

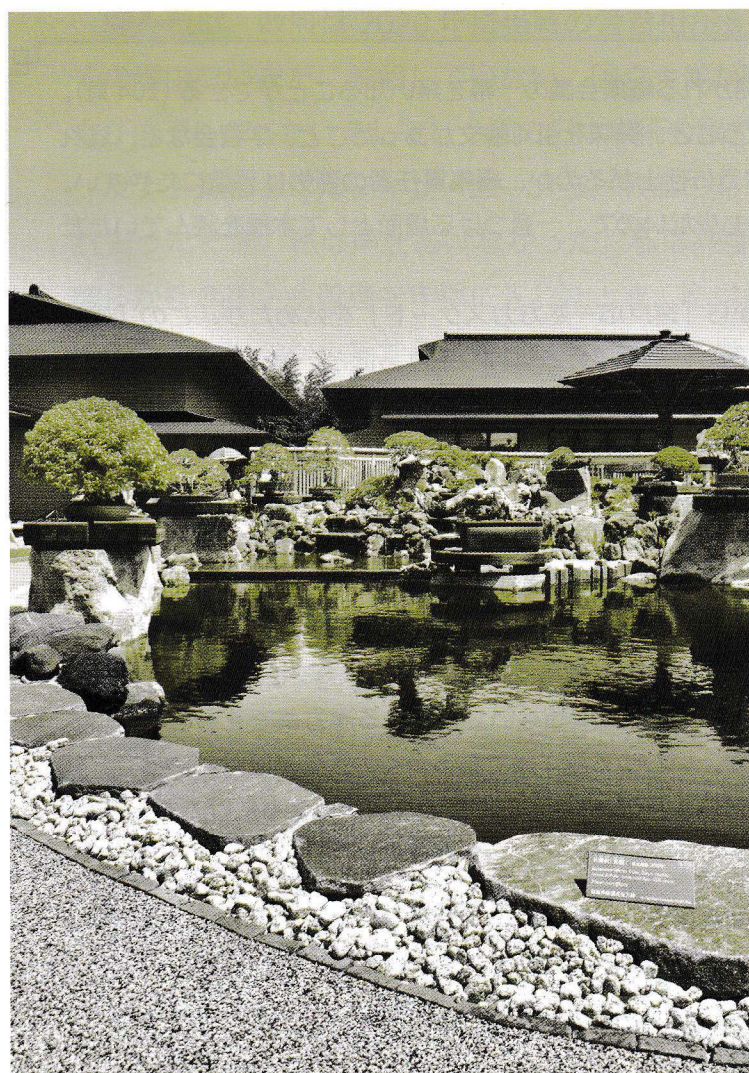
薬のチェック 121

Vol. 25

Sep. 2025

シリーズ (3)

身近な害反応から、害反応 - 処方カスケードへ
高血糖を起こす薬剤、血糖値を上げる仕組み



害反応死は5万人

アミロイド β が
認知症原因説の
論文は捏造だった

アミロイドβが認知症原因説の根拠論文は捏造だった レカネマブとドナネマブはやはり有害・無益

薬のチェック編集委員会

アミロイド説の最重要根拠論文は捏造だった

科学雑誌の中では最も権威があるとされる Nature 誌に 2006 年に掲載され、約 2500 もの論文に引用され、アルツハイマー型認知症の原因はアミロイドとする説の理論的根拠となってきた極めて重要な論文 [1] が、2024 年 7 月、捏造であったことが確実となり、撤回されました [2]。

2022年7月にすでに、多数の専門家を動員して検証した結果、疑惑が濃厚となっていたのですが [3]、2年を経て、論文の筆頭著者レスネ氏と1人を除く著者たちが2024年6月24日付で撤回に同意し [4]、同年7月に正式に論文撤回がなされたものです [2]。現在ではネット上で「撤回済論文 (RETRACTED ARTICLE)」と表示の上掲載されています (図: Nature 誌) [5]。筆頭著者のレスネ氏は米国ミネソタ大学神経学部門の医師ですが、論文が撤回されたことで、米国ミネソタ大学を退職していると報道されています [6]。

