

血液浄化でアルツハイマー病を治療・予防する

——血中アミロイド β ($A\beta$) 除去システム——

北口暢哉

メディカルツ北口/藤田医科大学医療科学部

key words : アミロイド β , $A\beta$, アルツハイマー病, 血液浄化, E-BARS

要 旨

アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) の原因物質であるアミロイド β ($A\beta$) は、発症の10~20年前から脳に蓄積し始め、孤発性のADでは、脳内 $A\beta$ のクリアランスが低下することが明らかになっている。そこで、脳から $A\beta$ を効率的に排出、代謝させれば、ADの治療・予防につながると考えられる。

我々は、「血液から $A\beta$ を除去すれば、脳内 $A\beta$ の血液への移行 (排出) が促進され、脳内 $A\beta$ が減少する」という仮説を立てて、血中 $A\beta$ 除去システム (Extracorporeal Blood $A\beta$ Removal System; E-BARS) の創製を行ってきた。今までに以下のような知見を得ている。

- 1) 血中 $A\beta$ 除去に適した吸着材および中空糸素材を見出した。
- 2) 血液透析患者では、ダイアライザによって血中 $A\beta$ が除去され、透析施行中は $A\beta$ が血中に移行してくる。
- 3) ラットで血中 $A\beta$ を除去すると、脳脊髄液中の $A\beta$ 濃度は減少し、血中 $A\beta$ 濃度は増加した。
- 4) 透析患者脳の $A\beta$ 蓄積は、年齢対応の非透析者に比して有意に少なく (死後脳)、透析導入によって減少した (生存中)。
- 5) 血液透析患者の前向き研究により、脳虚血病変などがなければ、認知機能は維持、改善され、透析期間が長いほど認知症発症リスクが低下する。
- 6) 腎機能正常の早期AD患者に安全に忍容的に

E-BARS が施行できた。

以上から、血中 $A\beta$ を除去すれば脳内 $A\beta$ が減少し、ADを治療・予防できる可能性が強く示唆される。検討すべき課題はまだ多いが、ADという大きな疾患の治療・予防に向けて血液浄化の新しいページを開けるかもしれない。

はじめに

昨年、アルツハイマー病 (AD) の根本治療薬候補アデュカニユマブがFDAから認可され (その認可手順について賛否両論の議論はある)、さらに、より有望な開発中の3剤がFDAのBreakthrough Therapy (画期的治療薬) に指定された。これらの根本治療薬候補はいずれもAD脳に蓄積するアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) に対する抗体である。長い間、対処療法薬しかなかったADに対し、やっと根本治療薬といえそうな候補が出てきたことは、1980年代から $A\beta$ 研究に関わってきた筆者としてはとても喜ばしいことである。

筆者は2008年に藤田医科大学に着任してすぐに「血中 $A\beta$ 除去によるAD治療・予防システム」の研究を開始した。ADの原因物質の一つである $A\beta$ は血中にも存在することから、「血中 $A\beta$ を除去することで脳内 $A\beta$ を減少させ、認知機能を維持する」という戦略を立てて、この十数年エビデンスの取得を積み重ねてきた。このたび共同研究者の長谷川みどり先生が、早期AD患者を対象とした1st in humanの結果の論文¹⁾を機会に、今までの検討結果の概要をまとめてみたい。

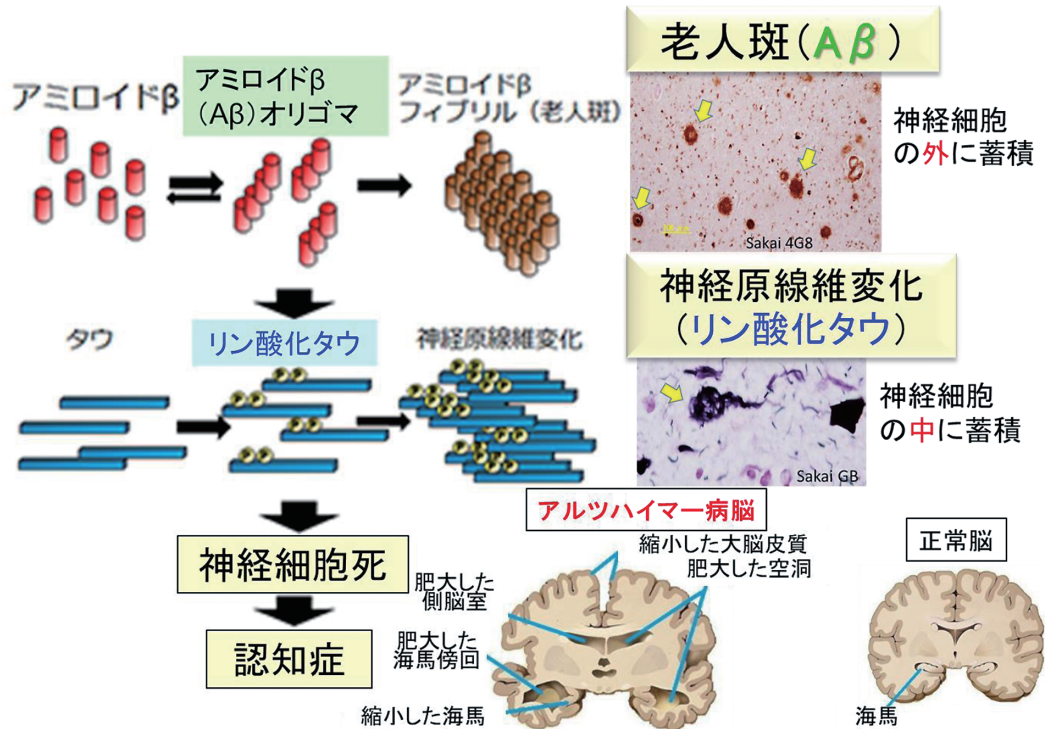
1 AD と A β

1-1 AD の定義：A β 蓄積とリン酸化タウ生成と神経変性

AD の発症には A β とリン酸化タウが関与している²⁾。A β は老人斑として、リン酸化タウは神経原線維変化

として脳に沈着する (図 1a)。AD の最近の定義として、測定可能なバイオマーカーである A β (A)、リン酸化タウ (T)、神経変性 (N) の組み合わせからなる ATN 分類が提唱されており、中でも A すなわち A β が陽性であることは、AD と診断するには必須とされ

a.



b.

