート、研究費のincentive.....

図4-3-39

1. はじめに

2. 認知症(特にアルツハイマー型認知症とは(概要))

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

脳脊髄液Aβ1-42値はMCIからADへのconversionを鋭敏に予測！

Clinical performance

MCI subjects at BASELINE and MCI→AD converters at 12 & 24 months

Data	mean (SD)	N	t-tau	Aβ ₁₋₄₂	P-Tau _{181p}	Tau/Aβ ₁₋₄₂	P-tau/Aβ ₁₋₄₂	LR _{181p}
AD	100	122	144	42	0.92	0.32	0.79	
		(58)	(41)	(20)	(0.48)	(0.18)	(0.27)	
MCI	200	103	164	36	0.75	0.26	0.64	
		(61)	(59)	(18)	(0.62)	(0.18)	(0.32)	
MCI→AD12 mos	37	109	144	43	0.81	0.32	0.76	
		(53)	(37)	(17)	(0.45)	(0.17)	(0.18)	
MCI→AD24 mos	32	111	147	36	0.80	0.26	0.77	
		(41)	(41)	(14)	(0.34)	(0.11)	(0.28)	
MCI→MCI 24 mos	126	100	173	34	0.72	0.24	0.54	
		(67)	(60)	(19)	(0.71)	(0.19)	(0.19)	
NC	114	70	206	25	0.39	0.14	0.29	
		(30)	(55)	(15)	(0.27)	(0.13)	(0.32)	
FTD*	16	61	186	7	0.4	0.07		
		(28)	(52)	(5)	(0.2)	(0.05)		

In ADNI-independent set of CSF pre-mortem samples were collected at the Upenn AD Clinical Core from 16 autopsy-confirmed cases of FTD and measured together with the autopsy-confirmed ADNI-independent AD cases.

図4-3-40

ADNI/J-ADNIをめぐる今後の動向

- US-ADNI:800例4年間の解析を終了、disease-modifying drug治験のフレームワークを提示。
ADNI-2申請(健康者長期フォロー、アミロイドPET/脳脊髄液を強化)本格的AD根治薬治験に対応
- J-ADNI:リクルート半数に近づく。研究を順調に推進。
参加グローバル3社、国内企業のAD治験にも応用の動き。学官産合同の本格臨床研究として成長中。
本邦AD臨床研究のレベルアップに貢献
- 韓国、中国でもADNI研究開始の動き。臨床治験ならびに将来的マーケットとして注目。
- ADNI基準に基づく治験と高度な臨床研究が、今後世界的に展開の見込み。

図4-3-41

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での岩坪威教授ご講演資料より抜粋

■「バイオマーカー及びゲノム研究の現状と展望」

(新潟大学脳研究所 桑野良三 教授)

- 疫学調査から、75歳を境に女性の有病率、罹患率が男性よりも高くなる傾向が見られている(図4-3-42)。このような性差(Gender Effect)は単なる長寿による違いだけでは説明できず、遺伝的な要因が多数報告されている(図4-3-43、4-3-44)。
- アルツハイマー型認知症に関するゲノム解析は現在も盛んに行わ

れており多数の発見が報告されている（図4-3-45、4-3-46）。リスク遺伝子についてはAPOEを超える有意な遺伝子は未だ発見されていない。また家族性アルツハイマー型認知症から得られる関連遺伝子変異は今なお増えている。家族性アルツハイマー型認知症ではGWAS（Genome-Wide Association Study）も計1万例近く行われており、染色体の1番や8番などで有意な領域が見つかった。またそれらの領域はイントロンや遺伝子間であることが多く、更なる解析としてChromosome conformation capture (3C) – sequence解析やエピゲノム解析などが現在行われている（図4-3-47）。

- ヒト脳遺伝子発現解析においては正常から発症への病気進行と脳内での病巣進行を考慮して徹底したアルツハイマー型認知症脳の分子情報の取得と包括的な分析が必要である（図4-3-48）。その際には病理標本が必要になる。これを含め、将来を見据えたバイオリソースの収集と個人情報に配慮したデータベース構築が重要である（図4-3-49、4-3-50）。
- 米国ADNIのバイオマーカーに関するデータからA β やtauの測定についての報告があったが、これらの血液中での測定を検討している。しかしA β は血液中で凝集・蓄積し、tauは血液中で検出されないという問題がある。検討では γ セクレターゼ基質の分解産物であるAlcadein、APLP、A β 1-38といった物質に着目した。これらについて新規のバイオマーカー候補となる可能性が見えてきた（図4-3-51）。
- バイオマーカー研究で見られる現状の問題点に対してはJ-ADNIのような客観的な診断評価基準や測定規格を設定した上で検討することなどが重要である（図4-3-52）。またゲノム研究の現状を考慮するとコホート研究の軽視や“ポストゲノム”という呼び方によるゲノム研究に対する錯覚などには注意を払う必要がある。アルツハイマー型認知症に関連する脳ゲノム研究ではバイオインフォマティクスが重要となる（図4-3-53）。

（質疑応答メモ）

- Alcadeinの由来は何か。
→ 脳に存在しカドヘリンに類似した膜1回貫通型のタンパク質である。
- GWASにおけるアルツハイマー型認知症関連遺伝子のオッズ比はどれ位か。
→ 1.5程度で、2を超えるものは無かった。

- （上記の）オッズ比が2を超える遺伝子が見つかっていないのはアリル頻度の高いものを追っているためかもしれない。**Copy Number Variant**に関する報告ではどの程度あるか。
- APOE**に匹敵するような強力なものは未だ見つからない。単体では弱い因子であっても相互関係によって機能しているものがあると思われる。
- メタボローム解析はどの程度進んでいるのか。
- J-ADNI**には含まれていない。国内に限るとタンパク質については未だ研究が進んでいないようである。取組んでいる研究グループもあるが、変動が激しく難しいようである。将来的には尿からサンプルを採取できればよいが。
- 疾患モデルの動物についてはどのような状況か。
- 理化学研究所にマウスのミュータントが維持されている。マウスを使った臨床研究データの蓄積（**DB**）もある。ヒトの変異を導入するのが王道の作成法だが、理化学研究所ではそうしたトライをランダムに行ったデータを**DB**に蓄積している。米国ではジャクソン研究所にある。

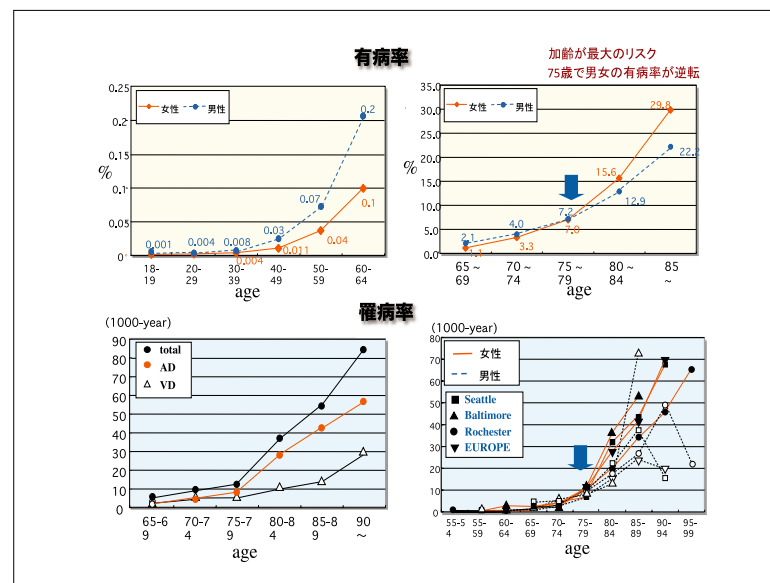


図4-3-42

Gender Effect

- ・ **APOE-e4** 遺伝子型であると、特に女性において脳重量が減少している。
M. Vanhanen et al. *Neurology* (2001)
- ・ 血漿の **Abeta42** 濃度がMCIの女性で有意に増加している。
A. Assini et al. *Neurology* (2004)
- ・ 中高年の女性は、男性と比較して**神経原線維変化**の早い時期から老人斑の蓄積が多い。
E. Corder et al. *Ann N Y Acad Sci* (2004)
- ・ 母親がADの場合に、AD脳の障害部位の**血流量**が有意に低下していた。
L. Mosconi et al. *Neurology* (2009)
- ・ 父親がADであった家系に対して、**母親がADの家系**が有意に多い。
S. Bassett et al. *Ann Neurol* (2005)
- ・ **CTNNA3** 遺伝子は胎盤において**インプリント**を受け母親由来のアリルだけが発現していた。
M. Dijk et al. *Gene Expr Patterns*. (2004)
- ・ 母親がADの場合に、正常者の脳で**グルコース代謝**が減少していた。
L. Mosconi et al. *Neurology* (2009)

モデル動物における遺伝子発現、APPプロセッシング、アミロイド蓄積に性差に関する研究が多くある。

図4-3-43

性差依存的なリスク・防御遺伝子

シンボル	遺伝子名	染色体	男性	女性	文献
MPD	Myeloperoxidase	17q23.2	防御	リスク	Reynolds WF et al. (1999)
ACE	Angiotensin I converting enzyme	17q23.3	NS	リスク	Crawford F et al. (2000)
BCHE	Butyrylcholinesterase	3q26.1	NS	防御	Alvarez-Arcaya A et al. (2000)
LRP	Low-density lipoprotein receptor-related protein	12q13.3	リスク	NS	Bellizzi MJ et al. (2000)
ESR1	Estrogen receptor 1	6q25.3	NS	リスク	Mattila KM et al. (2000)
ESR2	Estrogen receptor 2	14q23.2	NS	リスク	Pinkanen M et al. (2005)
DISC1	Dissectin 1	15q12.1	防御	NS	Rames MC et al. (2006)
DNAH9	Dynamin-binding protein	10q24.2	NS	リスク	Miyashita A et al. (2007)
ABCA1	ATP-binding cassette transporter 1	9q31.1-31.2	NS	リスク	Sundar PD et al. (2007)
CTNNA3	alpha-T-catenin	10q21.3	NS	リスク	Miyashita A et al. (2007)
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	16p13.2	NS	リスク	Zou F et al. (2007)

* 家系を用いたゲノム網羅的連鎖解析で連鎖に存在。

NS, not significant

ミレニアムプロジェクト「先端脳」ゲノム班で組織した
JGSCAD (The Japanese Genetic Study Consortium for AD)
が2000~2009年に収集した検体。

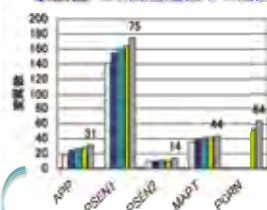


性差に基づくバイオマーカー・ゲノム研究
性差医療の実現

図4-3-44

国際データで見るゲノム解析の概観

家族性ADと関連遺伝子の変異



<http://www.molgen.ua.ac.be/ADmutations/>

- ・ 今なお、新規の変異が見つっている
- ・ ゲノム上のin/delを考慮してDiploid sequenceの必要
- ・ コピー数多型の検出
- ・ 家族性ADから得られるゲノム情報は大きい

