

＜シンポジウム (2)-1-4＞病態仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望

酸化ストレス仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望

布村 明彦¹⁾

要旨：アルツハイマー病 (AD) 患者の脳のみならず、軽度認知障害患者や成人早期のダウン症候群患者の脳においても酸化修飾産物が増加しており、酸化ストレスは AD 病理カスケードの早期変化であると推定されている。これまでに酸化ストレスを標的にした AD 治療薬として、抗酸化作用、ミトコンドリア機能改善作用、抗炎症作用、あるいは金属キレート作用を有する物質が検討されてきた。これらの物質は AD の細胞・動物モデルでは顕著な神経保護作用を示すが、臨床試験における有効性は十分に確立されていない。今後の治療戦略として、外来性抗酸化物質投与の限界を考慮し、内因性抗酸化物質の活性化を意図した早期介入が有望かもしれない。

(臨床神経 2013;53:1043-1045)

Key words：アルツハイマー病、抗酸化物質、軽度認知障害、酸化ストレス、治療戦略

最初に老化学説として提唱された酸化ストレス (Oxidative Stress; OS) 仮説は、近年、実験動物の長寿命ミュータント研究からその意義が裏付けられると同時に、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) をはじめ、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患の病態仮説としても重要視されている^{1)~3)}。脳は、体重の約 2% の重量で全身の 20 ~ 25% の酸素を消費するが、酸化されやすい不飽和脂肪酸に富む上に一部の抗酸化酵素の発現は低く、OS に対して脆弱であると考えられている^{1)~3)}。

実際に AD 患者の剖検脳や脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) では、核酸、タンパク質、および脂質の酸化修飾産物や終末糖化産物が増加している^{1)~3)}。また、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 患者や成人早期ダウン症候群患者の剖検脳の検討、あるいは培養細胞モデルや遺伝子改変動物モデルの検討から、OS は AD 病理カスケードの早期段階の変化であることが示唆されている^{1)~3)}。さらに、OS ならびに OS と関連するミトコンドリア異常、炎症、および金属代謝異常は、それぞれがアミロイド β (Aβ) の産生や凝集に関連している^{1)~3)}。したがって、AD 脳における OS は、変性の単なる結果や随伴現象ではなく、AD の中心的病理に深くかかわっていると推定され、AD 治療法開発上、重要な標的のひとつである。

これまでに OS を標的にした AD 治療薬として、抗酸化作用、ミトコンドリア機能改善作用、抗炎症作用、あるいは金属キレート作用を有する物質の可能性が検討されてきた。すなわち、ビタミン E、イチョウ葉エキス、メラトニン、クルクミン、レスベラトロール、カテキン、コエンザイム Q10、ミトキノン、ジメボン、アセチル-L-カルニチン、α リポ酸、イブプロフェン、ナプロキセン、セレコキシブ、クリオキノール、PBT2 などは、AD の培養細胞モデルや動物モデルをも

ちいた実験系で顕著な神経保護作用を示すことが報告されている。しかし、AD 患者を対象にした臨床試験では、これらの物質の認知機能障害に対する有効性は確立されていない¹⁾²⁾⁴⁾。

臨床試験上、抗酸化物質投与によって期待されるような予防効果や治療効果がえられないこと (antioxidants paradox) について Halliwell⁵⁾ は、ヒトの内因性抗酸化システムは複雑かつ精巧な調節系であり、高用量の抗酸化物質投与が必ずしも生体の総抗酸化能を高めることにはならないと説明している。加えて Halliwell⁵⁾ は、逆に弱い pro-oxidants をもちいて内因性抗酸化システムを強化するほうが疾病予防・治療に有用かもしれない、とまで述べている。抗酸化サプリメント摂取が運動の健康増進効果を阻害するという Ristow らの報告⁶⁾ があるが、これは本来運動がもたらすべき生体のレスポンスとしての内因性抗酸化システムの強化が、過剰な抗酸化物質によって阻害されるものと考えられている。

以上の知見を踏まえて考察すれば、近年報告された以下の 2 つのランダム化比較試験 (RCT) の結果は、今後 OS を標的にした AD 治療・予防方法を開発する上で重要なヒントを示唆しているように思われる (Table 1)。すなわち、AD 患者を対象にビタミン E、ビタミン C、および α リポ酸の混合投与の効果を検討した Galasko らの RCT (2012)⁷⁾ では、16 週間の治療によって CSF 中の OS マーカーは減少したが、CSF 中 Aβ42 に変化はなく、驚いたことに認知機能低下は加速された。他方、健忘型 MCI 患者を対象に低飽和脂肪・低グリセミック指数の食餌介入の効果を検討した Bayer-Carter らの RCT (2011)⁸⁾ では、4 週間の介入によって CSF 中 OS マーカーの減少と Aβ42 の増加、および一部の記憶機能の改善がみとめられた (低飽和脂肪・低グリセミック指数の食餌が生体の抗酸化能を高めるという別な報告もある⁹⁾¹⁰⁾)。したがって、これら 2 つの RCT は、早期介入の重要性、外来性抗酸