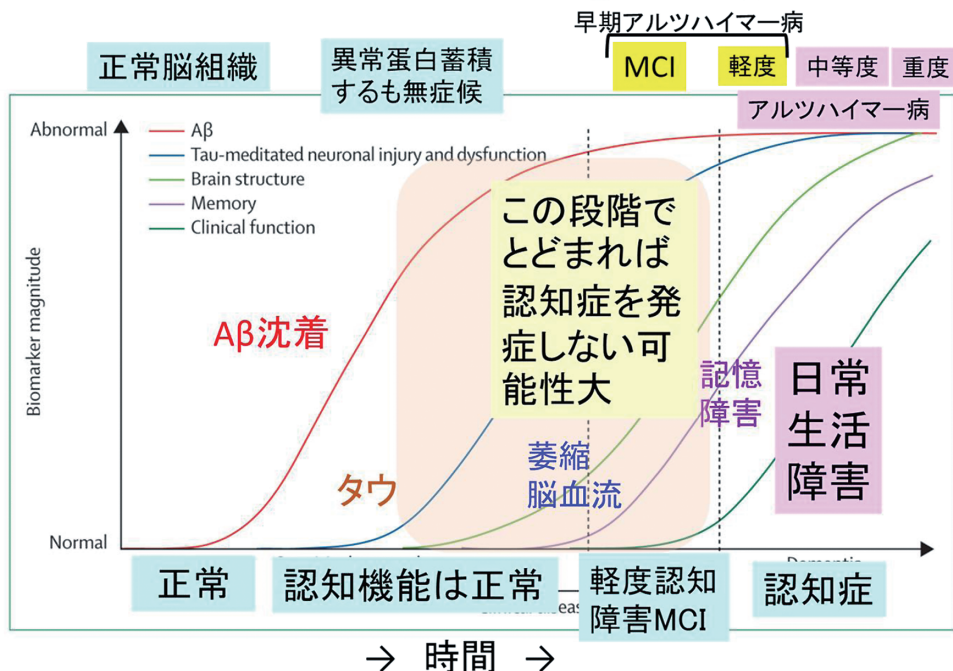


図 1 アルツハイマー病発症原因

a) アミロイドータウ カスケード仮説

(<https://www.yakukensha.co.jp/jtk/det.php?i=123>, <https://www.akira3132.info/demens.html>, 文献 4 の一部を使用して筆者作図)

b) アルツハイマー病の進行と脳内異常蛋白蓄積の時系列

(文献 5 を筆者改変)

ている³⁾。A β 量は、A β に結合するプローブを用いた脳PET (Positron Emission Tomography)、髄液や血液中のA β 定量により測定される。リン酸化タウについても、髄液や血中のリン酸化タウの定量のほか、脳PET用のタウ結合プローブも開発が進んでいる。神経変性については、MRIでの脳委縮の定量、髄液や血液中のNfL (ニューロフィラメント軽鎖) の定量などで評価する。

1-2 A β -タウ カスケード仮説

AD発症機構としては、“脳にA β が蓄積すると、神経細胞内の微小管結合蛋白の一種であるタウが異常リン酸化され、神経機能を障害して認知症発症に至る”というA β -タウカスケード仮説が重要である(図1a)²⁾。主なA β として、40アミノ酸からなるA β 1-40 (A β 40)と、42アミノ酸からなるA β 1-42 (A β 42)があり、いずれも凝集して大きな集合体となる。とくにA β 1-42は、2～数十個のモノマが容易に凝集して神経毒性の強いA β オリゴマとなる。A β は神経細胞の外に老人斑として沈着する。一方、リン酸化タウも凝集し、神経原繊維変化となって神経細胞内に沈着する。A β の蓄積→タウの異常リン酸化→神経細胞の障害、というカスケードである。

1-3 ADは予防・治療できるか

A β もリン酸化タウも、認知症の症状が表出する15～20年前から脳に蓄積し始める(図1b)⁵⁾。よって、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)または軽度ADの段階までで、脳のA β やリン酸化タウを減少することができれば、中等度以上の認知症に進むことが避けられる。

一方、神経細胞が数多く死滅した中等度、重度ADとなると、A β やリン酸化タウを除去しても認知機能が戻る可能性は低い(将来的には脳の再生医療もあろう)。今までに、抗A β 抗体の治療が数多く失敗した原因は、一つには“A β の蓄積していないAD”(臨床診断が間違っていた)を対象に入れたこと、もう一つは、神経細胞が死滅してしまった中等度以上のADを対象に入れたことであろう。よって、現在では、MCIと軽度AD(あわせてEarly Alzheimer's Disease; 早期AD)、あるいは、それより早期の患者を対象として抗A β 抗体の治療が行われている。

2 血中A β 除去によるADの治療と予防

～血中A β 除去システム E-BARS～

A β は主に脳で産生され、神経やグリア細胞などで代謝されるとともに、血中に移行して肝臓や腎臓で分

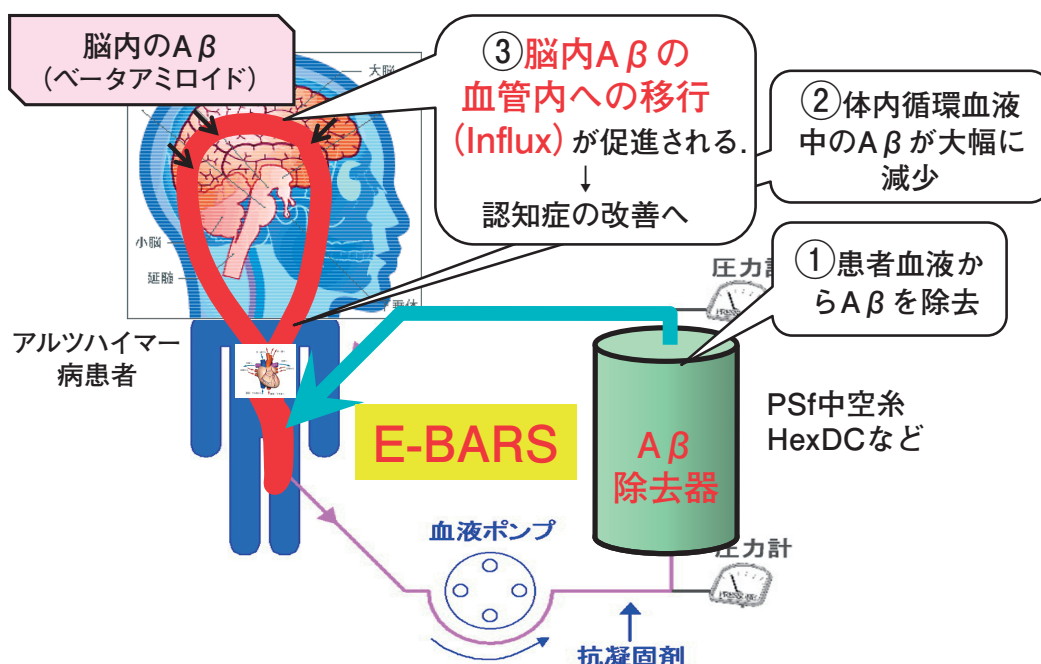


図2 血液浄化によるアルツハイマー病治療システム概念図

Extracorporeal Blood A β Removal System (E-BARS), PSf; polysulfone
HexDC; hexadecyl-alkylated cellulose bead (リクセル[®])

(著者作成)

解代謝される。脳脊髄液中と血中の $A\beta$ 濃度には、1:10~100 程度の濃度勾配があり、さらに、LRP-1, Apo-J や AGE-R などの脳/血液間の $A\beta$ トランスポータも知られている⁶⁾。孤発性の AD では、脳内 $A\beta$ のクリアランスが低下するので、脳から $A\beta$ を効率的に排出、代謝させれば、AD の治療・予防につながると考えられる。筆者らは、“血中 $A\beta$ を除去すれば、それがトリガーとなって脳内から血中への $A\beta$ 移行が促進され、脳内 $A\beta$ が減少して、脳の神経細胞死が抑制されて認知機能が維持、または改善する”という仮説をたて⁷⁾、この血中 $A\beta$ 除去による AD 治療・予防システムを Extracorporeal Blood $A\beta$ Removal System (E-BARS) と名付けた (図 2)。

