

平成 31 年 3 月 14 日

東北大学病院  
東北大学大学院医学系研究科  
東北大学加齢医学研究所

世界初のアルツハイマー型認知症に対する超音波  
治療の医師主導治験  
—安全性を確認し本格治験へ—

【発表のポイント】

- アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は、高齢化の進展に伴い世界的に増加の一途を辿っている(毎年 1000 万人の新規発症患者)。
- アルツハイマー型認知症は、いくつかの症状改善薬が開発されているものの、未だ根治的な治療方法がなく新たな治療法の開発が求められている。
- 低出力パルス波超音波<sup>注2</sup>を応用することで、血液脳関門<sup>注3</sup>の影響を受けることなく、自己治療能力を活性化して治療効果が期待できる革新的な低侵襲性治療を開発し、医師主導治験を開始した(図 1)。
- 治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いた Roll-in 群の治療と経過観察が終了し、3 月 11 日、効果安全評価委員会で本治療の安全性が示された。
- 治験の第二段階である有効性の評価を主軸に置いた RCT 群の治験が 4 月から開始される。

【概要】

東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明(しもかわ ひろあき)教授、進藤 智彦(しんどう ともひこ)助教、江口 久美子(えぐち くみこ)医師、東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 荒井啓行(あらい ひろゆき)教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)<sup>注2</sup>がマウスのアルツハイマー型認知症モデルにおいて認知機能低下を抑制する可能性があることを見出し、2018 年 6 月より、世界で初めての医師主導治験を開始しています。

アルツハイマー型認知症<sup>注1</sup>は代表的な認知症の一つであり、いくつかの症状改善薬が開発された現在でもその根本的な解決策となる治療法が確立されていません。認知症に対する治療法の開発は、超高齢社会の進展に伴う認知症患者の急激

な増加と相まって、毎年、世界中で 1000 万人の新規患者が発症しているとされ、大変深刻な課題となっています。そのような中、新世代の低侵襲性治療とされる LIPUS 治療が、認知症に対する新たな治療手段として研究が始まっています。

下川教授らの研究グループは、以前より虚血性心疾患に対する LIPUS 治療の有効性と安全性を動物実験レベルで報告してきました(図 2)。この低出力パルス波超音波を全脳に照射すると、認知機能低下が抑制される可能性があることを 2 種類の認知症モデルマウスにおいて確認しました(図 3)。アルツハイマー型認知症の動物モデルでは、アミロイド  $\beta$  の蓄積を著明に減少させました(図 4)。この治療法は、物理刺激を用いた革新的なアプローチであり、薬物では通過しにくい血液脳関門<sup>注 3</sup>の影響を全く受けることがないなどの有利な特徴を有しています。

この研究結果に基づき、下川教授らのグループは、2018 年 6 月から実際にアルツハイマー型認知症の患者さんを対象に LIPUS 治療の有効性と安全性を評価する世界初の探索的医師主導治験を開始しました。今回、治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いた 5 名の患者さんを対象とした Roll-in 群の観察期間が終了し、3 月 11 日に開催された効果安全評価委員会での安全性が確認されました。これを受けて、2019 年 4 月から、有効性の評価を主軸に置いた 40 名の患者さんを対象とした RCT 群の治験治療を開始することになりました。

本治験は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの指導を受けて行われ、また国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)の革新的医療シーズ実用化研究事業において課題名「認知症に対する経頭蓋超音波治療装置の開発」の支援を受けて実施されています。

## 【研究内容】

認知症に対する新たな治療法の確立は、現在世界的に喫緊の課題です。高齢化の進展はわが国だけではなく世界的な広がりを見せており、それに伴い、アルツハイマー型認知症をはじめとして、脳血管性認知症やレビー小体病、パーキンソン症候群など、認知機能の低下を生じるあらゆる認知症が増加の一途を辿っています。その中でもアルツハイマー型認知症は二つの病理学的特徴を持っており、一つはアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) から成る老人斑、もう一つは微小管関連蛋白質であるタウ蛋白から成る神経原線維変化と言われており、これらの病理変化によって神経細胞の脱落が起きると言われています。その病態発症機構としては、これまで「アミロイド仮説」が最も支持されていました。この仮説は、 $A\beta$  がその前駆体蛋白質(amyloid precursor protein: APP) から切り出され、これが異常凝集することで神経細胞を傷害するというものです。しかし、近年様々な研究から、その発症機構がより複雑であることが判明し、以前のアミロイド仮説で提案されているような単純な仮説からは遠ざかっているのが現状です。また、従来は脳に蓄積する不溶性の  $A\beta$  線維が神経毒性を発揮すると考えられていましたが、近年ではより毒性の強い凝集体として、可溶性オリゴマーに注目が集まっ

