



被称为“脑海中橡皮擦”的阿尔茨海默病(俗称老年痴呆症),是一种发病机理不清且无法治愈的神经系统退行性疾病。9月27日,日本制药巨头卫材公司和美国生物技术公司渤健宣布,3期临床试验数据显示,二者共同研发的治疗阿尔茨海默病的药物能够较明显地减缓早期患者的疾病进程,达到了研究主要目标。卫材计划明年3月底前在美国、欧洲和日本申请取得药管部门使用授权。

“脑海中橡皮擦”

阿尔茨海默病新药研究取得进展

记者 赵恩霆 整理

朝正确治疗方向迈进一步

这款新药名为lecanemab,属于单克隆抗体药物。依据卫材和渤健发布的新闻稿,在随机双盲、安慰剂对照的3期临床试验中,近1800名阿尔茨海默病早期患者在18个月内每两周静脉注射一剂新药。研究人员基于临床痴呆评分总和量表评估研究对象认知能力和其他功能性衰退程度,发现相比对照组,用药组认知能力及其他功能衰退程度减缓了27%。

卫材首席执行官内藤晴夫称赞临床数据具有“里程碑”意义。美国妙佑医疗国际阿尔茨海默病研究中心主任罗纳德·彼得森说,这款新药“效果算不上巨大,却是积极的”,意味着“朝正确治疗方向迈进了一步”。

据路透社报道,这款新药与渤健先前研发的治疗阿尔茨海默病药物Aduhelm同为静脉注射药物,均旨在清除脑部 β 淀粉样蛋白沉积。不同的是,lecanemab针对的是尚未结块的 β 淀粉样蛋白。

阿尔茨海默病是一种神经系统退行性疾病,临幊上以记忆障碍、失语、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今不明。多年来,相关药物研发主要基于最被认可的 β 淀粉样蛋白沉积假说。

脑部 β 淀粉样蛋白异常沉积是阿尔茨海默病早期表现之一,可能引发Tau蛋白过度磷酸化、神经递质紊乱以及氧化应激等系列反应,导致神经元受损,继而致人痴呆。因此,阻止 β 淀粉样蛋白沉积被认为是最可靠的治疗策略。几十年来,大量以 β 淀粉样蛋白为靶向疗法的临床试验以失败告终。

美国食品药品监督管理局2021年批准Aduhelm用于治疗阿尔茨海默病时,一些医学专家就认为该药针对的是阿尔茨海默病潜在病理生理学机制,临幊上尚未证明可以显著减缓该病进程。相比之下,英国《金融时报》援引多名科学家的话报道,lecanemab的3期临床试验首次证明抗 β 淀粉样蛋白疗法能够减缓认知能力下降。

不过,3期临床试验数据显示,lecanemab的副作用较大。比如,影像学检查显示,用药组中12.5%的人出现脑水肿或脑积液这类与抗 β 淀粉样蛋白药物关联的副作用,对照组中这一比例仅为1.7%;用药组中2.8%的人表现出脑水肿或脑积液症状,而对照组中无人出现相关症状。另外,以微出血为主的脑出血在用药组中发生率高达17%,是对照组的两倍多。对此,彼得森认为,这些副作用比Aduhelm小得多,“可以容忍”。

卫材先前已就这款新药向美国食品药品监督管理局申请加速审批。该公司定于11月在阿尔茨海默病临床试验大会上公布3期临床试验结果,并在医学期刊上发表研究成果。

美国一篇涉嫌造假的论文

正因为几十年来数以百计以 β 淀粉样蛋白为靶向疗法的临床试验以失败告终,越来越多科研人员开始怀疑 β 淀粉样蛋白沉积假说。直到2006年,美国明尼苏达研究生西尔万·莱内在英国《自然》杂志以第一作者身份发表论文,在小鼠模型中直接证明 β 淀粉样蛋白的亚型

$\text{A } \beta *56$ 具有神经毒性,会导致小鼠痴呆,这相当于重新给 β 淀粉样蛋白假说注入“强心针”。当时,《自然》评论称, $\text{A } \beta *56$ 是阿尔茨海默病的“头号嫌疑人”。

然而,美国《科学》杂志近期发布调查报道指出,这篇论文涉嫌造假,可能对研究方向及新药研发产生影响。发现疑点的是美国范德比尔特大学神经学家马修·施拉格。他去年意外发现莱内的多篇论文图像有问题,多数论文都与 $\text{A } \beta *56$ 有关,包括在《自然》发表的那篇论文。