- ・ メタ解析結果が一覧できる
- ・ 民族やスタディーによる相関解析結果が異なる

AD感受性遺伝子

<http://www.alzgene.org/TopResults.asp>

図4-3-45

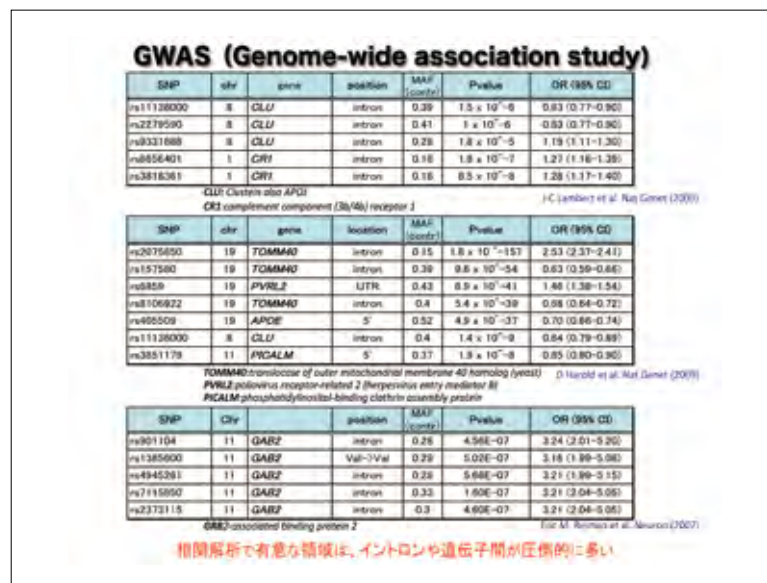


図4-3-46

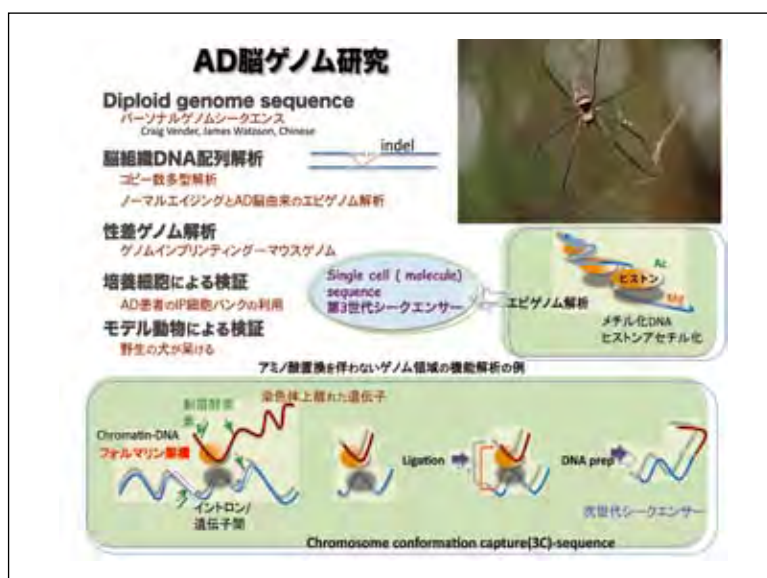


図4-3-47

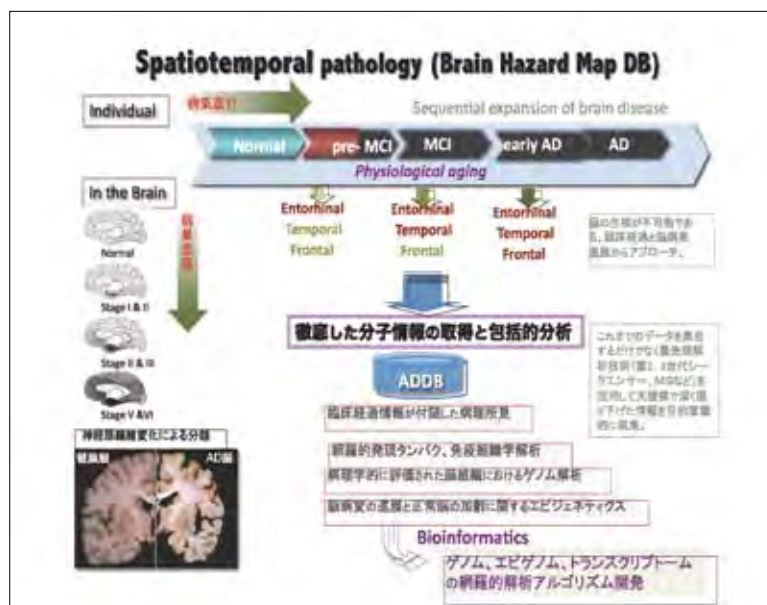


図4-3-48

バイオマーカー・ゲノム解析を指向した次世代バイオリソースの構築

過去資源の活用

保存中病理標本の活用（特にパラフィン切片）
 フォルマリン固定パラフィン切片（ブロック）から、RNA（平均14 ng/mg, 150 base）抽出
 凍結標本マイクロディセクション

技術開発

・パラフィン切片の遺伝子診断技術の開発
 ・RNA、DNA、タンパクの抽出法の改良
 ・分析技術開発
 ・次世代シーケンサーを利用

将来を見据えた研究資源の準備

技術開発

・ゲノム・タンパク解析に使用できる「浅漬け」フォルマリン固定
 ・新しい固定液、固定方法、保存方法の開発
 ・病理診断分析技術の開発
 ・IP細胞を利用したAD患者の不死化細胞を保存

体制整備

次世代バイオリソース・ネットワークの構築
 コホート研究とリンクしたBrain Bank

オミックス解析センターの集中・分散型拠点形成

図4-3-49

今できるAD臨床・病理・分子総合DBの構築

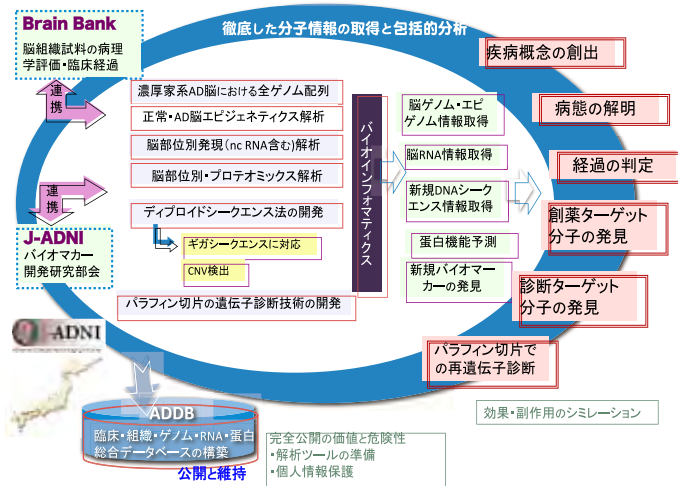


図4-3-50

Candidate Biomarker on Development of AD

課題 Aβは凝集・蓄積する ($A\beta_{1-40} < A\beta_{1-42}$)
 Tauは血液で検出されない

条件 Plasmaで測定可能である
 MCIの前段階から変動？
 良質の国産抗体がある

新規バイオマーカーの候補

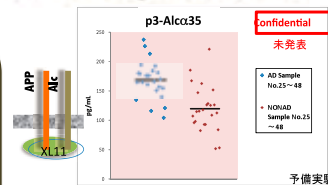
- ・Alcadinの分解 (p3 Alca 35) : APP代謝
 凝集しない ADで増加
- ・APLPの分解 (APL1828) : APP分解の代理
 凝集しない ADで増加
- ・新規Aβ₁₋₃₈ : トリペプチド仮説
 凝集？
 いずれもセクレターゼ基質の分解産物

Normal

pre-MCI

MCI

AD



CSFのAb, tauの測定 (US-ADNI)

	Subjects	tau (pg/ml)	Aβ ₁₋₄₂ (pg/ml)	tau/Aβ ₁₋₄₂ Ratio
MC	114	81	213	0.31
MCI	196	28	142	0.62
AD	100	110	130	0.66
MCI>AD (1 year)	37	83	136	0.31
MCI<Normal (1 year)	3	11	253	0.29

L.Shaw et al. Ann Neurol (2009)

図4-3-51

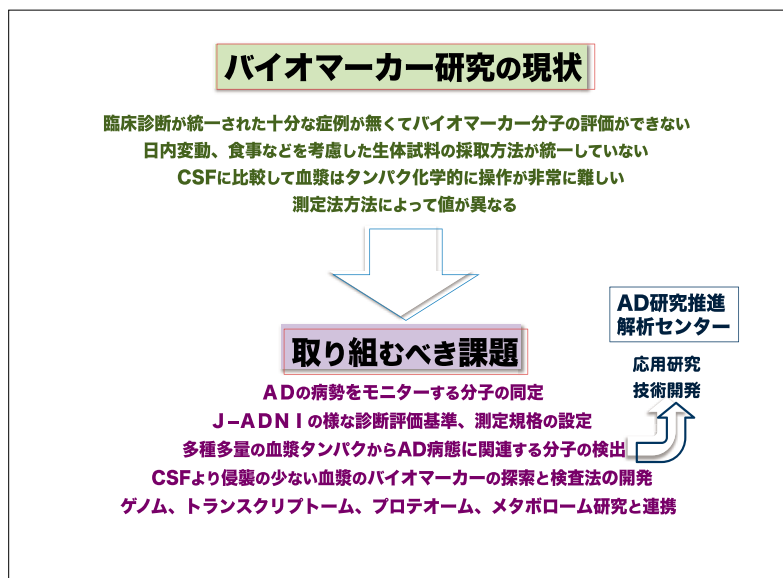


図4-3-52

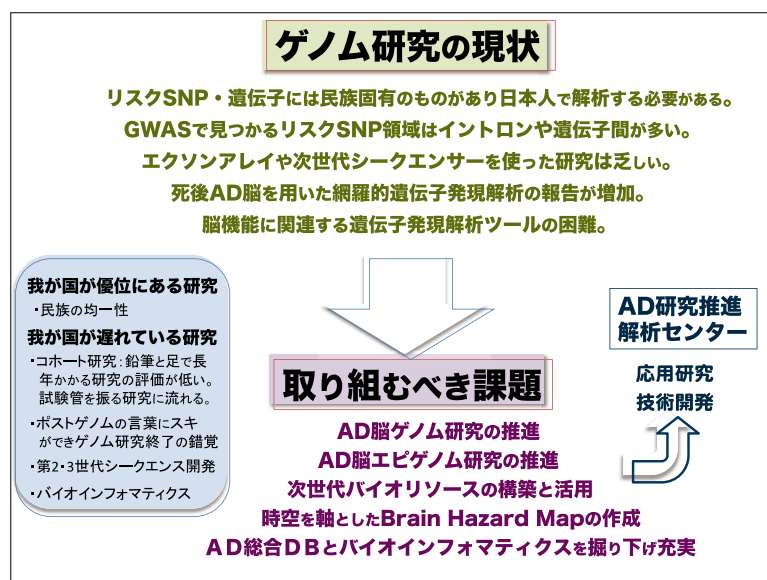


図4-3-53

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での桑野良三教授ご講演資料より抜粋

■「分子イメージングによる診断・治療指標」

(理化学研究所分子イメージング科学研究センター

渡辺恭良 センター長)

- 2009年4月現在で日本国内のPET、PET/CTを持つ施設は245施設ある（米国では500施設）。必ずしも十分ではないがかなりインフラは整備されてきた。
- 理化学研究所分子イメージング科学研究センターは放射線医学総合研究所と連携して分子イメージング研究を進めている。とくに

プローブのライブラリ構築（抗体、ペプチド、核酸等のプローブ作り）を行っている。認知症などの神経変性疾患に対しても様々な標的分子の追跡や薬物動態などを検討している。