ています(オリゴマー仮説)。

これらの病態仮説に対して、現状では根本的な治療法がないことが大きな課題となっていました。現在、アルツハイマー型認知症に対する治療の主流は、家族や介護者からの支援的ケアと言われており、内服薬としてはコリンエステラーゼ阻害薬やグルタミン酸拮抗薬が用いられます。これらは根本的な治療薬ではなく、神経伝達物質に作用する「症状改善薬」と言われています。この「症状改善薬」に対して、アルツハイマー型認知症を根本的に治療できる可能性を持った「疾患修飾薬」の開発が急務となっています。一方で、近年、アルツハイマー型認知症は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、加齢など、動脈硬化を主体とする血管病と共通の危険因子を有することが明らかになっています。これらの動脈硬化危険因子は、長期間曝露されることにより血管内皮機能の障害をもたらします。この血管内皮機能の障害は、さまざまな神経疾患の病因と密接に関連することが報告されています。血管内皮細胞は、ニューロン、グリア細胞など様々な細胞種と共に、脳組織の構造を維持する細胞外マトリックスに包まれ複雑な神経ネットワークを構築しています。下川教授らの研究グループは、この血管内皮機能の修復・改善を治療標的とすることが、アルツハイマー型認知症の予防または治療として応用できないかと考えました。

このような中、近年、低出力パルス波超音波 (low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS) が、細胞・組織障害が非常に少ない低侵襲治療として様々な分野で注目され始めています。下川教授らの研究グループは、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患において、超音波が血管内皮細胞表面の窪み構造(カベオラ)を振動させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の発現および血管新生を誘導することを既に報告しています(図 2)。これらの成果をもとに、同グループは医療機器メーカーと連携して「経頭蓋超音波治療装置」の開発を進めています(図 5、6)。

2018年6月から、軽度アルツハイマー型認知症の患者さんを対象として、プラセボ治療群を対照群とする単施設盲検無作為化比較試験(探索的医師主導治験)を東北大学病院にて開始しています。今回、治験の第一段階である安全性評価を主軸に置いた Roll-in 群の観察期間が終了し、3月11日に開催された効果安全評価委員会で安全性が確認されたため、有効性の評価を主軸に置いた RCT 群の登録を2019年4月から開始することになりました。この RCT 群では、治療は3ヶ月毎に行い、全観察期間は18ヶ月となります(図 7)。主な有効性評価項目は、認知機能試験(MMSE、ADAS-J cog、CDR/CDR-SB)と行動試験(NPI-Q、Zarit)であり、安全性の評価として頭部 MRI 検査を実施します。

この治験の結果をもとに、将来的には検証的治験の実施、薬事承認申請を目指しています。本治療法の有効性が認められれば、世界初のアルツハイマー型認知症に対する「疾患修飾療法」として、革新的な治療装置となることが期待されます。

## 【用語説明】

### 注 1. アルツハイマー型認知症:

アルツハイマー病を原因とする認知症の一つ。アミロイド  $\beta$  の蓄積による老人斑と、タウ蛋白のリン酸化による神経原線維変化を二大病理とする進行性の神経変性疾患である。全ての認知症の中で半数以上の割合を占める。

### 注 2. 低出力パルス波超音波:

人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った音波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。

### 注 3. 血液脳関門:

血液と脳組織の間にあり、両者の物質交換を制御する機構のことを指す。これにより血中の不要な物質は容易に脳組織へは浸透できないようになっている。しかし、アルツハイマー病をはじめとする頭蓋内病変の治療においては、この血液脳関門の存在により治療薬が組織まで到達しにくいという問題もある。

## 【論文題目】

1. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijyo, S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H.  
Whole-brain Low-intensity pulsed ultrasound therapy improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia -Crucial roles of endothelial nitric oxide Synthase. *Brain Stimulation* (2018),  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.012>.
2. Ogata T, Ito K, Shindo T, Hatanaka K, Eguchi K, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Taki H, Kanai H, Shimokawa H.  
Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates contractile dysfunction of pressure-overloaded heart in mice.  
*PLOS ONE*.  
2017;12:e0185555.
3. Shindo T, Ito K, Ogata T, Hatanaka K, Kurosawa R, Eguchi K, Kagaya Y, Hanawa K, Aizawa K, Shiroto T, Kasukabe S, Miyata S, Taki H, Hasegawa H, Kanai H, Shimokawa H.

Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a mouse model of acute myocardial infarction.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol.*

2016;36:1293-1301.

4. Hanawa K, Ito K, Aizawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Tuburaya R, Hasegawa H, Yasuda S, Kanai H, Shimokawa H. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia.

*PLoS One.*

2014;9:e104863.

本品が目指す臨床的コンセプト

1. 認知症の新規治療法
2. 低侵襲治療
3. 繰り返し治療可
4. 既存薬と併用できる物理療法

本品の技術的革新性

1. LIPUSの経頭蓋全脳照射
2. 両側側頭部からのLIPUS交互照射
3. 低侵襲性
4. 小型で持ち運びが容易

(平成28年度橋渡しシリーズA採択: 特許出願済)

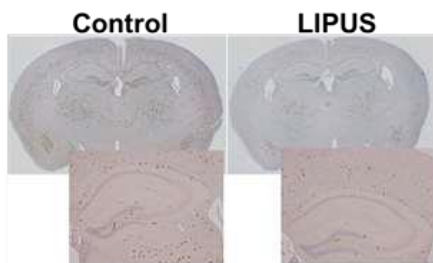
アルツハイマー型認知症モデルマウスで有効性が示唆

世界初の「疾患修飾療法」となる可能性

- ✓ Aβの沈着の減少(下図)
- ✓ 脳全体のオリゴデンドロサイトの活性亢進

医療機器初の「症状改善療法」となる可能性

- ✓ 行動テストにおける認知機能低下抑制効果



研究成果をヒトへ応用

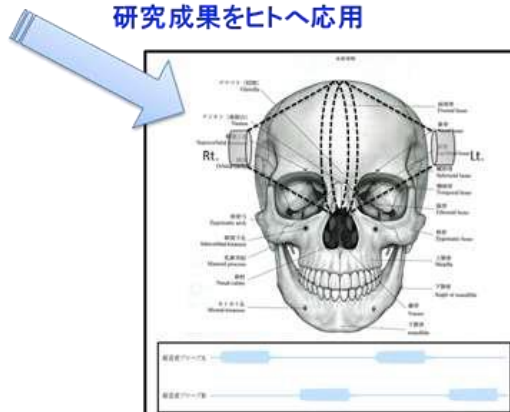
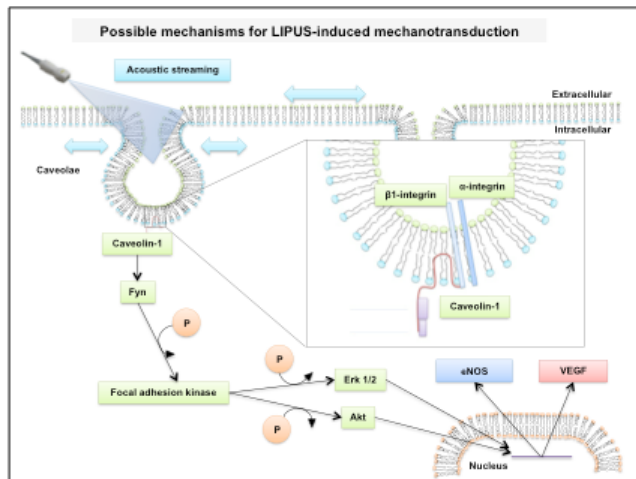


図 1. アルツハイマー型認知症を対象とした経頭蓋超音波治療装置の開発コンセプト

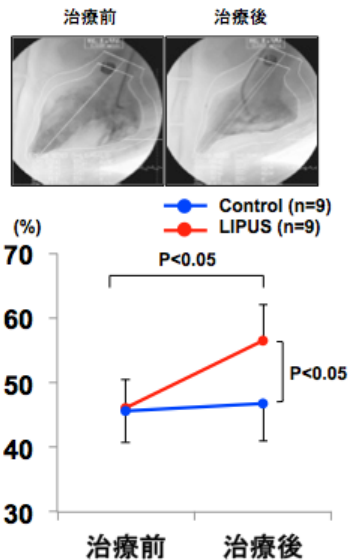
## 低出力パルス波超音波(LIPUS)の臨床応用

### LIPUSによるメカトランスダクション機序



(Shindo T, Shimokawa H, et al. *ATVB*. 36:1293-1301, 2016)

