

タイトル

アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチンはリンパ球の浸潤なく、アルツハイマー病モデルマウスの加齢に伴った A β の蓄積および認知障害を緩解する

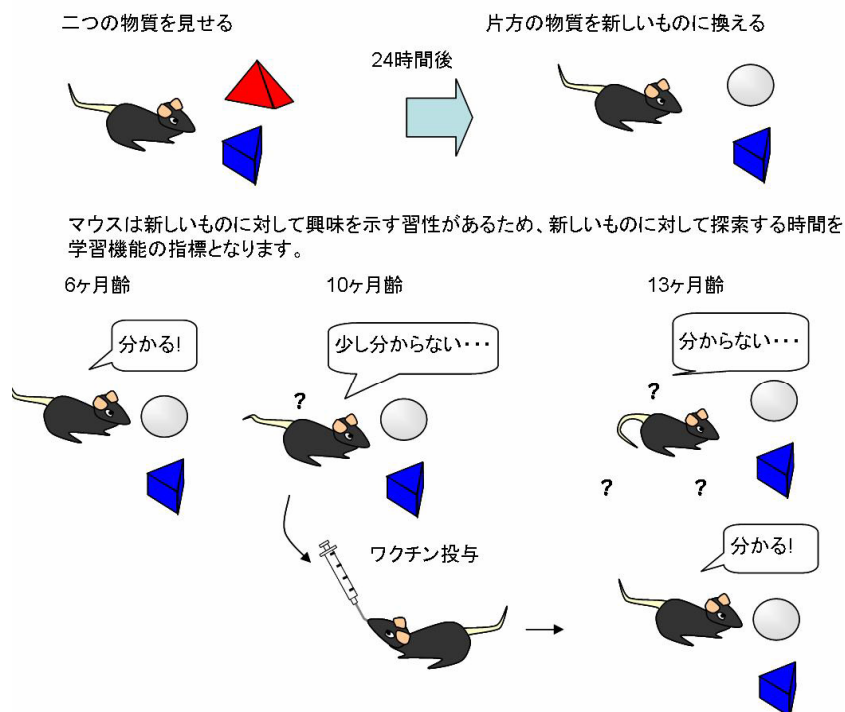
要旨

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科（濱口道成研究科長）は、アルツハイマー病モデルマウスの加齢に伴った認知機能の低下に対して、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチンは T リンパ球の浸潤や微小出血などの副作用なしに改善効果をもたらすことを見出しました。これは医療薬学講座・附属病院薬剤部の鍋島俊隆教授、毛利彰宏大学院生、国立長寿医療センター研究所の田平武所長、原英夫室長（現藤田保健衛生大学助教授）および名城大学薬学部野田幸裕教授の共同研究成果です。本研究成果は FASEB Journal 誌 電 子 版 に 2007 年 3 月 6 日 に 掲 載 さ れ ま し た (<http://www.fasebj.org/cgi/content/abstract/fj.06-7685comv1>)。紙媒体版は 2007 年 7 月 1 日発行誌に掲載予定です。

