

第四十六回大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センターセミナー

2024年4月17日(水)10時40分から12時40分、4階小講義室において第46回CRRCセミナーがハイブリッド形式で開催された。河崎病院、水間病院、水間が丘、本学などから、大学院生も含め講義室に21名の参加があり、講演を挿みエーザイ株式会社から情報提供が行われた。

大学からの研究報告



大学院リハビリテーション研究科・理学療法学専攻の坪田裕司教授より、「個人差とばらつきに寄り添う指標、それを支える理屈 ―加齢変化とFRindex―」と題してお話しいただいた。

ヒトの加齢変化を考える上で、バラツキが大きな問題になることが多い。ヒトは生後成長して20-25歳で成人となるが、その間にも各人の遺伝的差異、生育環境による栄養や運動刺激の程度などの違いがあり、大きな個体感のバラツキを示す。成人後ほとんどの身体機能は低下を示していき、我々は、成人後にさらに個体ごとのバラツキを示しながら加齢に伴って起こる現象を、まとめて加齢変化あるいは老化現象と捉えている。

このように実際の加齢変化の程度は、各人バラバラであるが、例えば体力測定で用いられている握力のように、集団を年齢ごとに平均した値で比較されている。多くの指標は、性と年齢を揃えた比較となっている。対象者の加齢変化の程度を示すには、同様な年齢平均と比べての差異結果を示すことになる。

しかし、そこには上記のような成長の違い、特に体格や筋肉量の違い、成人後の身体活動等の個人差は考慮されていない。ヒトは自分の衰えを知りたいのであるから、自分の変化を知りたいのである。若い時に握力が強かった人と、弱かった人が、70歳になって同じ数値になった時、同じ指標で良いのかという問題が起こる。しかしながら、ほとんどの指標は

現在の測定値で判断するしか情報がないので、現在の情報で補正しても十分な評価とは言えない可能性がある。

自分の衰えを評価するには、おそらくその人の最大値である、成人時のデータとの比較が最良となるが、通常自分の若い時の測定値は存在しない。そこで、多数の指標の中で成人時の値を推測できるものを検討した。

リハビリテーションの現場でも良く用いられているファンクショナルリーチ(FRT)は、測定値のばらつきの多さからDuncanが提唱した6インチ以下の要注意指標と年齢平均との乖離で利用されている。これについて、本学学生18~23歳の幅広い身長測定(n=36)によると、FRTは性差なく身長と有意な相関(p<0.0001)を示した。従って、成人時の身長データから当時のFRTの値が推測できることが示された。成人時の推定値からの変化率をFRindexとして、高齢者(n=24)のFRTとの比較、転倒経験(あり2名)からのカットオフ値の評価を試みたところ、現状では両者に大きな差はなく、十分な資料数での評価が必要なことが示唆された。

論文紹介

認知予備力研究センター長 武田雅俊先生より、「レケンビ点滴に続くケサンラ点滴」と題して論文紹介をしていただいた。ドナネマブは、脳内のアミロイド斑を効率よく取り除ける可能性があり注目されている。2021年に米製薬大手イーライリリー社は、ドナネマブの安全性と有効性を評価した臨床第2相試験「トレイルブレイザーアルツ(TRAILBLAZER-ALZ)試験」の結果に基づいて、米国のFDAへ迅速承認の申請を行ったが、FDAは、2023年1月にドナネマブの迅速承認を見送った。その理由は、ドナネマブの安全性の確認に必要な、「最低12ヶ月間ドナネマブの投与を受けた100人分のデータ」が不足していたためであった。一方で、ドナネマブの有効性に関する懸念は表明されなかった。

イーライリリー社は、臨床第3相試験を継続して行い必要なデータを集め、2023年7月に米国FDAへ通常承認の申請、さらに日本においても同年9月に厚生労働省へ承認申請を行なった。2024年3月9日、イーライリリーは、開発中のアルツハイマー病治療薬ドナネマブに対する米食品医薬品局(FDA)の承認可否の判断が4月以降になるとの見通しを発表した。3月中に判断が出るとみられていたが、FDAが専門家で構成する諮問委員会を開き、効果と安全性を検討する意向が伝えられた。開催日は未公表。

①John R. Sims, MD, Jennifer A. Zimmer, MD, Cynthia D. Evans, PhD et al. : Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Published online July 17, 2023 Doi: 10.1001/jama.2023.13239*

ドナネマブの安全性と有効性は、臨床第3相試験「トレイルブレイザーアルツ2 (TRAILBLAZER-ALZ2) 試験」で得られた、1,736人分のデータに基づいている。この試験では、4週間に1回のスケジュールで18ヶ月間にわたるドナネマブの投与により、認知機能や日常生活能力の低下が抑制されるかを、iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) や CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) などの方法で評価した。その結果、ドナネマブの投与により、プラセボに比べて、脳のアミロイドβは平均で84%減少し、さらに日常生活機能や認知機能を含む全般臨床症状の悪化は、iADRSの方法で22%、CDR-SBの方法では29%の遅延効果が認められた。アミロイド沈着が消失した時点で投与を中止するとしていたプロトコルに従って、中止された症例が予想よりも多かった。またこの臨床試験では、1,736人の被験者を、タウの蓄積量が少ない(病気が進んでいない)グループと、タウの蓄積量が多い(病気が進んでいる)グループに分けて、ドナネマブの投与による認知機能や日常生活機能への効果を調べた。その結果、タウの蓄積量が少ないグループでは、iADRSの方法で35%、CDR-SBの方法では36%の遅延となり、臨床症状の悪化をより効果的に抑えられる可能性が示された。これらは、症状の進行をおよそ7.5カ月遅らせる効果に相当する。