3 血中 $A\beta$ 除去に適した医療用吸着材

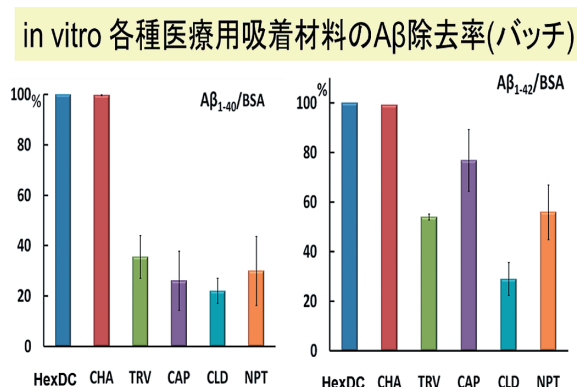
筆者らは血中 $A\beta$ 除去に適した素材として、他の適

応疾患ですでに使用実績のある血液浄化用吸着材をスクリーニングした。図 3a に示すように、ヘキサデシル基をリガンドとする HexDC (ヘキサデシル基結合セルロースビーズ, リクセル[®])、および、活性炭が、 $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42 とともに高い除去率を示した⁷⁾。 $A\beta$ が疎水性の高いペプチドであるので、疎水性相互作用で吸着除去されているものと考えられる。

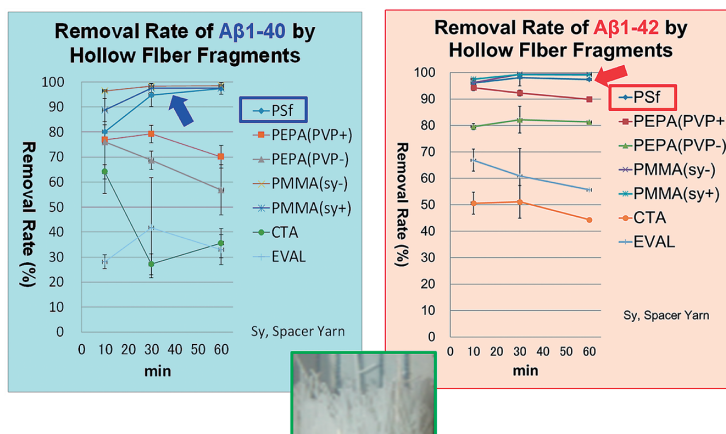
実際、セルロースビーズに結合しているリガンドのアルキル鎖長を検討したところ、 $A\beta$ 吸着には 16~22 個のメチレン基が最適であること、つまり十分な疎水性が必要なことを見出した⁸⁾。しかし、近赤外線による表面水解析から、あまり疎水性が高くなると、水、つまり、血漿が吸着表面に近づけなくなり、 $A\beta$ 除去率が低下することも明らかになった⁸⁾。

HexDC (リクセル[®]) は、手根管症候群を合併した血液透析患者の血中 β_2 ミクログロブリンの除去のた

a.



c.



b.

HexDCカラム前後の $A\beta$ 除去率 透析施行時		
	$A\beta$ 1-40	$A\beta$ 1-42
1時間値	51.1%	44.9%
4時間値	46.1%	38.2%

d.

透析施行時
ダイアライザ前後の $A\beta$ 除去率

	$A\beta$ 1-40	$A\beta$ 1-42
1時間値	66.0%	61.6%
4時間値	52.0%	49.2%

図3 $A\beta$ 除去に適した医療材料

a) 医療用吸着材の $A\beta$ 除去能 (バッチ反応), b) 血液透析施行時に併用した HexDC カラムのカラム前後 $A\beta$ 除去率 ($Q_b=200$ mL/min), c) ダイアライザの中空糸断片による $A\beta$ 除去能 (バッチ反応) 左) $A\beta$ 1-40, 右) $A\beta$ 1-42, d) 非糖尿病透析患者 57 例の透析施行中のダイアライザ前後 $A\beta$ 除去率 (Q_b 200 mL/min). HexDC: ヘキサデシル基結合セルロースビーズ (リクセル[®]), CHA: 活性炭, TRV: トリプトファン結合ポリビニルアルコールゲル (イムソーバ[®]), CPA: セルロースアセテートビーズ (アダカラム[®]), CLD: デキストラン硫酸結合セルロースゲル (セレスルブ[®]), NPT: ポリエチレンテレフタレート (セルソーバ[®]), PSf: ポリスルホン, PEPA: ポリエステル系ポリマーアロイ, PVP: ポリビニルピロリドン, PMMA: ポリメチルメタクリレート, CTA: セルローストリアセテート, EVAL: エチレンビニルアルコール共重合体 (著者作成)

め、長年臨床使用されている（透析アミロイドーシスの沈着蛋白は β_2 ミクログロブリンで、AD 脳の沈着蛋白は $A\beta$ だが、二つのアミノ酸配列も分子量も全く異なる）。そこで、HexDC 併用の透析患者のカラム前後の $A\beta$ 除去率を測定した（図 3b）⁸⁾。 $A\beta$ 1-42 は $A\beta$ 1-40 より若干低い除去率ではあったが、両者とも 4 時間の透析施行中、ほぼ 40~50% 程度のカラム前後除去率を示した。Qb（血液流量）は、ダイアライザとタンデムに HexDC を結合したので、200 mL/min である。50 mL/min 程度に Qb を下げると $A\beta$ 除去率は 100% 近くなることを、in vitro でもヒトでも確認している^{1,9)}。