施拉格将这些情况发给《科学》,随后《科学》开展了为期6个月的调查,证据强烈支持施拉格的怀疑。独立图像分析师和一些顶级阿尔茨海默病研究人员应《科学》要求审查了这些图像,一致认为莱内论文中有几十张图片可能存在问题。不过,目前尚未确认论文是否造假,需相关研究人员提供完整、未经发表的图像和原始数据来辨别。明尼苏达大学也在审查莱内研究的争议点,或将耗时数年。

《科学》称,施拉格的发现可能威胁阿尔茨海默病领域的主要理论,统计显示该论文引用数已超过2300次。据报道,美国国家卫生研究院本财年已在 β 淀粉样蛋白相关项目上花费了约16亿美元,约占其阿尔茨海默病研究资金总额的一半。

阿尔茨海默病药物一直是药企研发“黑洞”,几十年投入巨大但收效甚微。研发主要围绕 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白沉积展开。然而,近年来靶向这两个靶点的药物临床试验鲜有成功,导致 β 淀粉样蛋白假说面临越来越多质疑。美国药物研究机构和制药厂商协会的报告显示,1998年至2017年共146项阿尔茨海默病药物临床试验失败。但专家认为,在争议中前行的阿尔茨海默病新药研发,新靶点和新希望正不断出现。

阿尔茨海默病药物发现基金会发布的报告显示,现有阿尔茨海默病研发管线不仅专注于 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白,而且针对多样的创新靶点。目前,临床开发阶段有118款在研疗法旨在改变阿尔茨海默病进程,多达77%的疗法涉及与衰老和神经退行性疾病病理发生相关的多个领域,包括神经保护、炎症、线粒体和代谢功能、突触功能和神经递质、遗传和表观遗传学等。

治疗和药物研发的新靶点

今年7月,澳大利亚弗林德斯大学发布公告说,抑制一种名为Tau蛋白的蛋白质病

变,可避免对脑细胞产生毒性作用而导致记忆功能受损,这有望成为治疗阿尔茨海默病的新靶点。这一新研究通过体外细胞实验和动物实验解释了Tau如何过度磷酸化的原因,从而为治疗Tau病提供信息。相关研究成果已发表在美国《科学进展》杂志上。

弗林德斯大学领衔的研究团队首先选取了多达20个不同的Tau磷酸化位点和12种蛋白激酶进行实验。蛋白激酶是指催化蛋白质磷酸化过程的酶,蛋白激酶靶向Tau的特定位点是磷酸化位点。结果发现,Tau磷酸化位点之间存在相互依赖性联系,这意味着一个位点的磷酸化易促使另一个位点磷酸化,并且在这些位点中还存在一些“主位点”,即这些位点的磷酸化能影响Tau其他大多数位点的磷酸化。

为了探究是否可以靶向这些“主位点”来减少阿尔茨海默病中Tau的毒性,以改善记忆功能,研究人员进行了小鼠实验。结果发现,当小鼠的Tau蛋白缺失某个特定的“主位点”时,它们没有出现记忆缺陷。研究人员表示,新发现具有治疗涉及Tau蛋白的一系列神经系统疾病的潜力,包括帕金森病、脑震荡引起的慢性脑损伤和中风,未来将进一步了解这些“主位点”在健康和疾病中的作用。

今年8月,香港科技大学一个研究团队发现一种血液蛋白,在阿尔茨海默病的发病机制中起关键作用,这有助于设计创新治疗策略,降低发病风险和改善患者病况。据介绍,早前有研究发现,阿尔茨海默病患者大脑中的免疫细胞(小胶质细胞)无法有效清除有害的淀粉样蛋白斑,导致神经细胞功能失调,引起记忆丧失和认知障碍。

由香港科技大学晨兴生命科学教授兼香港神经退行性疾病中心主任叶玉如领导的国际研究团队发现,随着年龄增长,血液和大脑中的可溶性ST2蛋白含量增加,会扰乱细胞因子白介素33的功效,降低小胶质细胞清除淀粉样蛋白斑的能力,导致淀粉样蛋白斑累积。综合而言,这一发现揭示了降低可溶性ST2蛋白水平可以是治疗阿尔茨海默病的一种方法,有助于研发创新治疗策略。

叶玉如说,这次研究进一步提高了科学家对阿尔茨海默病发病机制的理解,并为新药开发提供了重要靶点。团队下一步将开发针对可溶性ST2蛋白的临床干预措施,评估其在预防和治疗阿尔茨海默病方面的可行性。该研究成果已刊载在国际权威科学期刊《自然·衰老》上。

综合新华社消息

