

＜シンポジウム 4-4＞アルツハイマー病の診断と治療開発

アルツハイマー病のワクチン療法

田平 武

(臨床神経, 49 : 848—850, 2009)

Key words : アミロイド, 抗体療法, ウイルスベクター, ヘルパーT細胞

米国 Elan 社の Dale Schenk らは, アルツハイマー病のモデルマウスであるアミロイド前駆体タンパク (APP) トランスジェニック (tg) マウスをアミロイドベータ蛋白 ($A\beta$) で免疫すると, すでに蓄積していた老人斑アミロイドが除去され新たな蓄積も予防できること, その効果は受動免疫によってもえられること, 受動免疫を受けた APPtg マウスの認知機能が改善できることを示し, アルツハイマー病 (AD) のワクチン療法の可能性が示された¹⁾²⁾. しかし, $A\beta$ 1-42 とアジュバント QS21 の混合物を筋肉注射するワクチン AN-1792 の臨床第 II 相試験において, $A\beta$ に反応する T ヘルパー 1 (Th1) 細胞の活性化による自己免疫性と考えられる髄膜脳炎が約 6% の患者に出現したため, その治験は中止になった.

A. アルツハイマー病の抗体療法

製薬各社は細胞性免疫による脳炎を回避するために抗体療法の治験を実施している (Table 1). いずれも静脈投与が必要で, Roche/中外社のものを除いてすべてマウスモノクローナル抗体をヒト型化したものである.

Elan 社の Bapineuzumab は $A\beta$ の N 末部分に抗原エпитープがあり, β アミロイドをよく認識し, Fc 受容体を介したミクログリアによる貪食を促進し, 老人斑除去効果がある. Eli Lilly 社の抗体は引き抜き仮説を提唱した m266 抗体をヒト型化したもので, $A\beta$ の中央付近に抗原エпитープがあり, 可溶性 $A\beta$ をよく認識し老人斑アミロイドの除去効果はな

い. Pfizer 社の抗体は $A\beta$ 40 の N 末に抗原エピトープがあり, 老人斑アミロイドおよび血管アミロイドの除去効果があり, 脳出血を軽減するために Fc 部分にある糖鎖が除去されている. Eisai 社の抗体は APP の Arctic 変異により形成される protofibril で免疫してつくられた抗体で, protofibril をよく認識する. Roche/中外社の抗体はヒトファージライブラリーからとられた完全ヒト型抗体である. 抗原エピトープは N 末と中央部分にあり, 立体構造を認識するようであるが, まだ詳しいことはわかっていない.

このようにそれぞれの抗体の特性はことになっており, どの抗体が有効であるのかは治験をおこなってみないとわからない. このうちもっとも進んでいるのが Bapineuzumab であり, 2008 年シカゴでおこなわれた国際アルツハイマー病学会 (ICAD) で臨床第 II 相試験の結果が発表された. それによると 3 カ月に 1 回抗体を静脈注射し 78 週後に評価がおこなわれた結果, ApoE4 患者を除去したばあいにプラセボに比し ADAS-cog, DAD に有意差をもって有効性がみられた. 副作用として血管性脳浮腫がみられとくに ApoE4 患者で強かったため, 現在, 低・中容量のみ第 III 相試験に入っている. しかしその発表をみるかぎり進行を停止ないし緩徐にするほどの作用はみとめられていないようである.

AN-1792 ワクチン接種患者で TAPIR 抗体が上昇した患者は上昇しなかった患者に比し進行が緩徐になったとの報告がある³⁾. TAPIR 抗体 という の は tissue amyloid plaque immuno-reactive (TAPIR) antibody の略で, 患者血清をもち

Table 1 治験が実施されているアルツハイマー病の抗体療法

| 名称 | 会社 | 抗体の種類 | エピトープ | 標的 | 投与方法 |
|---------------------------|------------|-------|---------|--------------|------|
| AAB-001 (Bapineuzumab) | Elan/Wyeth | 部分ヒト型 | N 末 | 老人斑アミロイド | 静脈注射 |
| LY2062430 | Eli Lilly | 部分ヒト型 | 中央部分 | 可溶性 $A\beta$ | 静脈注射 |
| PF-4360365 | Pfizer | 部分ヒト型 | C 末 | 老人斑アミロイド? | 静脈注射 |
| BAN2401 | Eisai | 部分ヒト型 | ? | プロトフィブリル | 静脈注射 |
| R1450 (Mab-31) | Roche/中外 | 完全ヒト型 | N 末, 中央 | 老人斑アミロイド | 静脈注射 |

この他オリゴマー抗体, TAPIR 抗体などがあり, 将来的に治験が行われるものと思われる.

