

アルツハイマー病の免疫療法 —最近の話題

Recent topics in immunotherapy of Alzheimer disease.

国立長寿医療センター研究所/所長

田平 武*

はじめに

ベータアミロイドワクチン AN-1792の治験は副作用としての亜急性髄膜脳炎が起こった為に中止となった。しかし、ワクチン接種を受けた患者の剖検脳は、ヒトでもワクチン接種により老人斑が消え得ることを示唆した。また、アミロイドベータ蛋白 ($A\beta$) に対する抗体が高値を示した人は1年後の認知機能検査におけるいくつかの項目が有意に高得点であった。さらに、老人斑アミロイドに対する抗体が高値であった患者は、その後の進行が緩徐になる可能性も示された。そこで、安全なワクチン開発が世界競争となっている (表 1)¹⁾。ここではアルツハイマー病 (AD) の免疫療法について最近の話題を提供する。

1. 抗体療法

$A\beta$ に対する抗体の受身移入でも老人斑の減少が起こるのでエラン社をはじめ数社は治験に入っ

表 1 安全なワクチン, 代替法の開発

- ・ N 末側だけのペプチドワクチン
- ・ $A\beta$ 抗体 (N 末モノクローナル抗体)、IVIG
- ・ 末梢 β 蛋白の除去、引き抜き
- ・ $A\beta$ DNA ワクチン
- ・ Cop 1 (Glatiramer acetate)
- ・ 経鼻投与ワクチン
アジュバント + $A\beta$ ペプチド、アジュバント + Cop 1
アジュバントのみ
ウイルスベクター + $A\beta$ cDNA
- ・ 経口ワクチン
ウイルスベクター + $A\beta$ cDNA

ている。これは $A\beta$ の N 末に対するマウスモノクローナル抗体でヒト型化したものである。この利点は脳炎は起こらないと思われるが、完全ヒト型抗体ではないので中和抗体や抗イデオタイプ抗体ができる可能性がある。繰り返し静注する必要があり、かつ非常に高価である。また、ときに血管炎や出血が起こることがある。さらに、予防投与には向かないといった欠点がある (表 2)。

2. ウイルスベクターを用いた経口ワクチン

我々はアデノ随伴ウイルスベクターに $A\beta$ の cDNA を組み換えた経口ワクチンを開発した (図 1)。これを APP トランスジェニックマウス tg2576 マウスに 1 回経口投与すると著効を示し、脳炎などの副作用は見られなかった²⁾。この長所は、1 回の経口投与で長期間効果が持続すること、腸管免疫を利用するので脳炎が起こりにくいことである (表 3)。何故なら腸管免疫では Th1 反応が抑えられており、ワクチン接種で起こった脳炎は Th1 細胞による自己免疫性脳炎であると考えられてい

表 2 抗体療法の利点、欠点

- ・ 抗体は脳炎が起こらない利点がある
- ・ 完全ヒト型抗体ではないので、抗イデオタイプ抗体、中和抗体が上昇する可能性がある
- ・ 繰り返し静注する必要があり、患者負担は大きい
- ・ 高価である
- ・ 血管アミロイドは除去できない
- ・ 血管炎、脳出血が問題となる
- ・ 予防には向かない

* 現) 順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学/教授

Takeshi Tabira: Professor, Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Juntendo University

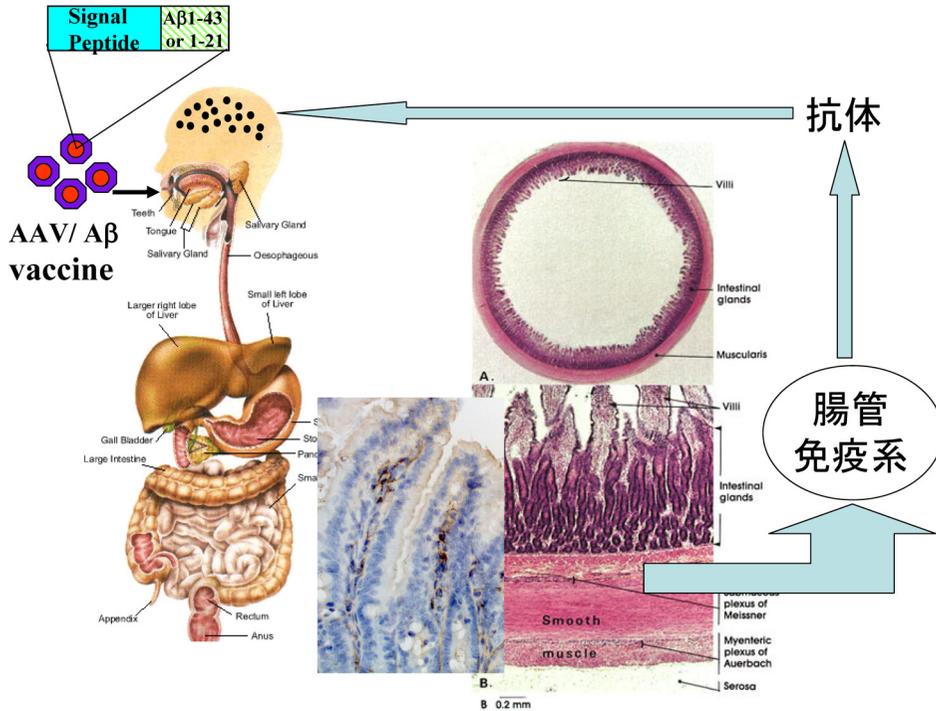


図1 アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチン (原 英夫)

るからである。この経口ワクチンは老齢サルでも有効かつ安全であることが分かった。更に、このワクチン投与を受けたtg2576マウスの学習機能が回復し、脳のAβオリゴマーも減少することが分かった³⁾。

3. その他のワクチン

以上の他、Aβ cDNAそのものを筋注するワクチン、Aβ遺伝子を発現するバクテリオファージを注射するもの、Aβペプチドとアジュバントを点鼻するワクチン、Glatiramer acetate (GA) を皮下注射するもの、センダイウイルスベクターにAβ

cDNAとIL-10 cDNAを組み換えたものを点鼻するワクチンなどが開発されつつある。また、病原性のないサルモネラ菌にAβ cDNAを組み換えたものを飲ませる方法、ジャガイモやピーマンにAβ cDNAを組み換えたものなども見られる。しかし、食品に対する免疫応答は抑えられており、うまく行かないと予想される。

GAはアルギニン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸を加えランダムに合成したペプチドで、多発性硬化症の治療薬として使われている薬である。塩基性蛋白を多く含むのでミエリン塩基性蛋白と交互反応性を示し、実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制するところから考案された。今日ではGAはミエリン蛋白反応性自己免疫性脳炎惹起T細胞を抑制する調節性T細胞のスーパー抗原となることが分かっている。これをAPP tgマウスに注射すると、調節性T細胞が活性化され、CD11c陽性ミクログリアを活性化し、老人斑が減少することが示された⁴⁾。しかし、繰り返し注射する必要があり、非特異的な反応であるのでAβ除去効果

表3 この方法の利点

- ・抗体は脳炎が起こらない利点がある
- ・1回の経口投与で抗体がよく上がり、長期持続する
- ・腸管免疫はTh1反応が抑えられているので、脳炎は起こりにくい
- ・AAVは病原性が低く安全であり、episomalにとどまるのでDNA integrationが起こりにくい
- ・腸管上皮は数日で新しいものになるので、ウイルスが長期持続感染しない

がいつまで持続するかは分からない。

4. ワクチン療法のメカニズム

ワクチン療法のメカニズムはまだよく分かっていない。A β 抗体がアミロイドに結合し、Fc受容体を介して貪食が促進されるとの考えや、T細胞が直接ミクログリアを活性化し貪食を促進するとの考え、抗体そのものがA β の凝集を阻害し、アミロイドを融解するとの考え、末梢への引き抜き仮説などがある。

最近、SimardらはAPP tgマウスに致死放射線照射を加えた後GFP tgマウスの骨髄細胞を移植し、脳を経時的に観察した。その結果、APP tgマウスが6ヵ月位までは骨髄由来ミクログリアが老人斑に集積しアミロイドをよく貪食するが、9ヵ月以降はresidentのミクログリアが主に集積し、アミロイドをあまり貪食しなくなったという⁵⁾。これが事実であるとすれば、骨髄由来のマクロファージ系の樹状細胞が脳に移行しアミロイドの

沈着を防いでいることになる。即ち、この末梢由来の樹状細胞をいかに脳に送り込むかがワクチン療法の決め手になるであろう。このとき、脳炎惹起T細胞を活性化しないことが条件となる。

なお、詳しくは私の最近の著書を参照されたい⁶⁾。

文献

- 1) Weiner HL, Frenkel D: Nature Rev Immunol 6: 404-16, 2006.
- 2) Hara H et al.: J Alzheim Dis 6: 483-8, 2004
- 3) Mouri A et al.: FASEB J 21: 2135-48, 2007.
- 4) Butovsky O et al.: Proc Natl Acad Sci USA 103: 11784-9, 2006.
- 5) Simard AR et al.: Neuron 49: 489-502, 2006.
- 6) 田平 武：アルツハイマー・ワクチン 中央法規出版、2007

この論文は、平成19年7月28日(土)第21回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。