4 血液透析用中空糸による血中 $A\beta$ 除去

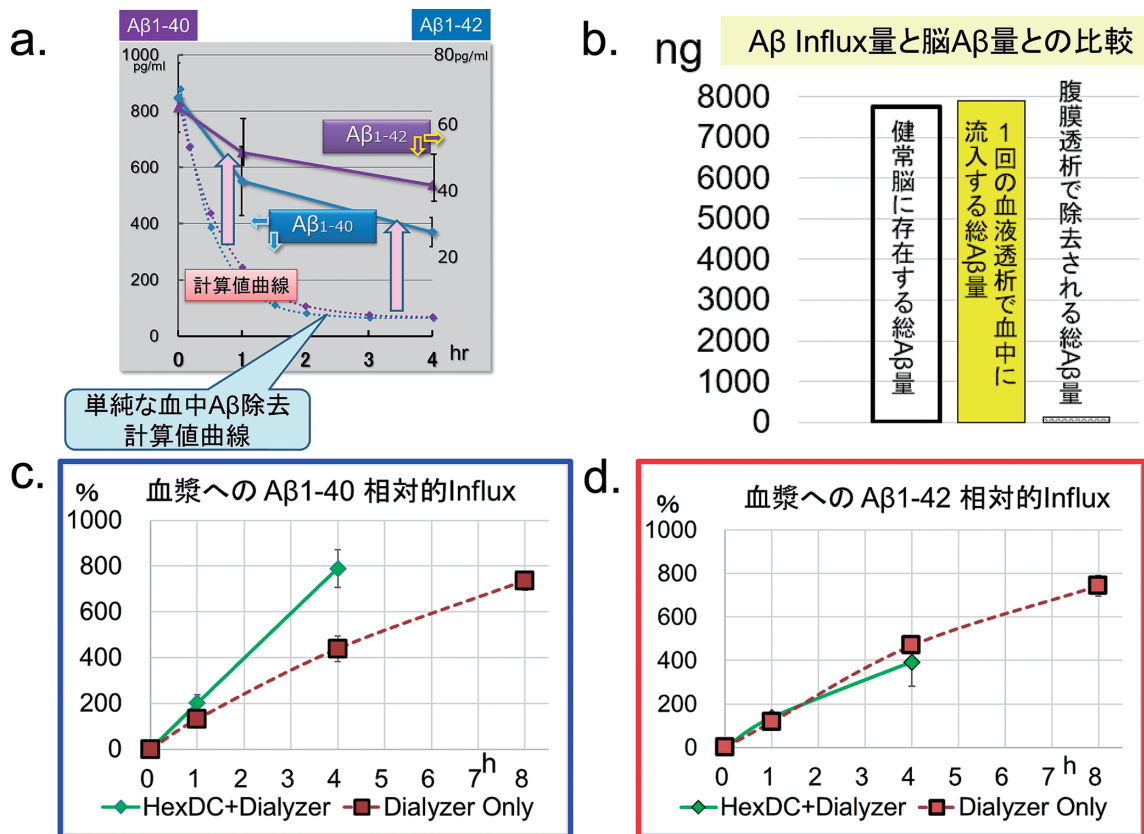
4-1 ダイアライザによる $A\beta$ 除去機構と最適素材

$A\beta$ モノマの分子量は 4.5 kDa 程度なので、ダイアライザのカットオフ値からみて $A\beta$ 除去機構は濾過と

も考えられるが、実際には透析液側（濾液）では、in vitro でも¹⁰⁾、実際の血液透析でも⁹⁾、 $A\beta$ はほとんど検出されない。つまり、ダイアライザへの吸着が $A\beta$ 除去の主機構である。このことは、中空糸を数 cm の断片にして吸着しか起こらない条件下でも、高い $A\beta$ 除去率が観察されることから明らかである（図 3c）¹⁰⁾。

ダイアライザ素材にはいろいろあるが、図 3c に示したようにポリスルホン PSf 等の疎水性素材の $A\beta$ 除去率が高い¹⁰⁾。また、別の実験で、ポリエーテルスルホン PES も PSf 並みの高い $A\beta$ 除去率を示すことも確認している。 $A\beta$ が疎水性のため、PSf や PES などの疎水性の中空糸素材との相互作用が強いためと考えられる。

非糖尿病（糖尿病は AD のリスク因子）透析患者の、血液透析施行時のダイアライザ前後の $A\beta$ 除去率は、図 3d に示すように、 $A\beta$ 1-40、 $A\beta$ 1-42 とも 4 時間の透



$$A\beta \text{ influx 量} = (\text{ダイアライザで除去された} A\beta \text{量}) - (\text{血漿中} A\beta \text{の減少量})$$

図 4 血液透析による $A\beta$ 除去

a) 血液透析施行中の血中 $A\beta$ 濃度変化。ダイアライザ前後の除去率をもとに計算した $A\beta$ 濃度変化曲線に比して、血中への $A\beta$ Influxがあるため実際の濃度変化は緩い。b) 4時間1回の血液透析での $A\beta$ Influx量、腹膜透析での $A\beta$ 除去量と、脳に存在する可溶性 $A\beta$ 量との比較。c, d) 4時間のHexDC併用透析と8時間透析における、透析開始時の血液中の $A\beta$ 量を100%とした相対的 $A\beta$ Influx。c) $A\beta$ 1-40, d) $A\beta$ 1-42。

(著者作成)

析中 50~70% 程度の除去率を示した^{6,11)}。

中空糸膜厚み方向の細孔表面への A β 吸着を促進するため、5~10 mL/min 程度のわずかな濾過流量をかけることで、A β 除去率はさらに大きくなる¹²⁾。

4-2 血液透析での血中 A β 除去率と濃度変化

血液透析によって血中 A β 濃度が低下することは 2006 年に、A β 1-40¹³⁾、A β 1-42¹⁴⁾について相次いで報告された。これらの報告では、血中 A β 濃度の低下=A β 除去との認識があったように思える。しかし後述するように、より重要なのはダイアライザが除去する A β 量である。

高いカラム前後の A β 除去率に基づく血中 A β 濃度

変化の予測式に対し、実際の濃度変化は緩やかであり (図 4a)、血液への A β 流入 (Influx) が存在する^{6,9,11)}。この血液透析中の血液への A β Influx は、透析終了と同時にほぼ 1/100 に減少する。つまり、図 2 に示したように、血中 A β を除去するとそれがトリガーになって (血中 A β 濃度を保つようホメオスタシスが働くためか)、おそらく脳から血液への A β Influx が起こると考えられる。血中 A β 除去が止まる (透析終了) と、A β Influx も次第に低下していき、最終的に血中 A β 濃度は透析施行前にもどる。1 回の血液透析での A β influx 量は、腹膜透析での A β 除去量よりもはるかに大きく、健常脳に存在する可溶性 A β 量にほぼ相当する¹⁵⁾ (図 4b)。