- 認知症に関する分子イメージングでは**A β** や**tau**タンパクや**A β** タンパクが主な標的となり**FDG-PET**、アセチルコリン神経系に対する**PET**イメージング、**A β** イメージング、**tau**イメージング、炎症のイメージング、神経細胞死のイメージング等が行われている（図4-3-54）。アミロイドイメージングでは世界的に主要なプローブは**PIB**である。**tau**タンパクイメージングは特異性について問題が残っているようである。
- アルツハイマー型認知症に関連した一連の症状の進行を、臨床症状とともにバイオマーカーと組み合わせながら分子イメージングで追跡したいと考えている（図4-3-55）。
- **A β** イメージングは**A β** を減らすことを目的とした治療の指標として捉えている（図4-3-56）。しかし**A β** カスケードに当てはまらない認知症もあるので、各々の事情に合わせた複数のイメージング剤（「メディカルイメージング剤」）を利用できるようになることが今後は必要と考えている。現在**FDA**においてメディカルイメージング剤として認定される可能性が高いのは**18F-AV-45**である（図4-3-57、4-3-58）。
- 認知症患者の中には**PIB**陰性の患者が一定数以上いるとの報告がある。アルツハイマー型認知症とする診断例のうちの約20%が**PIB**集積（－）であった。また2年間のフォローアップでは認知症へ移行した**MCI**患者の約3分の1で**PIB**集積（－）、健常人の33%で集積増加が見られた（図4-3-59、4-3-60）。
- 慢性疲労症候群患者の脳萎縮に関する**MRI**計測からは可逆的な脳萎縮もあるとの報告があった（図4-3-61、4-3-62）。このような事例から若い時期のアーリーマーカーとして脳の萎縮を用いるのは危険であるとの意見もある。
- 最後に分子イメージング臨床研究の発展として高度融合画像解析研究センター構想を提言する。基礎と臨床のボーダーレスフィールドとしての高度な画像解析センターはこれまで日本に無かった（図4-3-63、4-3-64、4-3-65）。

（質疑応答メモ）

- 右前頭の可逆性は鬱の場合にも関連の深い場所である。リバーター（**MCI**から健常に戻る群で、疫学調査から30%程度いること

- が分かっている）という概念があるが、この群には脳容量の戻る群がいるのではないか。
- 同居人がいること（外部からの働きかけ）がリバーターには重要かもしれない。ADNIでは健常者の追跡調査も重要と思われる。
- PIB陰性が20%にもなるというのは驚きだった。
- 世界的にもその程度見られるようである。放射線医学総合研究所でも同様のデータが出ている。

認知症：分子イメージングによる診断・治療指標

1. [^{18}F]FDG-PET(主は、シナプス活性、細胞死も?)
認知症におけるFDG uptakeの部位別低下
海馬傍回、後部帯状回からの低下(早期指標)
2. アセチルコリン神経系に対するPETイメージング
Choline esterase, Vesicular transporter,
Nicotinic & Muscarinic ACh receptors
3. アミロイド β イメージング
[^{11}C]PIB, [^{11}C]BF-227, [^{18}F]FPIB(GE-067),
[^{18}F]BAY94-9172, [^{18}F]AV-45
4. タウ蛋白イメージング
5. COX2イメージング
6. 神経細胞死イメージング

図4-3-54

アルツハイマー型認知症と脳内バイオマーカー

これまで：患者の症状や行動パターンをスコア化した評価法が中心
 ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale)
 ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change)

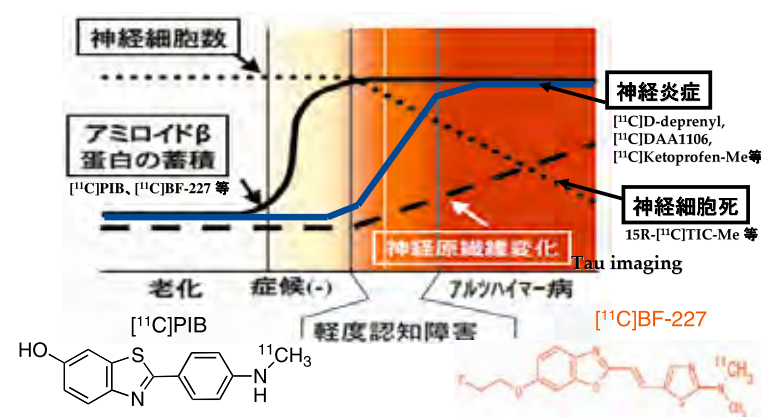


図4-3-55

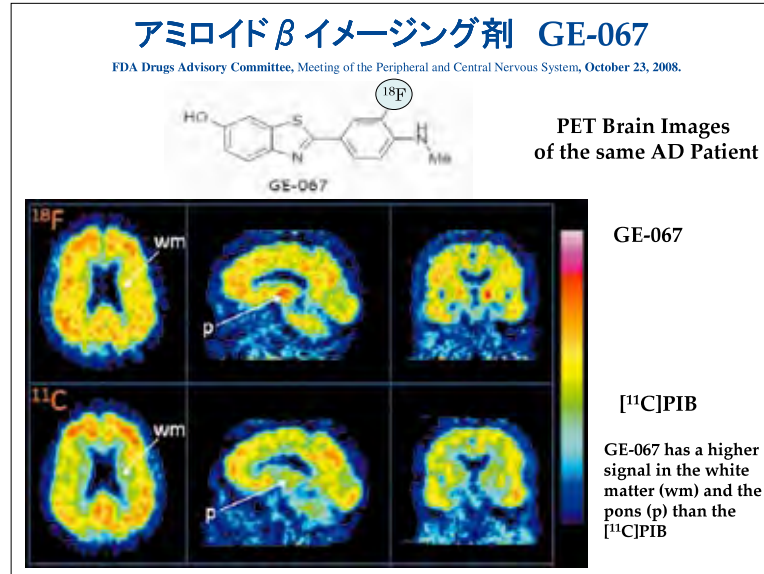


図4-3-56



図4-3-57

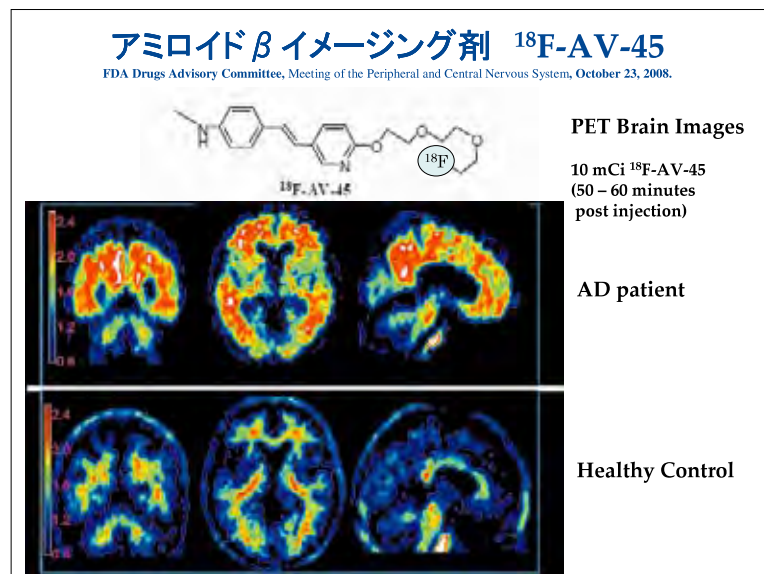


図4-3-58

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

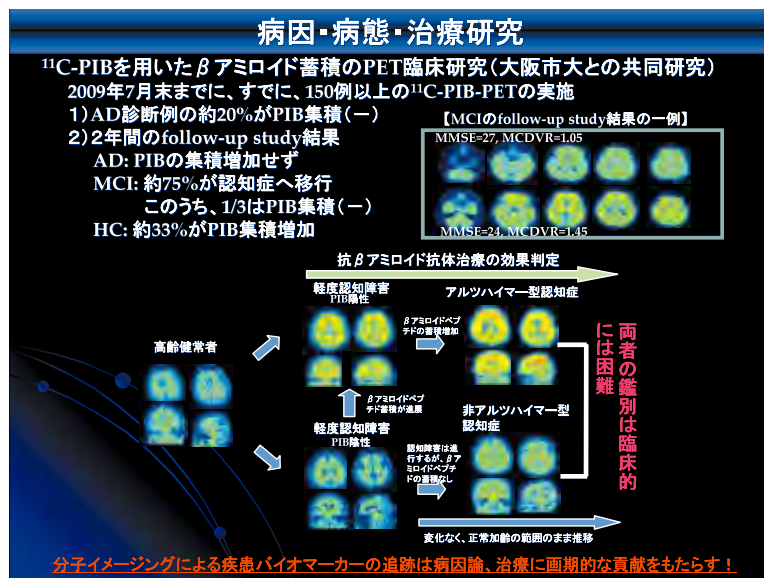


図4-3-59

PIB陰性AD(非AD?)のまとめ

- 皮質のPIB集積は優位に低い。
- 男性が多い
- 陽性ADに比べCSF β 1-42の低下や、p-tau, total-tauの上昇がない。
- APOE ϵ 4を持たない。
- 9例中3例はMRI画像にてAGDを疑う所見。
- 9例中5例はMRIで海馬や皮質の萎縮が軽度。

図4-3-60

MRI計測による慢性疲労症候群患者の脳萎縮

前頭前野が統計的に有意に萎縮 右前頭前野の一部がとくに個々人の疲労度と相関して萎縮

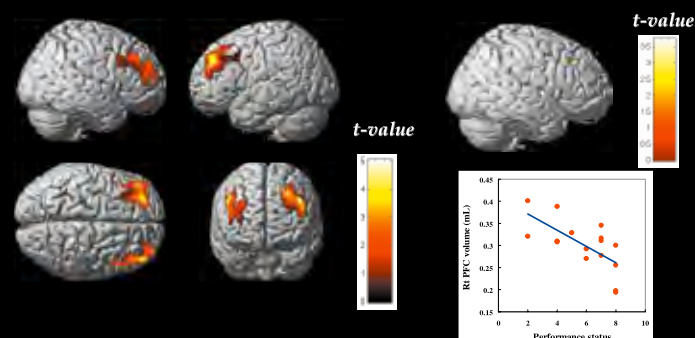


図4-3-61

“この萎縮は認知行動療法responderで戻る” *Brain*, 2008

Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome

Floris P. de Lange,¹ Anda Koers,¹ Joke S. Kalkman,² Gijs Bleijenberg,² Peter Hagoort,^{1,3} Jos W. M. van de Meer⁴ and Ivan Toni^{1,3}

¹F.C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboud University Nijmegen,
²Expert Center Chronic Fatigue, Radboud University Nijmegen Medical Center,
³Nijmegen Institute for Cognition and Information, Radboud University Nijmegen and
⁴Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, Netherlands



