

アルツハイマー病治療に応用可能な抗体の開発

松本 信英¹⁾ 金 海峰¹⁾ 武田 和也¹⁾ 長谷川由果子¹⁾
 本井ゆみ子¹⁾²⁾ 服部 信孝¹⁾²⁾ 田平 武¹⁾

(臨床神経 2012;52:1168-1170)

Key words : アルツハイマー病, ワクチン, 抗体, アミロイドβ, タウ

アルツハイマー病 (AD) に特徴的な病理変化として, 老人斑と神経原線維変化が挙げられる. それぞれの主要な構成成分であるアミロイドβ (Aβ), タウ蛋白 (tau) を除去することによる AD の治療について研究がおこなわれている. 本稿では, これらのアミロイドβあるいはタウを標的とした免疫療法について, われわれの研究の進捗状況もふくめて概説する.

1999年, Schenk 博士らは, 脳内に Aβ が蓄積するアルツハイマー病のモデルマウスに対してアジュバントとともに Aβ ペプチドを免疫することで老人斑を除去できることを報告した. さらに翌年には Morgan らによって, 認知機能の改善もみられることが報告された. また, Bard らは抗 Aβ 抗体をもちいた受動免疫によっても同様の治療効果がえられることを示した. この Aβ 免疫療法によって, ヒトの AD も根治できると予想され, ヒトに対する治験が開始された. ところがヒトでの治験は, 被験者の 6% に脳炎が出現するという事態により中止されてしまった. この脳炎は, 組織染色による検討で CD3 あるいは 4 陽性 T 細胞の浸潤がみられたことから, Aβ 反応性の Th1 細胞による自己免疫性の可能性が示唆された. 今後の免疫療法としては脳炎を回避できる安全な方法の開発が望まれている.

われわれのグループにおいてもアデノ随伴ウイルスベクターやセンダイウイルスベクターをもちいた経口ワクチンによる能動免疫療法の開発を進めている. これらの経口ワクチンは AD モデルマウスにおいて Aβ を減少させ, 学習障害を改善するとともに, T 細胞の浸潤を惹起しないことを確認している. したがって, これらの経口ワクチンはより安全なワクチンとして有用であると考え, ヒトへの応用を目指して研究を進めている.

さて, 副作用の出現によって中止されてしまったものの, この臨床試験はヒトにおけるワクチン療法についての貴重な情報源となった. 2008年に報告されたワクチン接種後6年間の追跡研究では, AN-1792の接種を受けたAD患者8名の剖検脳をもちいて, 生前の認知機能や血清中の抗Aβ抗体価などのデータと併せて解析がおこなわれた. その結果, 8名中2名では老人斑が残存していたが, 4名では中程度の除去, 2

名ではほぼ完全な除去が観察され, さらにワクチン接種後の生存期間が長いほど, また抗Aβ抗体価が高い被験者ほど老人斑が除去される傾向があることがわかった. ところが, MMSEのスコアは最終的にはほとんど全員0まで下がっており, 認知機能低下は抑制できなかったことが明らかとなった. それではAβワクチンは効果が無いのだろうか? ヒトにおける治験の追跡結果からわかったことは, 老人斑を無くしただけでは治療できないということである. また最近では, 実は老人斑では無く, その前段階のAβオリゴマーと呼ばれる集合体が毒性の主体ではないかというオリゴマー仮説が主流になりつつあるが, AN-1792は, オリゴマーの除去には失敗したのかもしれない. 解決策としては, 標的の最適化, つまり毒性の主体と目されるAβオリゴマーを標的とした治療法の開発が重要である. 考えられるもう一つの問題として, 投与時期が遅すぎたという可能性がある. 図に示したように, Aβの蓄積は症状が出るよりかなり早い段階からはじまり, 症状が出る頃にはすでにプラトーに達しているといわれている (Fig. 1). この段階ではすでにタウなどの病変が進行していて, ワクチンによる治療が間に合わなかった可能性がある. 投与時期の最適化のためには早期診断方法の確立が重要である. これらの解決策を組み合わせることで, より効果的なワクチンの開発が期待できると考えられる.

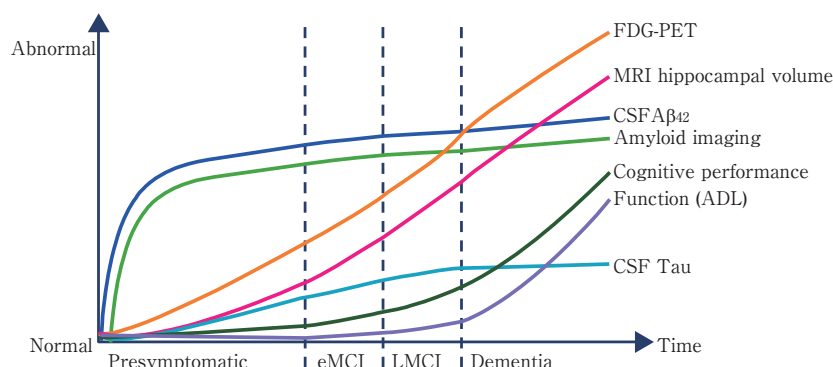
一方で, 抗体を利用した受動免疫療法の開発も進められている (Table 1). 抗体を利用した受動免疫療法の特徴としては, 抗体量をコントロール可能で, 免疫量が低下した人にも免疫防御を付与可能であること, 脳炎のリスクが低いことなどが長所としてあげられる. 短所としては, 能動免疫と比較すると高コストであることがあげられる.