論文捏造に至る経緯

2006 年頃は、アミロイド β （以下、A β ）を実験動物に与えて認知症を作る実験がことごとく失敗したため、アミロイド仮説そのものに疑問が生じてきていた時期でした。そのような時期、2006 年 3 月に、動物の認知症の程度とアミロイド β のうちの A β *56 の量が相関しているだけでなく、A β *56 を注射することで動物に認知症を起こすことができた、レスネ論文は報告しました。その結果、アミロイド仮説が復活しました [3]。

その後レスネ氏は昇進し、この論文をきっかけに、アミロイドβ関係の研究予算も膨大になっていったと Science 誌は報告しています [3]。日経新聞 [7] によると、「2000 年以降、認知症用の薬剤の開発には、世界の大手製薬会社 30 社が、累計で 6000 億ドル（約 65 兆円）以上の研究開発費を投じてきた」そうです。根拠論文そのものが捏造だったということは、上記の

図：撤回済みのレスネ論文（2006年）

A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory

Sylvain Lesné¹, Ming Teng Koh⁴, Linda Kotilinek¹, Rakez Kaye⁶, Charles G. Glabe⁶, Austin Yang¹,
Michela Gallagher⁴ & Karen H. Ashe^{1,2,3,5}

Memory function often declines with age, and is believed to deteriorate initially because of changes in synaptic function rather than loss of neurons. Some individuals then go on to develop Alzheimer's disease with neurodegeneration. Here we use Tg2576 mice, which express a human amyloid- β precursor protein (APP) variant linked to Alzheimer's disease, to investigate the role of memory decline in the absence of neurodegeneration or amyloid- β protein amyloidosis. Young Tg2576 mice (<6 months old) have no memory loss and lack neurodegeneration, mild amyloid- β (6–14 months old) develop memory deficits without neuronal loss, and old mice (>14 months old) form abundant neuritic plaques containing amyloid- β (refs 3–6). We found that memory deficits in middle-aged Tg2576 mice are caused by the truncated amyloid- β peptide A β 42 (ref. 7). In old mice, however, which term A β 56 (A β star 42), A β 56 purified from the brains of Tg2576 mice disrupts memory when administered to wild-type mice, suggesting that A β 56 may be a major component of deposits or neuronal loss, and may contribute to cognitive deficits associated with Alzheimer's disease.

Poor memory function can predict Alzheimer's disease in cognitively normal elderly, and is diagnosed by standardized tests genetically for Alzheimer's disease show abnormal changes in functional brain imaging tests⁸. These and other studies implicate Alzheimer's disease has an insidious onset, which blurs the boundary between normal aging and dementia. We therefore used Tg2576 mice (TgAPP56/2576;K6 mice) (hereafter Tg2576 mice) express a human amyloid- β precursor protein (APP) variant linked to Alzheimer's disease, and develop the same neuropathological features of Alzheimer's, including amyloid- β plaques, dystrophic neurites and neurofibrillary tangles, similar to normal loss and gross atrophy. They may therefore be a good model to study pre-clinical stages of Alzheimer's disease, including the onset of dementia or the onset of pre-dementia.

In Tg2576 mice, as in other APP transgenic mice, there is strong evidence that amyloid- β (A β) is responsible for age-related memory decline^{6,2,11}. However, there are several paradoxical findings about the relationship between A β and cognitive decline that suggest

for memory loss, is associated with no change in memory function. One solution to this conundrum is to postulate the existence of soluble A β assemblies that disrupt memory^{4,12}, which we designated A β * (A β star) and sought to identify in Tg2576 mice.