図4-3-62

分子イメージング臨床研究の発展

高度融合画像解析研究センター構想

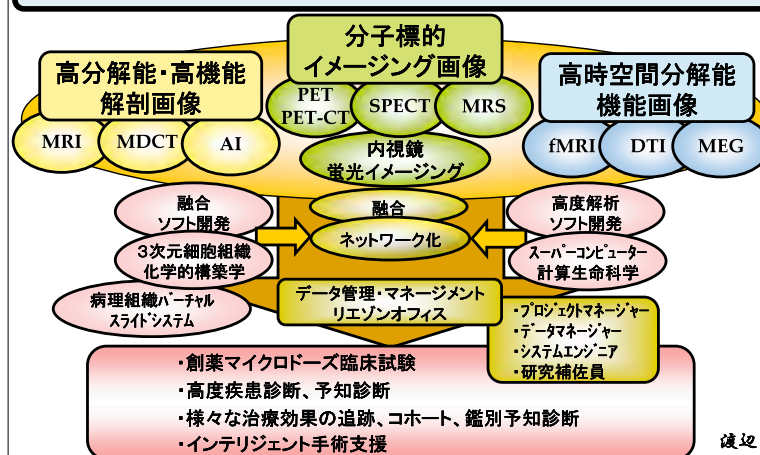


図4-3-63

研究開発体制の強化に向けて

欧米の規模と効率を目指すのではなく、臨床研究と一体化できる独自の体制を目指す

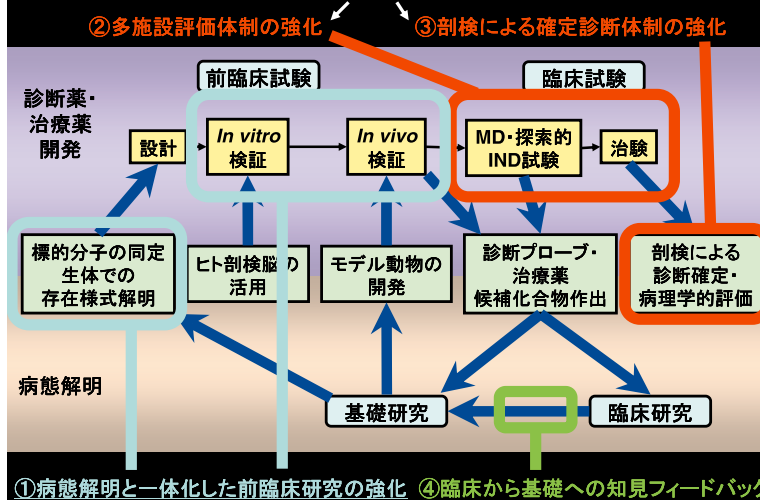


図4-3-64

まとめ

1. 早期診断・スクリーニングは、分子イメージング、特に、アミロイドイメージングを交えて行うことが可能。分子イメージングへの導入システムの整備が肝要。
2. 病態進行マーカーとして、タウイメージング、炎症度（免疫系）イメージングや細胞死イメージングが有望。そのような複数標的分子イメージングルーティンの整備への臨床研究が必要。臨床病態の整理。
3. 治療法（薬）開発指標としても、分子イメージングの活用は重要。標的到達性、副作用可能性、薬効メカニズム解析、薬剤適合性選択。
4. メディカルイメージング剤としての整備が必須。ICH standardとする。
5. 認知機能神経系の評価イメージングが必須。タスクの成立。
6. 臨床・基礎のBorder-less Research Fieldの創始。高度融合画像解析研究センターなど。
7. 看護・介護の工夫を脳科学の立場でも行う。

図4-3-65

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での渡辺恭良センター長ご講演資料より抜粋

■「認知症に対する医薬品の研究開発一問題点とその解決に向けてー」
(エーザイ株式会社 CEOオフィス チーフサイエンティフィックオフィサー 吉松賢太郎 常務執行役)

- 海外で承認されている主なアルツハイマー治療薬は全4品、内3品はAChE阻害剤でありメマンチン（フォレスト・第一三共）のみがNMDA受容体拮抗薬である（図4-3-66）。NMDA受容体拮抗作用は、強力な場合に人体への影響が懸念されるとの話もあり、また機序から考えても今後期待されるものが市場に出てくるとは思えない。しかし一方では、治療満足度と薬剤の貢献度から見ると多くの疾患とともにアルツハイマー型認知症はアンメットニーズが極めて高い疾患領域であることが伺える。
- 国内製薬企業のアルツハイマー型認知症治療薬開発の取り組みについては、公開情報からはグローバル展開している製薬4社のうち2社が重点領域と挙げて研究はしているものの、目に見える成果は今のところない様子である。パイプラインをチェックしてもほとんどがフェーズⅠもしくはUSでフェーズⅡの段階であり、具体化されていないという現状である。一方、海外企業はというと、アミロイド仮説に基づいた疾患修飾剤の開発が中心ではあるがセロトニン系をはじめPDE4など種々の可能性に期待した研究開発を展開している。特にPDE4は動物モデルで非常に良い効果

が見られるという報告がある。また、開発ステージを見るとアミロイド仮説に基づくものはすでにフェーズⅢに入っているものがあったり、タウを標的にした薬剤もフェーズⅡに入っていたりと研究開発が非常にアクティブである。

- 現在、アルツハイマー病の病態改善創出を目指した取り組みとしては、**A β** 産生抑制、**A β** 分解促進、**A β** 免疫療法、神経細胞死阻害という4つの作用を中心に考えられている（図4-3-67）。しかし**A β** 蓄積とリン酸化タウ蓄積以外の創薬ターゲット分子の絞り込みが課題となっており、基礎的な研究からの更なる原因究明が求められている。他方、これまでは症状改善剤のアプローチとして特にコリン仮説に基づく**AChE**阻害剤の創出が主要だったが、それ以外の神経伝達物質関連のアプローチは臨床的にインパクトが不足しているのが現状であり、開発が偏っている。
- アルツハイマー型認知症など当該分野の医薬品研究開発を進める上での問題点は、探索研究実施上では（1）創薬ターゲットの設定困難、（2）病態を再現できる動物モデルがほとんどなくヒトでの治療効果が予測困難、（3）臨床試験での治療判定項目が患者の高次機能や精神機能であり小動物の行動試験では反映困難といった点にある（図4-3-68）。また臨床開発においては（1）主観的な評価法、（2）診断の難しさ、（3）被験者の多様な周囲環境といった点にある（図4-3-69）。
- 以上の問題点の解決には、患者から得られる検体や情報を元にした病態解明、仮説検証、客観的診断法・治療効果判定法・治療薬の開発、そして多様なバイオマーカーやその他の診断技術の開発と実用化が必要である（図4-3-70、4-3-71、4-3-72）。ただし臨床症状とバイオマーカーの関係において脳の部位特異性を考慮すると両者は完全な相関ではない点は注意すべきである。
- 企業では薬剤開発以外にも社会的貢献として啓発活動や介護マニュアル作成、早期診断支援システムの開発と普及を行っている（図4-3-73）。

（質疑応答メモ）

- 認知症は臨床開発におけるエンドポイントの設定が難しい。プラセボ群の扱いが重要となると思われるがどうか。
- そのとおりで、客観的な評価指標がないため患者に対する説明の均一化がたとえ**CRO**を通じてでも難しい。プラセボ効果の判定も同様である。日本では治験時の説明会が企業主導で行なわれるが、海

外では一般にCROに説明会実施を依頼している。

- 現在の抗認知症薬は効果がまだ弱いのではないかと。統合失調症や鬱などは認知症と同様に診断が難しいとされているが、治験の成功率は認知症よりも高い。

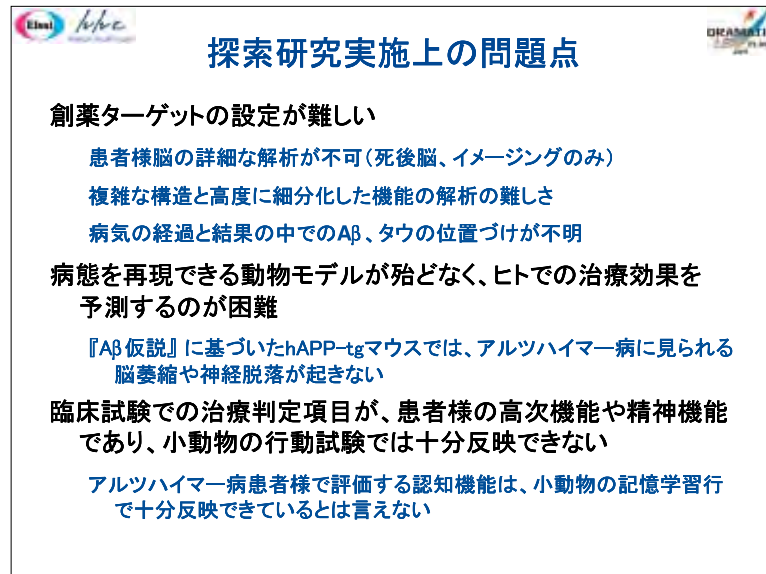
→確かに現在の薬剤はACh濃度を上げて機能を補充しているに過ぎず、細胞死を抑制・抑止しているわけではない。しかし病因自体が未解明のため、高い効果が望めるものとしてはAβ仮説に基づくものにしか手が出せないのが現状。経験的には単一の仮説だけでアプローチが成功するケースは少ない。ぜひ基礎研究を通じて色々なアプローチの可能性を探索・開発したいし、してほしい。

海外で承認されている 主なアルツハイマー病治療薬				
一般名	主な ブランド名	主な企業	上市(米国)／ 開発段階	作用機序
ドネペジル	アリセプト	エーザイ	1997年(米) 1999年(日本)	AChE阻害
リバスチグミン	エクセロン	ノバルティス 小野	1997年(米) フェーズIII(日本)	AChE阻害
ガランタミン	ラザダイン	J&J ヤンセン ファーマ	1999年(米) フェーズIII(日本)	AChE阻害
ナメンダ	メマンチン	フォレスト 第一三共	2004年(米) フェーズIII(日本)	NMDA受容体 拮抗

図4-3-66



図4-3-67



探索研究実施上の問題点

創薬ターゲットの設定が難しい

- 患者様脳の詳細な解析が不可（死後脳、イメージングのみ）
- 複雑な構造と高度に細分化した機能の解析の難しさ
- 病気の経過と結果の中でのA β 、タウの位置づけが不明

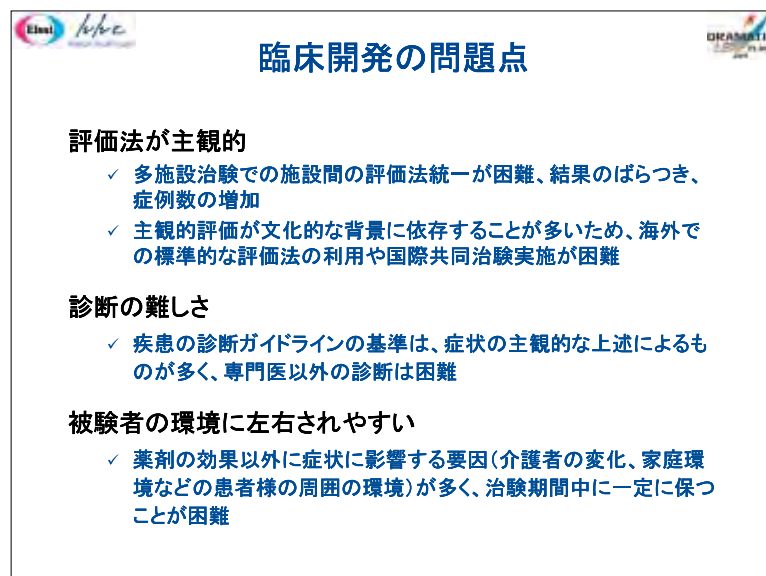
病態を再現できる動物モデルが殆どなく、ヒトでの治療効果を予測するのが困難

『A β 仮説』に基づいたhAPP-tgマウスでは、アルツハイマー病に見られる脳萎縮や神経脱落が起きない

臨床試験での治療判定項目が、患者様の高次機能や精神機能であり、小動物の行動試験では十分反映できない

アルツハイマー病患者様で評価する認知機能は、小動物の記憶学習で十分反映できているとは言えない

図4-3-68



臨床開発の問題点

評価法が主観的

- ✓ 多施設治験での施設間の評価法統一が困難、結果のばらつき、症例数の増加
- ✓ 主観的評価が文化的な背景に依存することが多いため、海外での標準的な評価法の利用や国際共同治験実施が困難