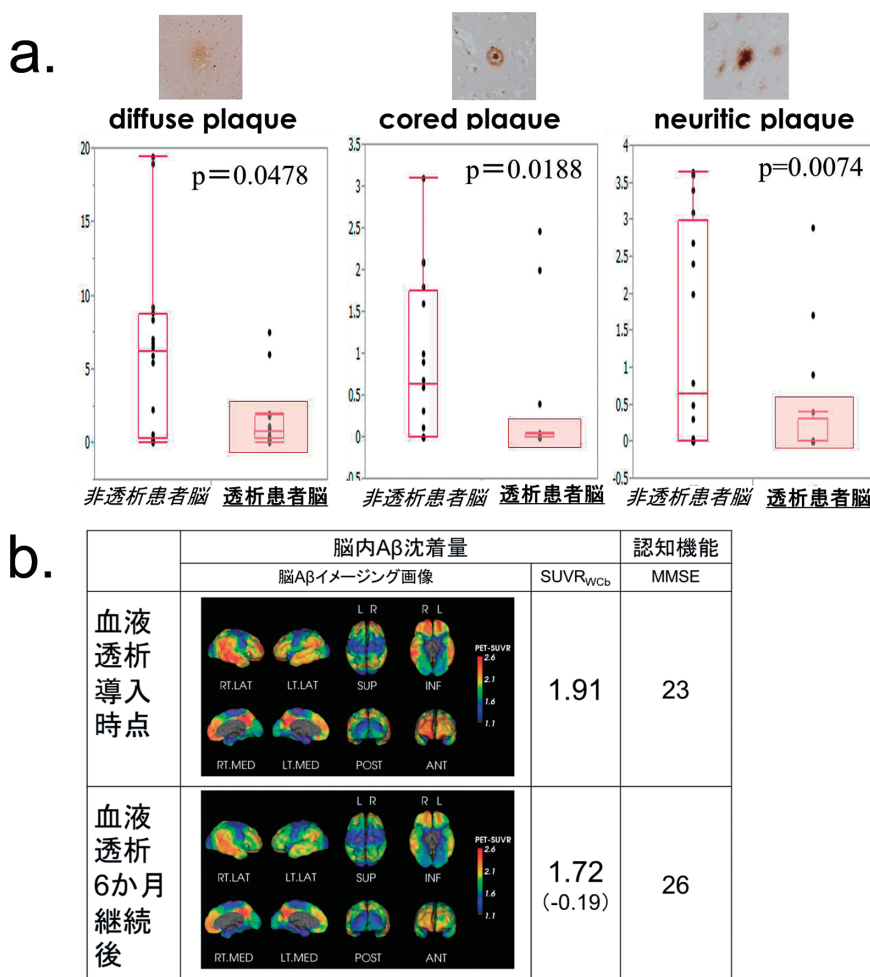


図5 透析患者の脳 A β

a) 死後脳大脳皮質の3種老人斑数の比較⁴⁾。いずれも透析患者の方が非透析患者に比べて有意に老人斑は少ない。b) PETによる脳 A β イメージング¹⁷⁾。透析導入から6カ月の血液透析で脳内 A β が減少した。

SUVR_{wcb} : Standard Uptake Value Ratio to whole cerebellum : 小脳の A β 量に対する関心領域 (大脳皮質) の A β 量の比に相当

MMSE : Mini-Mental State Examination

(著者作成)

血液浄化が専門の先生方には当然であろうが、血中 $A\beta$ 濃度の変化とともに $A\beta$ Influx 量を把握することが重要である（図4下部の式）。理論的には $A\beta$ Influx 量がデバイスによる $A\beta$ 除去量を上回れば、血中 $A\beta$ 濃度は上昇する。実際、ラットの例ではあるが、後述するようにカラム前後の $A\beta$ 除去率が100%近いデバイスを用いているにもかかわらず、血中 $A\beta$ 濃度が上昇することを確認している¹⁶⁾。

$A\beta$ Influx を増加させるため、単位時間の $A\beta$ 除去量を増やすべきか、血液浄化時間を長くすべきかを検討すべく、筆者らは、手根管症候群を合併した透析患者において、ダイアライザと HexDC との同時施行、および、ダイアライザのみの8時間透析（終夜）施行時の $A\beta$ Influx 量の比較を行った⁹⁾。透析開始時の血液中の $A\beta$ 量を100%とした相対的 $A\beta$ Influx は、図4cdに示すように、 $A\beta$ 1-40については、ダイアライザ/HexDC 併用での4時間施行と、ダイアライザ単独8

時間施行の相対的 $A\beta$ Influx がほぼ同等であったが、 $A\beta$ 1-42については、ダイアライザ単独8時間施行の方が相対的 $A\beta$ Influx は大きかった。 $A\beta$ 1-42は脳から血液への $A\beta$ 移行が時間依存的（律速段階）であることが示唆された。

なお、AD のもう一つの原因蛋白であるタウについては、分子量が大きいこともあり脳から血液への移行は小さいと考えられ、血中タウ濃度は $A\beta$ よりはるかに低い。ダイアライザでも HexDC でもタウは除去できないが、興味深いことに、血液透析中に血中タウ濃度の増加（タウ Influx ?）が観察された¹⁵⁾。

5 血液透析患者脳の $A\beta$

血液への $A\beta$ Influx が脳からであるなら、血液透析患者の脳 $A\beta$ 量は少ないことが予想される。筆者らは、死後脳の $A\beta$ 蓄積量を、三つのタイプの老人斑（ $A\beta$ がメインの構造物）の数について、血液透析患者と非

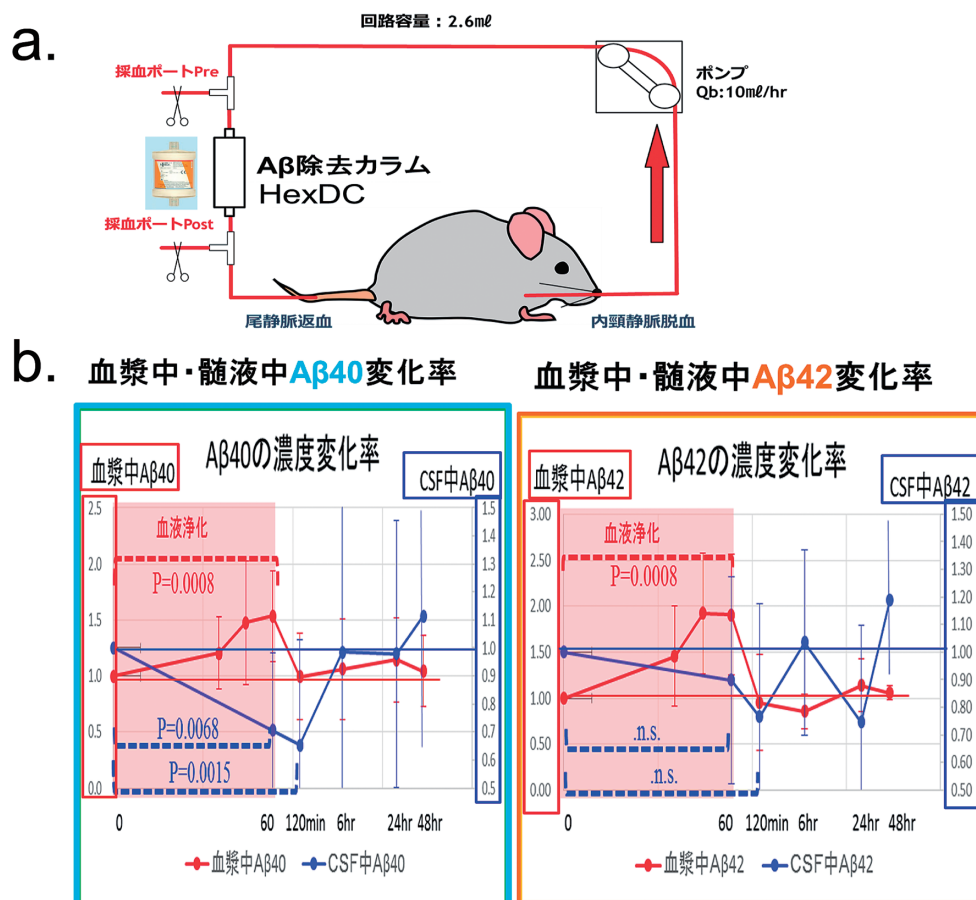


図6 ラットでの血中 $A\beta$ 除去¹⁶⁾

a) 回路図, b) 血液浄化施行中 (0~60 min) とその後の血漿中及び脳脊髄液 (CSF) 中の相対 $A\beta$ 濃度 (血液浄化開始時の各濃度を1とした)。左) $A\beta$ 1-40, 右) $A\beta$ 1-42。各グラフ左軸) 血中 $A\beta$, 右軸) 髄液中 $A\beta$ 。
(著者作成)

