

アルツハイマー病の 免疫療法

順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学 田平 武

要旨

人口の高齢化に伴い認知症を有する高齢者が急増しており、日本、中国に限らず世界中の大きな社会問題となっている。なかでも高齢者認知症の最も多い原因であるアルツハイマー病（AD）はその約70%を占め、原因解明と予防・治療法の開発が急テンポで進められている。

ADはもの忘れて始まり、徐々に高次脳機能が障害される脳の変性疾患である。脳には β アミロイドが蓄積しており、アミロイド仮説に基づいて予防・治療法が開発されている。なかでも免疫療法は実現性の高い方法として期待されている。

プロトタイプの免疫療法として合成アミロイド β 蛋白（A β ）ペプチドとアジュバンドの混合物からなる能動免疫ワクチン（AN-1792）の治験が実施された。その結果、次世代免疫療法としては、①自己免疫性脳炎を回避できること、② β アミロイドの除去ではなく神経毒性の主体と考えられるA β オリゴマーが効率よく除去できること、③できるだけ早期に予防投与できること、④免疫機能が低下した高齢者でも応用可能であること、⑤痛みがなく安価であることなどが求められている。

これを受けて現在A β 抗体療法、安全と思われるペプチドワクチンの開発が行われ治験が行われている。またDNAワクチンや組換え食品なども開発されつつある。われわれはウイルスベクターにA β 遺伝子を組換えた経口ワクチンを開発し、動物で有効性・安全性を示した。恐らく5～10年後にはこれらのうちどれか一つは実用化されていると考えられる。

がんも認知症も生体には防御機構が備わっており、その破綻あるいは機能不全が疾病を招くと考えられる。したがって生体に備わった免疫機能を高めることによってある程度予防することが可能であると考えられる。われわれは漢方薬の一つ十全大補湯が骨髄由来マイクログリアを活性化し、AD病変を著明に改善することを見出した。高齢者に優しい中医学が更に発展する余地が十分あると考えられる。

連絡先：田平 武 〒113-0033 東京都文京区本郷 2-11-5 第2谷口ビル 3F
順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座

はじめに

アルツハイマー病 (AD) はもの忘れていつとはなしに発病し、認知症が徐々に進行する脳の変性疾患である。脳には β アミロイドの沈着による老人斑と、神経原線維変化と呼ばれる繊維状の蛋白質の蓄積が神経細胞内にみられるのが特徴である。両者とも病態形成に極めて重要であるが、アミロイドのほうが病態形成機序の上流にあると考えられ、アミロイドを中心に予防・治療法の開発研究が進められている。

アルツハイマー病とアミロイド

アミロイドはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) が凝集して形成され、 $A\beta$ はアミロイド前駆体蛋白 (APP) からセクレターゼと呼ばれる2つの酵素により切り出されるペプチドである。 $A\beta$ はアミノ酸の数が40個のもの ($A\beta 40$) が主体で、 $A\beta 40$ は可溶性が高く凝集しにくい、C末端側のアミノ酸が2個多い $A\beta 42$ は凝集性が高い。 $A\beta$ は凝集すると毒性を持ってくるが、特にオリゴマーと呼ばれる数個から150個程度の分子が凝集したものの毒性が強く、原因物質ではないかと考えられている。

ワクチン療法の発明

近年、ADのワクチン療法の有効性が動物実験で示され注目されている。ワクチンといってもADの発症機序にウイルスや細菌などが関与しているわけではない。脳に沈着するアミロイドを微生物になぞらえ、免疫機序によりアミロイドを除去しようというものである。米国 Elan 社の Dale Schenk 博士らは APP トランスジェニックマウスを $A\beta$ で免疫すると、できていたアミロイドが除去され、新しく沈着するアミロイドも防止できることを発見した¹⁾。この現象は $A\beta$ に対する抗体の移入によってもみられ、抗体を移入されたマウスは認知機能が回復することがわかり、ヒトでの治験が Wyeth 社により行われた。