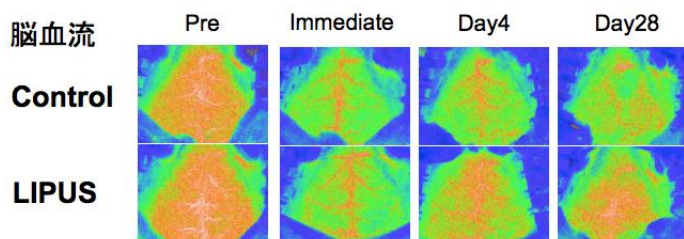
### ブタ慢性心筋虚血モデルに対するLIPUS治療の有効性



(Hanawa K, Shimokawa H. et al. *PLoS One*. 9:e104863,2014)

図 2. 虚血性心疾患を対象とした LIPUS 治療の基礎研究結果

### 1. 脳血管性認知症モデルマウス

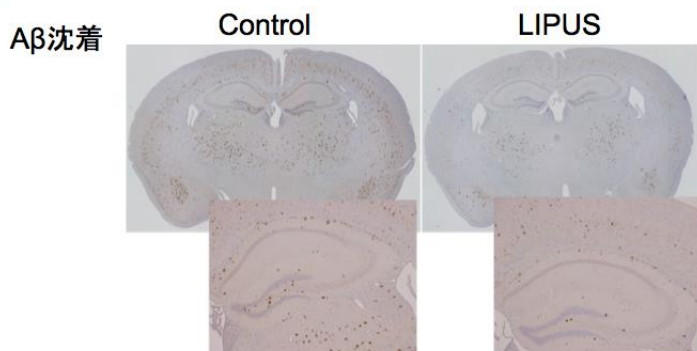


- 脳血流の改善
- 白質病変の軽減
- 稀突起膠細胞の活性化
- 幼若神経細胞の増生



認知機能低下の抑制

### 2. アルツハイマー型認知症モデルマウス



- eNOSの発現亢進
- アミロイドβの蓄積軽減



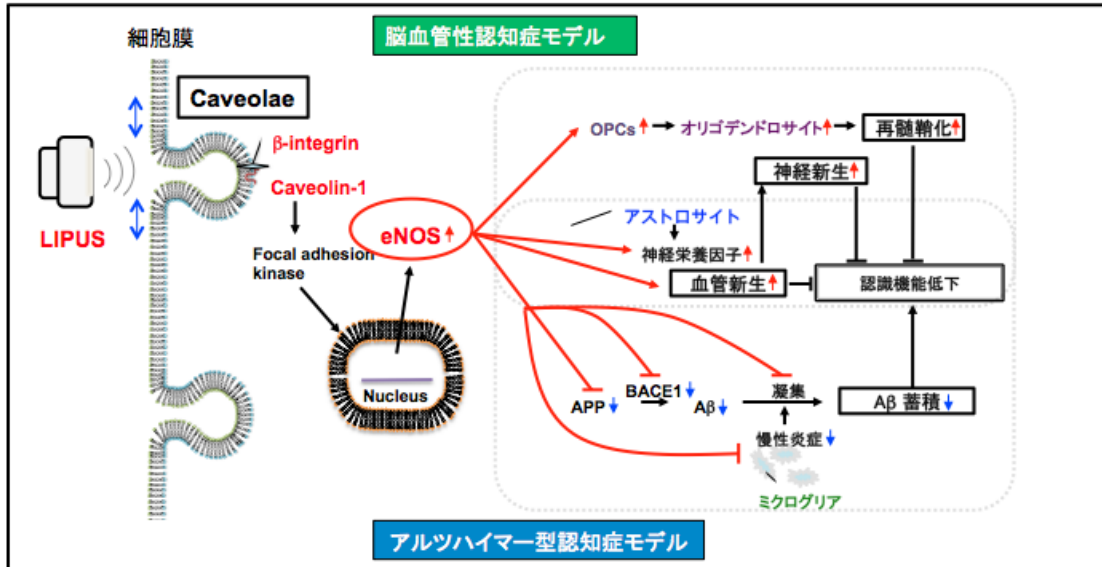
認知機能低下の抑制

世界初の「疾患修飾療法」  
として期待

図 3. 二つの認知症マウスモデルに対する LIPUS の全脳照射の有効性



## 超音波治療(LIPUS)の作用機序



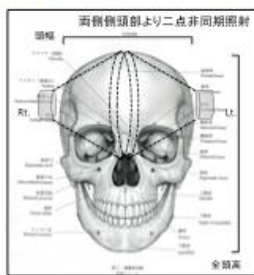
(Shindo, Shimokawa, et al. *ATVB*. 2016;36:1220-9)