透析者と比較した (図 5a)⁴⁾。どのタイプの老人斑も、血液透析患者の方が非透析者よりも有意に少なかった。別の抗 A β 抗体染色や銀染色を用いても、ほぼ同様の結果が得られている。

次いで、より直接的な形で血液透析が脳 A β を除去できるかどうかを、PET を用いた脳 A β イメージングで検討した¹⁷⁾。透析導入時に脳 A β 蓄積が確認された 77 歳男性の腎不全 MCI 患者に対し、通常の血液透析を 6 カ月継続したのちに、脳 A β を再度測定したところ、図 5b に示すように脳内 A β の減少が確認された。この減少量は、話題の AD 根本治療薬候補である抗 A β 抗体アデュカニマブの最高ドーズの効果に近い。

6 ラット体外循環での脳脊髄液中の A β 変化

筆者らは、E-BARS を用いたラットでの検討も並行して取り組んだ¹⁶⁾。9~11 週齢の健常ラットに対し、HexDC ミニカラムを用いて、血中 A β 除去を行ったところ (図 6a)、カラム前後の除去率は A β 1-40、A β 1-42 とともに 90% 前後と、カラムを通過する A β の大半を吸着除去できた。脳脊髄液中 A β 濃度は、血液浄化施行中は 1-40、1-42 とともに経時的に低下し、血中 A β 除去終了後は次第に上昇し施行前の濃度に戻っていった (図 6b)。一方、血漿中 A β 濃度は、HexDC で A β を除去しているにもかかわらず、A β 1-40、A β 1-42 とともに血液浄化施行中は経時的に上昇がみられ、血中 A β 除

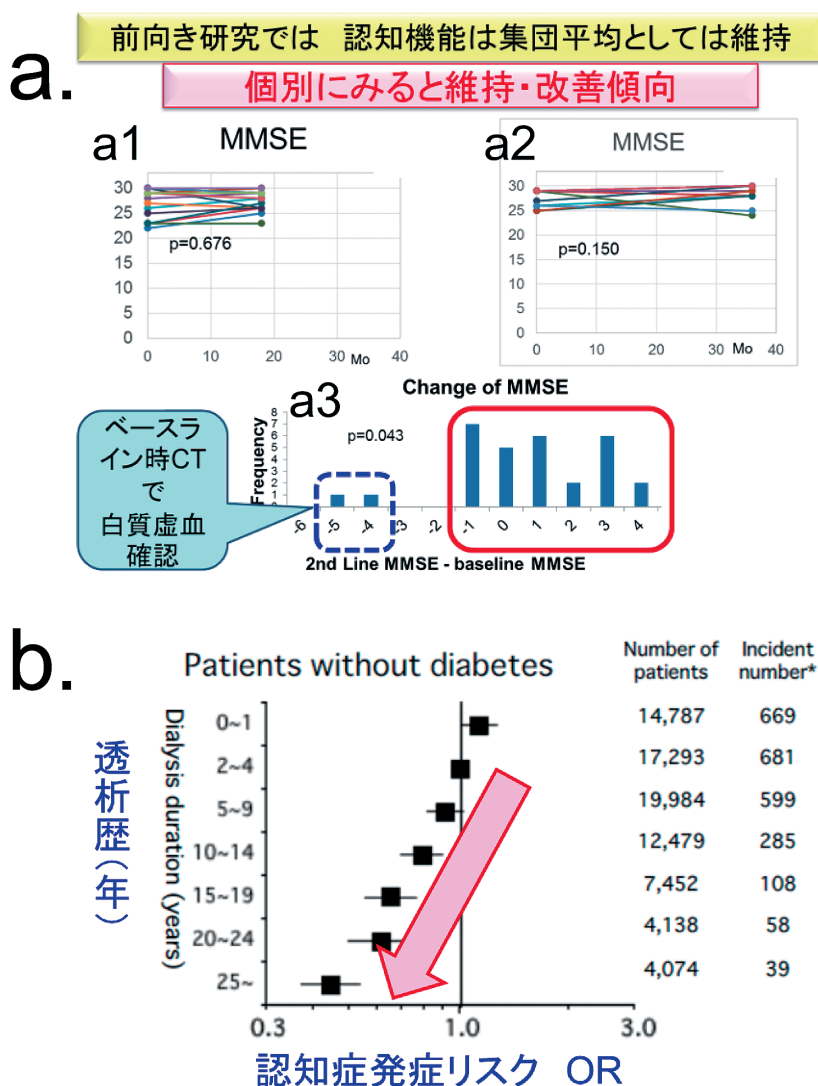


図7 血液透析患者の認知機能変化

a) 18 カ月、36 カ月の前向き研究⁶⁾。a1) 18 カ月の MMSE 変化、a2) 36 カ月の MMSE 変化、a3) 個々の患者の MMSE 変化量と患者数 (Frequency)。b) 非糖尿病血液透析患者の透析歴と認知症発症リスク²⁰⁾。OR: Odds Ratio (著者作成)

去終了後は次第に低下し施行前の濃度に戻っていった(図 6b)。これは、血中 A β 除去により、脳脊髄液中の A β が血液に引っ張り出される(脳からの A β Influx)ことを示唆している。

7 血液透析と認知機能

最近では透析導入年齢が上昇するとともに、透析技術の進歩で維持透析期間が長くなったため、認知症や MCI を発症した透析患者が増えてきた。そのため、血液透析が認知症を発症させるのではないかとの誤解が一部にあるように思われる。腎不全そのものは認知症のリスクファクターであり¹⁸⁾、非透析腎不全患者の血中 A β 濃度は、腎機能悪化とともに上昇し、それに伴い認知機能は低下する¹⁹⁾。しかし、透析導入されたのち、週 3 回の血中 A β 除去も行われると、認知機能はどうなるのであろうか。

7-1 前向き解析では認知機能は維持または改善

同一の非糖尿病血液透析患者の認知機能を MMSE (Mini Mental State Examination) (満点は 30 点) で前向きに 18 カ月、または 36 カ月追跡した。結果は図 7a に示すとおり、患者集団の平均でみると有意な変化はなく⁶⁾(図 7a1, a2)、認知機能はこの期間、維持されていた。しかし、個々の患者の MMSE 変化量を解析したところ、悪化した患者は 2 例のみ(−4 点, −5 点)で、大半の透析患者は認知機能が維持または改善された。悪化した 2 例は、観察開始時の脳 CT 検査で白質病変が確認されていた。

7-2 長期透析患者ほど認知症発症リスクが低い

さらに、中井らと筆者が透析医学会統計調査委員会のデータを用いて、20 万人規模の透析患者の 1 年間の前向き研究を行ったところ、脳血管イベントの無い非糖尿病患者群では、長期透析患者ほど認知症発症リスクは低かった(図 7b)²⁰⁾。糖尿病患者でもほぼ同様の傾向が確認された。

上記のいずれも、血液透析が認知機能の維持・改善に有効であることを示唆している。認知症の 68% が AD とされているので、血液透析による血中 A β 除去が認知機能の維持改善に役立っている可能性があらう。

8 血中 A β オリゴマ除去システム

1-2. (図 1) で、A β オリゴマが神経毒性の本体であることを記した。A β モノマとオリゴマとは平衡関係にあり、今まで述べてきた E-BARS で血中 A β モノマを除去すれば、脳内の A β モノマ、ひいては A β オリゴマも減少すると考えられる。