¹⁾ 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学講座 [〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110]

(受付日：2013 年 5 月 30 日)

Table 1 抗酸化物質投与と食餌介入が脳脊髄液中酸化ストレス (OS) マーカーとアミロイド β (A β)42, および認知機能におよぼす影響.

著者 (年)	対象と方法	介入方法 (期間)	脳脊髄液中 OS マーカー (F2-isoprostane)	脳髄液中 A β 42	認知機能	解釈
Galasko ら (2012) ⁷⁾	軽症～中等症 AD 患者：ランダム化 比較試験	抗酸化物質混合投与： ビタミン E 800 IU/日 ビタミン C 500 mg/日 α リポ酸 900 mg/日 (16 週間)	低下	不変	悪化 (mini-mental state examination)	外来性抗酸化物質投 与の限界・有害性？
Bayer-Carter ら (2011) ⁸⁾	健忘型 MCI 患者： ランダム化比較 試験	食餌介入： 低飽和脂肪 (7%未満) 低グリセミック指数 (55 未満) (4 週間)	低下	増加	改善 (delayed visual memory)	内因性抗酸化システ ム活性化の有効性？

物質投与の限界あるいは有害性, および内因性抗酸化シ
テム活性化の有効性を示唆している。

今後, OS を標的にした AD 治療・予防戦略を構築する上で,
内因性抗酸化物質の転写促進薬は有望であるが, 運動や食餌
介入などの非薬物的介入をふくめた広い視野から検討するこ
とも重要であろう。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体
はいずれも有りません。

文 献

- 1) Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:631-641.
- 2) Nunomura A, Hofer T, Moreira PI, et al. RNA oxidation in Alzheimer disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol* 2009;118:151-166.
- 3) Nunomura A, Tamaoki T, Motohashi N, et al. The earliest stage of cognitive impairment in transition from normal aging to Alzheimer disease is marked by prominent RNA oxidation in vulnerable neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:233-241.
- 4) Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-716.
- 5) Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:637-644.
- 6) Ristow M, Zarse K, Oberbach A, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:8665-8670.
- 7) Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69:836-841.
- 8) Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011;68:743-752.
- 9) Botero D, Ebbeling CB, Blumberg JB, et al. Acute effects of dietary glycemic index on antioxidant capacity in a nutrient-controlled feeding study. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1664-1670.
- 10) Miller ER 3rd, Erlinger TP, Sacks FM, et al. A dietary pattern that lowers oxidative stress increases antibodies to oxidized LDL: results from a randomized controlled feeding study. *Atherosclerosis* 2005;183:175-182.

Abstract**Oxidative stress hypothesis for Alzheimer's disease and its potential therapeutic implications**Akihiko Nunomura, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neuropsychiatry, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

Significantly increased levels of oxidized nucleic acids, proteins, and lipids have been described in the brains of subjects with Alzheimer disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) as well as young adults with Down syndrome, compared to age-matched controls. Therefore, it is speculated that oxidative stress (OS) and consequent cellular damage occur at an early-stage in the pathological cascade of AD. Until now, several antioxidants, mitochondrial protective agents, anti-inflammatory agents and metal chelators have been tested as possible OS-targeting therapeutics for AD. Although some of these agents have shown significant neuroprotective effects in cellular and animal models of AD, their efficacies in AD clinical trials have not been fully established. When limited efficacies of exogenous antioxidants in previous trials are taken into account, early-stage interventions aimed to activate endogenous antioxidants may be promising as OS-targeting therapeutic strategies for AD. A recent randomized controlled trial of dietary intervention for amnesic MCI is a good example of such an approach, where an OS-marker in cerebrospinal fluid is decreased and cognitive function is successfully improved by a diet with low-saturated fat and low-glycemic index. Indeed, transcriptional activators of endogenous antioxidants should be researched and tested in future clinical trials for AD.

(Clin Neurol 2013;53:1043-1045)

Key words: Alzheimer's disease, antioxidants, mild cognitive impairment, oxidative stress, therapeutic strategies
