

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学病院
国立大学法人東北大学加齢医学研究所

世界初のアルツハイマー病に対する超音波治療の開発
- 探索的治験で期待される結果 -

【研究のポイント】

- 超高齢社会においてアルツハイマー病の患者が世界的に急増しているが、有効で安全な治療法の開発が待たれている。
- 低出力パルス波超音波（low-intensity pulsed ultrasound : LIPUS）^{注1}治療が、アルツハイマー病に対し、有効かつ安全であることを動物モデルにおいて世界で初めて明らかにしていた。
- さらに、早期アルツハイマー病の患者に対して LIPUS 治療の探索的治験を実施した結果、その安全性が確認され、有効性を強く示唆する結果が得られた。
- 今後、症例数を増やした最終的な検証的治験で確認される必要がある。

【研究概要】

現在、超高齢社会を迎え、アルツハイマー病の患者が世界的に急増していますが、有効で安全な治療法の開発が待たれています。東北大学大学院 医学系研究科の下川宏明客員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）^{注1}がマウスのアルツハイマー病モデルにおいて有効かつ安全であることを示し、また、その詳細な作用機序を明らかにしてきました。この結果に基づき、2018年～2021年にかけて早期アルツハイマー病の患者を対象に、探索的治験を実施しました。その結果、LIPUS 治療の安全性が確認され、有効性が強く示唆される結果が得られました。この探索的治験の結果は、9月15日に国際的な英文総合医学雑誌 Tohoku Journal of Experimental Medicine にオンライン掲載されました。

このアルツハイマー病に対する LIPUS 治療機器は、9月5日付で厚生労働省の「先駆的医療機器指定制度」の対象品目に指定されました。

【研究内容】

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）客員教授は、2001 年から音波が生体に与える自己治癒力の活性化作用に着目し、まず、低出力衝撃波に血管新生作用等の治療効果があることを示し、重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療を開発しました。この治療は、日本では 2010 年に先進医療 B に指定され、これまでに世界 25 か国で 1 万人以上の重症狭心症患者の治療に使用され、有効性と安全性が確認されています。

下川客員教授らの研究グループは、2009 年から超音波を用いた治療法の開発に着手し、特殊な条件の低出力パルス波超音波 (Low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS) が、低出力衝撃波と同様の血管新生作用を有し、より安全であることを示しました。この LIPUS 治療が重症狭心症の治療に有用であることを示した後(*PLoS One* 2014)、さらに、2014 年から認知症の治療への応用も開始し、2018 年に LIPUS 治療がアルツハイマー病および脳血管性認知症の 2 つのマウスモデルで有効で安全であること、そしてその作用機序が血管拡張因子である脳内の一酸化窒素(NO)を増加させることであることを明らかにしました。

動物実験において、NO が脳内で低下していることが認知機能低下の原因になっていることが示されており、下川客員教授らの研究グループは、LIPUS 治療が、微小血管の内皮細胞において内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial NO synthase, eNOS) の発現を亢進させ、結果的に NO の産生亢進を介して微小循環障害を改善させることを証明し、動物モデルでの有効性を示しました(*Brain Stimulation* 2019)。

この基礎研究成果を基に、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採択され、2018 年から、東北大学病院において、早期アルツハイマー病の患者さんを対象に、世界初の超音波治療の医師主導探索的治験を実施しました。この新規治療は、超音波を利用して患者さんの自己治癒能力を活性化させる画期的な治療です。

LIPUS 治療では、特殊な条件のパルス波超音波を用い(図 1A)、ヘッドギア型のプローブを両側のこめかみに装着し、20 分間の全脳照射を 5 分間の休憩をはさんで計 3 回、合計、60 分間行います(図 1B)。60 分間の治療を隔日で 3 回実施し、これを 治療期間1クールとします。探索的治験では、主に安全性を確認するロールイン治験 (Roll-in trial) と有効性と安全性を検討するランダム化比較試験 (RCT trial) を行いました。ロールイン治験は 1 クール、ランダム化比較試験は 3 か月の間隔を置いて合計 6 クール、計 1 年半の治験を行いました(図 1C)。本治験では、「早期アルツハイマー病(軽度認知障害+軽症アルツハイマー病)」の患者さんを対象にしました。

ロールイン治験 (Roll-in trial) では 5 名全員が問題なく 1 クールを終了しました(図 2A)。ランダム化比較試験 (RCT trial) では、当初 40 名の患者さんを登録する予定でしたが、COVID-19 の影響のため、PMDA の了解を得て、22 例までで登録を終了しました(図 2B)。この 22 例は登録時に無作為に 2 群に分けられ(各群 11 例)、LIPUS 治療群について 10 例が治験を完了し、プラセボ群については 5 例が追跡を完了しました。

