

＜シンポジウム 32—3＞神経疾患に対する抗体療法

アルツハイマー病に対する抗体療法

田平 武 松本 信英 金 海峰

(臨床神経 2011;51:1160-1161)

Key words : アルツハイマー病, 抗体, ワクチン

アルツハイマー病のモデルマウスをアミロイドβ (Aβ) で能動/受動免疫すると、できていた老人斑アミロイドが除去され、新しくできる老人斑も防止され、マウスの学習障害が改善することが明らかになった。これを受けて合成 Aβ1-42 とアジュバント QS21 を筋肉注射するワクチン AN-1792 の治験がおこなわれた。残念ながらこのワクチンは自己免疫性脳炎という副作用が多発したため治験が中止になったが、ワクチン接種によりヒトでも老人斑が除去できることが明らかになり、自己免疫性脳炎を回避できる次世代型のワクチン開発がおこなわれている。中でも抗体療法は T 細胞による脳炎を回避できることから開発が進んでいる¹⁾²⁾。

現在治験中の抗体療法を Table 1 に示す。Bapineuzumab, solanezumab, ponezumab, gantenerumab, BAN2401 はモノクローナル抗体であり、gantenerumab 以外はマウスモノクローナル抗体をヒト型化したものである。それぞれ認識する抗原エピトープがことなり、除去できる分子がことなる。そのほとんどがくりかえし静脈注射を必要とする。どの抗体が効くのか治験の結果をみないとわからない。その中でもっとも進んでいるのが bapineuzumab であり、phase II 試験の結果が報告された。それによると ApoE ε4 を除いた症例の総合解析で、抗体投与群がプラセボ群より認知機能の低下が有意に軽度であった³⁾。アミロイドイメージングによって抗体投与群では脳アミロイドの減少が示されている⁴⁾。しかし、認知症の進行を停止させるだけの効果はなく、認知機能は持続性に低

下している。

抗体が効くメカニズムとして抗体が結合したアミロイドを貪食細胞が Fc 受容体を介して貪食するためと考えられている。Solanezumab は可溶性 Aβ モノマーを認識し末梢の Aβ を減少させる結果中枢から Aβ が引き抜かれる結果であると解釈されている。これに対し抗体が中枢に入り Aβ モノマーを安定化しオリゴマー形成を阻止するとの考えも示されている。また gammaguard, octagam はヒト免疫グロブリン製剤であり、Aβ に対する自然抗体をふくむと考えられている。自然抗体の一部はアミロイドを加水分解する作用があることが示されている。IVIg を受けた人は AD の発症頻度が有意に低下することが示されている。しかし補体の不活性化による炎症の抑制による可能性もあると思われる。アルツハイマー病患者脳に老人斑には自己抗体が結合したものがみられ (decorated plaques), これが多いものは軽症であることが示されている。

AN-1792 ワクチン接種者の中には老人斑に結合する抗体 (tissue amyloid plaque immunoreactive, TAPIR 抗体) が上昇したものがあり進行が緩徐になったとの報告がある⁵⁾。その染色パターンをみると老人斑の芯の部分は染まらず周辺が主として染まっているものがあり、オリゴマーを認識している抗体ではないかと考えられた。そこでマウスを凝集 Aβ で免疫し TAPIR 様モノクローナル抗体をスクリーニングした。運よく目的とする抗体 3.4A10 がえられたのでその詳細な解

Table 1 治験中の抗体療法.

名称	会社	抗体の種類	エピトープ	標的	投与方法	Phase
AAB-001 (bapineuzumab)	Elan/Wyeth	部分ヒト型	N 末 (1 ~ 5)	老人斑アミロイド	静脈注射 皮下注射	III I
LY2062430 (solanezumab)	Eli Lilly	部分ヒト型	中央部分 (13 ~ 28)	可溶性 Aβ	静脈注射	III
PF-4360365 (ponezumab)	Pfizer	部分ヒト型	C 末 (33 ~ 40)	老人斑アミロイド?	静脈注射	II
R1450 (gantenerumab)	Roche/中外	完全ヒト型	N 末, 中央	老人斑アミロイド	静脈注射	I
BAN2401	Eisai	部分ヒト型	?	プロトフィブリル	静脈注射	I
Gammagard, Octagam	Baxter Octapharma	ヒト血液製剤 (IVIg)	?	?	静脈注射	III II

析をおこなった⁶⁾。3.4A10はA β 42に対する親和性が高く、モノマーより凝集体をよく認識した。Western blotの免疫染色により12merのオリゴマーをよく認識することがわかった。この抗体をtg2576マウスの腹腔に1週間に1回8回投与すると老人斑の減少、脳内A β の減少、A β オリゴマーの減少がみられ、認知機能の改善がみられた。脳の微小出血の増加は有意ではなかった。本抗体はアルツハイマー病の治療抗体になり得ると考えられる。

文 献

- 1) Tabira T. Immunization therapy for Alzheimer disease: A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J Exp Med* 2010;220:95-106.
- 2) Tabira T. Alzheimer's disease vaccines: promises and pitfalls. *Clin Investigation* 2011;1:969-988.
- 3) Salloway S, Sperling R, Gilman S, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:2061-2070.
- 4) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-372.
- 5) Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547-554.
- 6) Wang J, Hara H, Makifuchi T, et al. Development and characterization of a TAPIR-like mouse monoclonal antibody to A β . *J Alzheim Dis* 2008;14:161-173.

Abstract

Antibody therapy for Alzheimer's disease

Takeshi Tabira, Shin-ei Matsumoto and Haifeng Jin

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

In order to avoid Abeta-induced autoimmune encephalitis, several monoclonal and polyclonal antibodies are in clinical trials. These are bapineuzumab, solanezumab, ponezumab, gantenerumab, BAN2401, gammaguard and octagam. Since each antibody has a different antigen epitope of Abeta, anti-amyloid activities are different. It is unknown which antibody is effective for Alzheimer disease, and we must wait for the result of clinical trials. Some patients who developed tissue amyloid plaque immuno-reactive (TAPIR) antibody showed slower decline after AN-1792 vaccination. We developed TAPIR-like monoclonal antibody, which was found to react with Abeta oligomers preferentially.

(*Clin Neurol* 2011;51:1160-1161)

Key words: Alzheimer disease, antibody, vaccine
