

アルツハイマー経口ワクチン接種の老齢カニクイザルにおけるアミロイド β タンパクの解析

○中村紳一朗¹、松本信英²、鳥居隆三¹、田平武²

(¹滋賀医科大学動物生命科学研究センター、²順天堂大学認知症診断・予防・治療学講座)

アルツハイマー病 (AD) の様々な治療法のうち、原因タンパクに対するワクチン療法が注目されている。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターにアミロイド β タンパク (A β) を組み換えた経口ワクチン (AAV ワクチン) で、老人斑の減数または A β の減量が可能か、また安全性を確保できるのか、老齢カニクイザルで検討した。

使用動物は経口 AAV ワクチンを非投与のメス 2 頭 (23 歳、25 歳)、投与のメス 2 頭 (23 歳、29 歳)。投与前と投与後 3 ヶ月に ¹¹C-PIB-PET によるアミロイドのイメージングを行った。後に病理解剖し、大脳の前頭葉、扁桃体を含む側頭葉、海馬を含む側頭葉、後頭葉皮質の 4 ヶ所を切り出し、組織標本を作製し、A β 40、A β 42、82E1 (オリゴマー A β を検出) による免疫染色を行った。それぞれの陽性領域を数値化するため、Image-J を用いた画像解析を行った。各陽性領域から任意の 1mm²、5 ヶ所を抽出し、陽性部分の面積を計算した。また、各 4 ヶ所から可溶、不溶および血管分画を抽出し、免疫染色と同じ抗体による ELISA を行った。

¹¹C-PIB-PET による計測では、AAV ワクチン投与後に投与群 2 頭のアミロイドシグナルが減少していた。免疫染色ではすべての個体で、82E1 が最も広い陽性像を検出し、A β 42、A β 40 の順で多かった。4 ヶ所の部位間での陽性領域の多少については、AAV ワクチン投与、非投与に関係なく、特定の傾向は見られなかった。4 ヶ所の陽性領域の合計は、82E1 は非投与の 2 例は投与の 2 例より広く、両群に差が見られたが、A β 40 と A β 42 では非投与の 25 歳が最も広く、投与の 2 例が続き、非投与の 23 歳が最も狭く、投与および非投与群の差は見られなかった。ELISA ではいずれの抗体に対しても、非投与の 25 歳が高値を示す傾向にあったが、投与および非投与群の差は見られなかった。

今回の検索項目だけでは、PET で確認されたシグナルの減少を十分に説明することはできなかった。少なくとも免疫染色によるオリゴマー A β だけは、両群の間に差が見られ、AAV ワクチンが毒性の強いとされるオリゴマー A β を押さえている可能性がある。今後、別の A β 分子種やウェスタンブロットによる検討が必要と考えている。