ここで bapineuzumab について 2009年に報告された Phase 2の結果をみてみると, Bapineuzumabを3カ月に一回, 1年半静脈注射することで, ADAS-Cog: 認知機能, DAD: 日常生活動作の低下がいずれも有意に進行抑制された. また, PIB-PETの画像からは, バピニューズマブ投与によってアミロイド斑が減少することが示された. この Bapineuzumab, solanezumab については今年 Phase 3の結果が発表される予定で, うまくいけば AD 初の disease modifying

¹⁾ 順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学講座 [〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1]

²⁾ 順天堂大学医学部神経学講座

(受付日: 2012年5月24日)



Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al. *Alzheimers Dement.* 2010;6:239-246.より

Fig. 1 ADにおけるバイオリジカルマーカーと症状の進行.

Table 1 開発中の抗体療法.

名称	会社	抗体	エピトープ	進行状況
bapineuzumab	Pfizer	ヒト化	N 末端 (1 ~ 5)	Phase 3
solanezumab	Eli Lilly	ヒト化	中央部分 (13 ~ 28)	Phase 3
ponezumab	Pfizer	ヒト化	C 末端 (33 ~ 40)	開発中止
gantenerumab	Roche	完全ヒト型	N 末端・中央部分	Phase 2
crenezumab	Genentech	ヒト化	中央部分 (12 ~ 23)	Phase 2
BAN2401	Eisai	ヒト化	Aβ プロトフィブリル	Phase 1
Gammagard	Baxter	IVIg	NA	Phase 3

therapy の登場となる。

われわれのグループでも、抗 Aβ モノクローナル抗体である 3A10 の開発を進めている。この 3A10 抗体は AD モデルマウスにおいて Aβ 沈着を低減することをすでに報告しており、また、その性状解析を進めていく中で、他の Aβ 抗体とはことなる興味深い機能を持つことがわかった。ヒト脳をもちいた検討では、健常者と比較して AD 患者で増加する多くの Aβ オリゴマーを認識することがわかった。一口にオリゴマーといっても二量体からより大きな分子量まで様々な状態があり、どの分子量のオリゴマーに毒性があるのかはまだよくわかっていないが、AD 患者脳で実際に増加するオリゴマーを認識できるということは、3A10 の有用性を示唆している。また、AD モデルマウスにおいてもアミロイド斑の低減、学習機能の改善がみられた。今後 AD モデルマウスにおけるオリゴマー、その下流と考えられるタウについて生化学的な解析を進めていく予定である。

また最近ではタウを標的とした免疫療法についても報告が相次いでいる。タウの本来の機能としては微小管結合蛋白として微小管を安定化させるという役割がある。しかしストレスや加齢などの要因によってリン酸化などの翻訳後修飾がおき、これが tau の機能異常を誘導して軸索輸送障害を惹起したり、あるいは凝集し神経原線維変化を形成したりして神経細胞の機能障害あるいは細胞死につながると考えられている。これまでにタウを標的とした能動免疫療法がいくつか報告されている。いずれも 396,404 のセリンがリン酸化されたタウの短いペプチドを標的とし、モデルマウスにおいてタウ

の病理や行動障害が改善すると報告されており、Aβ とはまた別の標的として有効かもしれない。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Schenk D, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-177.
- 2) Morgan D, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:982-985.
- 3) 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. *Nature Medicine* 2000;6:916-919.
- 4) Senior K. Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurology* 2002;1:3.
- 5) Nicoll J, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nature Medicine* 2003;9:448-452.
- 6) Hara H, et al. Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2004;6: 483-488.

- 7) Mouri A, 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. *The FASEB Journal* 2007;21:2135-2148.
- 8) Holmes C, et al. Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *The Lancet* 2008;372:216-223.
- 9) Wang J, et al. Development and characterization of a TAPIR-like mouse monoclonal antibody to A β . *Journal of Alzheimer's disease* 2008;14:161-173.
- 10) Chai X, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286:34457-34467.

Abstract

Development of antibodies for immunotherapy of Alzheimer's disease

Shin-ei Matsumoto, Ph.D.¹⁾, Haifeng Jin, Ph.D.¹⁾, Kazuya Takeda, Ph.D.¹⁾, Yukako Hasegawa¹⁾, Yumiko Motoi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Nobutaka Hattori, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾ and Takeshi Tabira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Juntendo University

²⁾Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Based on the amyloid cascade hypothesis, immunotherapy targeting amyloid β (A β) for Alzheimer's disease (AD) has been developed. It was reported that active immunization using A β peptide attenuates amyloid deposits and memory impairment in AD model mice. However, active immunization of patients with AD (AN-1792) was halted due to adverse effects in which a subset of patients developed meningoencephalitis. In order to avoid autoimmune encephalitis, passive immunotherapy using humanized monoclonal antibodies with specificity to A β are in clinical trials. We also developed an anti-A β monoclonal antibody 3.4A10, which react with AD brain-specific A β oligomers. On the other hand, some studies showed that immunotherapy approach targeting tau could attenuate pathology in AD model mouse. Here we introduce a current trend of immunotherapy for AD.

(*Clin Neurol* 2012;52:1168-1170)

Key words: Alzheimer's disease, vaccine, antibody, amyloid β , tau