いて AD 患者脳免疫組織染色をおこなったときに老人斑に結合する抗体をいう。その写真をよくみると老人斑の芯の部分に染まっておらず、老人斑の周辺部が主として染まっているように見える。同様の抗体はワクチン接種を受けていない AD 患者にも natural antibody として存在し、老人斑に結合して AD の発症をコントロールしているのではないかとの報告がある⁴⁾⁵⁾。筆者らは TAPIR 様モノクローナル抗体の作製に成功した⁶⁾。この抗体は A β の N 末に抗原エпитープがあるが、A β 1-42 に対する親和性が A β 1-40 より 1,000 倍強く、A β 1-28 や A β モノマーとの反応は弱く、APP は認識せず、A β 42 の立体構造を認識していると考えられる。免疫染色すると老人斑の周辺部分に存在するアミロイドを主として認識し、A β 40 が主として存在する芯の部分は染まらなかった。この抗体を APP tg マウスに 1 週間に 1 回腹腔内投与すると、老人斑の減少、A β オリゴマーの減少、認知機能の改善がみられ、脳出血の有意な増強はみられなかった。この抗体は A β 42 に対する親和性が高いので AD 脳で早期から沈着する A β 42 の除去効果が高く、A β 40 に対する親和性が低いいため血管炎や脳出血はおこりにくい利点があると考えられ、現在ヒト型化をおこなっている。

抗体療法の利点は何か問題が生じたとき投与を中止することで体内から除去でき、細胞性免疫による脳炎はおこらない利点がある。しかし、血管炎や脳出血、血管性脳浮腫がおこる可能性があること、くりかえし静脈注射が必要であること、部分ヒト型抗体では中和抗体が上がる可能性があること、高価であること、予防投与には不向きであること、といった欠点もある。また、発病後の投与によりどの程度進行を緩やかにできるかは未知数である。したがって安全であれば能動免疫ワクチンの方がよい。

B. 能動免疫ワクチン

A β の脳炎惹起部位が主として C 末側にあるため、Elan 社は N 末側のペプチドをもちいたワクチン開発をおこなっている。Weiner らは脳炎をおこしにくいアジュバントをもちいた、Th2 反応優位の免疫応答を引きおこす粘膜免疫をもちいた方法を考案し、動物で有効性安全性を示した。松本陽らはプラスミドに入れた A β cDNA そのものを筋肉注射する DNA ワクチンを開発し、マウスで有効性安全性を示した⁷⁾。Schwartz らは Cop1 ワクチンを開発した。Cop1 (glatiramer acetate) は多発性硬化症の治療薬として外国で認可されているもので、調節性 Th2 細胞を活性化する結果、CD11c 陽性樹状細胞が活性化されアミロイドの貪食がおこなわれると説明されている⁸⁾。筆者らはアデノ随伴ウイルスベクターに A β 1-43 cDNA を組換えた経口ワクチンを開発し、老人斑の減少、オリゴマーの減少、学習試験の改善を示した⁹⁾。また、このワクチンは老齢サルで有効性、安全性を確認した。

最近英国における AN-1792 治験 6 年後の経過観察結果が報告された¹⁰⁾。脱落者が多く確実なことはいえないが、それによるとワクチン接種群とプラセボ群の間に重症化率、重症化

するまでの期間、生存率に差がなく進行性の経過を示した。新たに剖検されたワクチン接種者 8 名の多くは老人斑の中程度あるいは高度の除去がおこなわれていたが死亡前の MMSE は 0 点となっていた。このことにより AD の臨床症状を規定しているのは老人斑ではないことが明白になった。おそらく A β オリゴマーや細胞内 A β が重要なであろう。また AN-1792 ワクチンは Th1 細胞の活性化が強く、脳炎をおこさないまでも活性化された T 細胞が絶えず脳に侵入し脳の炎症機序を促進している可能性も考えられる。このことから、今後は Th2 反応が優位なワクチン、予防投与ワクチンに期待がかかる。

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* 1999; 400: 173-177
- 2) Bard F, Cannon C, Barbour R, 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* 2000; 6: 916-919
- 3) Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547-554
- 4) Wang J, Hara H, Makifuchi T, et al: Development and characterization of a TAPIR-like mouse monoclonal antibody to amyloid-beta. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 161-173
- 5) Kellner A, Matschke J, Bernreuther C, et al: Autoantibodies against beta-amyloid are common in Alzheimer's disease and help control plaque burden. *Ann Neurol* 2009; 65: 24-31
- 6) Tabira T: Decorated plaques in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2009; 65: 4-6
- 7) Okura Y, Miyakoshi A, Kohyama K, et al: Nonviral Abeta DNA vaccine therapy against Alzheimer's disease: long-term effects and safety. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9619-9624
- 8) Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, et al: Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11784-11789
- 9) Mouri A, Noda Y, Hara H, et al: Oral vaccination with a viral vector containing A β cDNA attenuates age-related A β accumulation and memory deficits without causing inflammation in a mouse Alzheimer model. *FASEB J* 2007; 21: 2135-2148
- 10) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223

Abstract**Vaccination therapy for Alzheimer's disease**

Takeshi Tabira

Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Juntendo University

Since AN-1792 vaccine induced autoimmune encephalitis, several pharmaceutical companies are now concentrated in developing antibody therapy in Alzheimer's disease (AD). Each antibody has own characteristics. Thus, it is unpredictable at present which antibody is the most beneficial until we see the result of clinical trials. If disease modifying antibodies were found, they will be widely used for treatment of AD in near future. As a candidate of such antibodies, we have developed TAPIR-like antibody with much higher affinity to A β 42 than A β 40, and it effectively deleted senile plaque amyloid and A β oligomers without increasing microhemorrhages. Although passive immunization can avoid autoimmune encephalitis, it is expensive and it is not suitable for prevention. Thus, safe vaccines by active immunization would be better. Vaccines that induce Th2 type immune responses such as oral vaccine or per-nasal vaccine would be promising.

(Clin Neurol, 49: 848—850, 2009)

Key words: amyloid, antibody therapy, viral vector, helper T cell