LIPUS 治療群とプラセボ群について、治療効果を認知機能の総合的な指標として頻用されている指標の一つである ADAS-J cog スコアで評価しました。その結果、2 群間の認知機能の差が経時的に大きくなっていく傾向が認められました(図 3)。主要評価項目である 72 週目の両群間の差は症例数が少なく $P=0.257$ と有意ではありませんでしたが、両群 40 例であれば有意差が検出できると推定されました。

また、ベースラインからの ADAS-J cog が悪化しないか、むしろ改善した症例を「有効例(Responder)」と定義して評価すると、72 週目におけるその割合は、LIPUS 群で 50%、プラセボ群で 0%であり、 $P=0.053$ でした(図 4)。また、両群とも、脳 MRI 等で検討した脳の構造に対する副作用は 1 例も認められませんでした。

結論: 本探索的治験において、LIPUS 治療は早期アルツハイマー病患者さんに対して安全であり、また有効である可能性が強く示唆されました。さらに興味深いことに、治療回数が増えるにつれて有効例(Responder)の割合が増加し、LIPUS 治療の効果が長期に蓄積して、認知機能の悪化を遅らせるだけでなく、むしろ改善させる可能性が示唆されました。今回の探索的治験結果を、症例数を大幅に増やした次の検証的治験で再確認する必要があります。

また、LIPUS 治療は、基礎研究において、アルツハイマー病だけではなく、脳血管性認知症にも有効で安全であることが示されています(*Sci Rep* 2021)。LIPUS 治療は、様々な病型の認知症の患者さんにおける認知機能を改善させることができることが期待されます。

支援: 本研究は AMED 革新的医療シーズ実用化研究事業(No. 19lk1403011h0003)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 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。

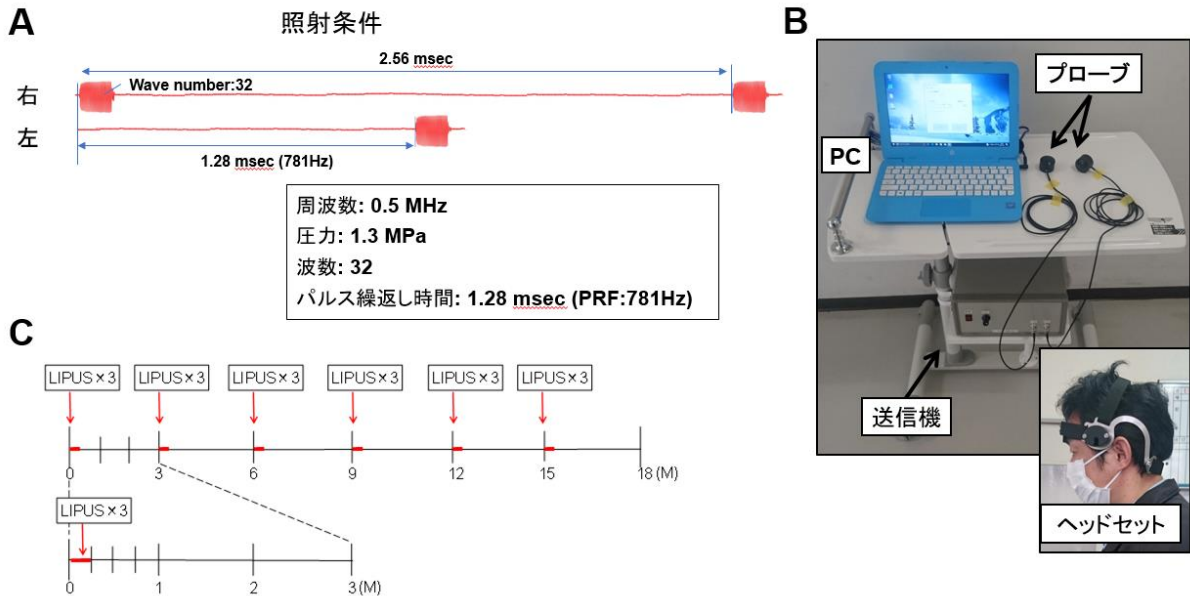
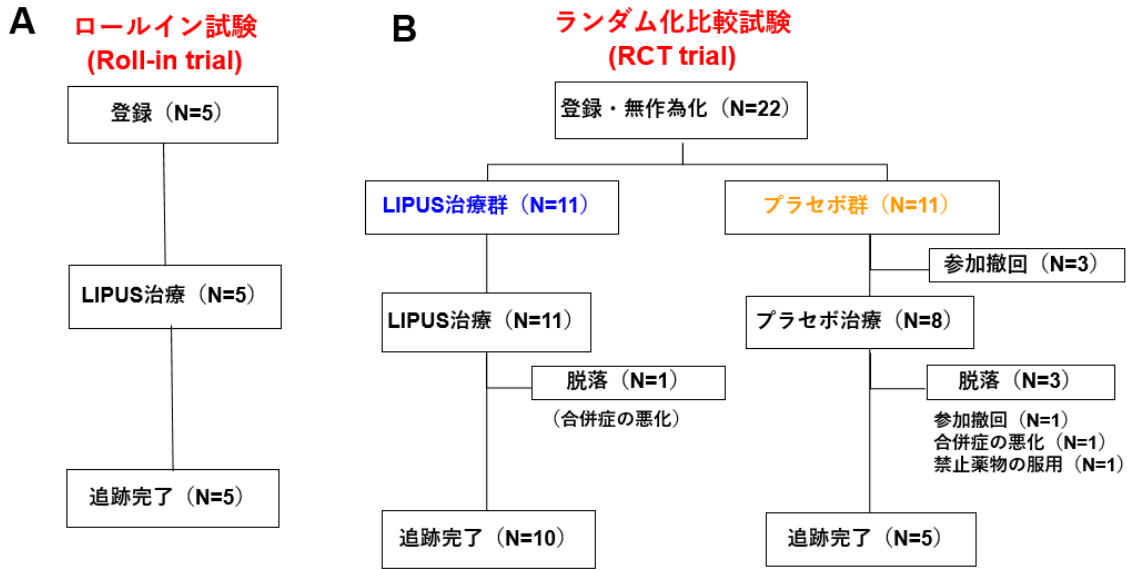