$A\beta$ ワクチンの治験

用いられたワクチンは AN-1792 と命名され、合成 $A\beta 1-42$ とアジュバント QS21 (免疫増強剤) の混合物からなる筋肉注射するタイプであった。臨床第 I 相試験が米国と英国で行われ安全性が確認されたので、欧州連合の数カ国を加えて臨床第 II 相試験に入った。しかし、副作用としての亜急性髄膜脳炎が多発したため、その治験は中止になった²⁾。 $A\beta$ は自己の蛋白であり自己免疫性の脳炎が起こったものと思われる。

AN-1792 ワクチンの治験は中止になったがワクチン接種を受けその後別の疾患で死亡した患者の剖検により、ヒトでもこのような方法により老人斑アミロイドが除去できることが明らかになった。また一部の患者では進行が緩徐になることも示された⁴⁾。したがって、自己免疫性脳炎を回避できるワクチンを開発すればよいと考えられた。

ワクチン接種者の長期経過観察

しかし、英国における治験に参加した患者の6年間の追跡結果は多くの人を落胆させた。すなわちほとんどのワクチン接種患者の認知機能は進行性に低下し対

照と差がみられず、生存率にも差がなかったのである。また、この間に新たに8例の剖検例が追加されたが、そのうち6例では老人斑アミロイドの除去に成功していたのである⁵⁾。

この追跡結果は衝撃的であったが、免疫療法の有用性を否定するものではない。この結果からいえることは、老人斑アミロイドはADの原因病態ではないということである。恐らく毒性の強いオリゴマーの除去が不十分であったのではないか、あるいはアミロイドは引き金であって、いったん引き金が引かれるとアミロイドを除去しても進行機序を止めることができないのかも知れない。その進行機序としてタウである可能性と炎症機序である可能性が考えられている。特にAN-1792 ワクチンは自己免疫性脳炎を惹起したようにTヘルパー1 (Th1) 細胞が強く活性化され、持続性炎症機序に関与した可能性が高いと筆者は考えている。

■ 今後開発すべきワクチン

したがって、今後開発すべきワクチンはTh2細胞を活性化すること、A β オリゴマーも除去できること、予防投与できること、安全であること、投与方法にできるだけ苦痛を伴わないこと、安価であることが求められる。予防投与といっても小児期から投与する必要はない。ADを発症する前に軽度認知障害(MCI)といわれる時期がある。これは記憶の障害あるいは何らかの認知機能の障害があり、まだ認知症になっていない状態をいう。このMCIの時期にワクチンを接種すればADへの移行を阻止できる可能性がある。

■ 抗体療法の治験

脳炎を回避するために製薬各社はA β 抗体の治験を行っている。これらはbapineuzumab (Elan/Wyeth社), solanezumab (Eli Lilly社), ponezumab (Pfizer社), gantenerumab (Roche/中外社), BAN2401 (エーザイ社) などである。Roche社のものは完全ヒトモノクローナル抗体であるが他はマウスモノクローナル抗体をヒト型化したものであり、それぞれ認識エピトープが異なっている。このうちbapineuzumabの治験が最も進んでおり、phase II試験が終了し、phase III試験に入っている。Phase II試験の結果はアポE4を持つものを除外すると若干の臨床的有効性が示された⁶⁾。副作用として血管性脳浮腫が一部の患者にみられた。Gammagard (Baxter Bioscience社) はヒト免疫グロブリン製剤であり、phase II試験が行われている。Gammagardを投与された患者では認知機能の低下が緩徐になっており、ヒトの自然抗体の中にはADの進行を緩徐にする物質が含まれている可能性がある。このように抗体療法(受動免疫ワクチン)は脳炎を起こさない利点はあるが、繰り返し静脈注射する必要があり、またたいへん高価であること、脳出血や脳浮腫などの副作用もあることから、安全であれば能動免疫ワクチンのほうがよいと考えられる。

