
アルツハイマー病の 分子メカニズムと治療戦略

Molecular mechanism and therapeutic intervention for Alzheimer's disease

弘前大学大学院医学研究科脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座／准教授

松原悦朗*

1. はじめに

アルツハイマー病の分子メカニズムを考える上で、 $A\beta$ の重合とその神経毒性発現が極めて重要なウェートを占めることが近年認知され、 $A\beta$ 重合体仮説として知られている。 $A\beta$ 重合体の脳内蓄積が、神経変性や神経細胞脱落へと続く一連の病的カスケードの引き金となり、認知症を引き起こすわけである。 $A\beta$ ワクチン療法は、ワクチンの厳格な定義からは逸脱するものの、 $A\beta$ 重合体仮説のオリジナルであるアミロイドカスケード仮説を基盤とし、脳内に沈着した $A\beta$ を免疫学的手法（主として抗体）で除去しようとする免疫療法である。この免疫療法の登場は、それまで治療の可能性など夢物語であったこの疾患を征圧する根治療法到来を予感させる画期的なものであった。本研究では、認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の分子メカニズムとその治療法を、これまでの基礎研究の進展で明らかとなった抗体の作用機序から整理し紹介した。

2. 抗体の作用機序解析からみたアルツハイマー病 発症病態責任分子

アルツハイマー病モデルマウス及びヒトにおける $A\beta$ ワクチン療法において、老人斑アミロイドが消失している部位では、 $A\beta$ を貪食したミクログリア像が証明された。この事実は脳内移行し老人斑アミロイドに結合した抗体が Fc 受容体を介してミクログリアに貪食されていることを証明したものである。即ち、この抗原抗体反応によるオプソニン化^{1,2)}の存

在は、これまで、血液脳関門（Blood-brain barrier, BBB）を容易に通過しないと考えられてきた抗体のごく一部がこのバリアーを突破し惹起することを示しており、アルツハイマー病の抗体治療に整合性を与える傍証となった。さらに、可溶性 $A\beta$ よりも老人斑に親和性の高い抗体が受動免疫療法で効果的であるとの報告³⁾もこの作用機序を支持するものであった。しかしながら、ヒト $A\beta$ ワクチン治療においては、ワクチン反応者から得られた抗体は脳内や合成の可溶性 $A\beta$ やその前駆体分子（APP）は認識せず、脳内に沈着した病的アミロイドのみを特異的に認識するきわめて選択性の高いもので、抗体の脳脊髄液中移行も確認されたが⁴⁾、認知症治療効果は得られず⁵⁾、現時点で老人斑は治療標的とは考えられておらず、 $A\beta$ 重合体こそがその標的分子であるとの $A\beta$ 重合体仮説をサポートする結果となった。

一方、Fc γ 受容体 KO マウスとアルツハイマー病モデルマウスの掛け合わせマウスで $A\beta$ ワクチン効果が発揮されること⁶⁾、また抗 $A\beta$ 抗体 F (ab')₂ 断片でも治療効果が認められるとの報告⁷⁾は、ミクログリア非依存的な治療効果の存在を示唆するものであった。 $A\beta$ の N 末部に対する抗体は、 $A\beta$ の凝集を抑制し、さらにこれを溶解し細胞毒性を中和することが報告されており、ミクログリア非依存的な治療効果発現機序として、脳内移行した抗体が直接 $A\beta$ と結合し、その重合抑制・線維溶解・毒性中和をするとの作用機序も想定されるに至った。抗体治療が記憶障害を可逆的に回復させるとの報告も、脳内

* Etsuro Matsubara, MD, PhD: Associate Professor, Department of Neurology, Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine.

に移行した抗体が A β 重合体を標的として直接の治療効果を支持するものである^{8,9)}。しかしながら BBB を通過する抗体量はたかだか 0.02%との報告が大勢を占め¹⁰⁾、抗体治療をアルツハイマー病において積極的に推進するにはまだハードルが高いと考える研究者が多かったのもまた事実である。

こうした抗体治療の常識を一変させる非常に有用な治療概念として登場したのが DeMattos 等¹¹⁾ により提唱された peripheral sink 仮説である。脳内に抗 A β 抗体が移行する必要がなく、従って脳内に抗体が入ることで惹起されるミクログリア誘発性炎症反応の心配がなく、また A β ワクチンに見られる恒常的な自己免疫性の副作用とも無縁で、より安全な脳アミロイド除去療法になるという魅力的な作用機序である。即ち、末梢投与した A β 抗体が血液中に存在する可溶性 A β と結合するだけで、もともと末梢血液と脳内の A β 間に存在した平衡関係をくずし、脳内から血液中への A β を引き出すとの概念であり、A β に高親和性を持ち結合する gelsolin や GM1 を投与し血液中の A β を吸着・除去することで治療効果があがるとの報告⁷⁾ もこの作用機序の整合性を強く支持したものである。しかしながら、Yamada 等¹²⁾ は peripheral sink 仮説の鍵となる抗体の作用機序は、この抗体が脳内移行した後、A β 単量体と結合し A β 重合を阻害し、治療効果を発揮することに由来し、決して脳からの引き出しをしているわけではないと peripheral sink 仮説を否定した。結果的に A β 重合が発症基盤であることを示しており興味深い。

3. 抗 A β オリゴマー抗体による前臨床試験

筆者等は A β 重合体がアルツハイマー病発症病態責任分子であることを直接的に実証するため、A β 重合体のみを特異的に認識するモノクローナル抗体を開発した。この開発取得したモノクローナル抗体は、A β 単量体と A β アミロイド線維を認識せず、A β 重合体のみを標的とし、その A β 重合体が惹起する神経細胞毒性の中和活性を有していた¹³⁾。この抗体で認識される A β 重合体はアルツハイマー病患者脳内では細胞内外に蓄積し、神経細胞変性も惹起していることが証明された¹³⁾。さらに健常高齢者脳の嗅内野皮質にもその蓄積が開始していることが明らかとなり¹⁴⁾、ヒトでは記憶障害発症以前からのその制御が必要と考えられる傍証を得た。アルツハイマー病モデルマウス脳内でその内因性 A β 重合体のみを選択的に制御し、記憶障害発症予防が図れるかどうかを検証した結果、あらかじめ抗体を投与しておく

と見事に Y 迷路試験、新奇物体探索試験、水迷路試験、恐怖条件付け試験とすべて施行した学習・行動障害発症が予防できることが明らかとなり、内因性 A β 重合体が記憶障害発症責任分子である直接的傍証取得に成功した¹³⁾。さらに、抗体投与マウスでは、シナプス・スパイン保護効果と神経細胞変性予防効果も明らかで¹¹⁾、その記憶障害発症予防によく対応していることも確認できた。

4. まとめ

A β 重合体がアルツハイマー病発症病態分子基盤分子であり、その制御によりアルツハイマー病の発症予防・治療が可能であることが判明した。

文 献

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177, 1999.
- 2) Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D, Yednock T: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 6: 916-919, 2000.
- 3) Bard F, Barbour R, Cannon C, Carretto R, Fox M, Games D, Guido T, Hoenow K, Hu K, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee C, Lee M, Motter R, Nguyen M, Reed A, Schenk D, Tang P, Vasquez N, Seubert P, Yednock T: Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2023-2028, 2003
- 4) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank A, Hock C: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients

- with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61: 46-54, 2003
- 5) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, and Nicoll JA: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372: 216- 223, 2008
 - 6) Das P, Howard V, Loosbrock N, Dickson D, Murphy MP, Golde TE: Amyloid-beta immunization effectively reduces amyloid deposition in FcRgamma-/-knock-out mice. *J Neurosci* 23: 8352-8538, 2003
 - 7) Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J, Saito M, Gaynor K, Olm V, Wang L, Casey E, Lu Y, Shiratori C, Lemere C, Duff K: Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to beta-amyloid. *J Neurosci* 23: 29-33, 2003
 - 8) Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, Greene SJ, DeMattos RB, Mathis C, DeLong CA, Wu S, Wu X, Holtzman DM, Paul SM: Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 5: 452-457, 2002
 - 9) Kotilinek LA, Bacskai B, Westerman M, Kawarabayashi T, Younkin L, Hyman BT, Younkin S, Ashe KH: Reversible memory loss in mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22: 6331-6335, 2002
 - 10) Asami-Odaka A, Obayashi-Adachi Y, Matsumoto Y, Takahashi H, Fukumoto H, Horiguchi T, Suzuki N, Shoji M: Passive immunization of Abeta 42 (43) C-terminal-specific antibody BC05 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2: 36-43, 2005
 - 11) DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM: Peripheral anti-Abeta antibody alters CNS and plasma Abeta clearance and decreases Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8850-8855, 2001
 - 12) Yamada K, Yabuki C, Seubert P, Schenk D, Hori Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Hashimoto T, Iwatsubo T: Abeta immunotherapy: intracerebral sequestration of Abeta by an anti-Abeta monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Abeta. *J Neurosci*. 2009 Sep 9; 29 (36): 11393-8.
 - 13) Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E: Extracellular and Intraneuronal HMW-AbetaOs Represent a Molecular Basis of Memory Loss in Alzheimer's Disease Model Mouse. *Mol Neurodegener*, 20: 6, 2011
 - 14) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E: Dissociation of β -amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates β -amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res*, 89 (6): 815-821, 2011
- この論文は、平成 21 年 11 月 14 日 (土) 第 18 回 東北老年期認知症研究会で発表された内容です。