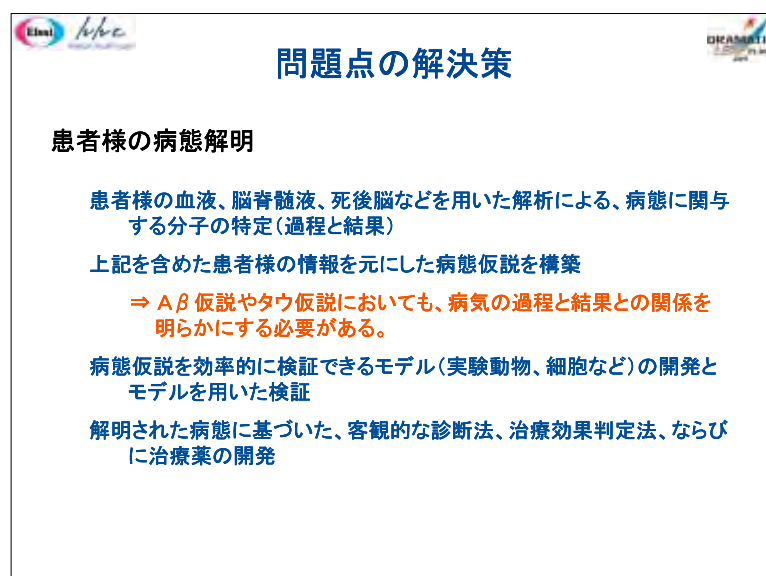
診断の難しさ

- ✓ 疾患の診断ガイドラインの基準は、症状の主観的な上述によるものが多く、専門医以外の診断は困難

被験者の環境に左右されやすい

- ✓ 薬剤の効果以外に症状に影響する要因（介護者の変化、家庭環境などの患者様の周囲の環境）が多く、治験期間中に一定に保つことが困難

図4-3-69



問題点の解決策

患者様の病態解明

- 患者様の血液、脳脊髄液、死後脳などを用いた解析による、病態に関与する分子の特定（過程と結果）
- 上記を含めた患者様の情報を元にした病態仮説を構築
 - ⇒ A β 仮説やタウ仮説においても、病気の過程と結果との関係を明らかにする必要がある。
- 病態仮説を効率的に検証できるモデル（実験動物、細胞など）の開発とモデルを用いた検証
- 解明された病態に基づいた、客観的な診断法、治療効果判定法、ならびに治療薬の開発

図4-3-70

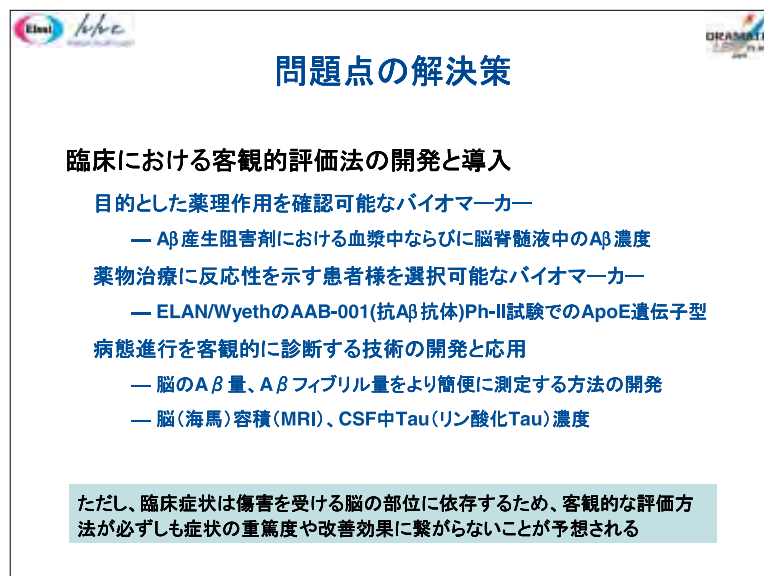


図4-3-71

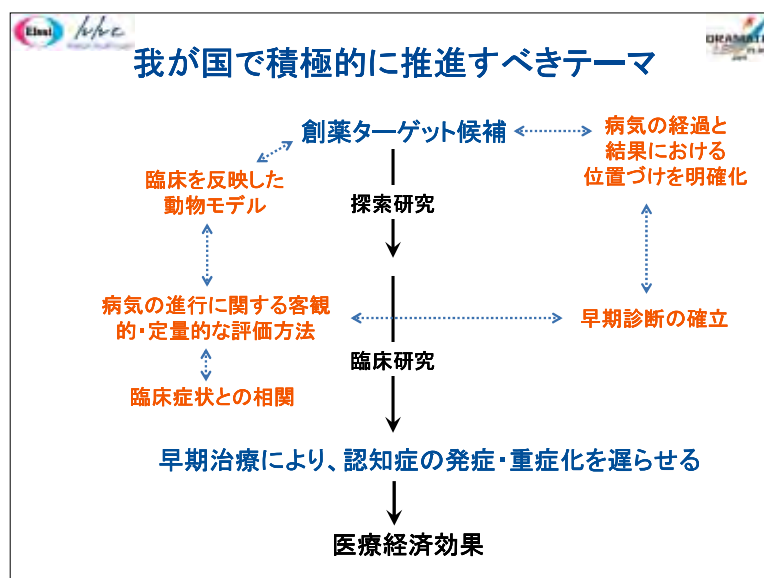


図4-3-72

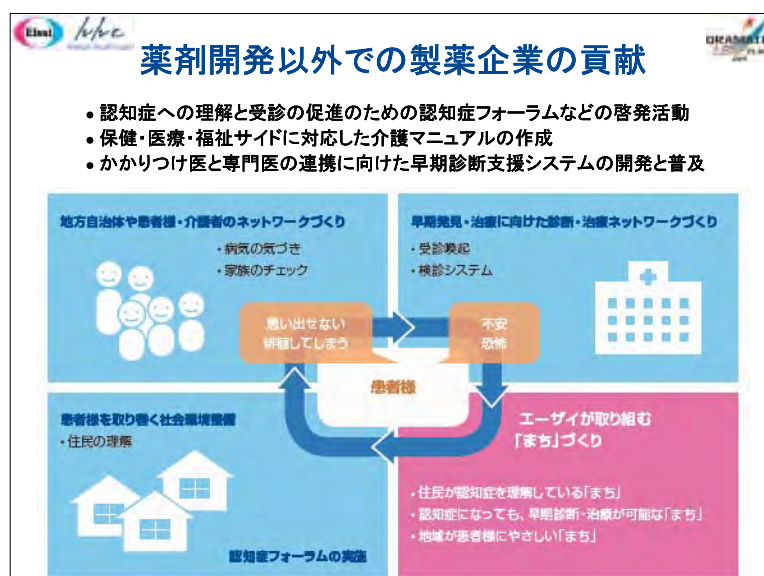


図4-3-73

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での吉松賢太郎常務執行役ご講演資料より抜粋

■「アルツハイマー病治療薬 世界の臨床開発状況とわが国の問題点」
(ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ統括部 藤本陽子 神経疾患領域部長)

- アルツハイマー型認知症の患者数は2020年には現在の1.5倍(2,700万人)になるとの予測があり、薬剤への医療ニーズは世界共通の課題である(図4-3-74)。現在上市されているAChE阻害薬は有効性・安全性が確立しており第一選択薬だが長期的な効果は期待できない。またNMDA阻害薬は多くの場合AChE阻害薬と併用されている。いずれも疾患の進行を抑制する効果は期待できないため、薬剤への満足度は低い。開発のターゲットはより上流へと進んでいる(図4-3-75)。
- アルツハイマー型認知症治療薬の市場は67億ドル規模。10年後には3倍に増大すると予想されている(図4-3-76)。対象にMCIを含めると市場はさらに巨大化する。以上より、高い医療ニーズ、巨大な市場、サイエンスの進歩を背景に製薬企業の開発競争は激化しているが、未解明の部分も多いため現在はハイリスク・ハイリターン市場という位置づけである。世界中でもフェーズ3にある候補物質はいずれも疾患の進行を抑制するDisease Modifying薬であり根本治療薬は見かけない。
- ある会社では研究開発費の戦略的集中投資を行っている。買収やライセンスイン、共同開発などによって米国ベンチャー企業との提携を進めているが、これらのストーリーに日本は出てこない。
- 開発の過程では無数の候補物質がドロップアウトしていくが、それらの治験を行なえるだけのインフラ整備も必要である。米国の場合、National Institute of AgingとUniversity of California San Diegoが設立したAlzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)という組織があり、臨床試験に必要な業務のすべてを行うことができる。そのほかにもADCSの認定を受けた組織や様々なサポート組織があるため、治験サイトが充実しており、また治療・データ解析・治験説明等を実施する環境が整っている(図4-3-77、4-3-78)。
- グローバル企業にとって患者獲得は世界規模になっている。グローバル治験においては韓国、中南米、ロシアが注目され、開

拓地である中国が続く。日本は関所のような位置づけである（図4-3-79）。

- 日本には大きな問題が多数ある。例えば国内で承認されているのはAChE阻害薬であるアリセプトのみで、NMDA阻害薬であるメマンチンを処方できない国は日本以外では極めて限られている。承認されない理由としては国内臨床試験の難しさが大きい（図4-3-80、4-3-81）。多施設での治験（医療機関の分散）、医療機関やグローバル企業における体制不備、規制当局による日本人データの要求（海外では自国のデータを要求しない場合も多い／日本人データで申請に失敗した例もある）等がある。
- もちろんアルツハイマー型認知症治験も難しさがある（図4-3-82）。まず2種類の評価法で有意差を求められる（通常は1つ）。評価は客観的でない神経心理学的検査で時間もかかる。また介護者の意見が評価に含まれており治験参加基準すらある。患者選択にかかる労力も無視できない。日常診療も難しく、適切な患者選択や有効性評価も困難である。診療報酬による評価も不十分である。治験には患者団体の協力が不可欠だが国内の関連患者団体は海外のように運営体制が整っていないのが実情である。
- 以上の理由から、日本が国際共同治験の中で開発を進めるのは現時点では非常に難しい。日本が参画した場合、400症例の日本人データが必要となる可能性もある。国際共同治験に参画しない場合でも、規制当局の要求を満たすには日本人患者数が絶対的に不足している。よって規制を弱めない限り日本での開発は遅れ、ドラッグラグはますます拡大するだろう（図4-3-83、4-3-84）。
- 韓国は、患者の集約、人材の充実、高いインセンティブ（治験研究費が治験責任医師に充てられる）等によってアジアの中で最も多いアルツハイマー型認知症の国際共同治験参加を実現している（図4-3-85、4-3-86）。
- 以上の問題を解決するためには、国や医療機関での人材育成や体制作りが必要である（図4-3-87）。同時に日本として認知症治療のターゲットやゴールをどこに置くのかを議論し明確にすべきである（図4-3-88）。患者、家族、医療現場、社会（労働力）のうち、もし社会をターゲットにするならば、早期診断・治療が重要ということになるのではないか。

（質疑応答メモ）

- **ADCS**は元々は医師主導治験を支援するために設置されたと聞い

ているが、企業の治験もサポートするのか。

→ADCSは医師主導治験をサポートするために設置されたが、ベンチャーなどの研究も支援している。実際はベンチャーで開発された良いシーズは大企業に買収されることが多いので、結果として企業の治験もサポートする形となっている。