■ 能動免疫ワクチン

能動免疫ワクチンとしてはA β ペプチドワクチン、A β DNA ワクチン、A β 遺伝子組換え食品、A β 遺伝子組換え微生物などのワクチンが開発されている⁷⁾。ペプチドワクチンとしてはA β のN末側のペプチドが使われている。これは脳炎惹起エピトープが主としてC末側にあることによる。このワクチンはわが国

も参加して phase II 試験が進行中であり、結果が待たれる。

A β DNA ワクチンとしては A β cDNA をそのまま筋肉注射する方法、air gun を用いて表皮内に注射する方法が動物実験で成功している。表皮の樹状細胞は Th2 反応を誘導するので脳炎が起りにくいと思われる。Air gun の代わりにパッチによる方法も考案されている。

組換え食品としては A β 遺伝子を組換えたポテト、トマト、ピーマンなどが作られている。いずれもそれを食べさせるだけでは免疫効果は得られず、蛋白を抽出しアジュバントと一緒に経口摂取する必要がある。

組換え微生物としては A β 遺伝子を組換えた非病原性のサルモネラ菌がある。これをマウスに経口投与すると老人斑の除去効果が示されている。筆者らはアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) に A β 遺伝子を組換えた経口ワクチンを作製した。

AAV/A β 経口ワクチン (図 1)

われわれが開発した AAV/A β ワクチンを APP トランスジェニックマウスに 1 回経口投与すると老人斑アミロイドの除去効果、沈着予防効果がみられ、脳炎などの副作用はみられなかった⁸⁾。また、マウスでは A β オリゴマーの除去効果、学習機能の改善効果がみられた⁹⁾。さらに老齢カンクイザルに 1~2 回経口投与すると老人斑の減少、アミロイドイメージングによるリガンドの脳集積の減少が観察された。

アミロイド除去のメカニズム

A β ワクチンによるアミロイド、A β オリゴマーの除去のメカニズムは色々考えられるが、一つには抗体が結合したアミロイドを貪食細胞が貪食除去する機序がある。脳における貪食細胞はミクログリアが主役であるが、ミクログリアには発生段階で脳に移行した resident microglia と成熟後も骨髄から脳に移行しミクログリアとなるものがある。Simard らは APP トランスジェニックマウスに致死

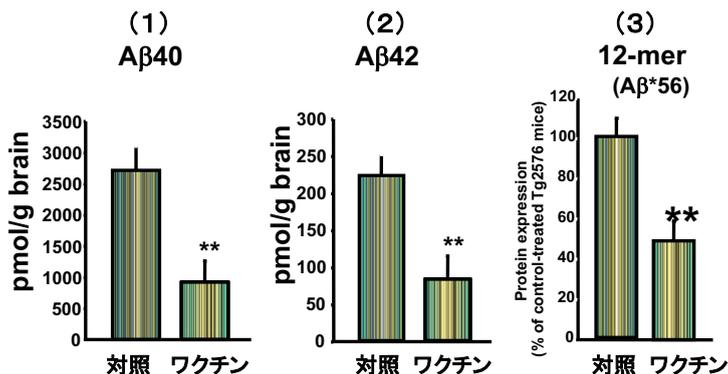


図 1 AAV/A β ワクチン投与マウス脳の変化

AAV/A β ワクチンを APP トランスジェニックマウス tg 2576 に生後 10 カ月で 1 回経口投与し 13 カ月齢で脳を調べると、不溶性画分の A β 40 (1) の減少、A β 42 (2) の減少、A β オリゴマー:12-マー (3) の減少がみられた。

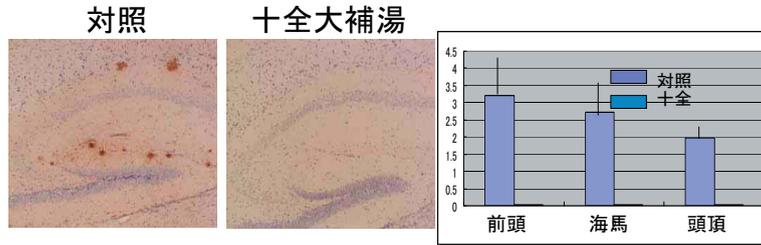


図2 十全大補湯

Tg 2576 マウスが生後 24 カ月齢のとき十全大補湯を 1mg/mL の濃度で飲水投与したところ、1 カ月後には老人斑アミロイドの著明な減少がみられた。

的線量の X 線照射を行った後、green fluorescent protein (GFP) トランスジェニックマウスの骨髄細胞を移植した。このマウスでは緑色に光る細胞は骨髄由来である。たいへん興味深いことにこのキメラマウスの老人斑に集積したアミロイドを貪食している細胞は緑色の骨髄由来細胞であった¹⁰⁾。しかし加齢とともに骨髄由来ミクログリアは減少し、resident microglia が優位となった。この結果から老人斑アミロイドを除去する脳の貪食細胞は骨髄由来であると推定される。

十全大補湯

筆者らは免疫機能を高める十全大補湯に目をつけた。十全大補湯はがん患者の抗がん剤投与に際し免疫機能を高めるために使用される漢方薬である。この十全大補湯を飲水に 1mg/kg 溶解し 12 カ月齢の APP トランスジェニックマウスに与えたところ、1 カ月で老人斑は著減した¹¹⁾ (図2)。In vitro で脳由来ミクログリアに十全大補湯をかけるとミクログリアは増殖し、活性化表面マーカータを出し、Aβ 貪食が高まった。また飲水に十全大補湯を溶解して飲ませたマウスの骨髄由来マクロファージ系の細胞も Aβ 貪食能が亢進した¹²⁾。十全大補湯はそれ自体補完代替療法の候補となり得るが、そのメカニズムを追及するなかから先端医療と中医学を融合する新しい薬が開発される可能性を秘めている。

文献

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W et al : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999
- 2) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
- 3) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C et al : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med* 9 : 448-52, 2003
- 4) Hock C, Konietzko, U, Streffer JR et al : Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38 : 547-54, 2003

- 5) Holmes C, Boche D, Wilkinson D et al : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372 : 216-223, 2008
- 6) Salloway S, Sperling R, Gilman S et al : A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 73, 206-2070, 2009
- 7) Tabira T : Immunization therapy for Alzheimer disease : A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J Exp Med* 220 : 95-106, 2010
- 8) Hara H, Monsonego A, Yuasa K et al : Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 6 : 483-8, 2004
- 9) Mouri A, Noda Y, Hara H et al : Oral vaccination with a viral vector containing Abeta cDNA attenuates age-related Abeta accumulation and memory deficits without causing inflammation in a mouse Alzheimer model. *FASEB J* 21 : 2135-48, 2007
- 10) Simard AR, Soulet D, Gowing G et al : Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron* 49 : 489-502, 2006
- 11) Hara H, Kataoka S, Anan M et al : The therapeutic effects of herbal medicine, Juzen-taiho-to on the reduction of Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheim Dis* 20 : 427-39, 2010
- 12) Liu H, Wang J, Sekiyama A et al : Juzen-taiho-to, an herbal medicine, activates and enhances phagocytosis in microglia / macrophages. *Tohoku J Exp Med* 215 : 43-54, 2008

プロフィール

田平 武 (たびら・たけし)



● 現職

順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座 教授
同 脳神経内科 客員教授

● 略歴

昭和 45 年 九州大学医学部卒 神経内科専攻
昭和 49 ~ 52 年 米国国立保健研究所 (NIH) 留学
昭和 52 ~ 58 年 九州大学神経内科助手, 講師

昭和 58 年 国立武蔵療養所神経センター (昭和 61 年より国立精神・神経センター神経研究所) 第 6 部長

平成 13 年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター長

平成 16 年 国立長寿医療センター研究所長 名古屋大学大学院老化基礎科学教授 (客員)

平成 21 年から現職

● 著書

『アルツハイマー・ワクチン』中央法規出版・2007 年

『アルツハイマー病に克つ』朝日新書・2009 年