②Aducanumab, Lecanemab, Donanemab の特徴 (武田による仁明会雑誌総説から)

アデュカヌマブは認知機能が正常な高齢者から採集された末梢血リンパ球ライブラリーから拾い上げられ Neurimmune 社により生産されたリコンビナントヒト IgG1 抗体である。2007年に Biogen 社に売却され、検討が続けられてきた。可溶性および不溶性 Aβ に結合するが、Aβ 重合体には1万倍以上の選択性を持っている。Aβ 3-7番領域をエピトープとしており、オリゴマーとフィブリルに選択的に結合する。

レカネマブ (BAN2401) はマウスモノクロナル抗体 mAb158 をヒト化した IgG1 抗体であり、可溶性 Aβ プロトフィブリルに選択的に結合する。2001年、スウェーデンの家族性 AD 患者に見いだされた APP 変異 (Arctic 変異: APP E693G) では、22番目のグルタミン酸残基がグリシン残基となる Aβ (Aβ 1-42 Arc) が切り出されることになり、高い凝集性を有しプロトフィブリルを形成しやすいことが知られている。レカネマブは、可溶性 Aβ PF に対する遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクロナル抗体であり、可溶性 Aβ PF に選択的に結合し、ミクログリアによる食作用を介してこれを除去することによりアルツハイマー病の疾患進行による臨床状態の悪化を抑制する薬剤として開発された。

ドナネマブ (donanemab (LY3002813 または N3pG)) はヒト化 IgG1 抗 Aβ モノクロナル抗体であり、N末端がピログルタメイト化した Aβ (p3-42) をエピトープとする。ドナネマブは、脳アミロイド斑に存在する N末端切断型の不溶性βアミロイドに結合し、ミクログリアが介在する食作用によってプラークの除去を助ける。

特別講演



和歌山県立医科大学生理学第二講座教授 中田正範先生より、「肥満とフレイルの栄養と代謝」と題してご講演いただいた。

生活環境の変化による肥満に起因した生活習慣病は全世界で増加しており大きな社会問題になっている。近年の生活習慣病の病態研究から、中枢性の摂食・エネルギー代謝調節機構に関して多くの知見が集積されてきており、ここを標的として肥満治療法が開発されてきている。また生活習慣(学業・職業)による生活リズムの変調が、生活習慣病を発症・増悪させることが明らかになってきているが、この病態にも中枢神経系の障害が関与することが明らかになってきており、中枢性の食行動・エネルギー代謝のリズム形成機構の解明が望まれる。

我々は、視床下部室傍核に局在する Nesfatin-1 ニューロンが、室傍核のオキシトシン・ニューロンを介して食行動を抑制すること明らかにした。さらに、Nesfatin-1-オキシトシン神経回路はげっ歯類では明期初期(ヒトでは暗期初期)に活性化し、一日の食行動を停止させることで食行動リズムを形成する。また、Nesfatin-1-オキシトシン神経回路は末梢の代謝情報をインスリン、レプチン等を介して感知し、活性化される。このことから、Nesfatin-1-オキシトシン神経回路は、末梢の代謝情報を感知し、食行動リズムを調節する神経回路であると考えられる。

FGF21 は肝臓で主に分泌され、膵臓β細胞や脂肪細胞に対して抗肥満・抗糖尿病の作用が報告されている。我々は FGF21 が Nesfatin-1-オキシトシン神経回路を血糖依存性に活性化することを明らかにした。このことは、FGF21 が過度の食行動を抑制することで肥満・糖尿病を防いでいることを示唆するものである。そこで、この FGF21-Nesfatin-1-オキシトシン系を制御する分子の検索を行ってきたところ、グリコーゲン由来の 1,5-Anhydro-D-Fructose を候補として見出した。現在、その作用機序を解析中である。

肥満は確かに中年期には種々の疾患の危険因子であるが、高齢期においては肥満よりもフレイル・サルコペニアの方が予後に大きく寄与する。サルコペニア肥満は特に重要な病態である。フレイル・サルコペニアにおいて骨格筋の形態的・機能的障害には、低栄養も起因する。現在、フレイルモデルマウスを用いて解析を行い、フレイルにおける中枢性摂食・エネルギー代謝調節機構の障害が分かりつつあり、その詳細も講演する。

次回 CRRC セミナーのお知らせ

第47回 CRRC セミナーは、2024年5月15日(水曜日)10:40-12:40に開催予定です。講演者として、和歌山県立医科大学学術部解剖学第1講座金井克光教授による「胃エストロゲンによる血中脂肪調節」と本学作業療法学専攻武井麻喜准教授(講演題未定)、及び論文紹介を予定しています。会場でもネットでも参加できますが、会場にご参集の方はお弁当準備の都合がありますので、事前に本学事務庶務係 <soumu@kawasakigakuen.ac.jp> にお申し込みください。