➤ 診断のcertificationもADCSが行っているのか。

→CIVICの認定をADCSが行っており、定期的（3年ごと）に認定を更新している。

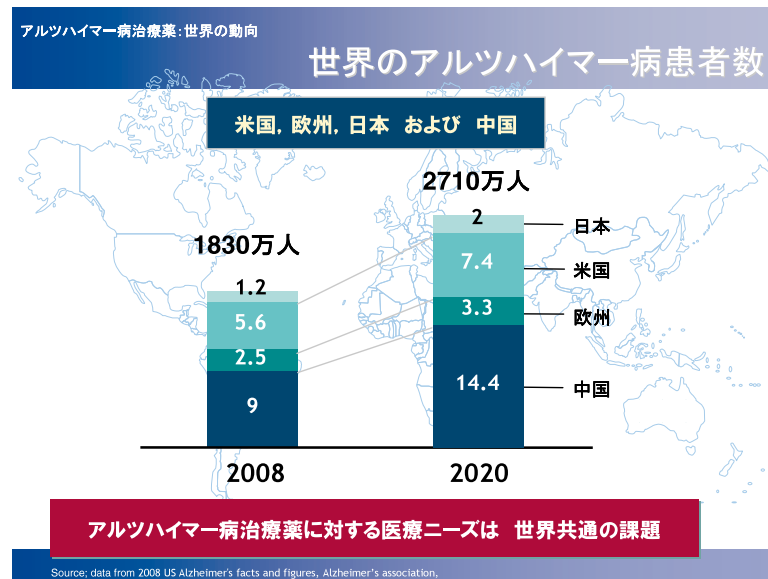


図4-3-74

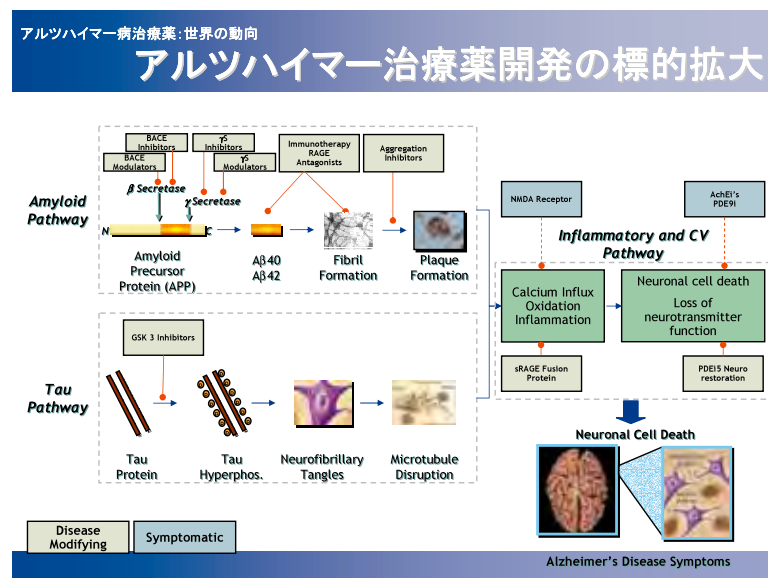


図4-3-75

1. はじめに

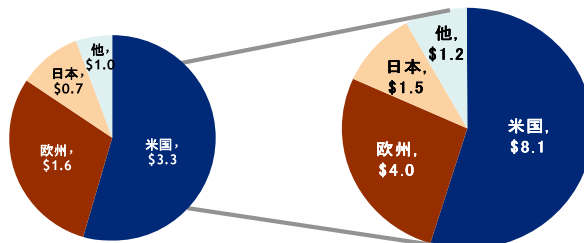
2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

アルツハイマー病治療薬: 世界の動向

アルツハイマー病治療薬の市場

2008年
67億ドル (19% growth vs 2007)2018年
160億ドル

米国が全体の半分以上を占めるものの、日本はNo.2
アルツハイマー病治療薬の市場: 10年間で3倍に

Source: Datamonitor: Pipeline and Commercial Insight: Alzheimer's Disease; 2008, IMS Data

図4-3-76

アルツハイマー病治療薬: 世界の動向

アルツハイマー病治療の実施体制(米国)

Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)



現在進行中の試験

NIA と the University of California San Diego が設立
AD の臨床試験を“丸抱え”で実施 (NIH grant や企業の出資による)

図4-3-77

アルツハイマー病治療薬: 世界の動向

米国アルツハイマー病関連Initiative



図4-3-78



図4-3-79

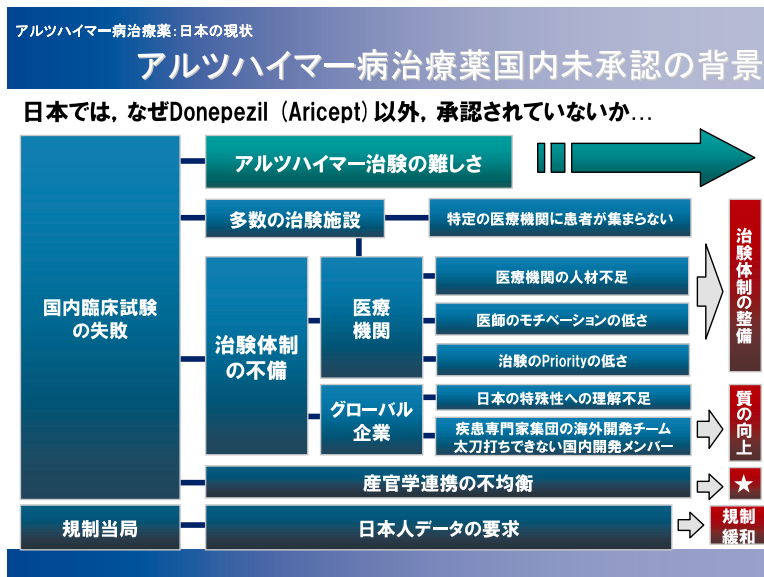


図4-3-80

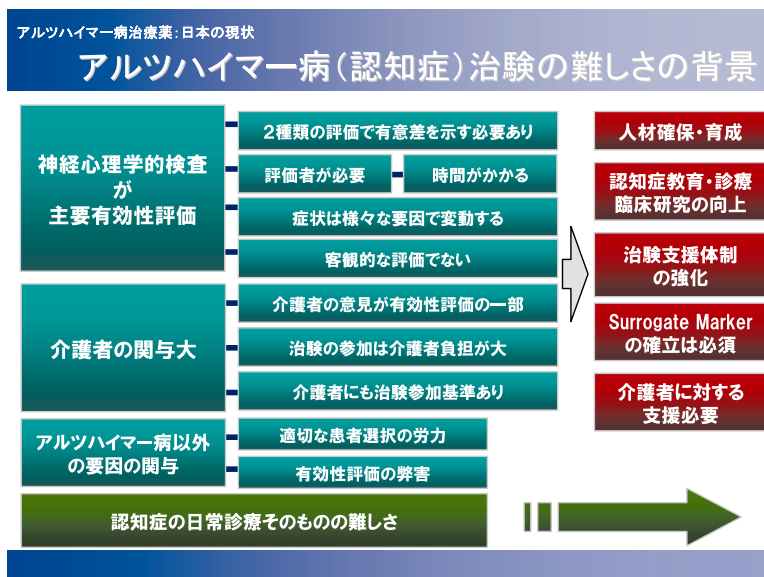


図4-3-81

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症）とは（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

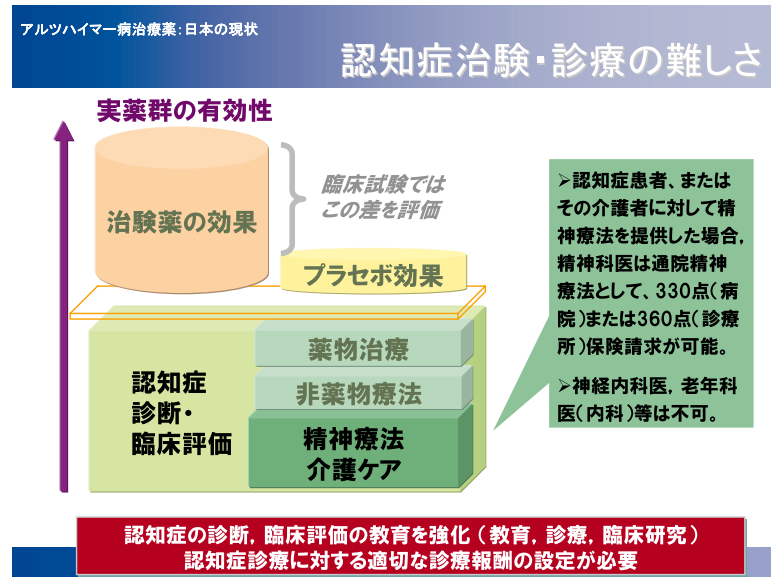


図4-3-82



図4-3-83

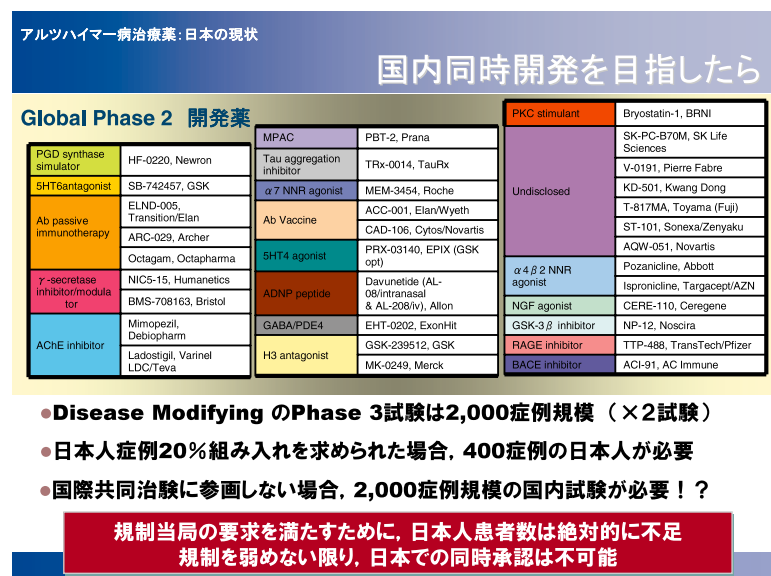


図4-3-84

アルツハイマー病治療薬：世界の動向

韓国：政府支援によるClinical Trial Centers



✓ 韓国政府から、
5年間で400 万ドル

✓ 各病院で、同額
(5年間400万ドル)
の投資

✓ 企業、地方行政か
らも資金援助

◆アジアの中でアルツハイマー病国際共同治験の参加は最多(絶対的な信頼獲得)

韓国の治験費用は、米国とほぼ同様
⇒コスト面が評価されているのではない

図4-3-85

アルツハイマー病治療薬：日本の現状

韓国で成功した背景

日本でも、文部科学省と厚生労働省により治験活性化5ヵ年計画が策定され、中核病院、拠点医療機関が指定されたが...