認知症はもの忘れから始まり徐々に徘徊などの行動をするようになる進行性の疾患です。認知症の大部分を占めるアルツハイマー病の患者の多くにアミロイド β (A β) の沈着が認められることから、アルツハイマー病の原因は脳内に A β が蓄積し、神経機能に障害を与えするというアミロイド β 仮説が有力です。そのため、QS-21 というアジュバンドを結合させた A β を患者に数回にわたり注射することで、A β を脳内から除去する抗体を体内で作らせる治療法（ワクチン療法）の研究が進められ、2001 年に Elan 社および Wyeth 社により臨床試験が行われていました。しかし、この臨床試験では一定の効果が認められたが、一部の患者に髄膜脳炎の副作用が発症し 1 名の死亡者も現れ、中止されました。そこで田平武所長、原英夫室長がアデノ随伴ウイルスを用いたワクチンを開発し、名古屋大学との共同研究によりアルツハイマー病モデルマウス（Tg2576）の認知障害へのワクチンの効果が検討されました。Tg2576 マウスは年をとるにつれて A β が脳内に蓄積し、学習機能が低下します。本研究では短期記憶の指標となる Y 型迷路試験、長期記憶の指標となる恐怖条件付け学習試験を 6、10 および 13 ヶ月齢で行ったところ、Tg2576 マウスは加齢に伴い認知機能の低下を示しました。そこで、学習機能に低下が認められた時期（10 ヶ月齢）にマウスにワクチンを投与すると 3 ヶ月後（13 ヶ月齢）には学習機能が正常マウスと同レベルまで改善しました（図 1）。行動試験終了後に脳内の A β について検討したところ、脳内の A β 沈着は減少し、近年注目されている可溶性 A β オリゴマー（A β *56）も減少しました。一方、このワクチンは小腸の上皮細胞に感染し A β を長期に産生するため、腸管免疫を介して A β に対する抗体を産生します。そのため、一回の服薬で改善効果が期待され、脳内への T リンパ球の侵入なしに抗体を産生するため上記のような副作用を軽減できると考えられます（図 2）。また、ワクチンで用いたアデノ随伴ウイルスは病原性を失った安全なものであり、他の疾患の遺伝子治療でも用いられています。今後さらに研究を進め、アルツハイマ

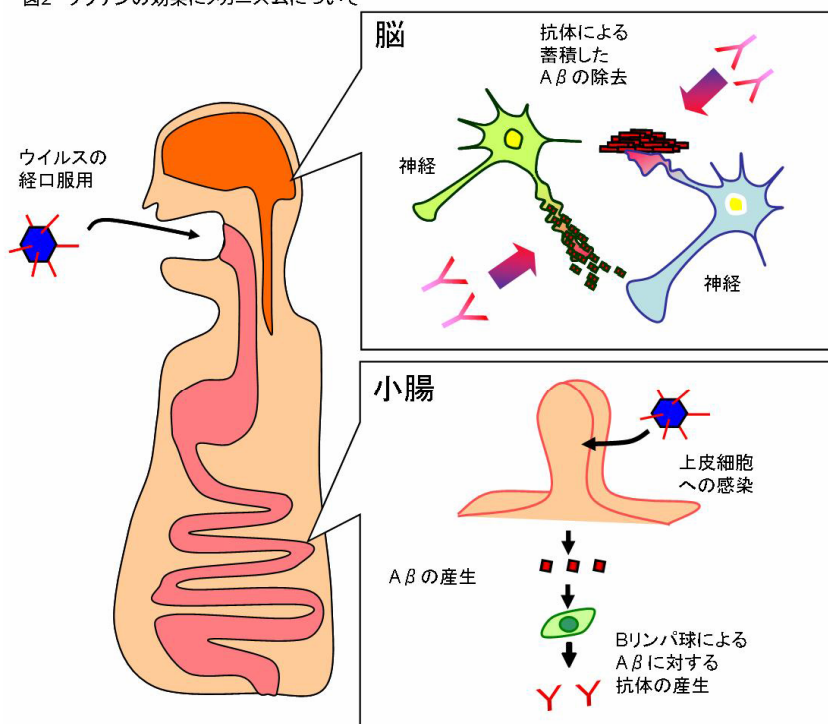
一病の治療薬としての開発が期待されます。

図1 学習課題の一例(新奇物質認識試験)とアルツハイマー病モデルマウスが示す認知障害に対するワクチンの効果



アルツハイマー病モデルマウス(Tg2576)では加齢につれてA β が蓄積し、どちらが新しい物質か分からなくなります、ワクチンを投与することによりこのようなA β の蓄積と学習機能の低下は改善されました。

図2 ワクチンの効果にメカニズムについて



経口で服用されたウイルスは小腸上皮細胞に感染しA β を産生させ、A β に対する抗体をBリンパ球が産生し、その抗体が脳内のA β を除去する

問合せ先

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部

電話：052-744-2674

Fax：052-744-2682

E-mail: tnabeshi@med.nagoya-u.ac.jp

鍋島俊隆（なべしまとしたか）教授

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務第一掛

電話：052-744-2423 Fax：052-744-2785

e-mail： iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp