

アルツハイマー病のワクチン療法

田平 武

国立長寿医療センター研究所

1. ワクチン療法の発明

アルツハイマー病 (AD) のワクチン療法の考えは、1999 年米国エラン社の Dale Schenk らがアミロイド前駆体蛋白 (APP) 遺伝子導入マウスをアミロイドβ蛋白 (Aβ) で免疫したとき、老人斑の形成が予防できることを発見したことに始まる¹⁾。また、彼らはある種の Aβ抗体の受身移入によっても同様の効果が得られることを示した²⁾。受身免疫を受けたマウスは学習障害の発現が抑制ないし改善することが示された為^{3,4)}、ワイス社によってヒトでの治験が行われた。このワクチンは AN-1792 と呼ばれ、凝集 Aβ1-42 とアジュバント QS21 よりなり、筋注するタイプであった。しかし、ワクチンを 1-2 回接種したところで髄膜脳炎が実薬群 280 名中約 6% に出現した為⁵⁾、2002 年はじめこの治験は中止になった。

2. 副作用としての髄膜脳炎

副作用として起こった髄膜脳炎は亜急性で、髄液リンパ球及び蛋白質の中等度の上昇があり、臨床的に意識障害を伴う多発性巣症状を示し、MRI の T2 強調画像及び Flair 画像で白質、灰白質、髄膜の多巣性ないしびまん性高信号域として示され、無菌性であった。これはワクチン接種後脳脊髄炎 (postvaccinal encephalomyelitis) あるいは感染後脳脊髄炎 postinfectious encephalomyelitis と呼ばれる病態に類似していることから、Aβに反応性の Th1 細胞による自己免疫性脳脊髄炎と考えられる。Monsonogo らは B6 マウスとインターフェロン トランスジェニックマウスを掛け合わせたものを Aβで免疫することにより再現性よく脳炎を惹起することに成功した⁶⁾。Monsonogo らはまた Aβに対するヒト末梢血 T 細胞免疫応答を調べている。その結果、Aβに反応する T 細胞がヒトでは末梢血中に存在すること、その頻度は若年健常者より高齢健常者のほうが有意に高いこと、更に AD 患者は健常高齢者より有意に高いことを示している⁷⁾。

3. AN-1792 接種患者の剖検脳

AN-1792 の治験は中止となったが、大変重要な情報を提供した。Nicoll らは、ワクチン接種後脳炎を起こし、回復したが、肺塞栓で死亡した症例を報告した⁸⁾。この症例は比較的軽症の AD であったが、合計 5 回のワクチン接種を受け、最後のワクチン接種から 1 年後に死亡した。この症例では前頭葉内側に老人斑が

見られたが、側頭葉、頭頂葉では全く老人斑は見られず、 β アミロイドを貪食したと思われるミクログリアが散在していた。血管壁のアミロイドは残存し、神経細胞内の神経原線維変化も見られた。しかし、通常老人斑の周囲にコロナ状に見られる神経原線維変化を有する dystrophic neurite は見られなかった。このことから、ワクチン接種によりヒトでも老人斑が消え得ること、 β アミロイドの消失により dystrophic neurite も消失し、神経原線維変化を有する突起の remodelling が起こることが示唆された。

4. ワクチン接種患者の臨床経過

このワクチンの接種はそれ以上行われなかったが、この治験にエントリーした患者の follow-up は継続された。Hoch, Nitch らは1年後の結果を報告した⁹⁾。それによると、組織染色により老人斑に結合する抗体が上昇した患者では、上昇しなかった患者より有意に MMSE でみる認知機能の低下が軽かった。また、Nitch らは3年後の結果を報告し、抗体が上昇した何例かでは完全に進行が停止したとの学会報告を行った。

5. 経口・経鼻ワクチンの開発

我々はアデノ随伴ウイルスベクターに $A\beta$ cDNA を組換え、経口ワクチンを開発した¹⁰⁾。腸管免疫は Th1 反応を抑制し、Th2 反応が強く現れる為、脳炎は起こりにくく、抗体は上がりやすい。APP トランスジェニックマウス及び老齢サルで調べたところ、1回の経口投与で極めて有効であり、脳炎などの副作用は起こりにくいことが示された。また、ワクチン接種したマウスでは学習機能の改善が見られた。

さらに我々はセンダイウイルスベクターに $A\beta$ cDNA を組み換えた経鼻ワクチンも開発した。これを24ヵ月齢の APP トランスジェニックマウスに1滴経鼻投与すると、8週間後には老人斑が著明に減少していた。現在、これを老齢サルでテスト中である。

- 1) Schenk D, et al.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177, 1999.
- 2) Bard F, et al: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 6: 916-9, 2000.
- 3) Janus C, et al.: A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 979-982, 2000.
- 4) Morgan D, et al.: A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 982-5, 2000.
- 5) Orgogozo JM, et al.: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61: 46-54, 2003.
- 6) Monsonego A, et al: Abeta-induced meningoencephalitis is IFN-gamma-dependent and is associated with T cell-dependent clearance of Abeta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 5048-53, 2006.
- 7) Monsonego A, et al: Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J Clin Invest* 112: 415-22, 2003.
- 8) Nicoll JA, et al.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 9: 448-52, 2003.
- 9) Hock C, et al.: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38: 547-54, 2003.
- 10) Hara H, Monsonego A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda S, Takahashi K, Weiner HL, Tabira T: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheim Dis* 6: 483-8, 2004.

略 歴 調 書

氏 名 田平 武 (たひら たけし)

生年月日 昭和 20 年 7 月 24 日 (61 歳)

所 属 国立長寿医療センター研究所 所長

本 籍 島根県

最終学歴 昭和 45 年 7 月 九州大学医学部卒業

略 歴 昭和 45 年 11 月 九州大学付属病院医員研修医、内科、神経内科研修
昭和 49 年 6 月 米国 NIH, NINCDS 留学
昭和 52 年 6 月 九州大学医学部付属病院助手 (神経内科)
昭和 55 年 4 月 同 医学部講師併任 (神経内科学)
昭和 57 年 4 月 九州大学医学部付属病院講師 (神経内科)
昭和 58 年 2 月 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第 6 部長
昭和 58 年 4 月 九州大学医学部非常勤講師 (神経内科学、現在まで)
昭和 61 年 10 月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第 6 部長

に配置換え

平成 13 年 4 月 国立療養所中部病院長寿医療研究センターセンター長
" 名古屋大学大学院医学研究科分子総合医学専攻老化基
礎科学教授
(併任、独法化後は客員)

平成 16 年 3 月 国立長寿医療センター研究所 所長 現在に至る

博士 昭和 52 年 11 月 医学博士 (九州大学)

専門分野 神経内科学、神経免疫学、老年医学、アルツハイマー病、多発性硬化症

学会活動 日本神経学会 (評議員、編集委員 - 終了)、日本神経免疫学会 (理事長、
編集委員 - 終了、
第 7 回会長)、日本認知症学会 (理事、編集委員長、第 19 回会長)、日本
神経病理学会 (評
議員、編集委員)、日本基礎老化学会 (理事、第 26 回会長)、日本老年医
学会 (評議員)
日本老年学会 (理事)、日本坑加齢医学会 (評議員)、国際神経免疫学会 (理
事、編集委員、
第 8 回会長)

社会的活動
国際医学顧問)

国際多発性硬化症協会連合 (Science Program Committee 委員 - 終了、国

日本多発性硬化症協会 (医学顧問)

日中医学協会 (中国医学研究者委員会副委員長、評議員)

中央薬事審議会臨時委員、薬事・食品衛生審議会専門委員

文部科学省科学技術振興調整費審査部会委員 (平成 13-14 年度)

編集委員 臨床神経学 (日本神経学会機関誌、終了)

Tohoku J. Experimental Medicine

J. Neuroimmunology (国際神経免疫学会機関誌)

NeuroImmunoModulation (国際精神神経免疫学会機関誌)

Alzheimer Disease and Associated Disorders (世界神経学会

機関誌)

Biomedical Research

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Dementia Japan (日本痴呆学会機関誌、編集委員長)

Neuropathology (日本神経病理学会機関誌)

J. Alzheimer Disease (終了)

Neuromolecular Medicine

Current Alzheimer Research

その他

昭和 51 年 第 52 回米国神経病理学会臨床部門優秀賞受賞 (サンフランシスコ)

昭和 53 年 医学研究振興財団研究奨励金受賞 (東京)

平成 6 年 内藤記念科学振興財団特定研究助成金受賞 (東京)

平成 10 年 ハンガリー Pécs 大学より Doctor Honoris Causa を授与

平成 18 年 Alzheimer Award 2005 受賞 (Journal of Alzheimer Disease)

研究業績 省略