日本との違い

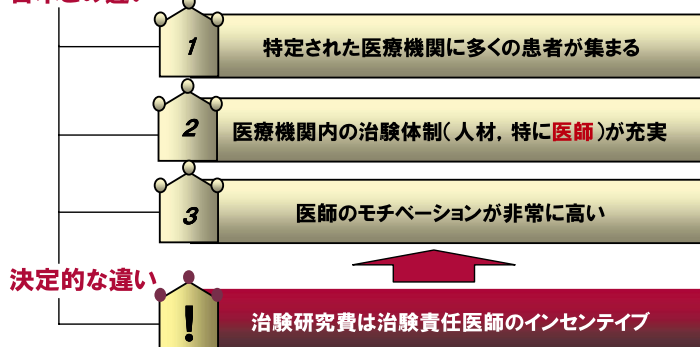


図4-3-86

提 言

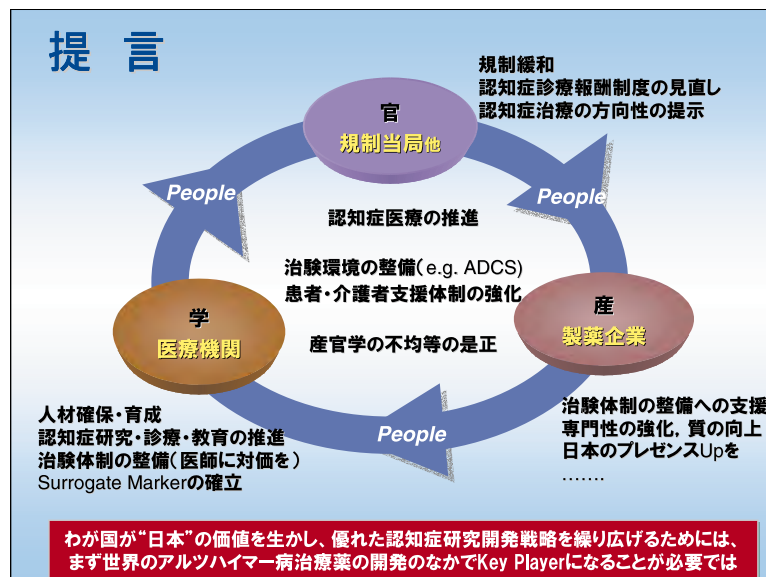


図4-3-87

1. はじめに

2. 認知症(特にアルツハイマー型認知症とは(概要))

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

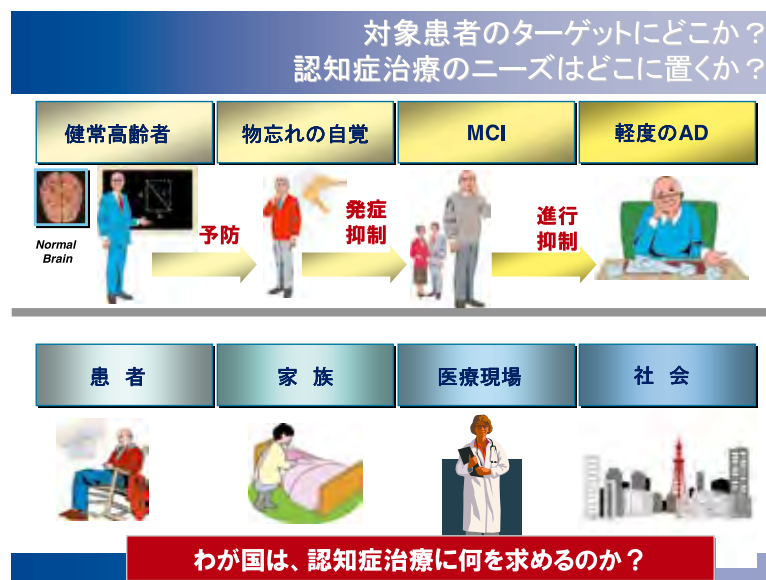


図4-3-88

以上 JST-CRDS主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催)での藤本陽子神経疾患領域部長ご講演資料より抜粋

■「医療提供とケア」(神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野 前田 潔 教授 兼 JST-CRDS特任フェロー)

- 認知症診療の対象は進行に応じて鑑別診断、BPSD、合併症、終末期医療と変化していく（図4-3-89）。
- 介護、医療ともに認知症患者数は増加している（図4-3-90）。患者のうち医療提供は受けていないが介護保険の対象にはなっているという人も相当数いる（図4-3-91）。そして、今日の精神医療は認知症患者への対応を余儀なくされた状況となっている（図4-3-92）。
- 認知症専門医の養成は十分に進んでいない。専門医制度が始まった（2000年～）直後は学会員が急増したが、その後の専門医試験受験者数は伸び悩んでいる。そもそも精神科領域では老年期分野に興味を持つ医師の割合が低い（図4-3-93）。アンケート結果から患者の回復の見込みの有無、給与・処遇の良さ、訴訟の少なさ、等に原因があると考えられた。
- すべての精神科医が必ずしも認知症診療が「得意」というわけではない（図4-3-94）。また多くの精神科医が激しい周辺症状（BPSD）を示す認知症患者や重篤な身体症状（合併症）を呈する認知症患者の診察に「困っている」。日本老年精神医学会員では非学会員に比べてその割合が少ない（図4-3-95、4-3-96）。認知症診療が「得

意」な医師では「不得意」な医師に比べてその割合が少ない（図4-3-97、4-3-98）。

- 整備が進んでいる認知症疾患医療センターと認知症対応強化型地域包括支援センター作りは今後の地域における認知症医療とケアの中心となっていくと思われる（図4-3-99）。これらの取組みでは画像診断ができることが要求されている。画像診断は将来的には**clinical criteria**となるとと思われる（図4-3-100）。
- 神経内科医と精神科医が診る認知症の疾患内訳はほぼ同様であるが、重症度の高い患者をより多く診ているのは精神科医であった。その他、初診にかける時間や画像診断の利用の仕方（CTかMRIか、など）などに両者の違いが見られた。
- 介護保険を利用している患者の中の1.5%（全高齢者群の約0.2%）が激しい**BPSD**を有している可能性がある。現在は**BPSD**を伴う認知症患者に対する抗精神病薬の使用には適応がないため、作業的な負担が多くなっている。そのため製薬企業に対して適応申請の期待が高まっている。
- 認知症患者の増加は介護負担増となって国の財政負担を増加させる。認知症は必ずしも完治を必要とせず、疾患の進行を完全に止める必要もない。発症を5年でも遅らせることができれば、それによって必要な医療費を減らすことも可能となる（図4-3-101）。そのため発症予防、早期診断のほか医療と介護の連携、社会啓発等が必要である（図4-3-102）。

（質疑応答メモ）

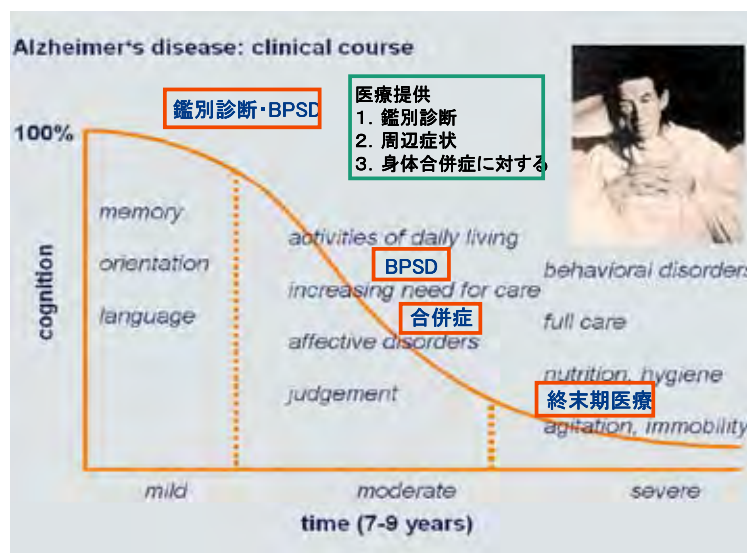
- 現場では**BPSD**を有する認知症患者に対して抗精神病薬を使用せざるを得ない。そこで研究成果に基づき勧告などを書いてもらうか適応を制限した形で承認を取るなどの対応が必要となるということではよいか。

→そう考えている。たとえば統合失調症患者に対する抗精神病薬による薬物治療も死亡リスクを2倍（**BPSD**では1.7倍）にすることが分かっているが、それにも関わらず保険でカバーされている。

- 患者数の増加からも人材育成は重要。精神科医と神経内科医の間で専門性の差異をなくす努力は必要と思われる。しかし医師だけでは十分に担えない。医師以外で認知機能をきちんと検査できる人を育成する取り組みはあるか。

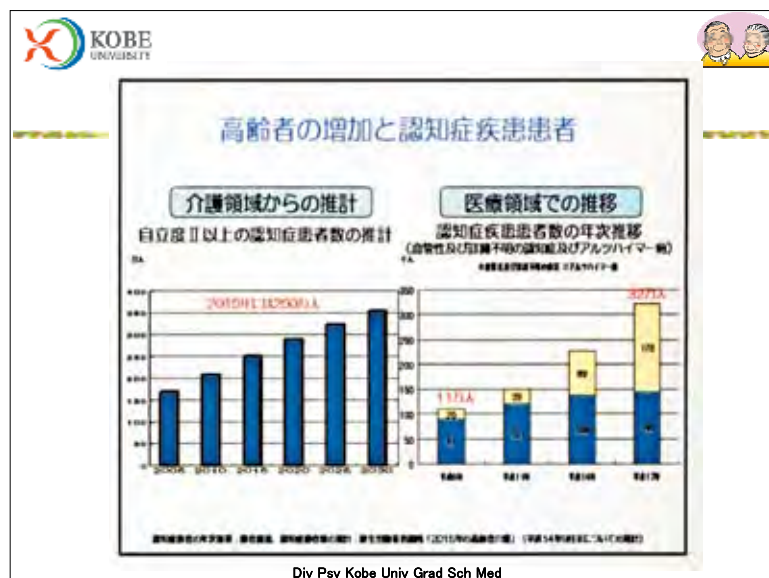
→専門看護師制度はある。臨床心理士の方はうまく進んでいないようである。

- SPECTの設置台数が少ないとのことであったが臨床に影響を及ぼすほどか。
- 病院にもよるが検査をするのに時間がかかっている。このためSPECTをせずに診断してしまうこともある。