(Eguchi, Shimokawa, et al. *Brain Stimulation*. in press)

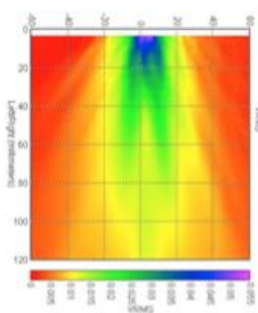
図 4. LIPUS 頭蓋内照射による認知機能改善効果の機序

## 治験機器の開発

1. ヒト頭蓋骨を用いた測定実験



2. 音場測定実験



3. 治験機器の作成



図 5. 経頭蓋超音波治療装置の開発(開発の流れ)



図 6. 経頭蓋超音波治療装置(模擬治療風景)



### 3ヶ月に1回治療

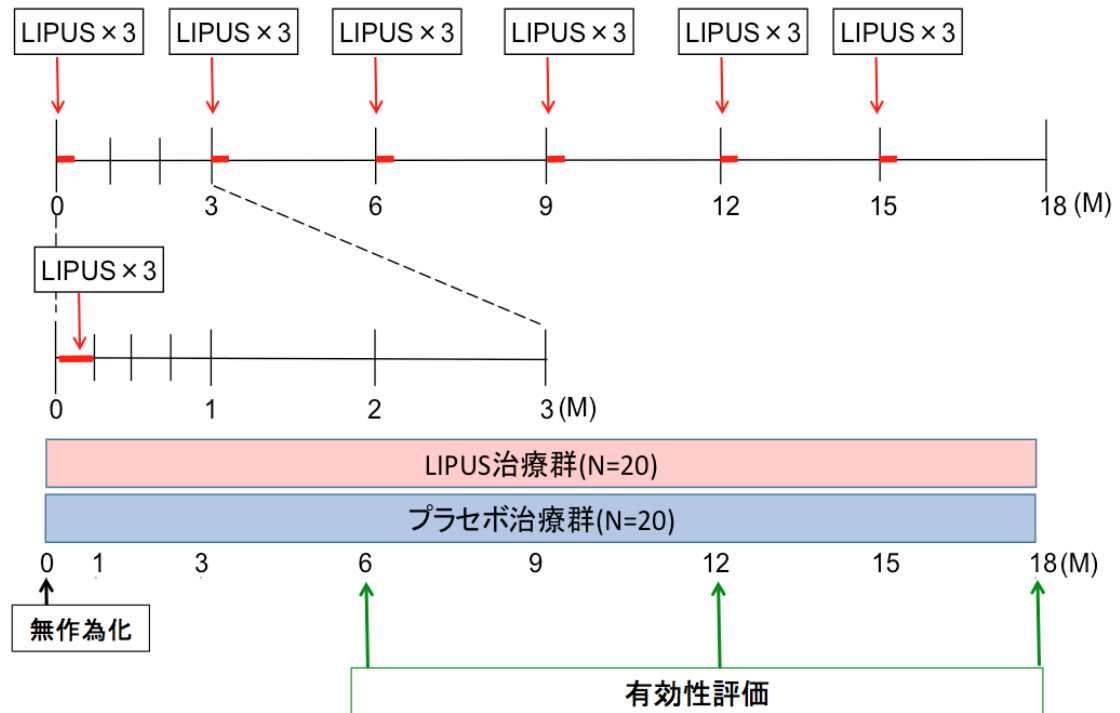


図 7. 治験治療のスケジュール

#### 【問い合わせ先】

(研究・治験に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

電話番号:022-717-7152

E-mail: [shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp](mailto:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学病院広報室

電話番号:022-717-7149

E-mail: [pr@hosp.tohoku.ac.jp](mailto:pr@hosp.tohoku.ac.jp)