図1. 低出力パルス波超音波治療

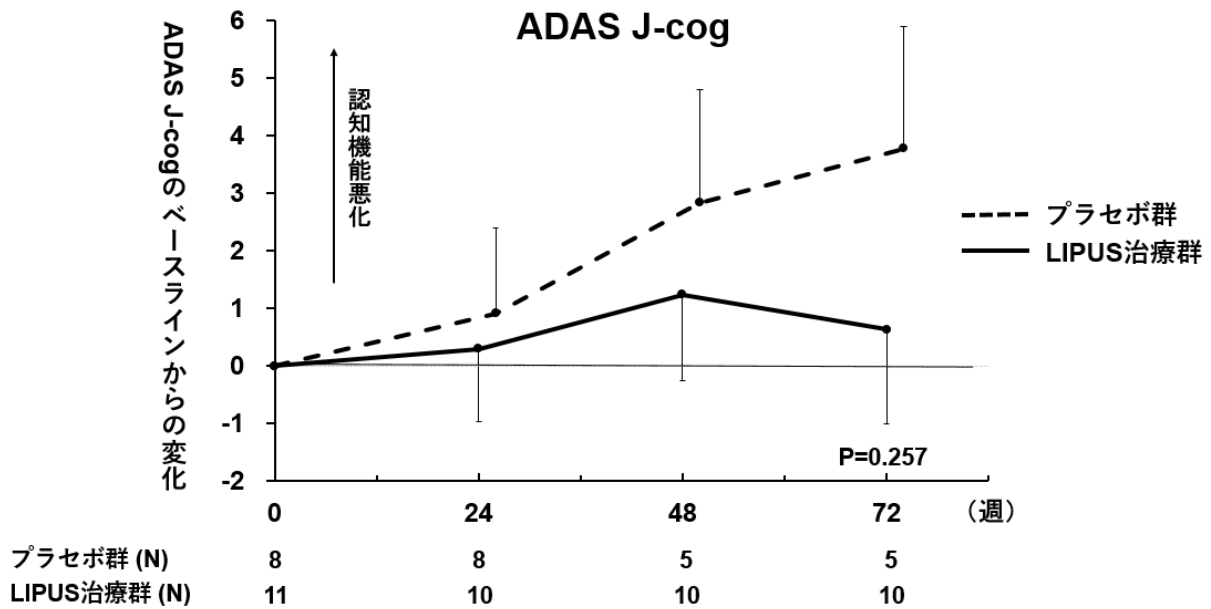
(A) パルス波超音波の照射条件、(B) 治療装置の外観と装着の様子、(C) ランダム化比較試験（RCT trial）の治療スケジュール



(Shimokawa H, et al. *Tohoku J Exp Med.* doi.org/10.1620/tjem.2022.J078.)