しかし、血中には A β モノマだけでなく A β オリゴマも存在するので、A β オリゴマを直接血中から除去できるかを検討した²¹⁾。血中 A β オリゴマの分子量は 10 数 kDa から 100 kDa 以上まで多岐にわたるが、筆者らは、A β オリゴマ除去デバイスとして、二重濾過血液浄化療法に用いる血漿成分分画膜 (Cascadeflo[®])

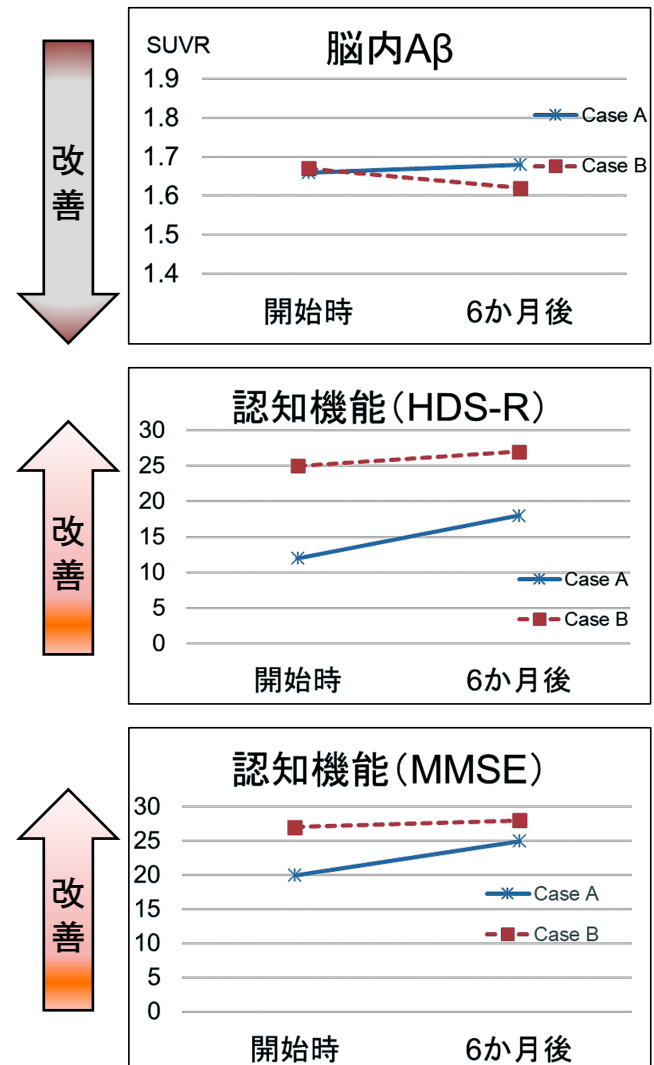


図 8 腎機能正常早期アルツハイマー病患者への First in Human 施行¹⁾

HexDC を用いた血中 A β 除去 (1 回/週)
 Case A : 71 歳男, 軽度アルツハイマー病
 Case B : 69 歳男, MCI
 (文献 1 を引用)

を用いた, in vitro で血漿の全濾過を行った結果, 血漿成分分画膜の中空糸内腔には $A\beta$ オリゴマが高濃度に濃縮された。さらに, ヒトの二重濾過療法の際に, 血中 $A\beta$ オリゴマ濃度の変化を解析したところ, 血漿成分分画膜で血中 $A\beta$ オリゴマも廃棄除去されることが確認できた。

9 腎機能正常早期 AD 患者への E-BARS の

First in Human 施行

今まで述べてきたヒトのデータは, 血液透析を含む腎不全患者である。藤田医科大学の腎臓内科・長谷川みどり教授と, 認知症・高齢診療科の武地一教授が中心となって, 腎機能が正常な早期 AD 患者 (MCI と軽度 AD) 2 例に対し, 血中 $A\beta$ 除去の First in Human 試験を行った¹⁾。

腎機能正常者への初めての施行であり, シャントのない患者への頻回施行の忍容性と安全性の確認に重点があった。E-BARS としては, HexDC カラムを用い, ブラッドアクセスは静脈穿刺, 血流量は 30 mL/min, 施行時間は 2.5 時間で週 1 回と, 血液透析に比べて処理血液量は相当に少なかった。忍容性と安全性については問題なく施行できた。脳内 $A\beta$ 量は 6 カ月での顕著な減少は確認できなかったが (図 8a), 増加も見られなかった。認知機能は先述した MMSE と長谷川式認知症スケール (HDS-R) (満点は 30 点) を用いて評価した。2 例とも HDS-R でも MMSE でも 6 カ月で改善をみた (図 8b, c)。症例数追加, 施行条件検討は今

後の課題である。

10 E-BARS (血中 $A\beta$ 除去による脳内 $A\beta$ 減少システム) のキーファクター

これらの検討から, E-BARS のキーファクターとしては, 以下のようなものが挙げられる (図 9)⁹⁾。血中 $A\beta$ の効率的な除去のためには, デバイスの $A\beta$ 除去能とともに, 血液処理時間, 血液流量, 施行頻度が重要であり, それらを可能にするブラッドアクセスも重要である。また, 血中 $A\beta$ 濃度が高い方が, 除去される $A\beta$ 量も当然大きくなる。脳から血液への $A\beta$ Influx 量については, 髄液中の $A\beta$ 濃度と LRP-1 などの $A\beta$ トランスポータ発現量などに影響される。

E-BARS の対象患者としては, MCI と AD 患者 1,000 万人 (日本) のうち, ブラッドアクセスと高齢者への血液浄化という問題から, その 10% 以下であろうと考えられる。とくに, 透析導入を控えてシャント手術を前倒しできる腎不全の早期 AD 患者や, 若年性 AD 患者 (平均発症年齢はそれぞれ 51 歳, 18~64 歳, 日本に 35,700 人) などが対象となると考えている。

おわりに

血中 $A\beta$ 除去で AD を治療・予防しようという試みは, 筆者らのグループ以外に, 血漿交換療法を用いたスペインのグループがある²²⁾。いずれの方法にせよ, 医薬での治療が難しい AD 患者の認知機能が, 血液浄化により維持, 改善できて, 本人と家族の笑顔を取り

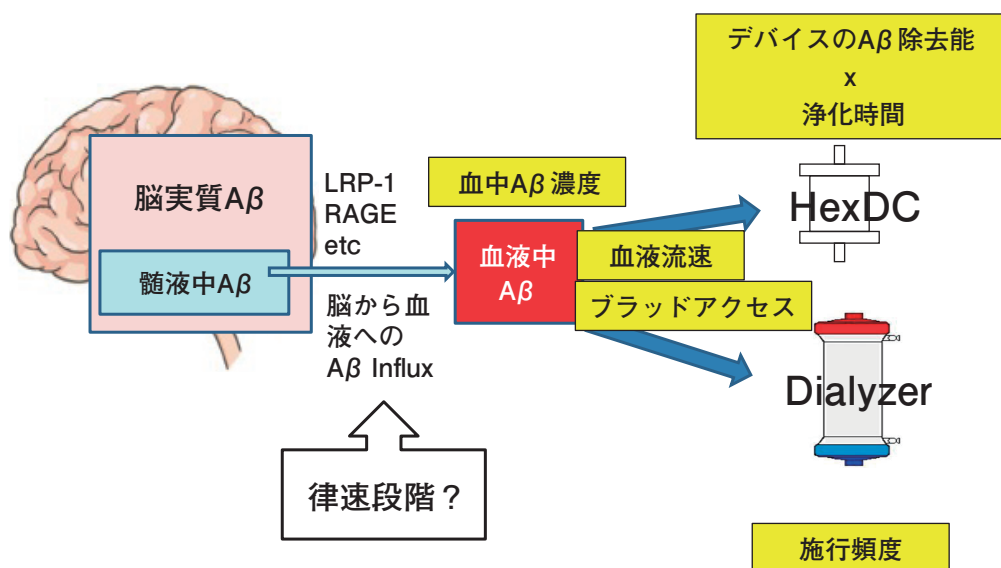


図 9 血中 $A\beta$ 除去による脳内 $A\beta$ 減少システムのキーファクター (著者作成)

戻すことができるようになることを願っている。

謝 辞

本研究は多くの共同研究者、そして何より患者様のご協力があったはじめて遂行できました。紙面の都合でご所属は省略しますが、ほとんどすべての実験に関わって下さった川口和紀先生、坂田美和先生、血液浄化にご協力いただいた加藤政雄先生はじめ藤田医科大学血液浄化センターの皆様、患者を紹介いただくなどご支援いただいた湯澤由紀夫先生、長谷川みどり先生、杉山敏先生、中井滋先生、比企能之先生、近隣の透析施設の鈴木信夫先生、水野雅夫先生、島野泰暢先生、石田治先生、小川洋史先生、藤田潔先生、久志本浩子先生、峰島三千男先生ほかの皆様、脳病理解析にご協力いただいた酒井一由先生、千田隆夫先生、秦龍二先生、黒田誠先生、吉田真理先生、脳A β イメージングにご協力いただいた伊藤健吾先生、加藤隆司先生、認知機能の評価などにご協力いただいた武地一先生、松永慎史先生、伊藤信二先生、血中タウ測定にご尽力いただいた徳田隆彦先生、建部陽嗣先生、吸着メカニズム解析にご協力いただいた竹内雅人先生、大学院生として活躍した齋藤優太先生、川地宏志先生、卒論生の皆さん、研究費のご支援をいただいた太田圭洋先生、川村直人先生、丘博文先生、村上和隆先生、水野雅夫先生、種々の応援をいただいた旭化成メディカル株式会社、株式会社カネカの方々など、全員のお名前を挙げることはできませんが、心からの感謝を申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Hasegawa M, Kitaguchi N, Takechi H, et al. : First-in-human study of blood amyloid β removal from early Alzheimer's disease patients with normal kidney function. *Ther Apher Dial* 2022; 26 : 529-536.
- 2) Selkoe DJ, Hardy J : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016; 8 : 595-608.
- 3) Jack C Jr, Bennett A, Blennow K, et al. : NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 14 : 535-562.
- 4) Sakai K, Senda T, Hata R, et al. : Patients that have undergone hemodialysis exhibit lower amyloid deposition in the

- brain : evidence supporting a therapeutic strategy for Alzheimer's disease by removal of blood amyloid. *J Alzheimer's Dis* 2016; 51 : 997-1002.
- 5) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. : Hypothetical model of dynamic bionarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9 : 119-128.
- 6) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, et al. : A prospective study on blood A β levels and the cognitive function of patients with hemodialysis : a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2015; 122 : 1593-1607.
- 7) Kawaguchi K, Kitaguchi N, Nakai S, et al. : Novel therapeutic approach for Alzheimer's disease by removing amyloid beta protein from the brain with an extracorporeal removal system. *J Artif Organs* 2010; 13 : 31-37.
- 8) Kawaguchi K, Takeuchi M, Yamagawa H, et al. : A potential therapeutic system for Alzheimer's disease using adsorbents with alkyl ligands for removal of blood Amyloid β . *J Artif Organs* 2013; 16 : 211-217.
- 9) Kitaguchi N, Kawaguchi K, Sakata M, et al. : A β influx into the blood evoked by different blood A β removal systems : a potential therapy for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17 : 2291-2308.
- 10) Kawaguchi K, Saigusa A, Yamada S, et al. : Toward the treatment for Alzheimer's disease : adsorption is primary mechanism of removing amyloid β protein with hollow-fiber dialyzers of the suitable materials, polysulfone and polymethyl methacrylate. *J Artif Organs* 2016; 19 : 149-158.
- 11) Kitaguchi N, Kawaguchi K, Nakai S, et al. : Reduction of Alzheimer's disease amyloid β in plasma by hemodialysis and its relation to cognitive functions. *Blood Purif* 2011; 32 : 57-62.
- 12) Kitaguchi N, Kawaguchi K, Yamazaki K, et al. : Adsorptive filtration systems for effective removal of blood amyloid β : a potential therapy for Alzheimer's disease. *J Artif Organs* 2018; 21 : 220-229.
- 13) 本村俊二, 山川高哉, 安井国香, 他 : 流血中 Amyloid β -Protein (1-40) の動態に関する研究 HPM 血液浄化法にて Alzheimer 病の治療に関与できるか. *京都医学会雑誌* 2006; 53 : 113-120.
- 14) Rubio I, Caramelo C, Gil A, et al. : Plasma amyloid- β , A β 1-42, load is reduced by haemodialysis. *J Alzheimers Dis* 2006; 10 : 439-443.
- 15) Kitaguchi N, Tatebe H, Sakai K, et al. : Influx of tau and amyloid- β proteins into the blood during hemodialysis as a therapeutic extracorporeal blood A β removal system for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2019; 69 : 687-707.
- 16) Kitaguchi N, Kawaguchi K, Kinomura J, et al. : [P2-042] : extracorporeal blood A β removal system (EBARS) reduced soluble A β in the brain by triggering influx into the blood : rat studies. *Alzheimers Dement* 2017; 13 : P620-621.
- 17) Kitaguchi N, Kato T, Matsunaga S, et al. : Removal of blood

- amyloid- β with hemodialysis reduced brain amyloid- β , confirmed by brain imaging : a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14 : 2931-2937.
- 18) 中井 滋, 北口暢哉 : CKD と認知機能障害. *臨床透析* 2012; 28 : 41-46.
- 19) Kato M, Kawaguchi K, Nakai S, et al. : Potential therapeutic system for Alzheimer's disease : removal of blood A β s by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients. *J Neural Transm* 2012; 119 : 1533-1544.
- 20) Nakai S, Wakai K, Kanda E, et al. : Is hemodialysis itself a risk factor for dementia? An analysis of nationwide registry data of patients on maintenance hemodialysis in Japan. *Ren Replace Ther* 2018; 4 : 12.
- 21) Saito Y, Sakata M, Kobayakawa M, et al. : Removal of A β oligomers from the blood : a potential therapeutic system for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16 : 607-627.
- 22) Boada M, López OL, Olazarán J, et al. : A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease : Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimers Dement* 2020; 16 : 1412-1425.