Div Psy Kobe Univ Grad Sch Med

図4-3-89



Div Psy Kobe Univ Grad Sch Med

図4-3-90

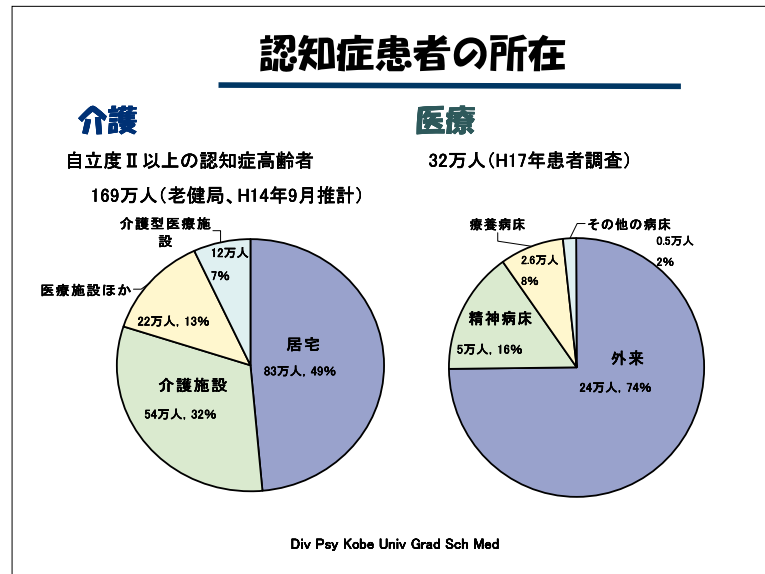


図4-3-91

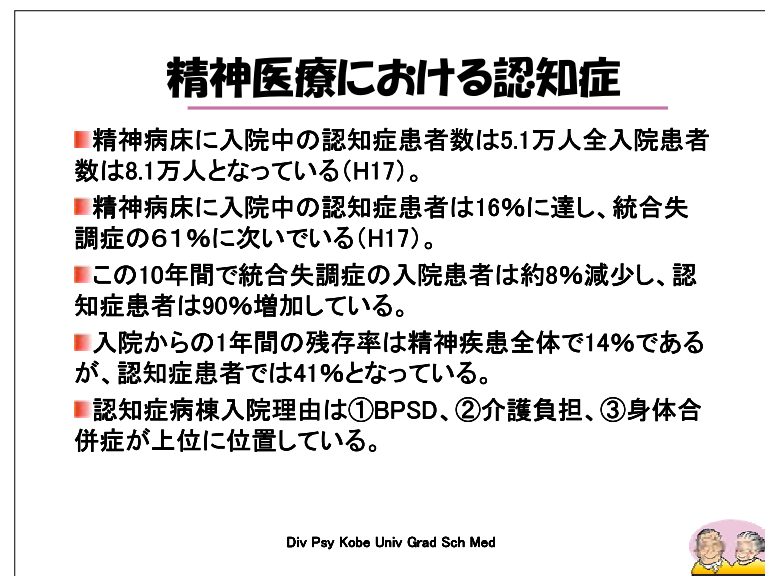


図4-3-92

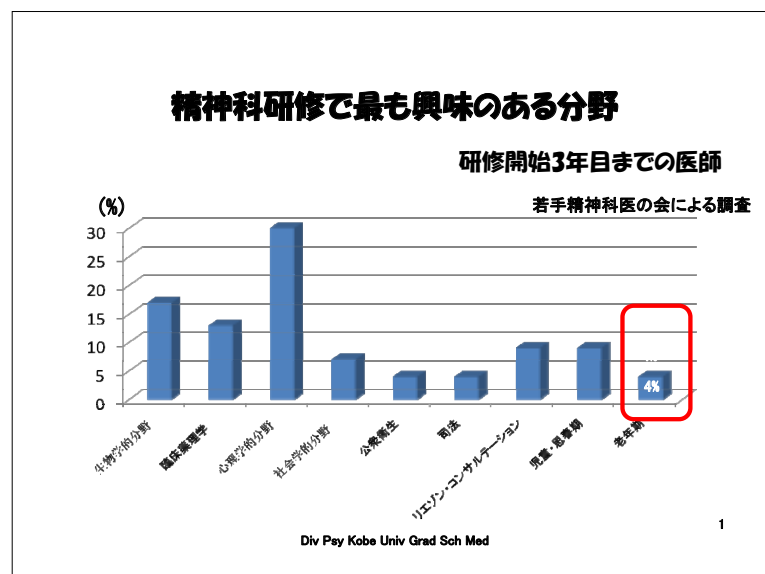
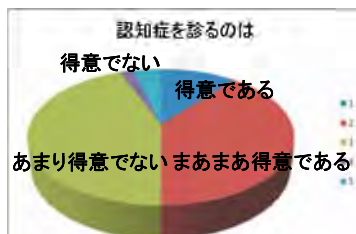


図4-3-93

あなたは認知症診療は得意ですか？

(March 2009)



Div Psy Kobe Univ Grad Sch Med

図4-3-94

Q17 老年精神医学会員、非学会員の違い

激しい周辺症状を示す認知症患者の診察について

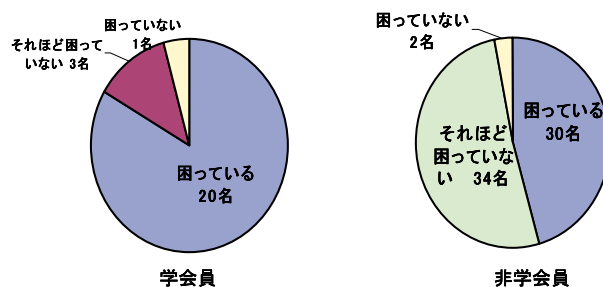


図4-3-95

Q18 老年精神医学会員、非学会員の違い

重篤な身体症状を呈する認知症患者の診察について

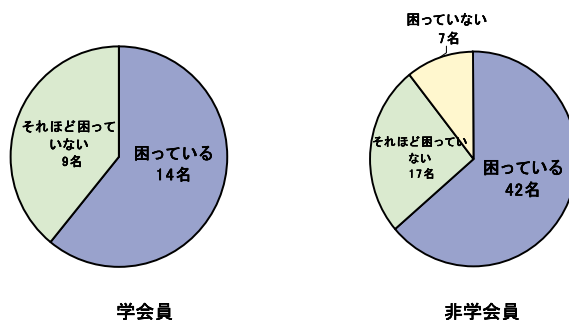


図4-3-96

Q17 心理行動障害の激しい患者の診療について

得意 VS 不得意

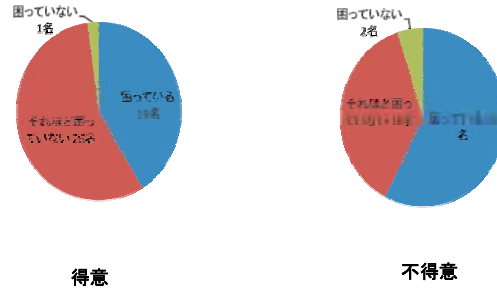


図4-3-97

Q18 身体合併症を有する患者の処置について

得意 VS 不得意

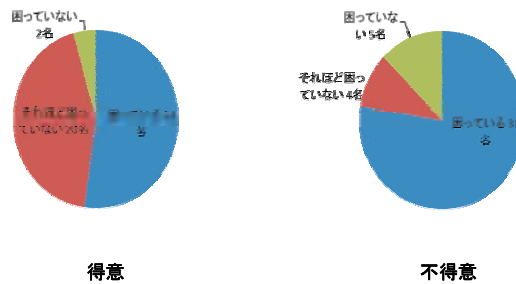


図4-3-98

認知症疾患医療センターと
認知症対応強化型地域包括支援センター

認知症疾患医療センター運営事業（新規） 平成20年度予算額1.9億円

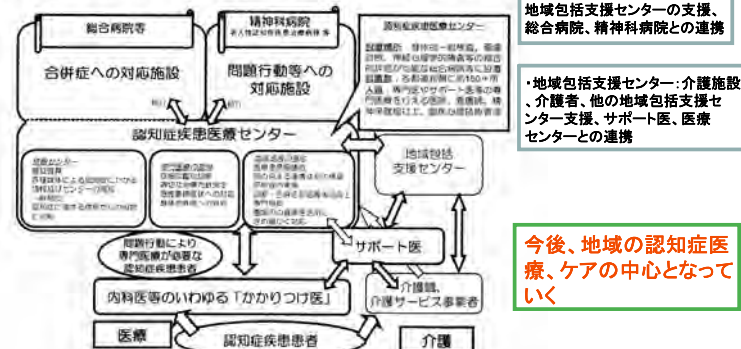


図4-3-99

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症）とは（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

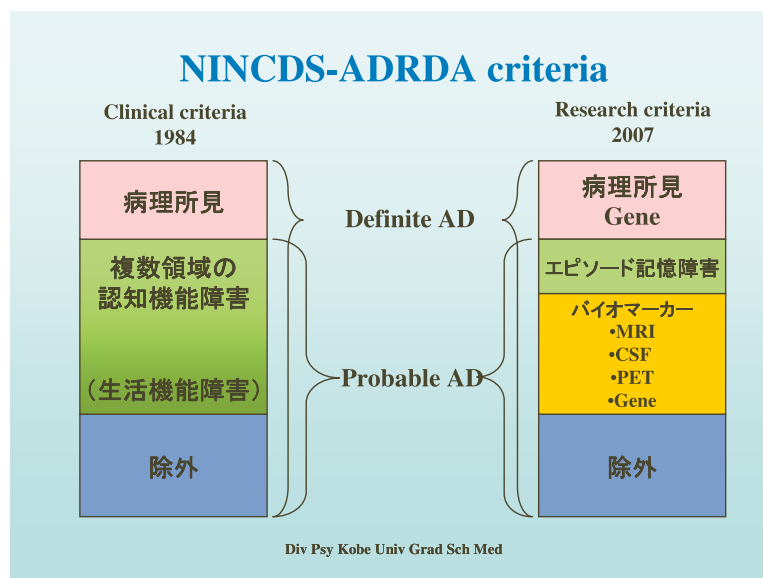


図4-3-100

認知症医療と医療費

- 人口の高齢化の中で、急速に認知症患者が増加している。
- 認知症患者の増加は、介護負担増となって介護保険財政を圧迫し、国の財政負担を増加させる。
- 認知症患者は85～90%が高齢者であり、年齢が上がるにつれて有病率は上昇する。
- 認知症(AD)は最も代表的な加齢に伴う疾患で、後期高齢者における有病率は20～30%になると予測されている。
- 認知症(AD)は必ずしも完治を必要としない。疾患の進行を完全に止める必要もない。
- たとえば発症を5年遅らせることに成功すれば、必要な医療費は50%減らせられると考えられている。

2010/2/24 Div Psy Kobe Univ Grad Sch Med 107

図4-3-101

まとめ

認知症とりわけアルツハイマー型認知症診療においては以下の点が重要となってくる。

- 発症予防：疫学研究による予防因子、促進因子の同定など
- 早期診断：アミロイドイメージングの開発、体液バイオマーカーの同定など
- 根本療法を含めた安全な抗認知症薬の早期の開発
- 心理行動障害を緩和する薬物、非薬物療法の工夫
- 認知症患者の身体的健康の保持
- 適切なケアの開発、医療と介護（医師、家族、介護者間）のシームレスな継続、連携
- 非専門医（かかりつけ医）の認知症医療への参加
- 家族、一般市民への心理教育、啓発

Div Psy Kobe Univ Grad Sch Med



図4-3-102

以上 **JST-CRDS**主催「医療の俯瞰ワークショップ」(2009年10月2日開催) での前田潔教授ご講演資料より抜粋

1. はじめに

2. 認知症（特にアルツハイマー型認知症とは）（概要）

3. 問題点の指摘およびその解決のための提案

4. 補足資料

謝辞

本報告書作成にあたっては下記2名の先生方に平成21年度のJST-CRDS臨床医学ユニット特任フェローとして調査活動ならびにワークショップの設計に対する助言、認知症の医療やケアの現状、国内外における最新の研究開発動向等に関する情報提供、および報告書原稿の校閲などにおきまして多大なるご協力を頂きました。ここに深くお礼申し上げます。

- 岩坪 威 教授

（東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学分野）

- 前田 潔 教授

（神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野）

医療の俯瞰ワークショップにご参加頂き、多数の貴重なご意見と専門的な情報提供を頂きました皆様に心より感謝申し上げます。また新潟大学脳研究所付属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門教授桑野良三先生、柿田明美先生には図の引用（図2-3-1）をご快諾いただきました。感謝申し上げます。

■戦略プロポーザル作成メンバー■

井村裕夫	首席フェロー	(臨床医学ユニット)
川上浩司	フェロー	(臨床医学ユニット)
山本雄士	フェロー	(臨床医学ユニット)
中村亮二	フェロー	(臨床医学ユニット)
辻 真博	フェロー	(臨床医学ユニット)
稲田麻未	フェロー	(臨床医学ユニット、平成21年4月～12月)

※お問い合わせなどは下記ユニットまでお願いします。

医療の俯瞰報告書
～認知症（とくにアルツハイマー型認知症）について～
CRDS-FY2009-WR-09
独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
平成22年3月
臨床医学ユニット

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地
電話 03-5214-7486
ファックス 03-5214-7385
<http://crds.jst.go.jp>
©2010 JST/CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

