WEEKLY REPORT

2025年3月27日発行 No.3607

2024~2025年度 国際ロータリーのテーマ ロータリーのマジック THE MAGIC OF ROTARY

3月6日例会卓話

アルツハイマー病に対する 低出力パルス波超音波治療の開発

> 国際医療福祉大学副大学院長・医学部教授 東北大学名誉教授・客員教授 サウンドウェーブイノベーション(株) 創業者・取締役会長

> > 下川 宏明氏



私は元々循環器内科医で、 25年ほど前から、音波を使った先進医療を開発しています。 私は、認知症は微小循環障害 に伴う慢性炎症が一番の根元 にあると考えており、アルツ ハイマー病の原因物質といわれているアミロイドβやタウ

タンパクは氷山の一角だと考えています。

革新的な音波治療の開発

動脈硬化の治療法として血管新生療法が盛んに研究されていますが、これは遺伝子や細胞を体外から投与して血管を再生させようとする外因性治療です。それよりも、患者さんの自己治癒力を内部から活性化させるアプローチの方がより現実的であり、副作用も少ないと2001年から研究を開始しました。

2010 年頃までは低出力の体外衝撃波を用いて研究を行い、ヒト専用の治療機器を開発しました。次いで、低出力パルス波超音波(LIPUS)の開発を行いました。その結果、ある特殊な条件の超音波が、虚血領域では血管新生を起こし、炎症組織ではリンパ管新生を起こし、神経が障害されている組織では神経再生を起こすという驚くべき結果を確認しました。このLIPUS治療は非常に幅広い適応の可能性があるため、2020年に東北大学発のサウンドウェーブイノベーションというスタートアップ企業を創業し、研究開発を行っています。その第一の適応がアルツハイマー病になります。

LIPUS の作用機序としては、血管内皮細胞の細胞膜にある陥凹構造であるカベオラに作用し、そこに存在する $\beta1$ インテグリン/カベオリン-1 複合体が微細な機械的振動を化学的な細胞内シグナルに変換し、いくつかの分子を経てシグナルを核まで伝えて、核から内皮型のNO 合成酵素や血管内皮増殖因子の発現を促進することを明らかにしました。

低出力体外衝撃波治療に関しては、スイスの メーカーと組んで心臓病専用の治療機器を開 発しました。これまでに、世界25ヶ国で1万 人以上の狭心症患者の治療に使われ、有効性・ 安全性が報告されています。しかし、衝撃波は 単一のパルスなので、心拍と同期して照射しな ければならないため、徐脈の人は治療時間が長 くなってしまいます。また空気中を通るので、 肺に照射すると軽度ではありますが、肺出血を 起こしてしまいます。一方、超音波は、連続波 のため治療時間が大幅に短縮でき、空気中を通 らないので肺損傷の恐れもないため、2011年 頃からは超音波での研究を開始しました。そし て約2年かけて衝撃波と同等の効果を示す特 殊な照射条件を発見し、日本や米国、欧州で基 本特許を取得しました。

最初は、私の専門である狭心症を対象に試験を行いました。心筋シンチの検査では、重症の狭心症患者の血流や症状を改善したので、今後も開発を続けて製品化したいと思っています。

認知症治療への適応

2014 年、メイヨークリニックのグループが、脳の血管内皮から出る NO(一酸化窒素)がアミロイド β の蓄積を抑制していることを発表し、さらに別のグループがタウタンパクのリン酸化も抑えていることを発表しました。つまり、血管内皮の NO 合成酵素の機能不全が起これば、脳内にアミロイド β がたまりやすくなり、タウタンパクがリン酸化しやすくなることが考えられます。

虚血性心臓病とアルツハイマー病は危険因子がほとんど同じで、それらを予防することによって二つの疾患が予防されることが広く知られています。そこで、「アルツハイマー病も始まりは血管病ではないか」と考え、LIPUS治療が認知症の治療にも使えるのではないかと着想したのです。

厚生労働省のデータでは、2025年には65歳以上の5人に1人が認知症となり、2040年には4人に1人、2060年には3人に1人になると予測されています。また、世界保健機関(WHO)は世界の認知症患者は2050年に3倍になると予測しています。世界的に高齢化が進むとともに、認知症も激増していくのです。

現在、認知症の7割がアルツハイマー病、2

割が脳血管性認知症で、残りの1割は別のタイプの認知症です。残念ながら脳血管性認知症の治療法はなく、リハビリを頑張るしかありません。

アルツハイマー病には保険適用されている薬が4種類ありますが、根本原因には切り込んでいないので、服用を長く続けるほど効きが悪くなることが問題になっています。最近ではレカネマブ、ドナネマブという抗アミロイド β 抗体薬が注目され、一昨年12月から日本でも使えるようになりましたが、進行の抑制は3割程度にとどまり、 $2\sim3$ 割に副作用(脳出血、脳浮腫等)が起こり、医療費が年間300万円かかるため、効果、安全性、医療費のどれをとってもまだまだ理想的な治療法とはいえません。

そこで、心臓で使っていた LIPUS 治療を脳に応用することを検討した結果、波長を長くすることで活用できることを確認しました。脳血管性認知症とアルツハイマー病の 2 種類のモデルマウスで実験を行い、LIPUS 治療により両方のモデルで認知機能低下が抑制されたのです。これにより、世界初の非薬物療法としての疾患修飾療法が開発される可能性が、少なくともマウスレベルで示されたのです。

作用機序もほぼ明らかにすることができました。 $\beta1$ インテグリンとカベオリン-1複合体が LIPUS の微細な振動を感知して核までシグナルを伝え、内皮型 NO 合成酵素の発現を上げます。すると、下流で神経の鞘に当たるオリゴデンドロサイトが増え、複数の神経栄養因子の産生が亢進し、血管新生が生じ、それに続いて神経再生が起こることで、認知機能の低下を抑制することを確認しました。アミロイド β も、前駆蛋白や切断酵素を抑制することによって半分に減りました。脳ではまだ確認していませんが、排出を促進するリンパ管の新生も増やしている可能性を心臓で確認しています。

ここまでをまとめると、認知症に対する LIPUS 治療は脳に直接照射するため、創薬で 大きな壁になっている血液脳関門が全く問題 になりません。また、高齢の患者さんではアル ツハイマー病と脳血管性認知症が併存してい る可能性が高いので、両方のタイプに効く LIPUS 治療はより期待されます。安全性も極 めて高く、脳しか治療しないので全身の副作用 もありません。

探索的治験の実施

そこで 2018~2022 年にかけて、東北大学病院単独で早期のアルツハイマー病の患者さんを対象に探索的治験を行いました。ヘッドホン型で全脳照射するヒト専用の治療機器を開発し、安全性を確認する第一部の試験を5名で、二重盲検化の第二部の試験を22名で実施しま

した。隔日週3回(例:月·水・金)を1クールとし、3カ月おきに6クール繰り返し、合計1年半行いました。

その結果、第一部で安全性が確認され、第二部でもスタート時と比べて全体として悪化は認められず、レカネマブが27%の進行抑制にとどまっていたのに対し、非常に期待できる結果が得られました。

また、Responder を開始時点から認知機能が悪化しなかった症例と定義すると、解析の結果、LIPUS 治療群の50%が Responder であった (=悪化が見られなかった)という結果が得られ、PMDA からも高く評価され、2022年9月30日付で先駆的医療機器の第1号に指定されました(その後、2年半経過していますが第2号が出ていません)。

検証的治験の実施

これまで一方向性に増悪するばかりと思われていたアルツハイマー病に、可逆的な側面があることが分かり、加えて血管性認知症にも効果のあるLIPUS治療に関して、その効果・安全性を最終的に検証的治験で確認する目的で、弊社で企業治験を始めました。

220 例を目標としてプラセボ対照無作為化二重盲検試験を計画し、PMDA からの強い依頼により治療後半年間、治療フリーで自然経過を見ることになり、1人当たり2年間の治験が進行中です。参加施設は全国19カ所で、お蔭様で、開始1年2カ月で231例の登録に成功しました。

試験半ばのため具体的な結果はお見せできませんが、数字の感覚が戻ってきて電気製品が使えるようになったり、空間の感覚が戻ってきて一人で電車に乗れるようになったり、曜日の感覚が戻ってきてゴミ出しができるようになったといった、嬉しい報告が全国から届いています。

治験は来年いっぱいで終了します。直ちにデータクリーニングしてデータを固定し、キーオープンして、統計解析を行って承認申請に進みます。先駆的医療機器に指定されているので、審査期間を通常の1年から半年ほどで終わらせることを国が約束してくれています。しかも審査は治験が終わる前から始められるので、2027年中には承認され、2028年から国内で臨床応用を始めたいと思っています。今はそれに向けた機器の製造体制や平行して海外への展開も準備しています。

弊社は、心不全や狭心症に適応した LIPUS-Heart も開発中です。音波を使った治療は、脳 や心臓だけでなく腎臓や末梢血管にも応用が 可能なので、順次適用を慎重に広げたいと 思っています。 患者さんの体内には自己治癒力がかなり残っており、LIPUSを用いた機械的な刺激によってそれを活性化することで、患者さん自身が必要とする組織を必要な分だけ再生し、自ら治っていくことが治療法の理想ではないかと私は考えています。