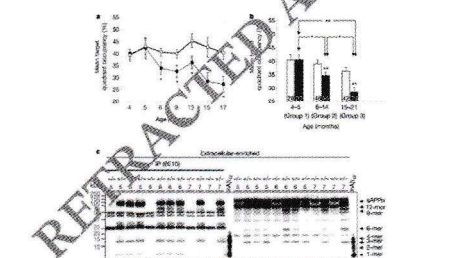
A challenge in analyzing $\text{A}\beta$ in brain lies in relating separately the specific cellular localization of $\text{A}\beta$ (for example, extracellular, intracellular, membrane-associated, and insoluble). We overcame this obstacle by developing a high-fidelity extraction protocol that separates $\text{A}\beta$ into extracellular, intracellular, and membrane-associated fractions [1]. Our immunoprecipitation and Western blotting method allowed us to quantify and compare four independent pools of transgene-derived $\text{A}\beta$ species. To resolve the problem of a mismatch between $\text{A}\beta$ levels and age, we used 12-month-old mice between 4 and 25 months of age. We required carefully aged $\text{A}\beta$ molecules to initiate at 2 criteria. First, their appearance should be similar to embryonic $\text{A}\beta$ (i.e., 14–16 months), and second, they should remain stable for at least 10–14 months. The use of immunodepleting immunoglobulin-depleted bovine extracts, we found a set of apparent assemblies of $\text{A}\beta$ in the soluble, extracellular-enriched fraction from 6-month-old mice (Fig. 1C). In addition to the monomeric $\text{A}\beta$ (4 kDa), we detected bands of 8 kDa, 10 kDa, and 40 kDa corresponding to oligomeric $\text{A}\beta$ species. The 8 kDa and 10 kDa bands were recognized by anti- $\text{A}\beta$ 1–10 and 4G8-immunoreactive proteins (see Methods) were detected at molecular masses theoretically corresponding to trimeric (14 kDa), hexameric (27 kDa), nonameric (40 kDa) and dodecameric (54 kDa) oligomers. The 40 kDa band was recognized by all of trimeric $\text{A}\beta$ oligomers, with high-molecular-mass assemblies (>20 kDa) appearing in mice older than 6 months. The detection of similar bands using 6E10 and 4G8 antibodies excludes the possibility of cross-reactivity with other proteins. The 40 kDa band, which lacks the mid-domain $\text{A}\beta$ epitope (A β_{22-32}), recognized by 4G8 (Supplementary Fig. 2a). The bands were not recognized by 22C1 or APPC7-Cter antibodies, indicating they were neither APP nor APP C-terminal fragments.

Although this result suggests that aging induces $\text{A}\beta$ trimers to associate and form high-molecular-mass assemblies, we also considered the possibility that they might represent $\text{A}\beta$ oligomers that are not yet assembled into mature plaques. We therefore tested the basis of their biochemical properties and immunospecificity. First,

native time resolved time resolved into AD monomers (75–85% HTSP (not shown). These data suggest that the high-molecular-weight oligomers are composed of α -synuclein hydrogen bonds, but not covalent bonds. In addition, the greater stability of the oligomers is consistent with the fact that monomers are the fundamental AD assembly units *in vivo*. Second, A11, a peptide which specifically disrupts stable amyloid assemblies (Kohlschütter et al., 2000), was found to inhibit the formation of extracellular amyloid, confirming previous observations that the oligomers are the primary species for amyloid deposition (Fig. 2b). The immunoreactivity of the high-molecular-weight oligomers with A11 and A12, but not A1, indicates that they are stable AD oligomers. Finally, we measured the surface area of the oligomers and found that the oligomers were large enough to demonstrate that they were not artificially generated during sample preparation (Fig. 2c).

These data suggest that the oligomers are composed of non-deamerizing site-exclusion chromatography (SEC) and subjected to SDS-PAGE (Fig. 2c). High- and low-molecular-weight AD monomers are expected to appear as a single band in SDS-PAGE, suggesting that the possibility that SDS or self-oligomerization of monomers may be responsible for the formation of oligomers that endogenous AD forms a ladder of stable, shuffling, and non-deamerizing oligomers. The oligomers were found in regions in IgG55 mice that die 6 months.

These data suggest that the oligomers are composed of non-deamerizing site-exclusion chromatography (SEC) and subjected to SDS-PAGE (Fig. 2c). High- and low-molecular-weight AD monomers are expected to appear as a single band in SDS-PAGE, suggesting that the possibility that SDS or self-oligomerization of monomers may be responsible for the formation of oligomers that endogenous AD forms a ladder of stable, shuffling, and non-deamerizing oligomers. The oligomers were found in regions in IgG55 mice that die 6 months.

[illegible]

註:比較的単純な手法で捏造されていたという。具体的には、動物や人の体内の物質の濃度を測定するためによく用いられている「ウエスタンブロット法」による画像(図右頁下の図)を、濃度や色を少し加工して切り貼りするという、結論を導くのに都合のよいデータに加工された。

研究予算や製薬企業の開発費は、その大部分が無駄に投入されたといえるでしょう。

そこで、問題が出てきます。レカネマブやドナネマブは、「認知症の原因はアミロイドβ」説に基づいて開発された薬剤だということです。

きっかけはレカネマブに似た薬剤の検証

捏造がわかるきっかけとなったのは、ある製薬会社が開発したレカネマブやドナネマブに似た別の認知症用薬剤の論文が捏造ではないか調べてほしいと弁護士から依頼があり、神経科学者で医師のマシュー・シュラグ氏が調査を始めたことです[3]。彼は、数十本の学術論文の中の画像から読み取るデータの中に、改ざんまたは重複した画像らしいものを発見しました（図の脚注）。

その後、シュラグ氏は別の論文についても検討し、2006年に発表されたレスネ氏による重要論文にも捏造の疑いがあることにたどり着いた、というわけです。しかし、この段階では「捏造」とは断定していません。あくまで「疑い」であり、確認のためにはさらに詳細な調査による根拠が必要と考えたのです[3]。

Science 誌が専門家を動員して検証

そこで、シュラグ氏は、その結果を別の大手科学雑誌 Science 誌に持ち込みました。Science 誌では、他の専門家も動員して大々的に6か月間の調査を実施し、シュラグ氏の投げかけた疑問をおおむね確認し、2022年7月22日号の紙面に、その結果を発表[3]。レスネ氏の論文に掲載された70枚以上の画像を含む

数百枚の画像に疑問を投げかけました。専門家らは「著者らは、異なる実験の写真の一部をつなぎ合わせて図を作成したようだ」と述べています。

その後、前述のように2年を経て、2024年6月にレスネ氏と1人を除く共著者全員が撤回に同意したため、7月に撤回されたものです[2,4]。

この捏造事件で特徴的なのは、実験を行ったのは、筆頭著者のレスネ氏1人であり、他の人は全く実験に関与していなかったということです。

もともとアミロイドβは原因ではなく結果

本誌では、認知症はアミロイドβによって発症・悪化するといういわゆる「アミロイド仮説」は採用していません。アミロイドβは、原因ではなく、酸化ストレスや虚血・再灌流性傷害によって脳や血管が傷害された結果、溜まったにすぎないものです。そして、アミロイド仮説に基づいて作られた認知症用剤のレカネマブやドナネマブは無効であるばかりか、脳出血を高頻度を起こすために極めて有害であることを詳細に検討し、繰り返し警告してきました[8-11]。

注目すべきは、アミロイドβ説の根拠としてたびたび引用されてきたレスネ論文だけでなく、シュラグ氏が依頼されて検討したアミロイド仮説に基づいて開発された認知症用剤の根拠となった論文でも多数の捏造データが見つかったことです。

少なくともレカネマブやドナネマブの臨床試験データについて、不正はなかったのか、捏造データが含まれている可能性はないか、徹底的な検証が必要です。

★参考文献は電子版の最終頁に掲載

こぼれ話

実は、2024年6月20日にA医学雑誌の編集部から「誌上ディベート」への執筆依頼を受けていました。「アルツハイマー型認知症におけるアミロイドβの位置づけとして、原因論と結果論の誌上 versus で、結果論派の立場からお願いしたい」とのこと。原因論派は、B医療センターの脳神経内科部長。原因論派が圧倒的多数を占める日本の医学界で、結果論派として認知され versus できるというまたとない機会と考えて快諾し、ワクワクして待っていました。

ところが、先方から7月3日に「一部の編集委員より疑義があり、次回の編集委員会まで pending となりました。先生には内諾を頂いておきながら申し訳ありません。」との連絡がありました（12月に正式な断り）。

この時、「原因説」の根拠論文の撤回の同意があったこと（2024年6月24日付 Nature 誌）や、7月に正式に論文撤回がなされたことを迂闊にも知りませんでした。原因論派が多い医学界なので結果論の者と議論すること自体が嫌われたのだらうと考えていました。その後、捏造論文撤回の経緯を知り、「なるほど、これか」と納得した次第。今後、権威筋の方々がどう対処なさるのか、注視したい。（浜六郎）