図 2. 探索的治験の実施経過

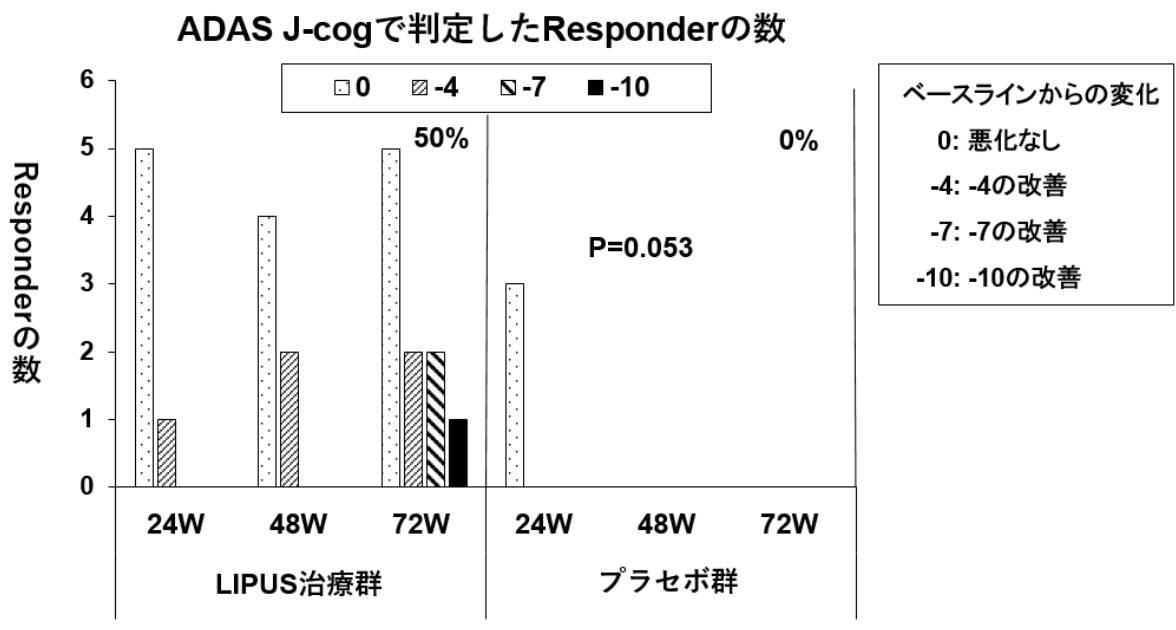
ロールイン治験 (Roll-in trial) では 5 名全員が治験を完了した。ランダム化比較試験 (RCT trial) では、LIPUS グループにおいて 11 名中 10 名、プラセボグループにおいて 11 名中 5 名が治験を完了した。



(Shimokawa H, et al. *Tohoku J Exp Med.* doi.org/10.1620/tjem.2022.J078.)

図 3. ADAS-J cog スコアで評価した認知機能の経過

両群の差は経時的に拡大したが、72 週目の時点で、症例数が少ないため、有意差はつかなかった。両群とも 40 例であれば有意差がつくと推定された。



(Shimokawa H, et al. *Tohoku J Exp Med.* doi.org/10.1620/tjem.2022.J078.)

図4. レスポンダー解析

ベースラインからの認知機能の経過が悪化なし、またはむしろ改善した症例を有効例（Responder）として定義すると、プラセボグループでは48週・72週と1例もなかったのに対し、LIPUSグループでは経時的に増加した。72週目でのその割合は、LIPUSグループでは50% (5/10)、プラセボグループでは5% (0/5)であった (P=0.053)。

【論文題目】

Title: A pilot study of whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy for early stage of Alzheimer's disease (LIPUS-AD): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Authors: Hiroaki Shimokawa, Tomohiko Shindo, Aiko Ishiki, Naoki Tomita, Sadamitsu Ichijyo, Tasuku Watanabe, Takashi Nakata, Kumiko Eguchi, Yoku Kikuchi, Takashi Shiroto, Jun Takahashi, Satoshi Yasuda, Hiroyuki Arai.

タイトル: 早期アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波全脳治療のパイロット研究: 無作為化二重盲検比較試験

著者: 下川宏明、進藤智彦、石木愛子、富田尚樹、一條貞満、渡辺 翼、中田貴史、江口久美子、菊地 翼、白戸 崇、高橋 潤、安田 聡、荒井啓行

掲載誌名: Tohoku Journal of Experimental Medicine (9月15日オンライン掲載)

DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.J078>

【本学研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学 客員教授 下川 宏明

・研究室 東北大学循環器内科学

(<https://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/2020/jp/class/member/Shimokawa-h.html>)

・スタートアップ企業 サウンドウェーブイノベーション(株) (<https://sw-innovation.com/>)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学

客員教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

(現職: 国際医療福祉大学 副大学院長)

Eメール: 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

FAX 番号: 022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp