

Rotary



東京南ロータリークラブ

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。

SERVICE ABOVE SELF・HE PROFITS MOST WHO SERVES BEST

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 $\beta 1$ 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、今後と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の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、2~3 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。 $\beta 1$ 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。

探索的試験の実施

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試験を行いました。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

