

200922003A

200922003B

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

サルを用いたアルツハイマー病及び血管性認知症に
対するワクチン療法の有効性、安全性の評価

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成19～21年度総合研究報告書

研究代表者 田平 武

平成22(2010)年 3月

目 次

I.	総括研究報告書（H21） サルを用いたアルツハイマー病及び血管性認知症に対するワクチン療法の有効性、安全性の評価	1
II.	分担研究報告書（H21）	
	1. 老齢サルの A β イメージングによる A β ワクチン治療効果の検討 田平 武、籀野健太郎	7
	2. センダイウイルスベクター組換えワクチンを投与した高齢カニクイザルの病理組織学的変化 中村紳一郎	10
	3. 血管性認知症のワクチン開発 脇田英明	15
	4. 血管性認知症のワクチン開発 冨本秀和	18
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	21
IV.	総合研究報告書（平成19～21年度）	24
	1. サルを用いたアルツハイマー病及び血管性認知症に対するワクチン療法の有効性、安全性の評価 田平 武、籀野健太郎	39
	2. アルツハイマー病（AD）モデル動物としてのカニクイザルの評価と AD ワクチンのカニクイザルを用いた安全性評価 中村紳一郎	44
	3. 血管性認知症のワクチン開発 脇田英明	51
	4. 血管性認知症のワクチン開発 冨本秀和	54
V.	研究成果の刊行物・別刷り	59

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
総合研究報告書

サルを用いたアルツハイマー病及び血管性認知症に対するワクチン療法の
有効性、安全性の評価

研究代表者 田平 武

順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座 教授

研究要旨

アルツハイマー病のワクチン開発

老齢カニクイザルに PIB-PET を行い、若齢個体に比べ PIB の脳内貯留が有意に高いことを明らかにした。この老齢カニクイザルに Sev/Aβ ワクチンを経口投与し、3ヵ月後に PIB-PET を行ったところ、前頭葉の PIB 取り込みが有意に低下した。とくに副作用らしい変化は認めなかった。ワクチンを投与しなかったサルはベースラインスキャンと変わらなかった。病理学的にワクチン投与サルでは年齢に比しアミロイドの沈着が少なかった。以上より Sev/Aβ ワクチンの有効性、安全性が確認され、PIB-PET による評価はワクチン投与後 3ヵ月で可能であることが分かった。

血管性認知症のワクチン開発

カニクイザルの両側内頸動脈にマイクロビーズを注入し、頭部 MRI の経時的観察を行った。脳梗塞の恒常的作成には一側で 2,250 個が必要であり、梗塞巣は血管の境界領域に分布した。これらの病巣は 10 週間後には退縮し脳萎縮を残した。このカニクイザルは持続する記憶機能障害を呈し、ここに霊長類の血管性認知症モデルが開発された。本モデルを用いて E-selectin 阻止ワクチン療法の有効性、安全性の評価を行ったが、急性期死亡例があり評価できなかった。能動免疫による E-selectin 阻止ワクチン療法は安全性に関するデータの蓄積が必要と考えられる。

研究組織

研究代表者 田平 武
順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学講座 教授

三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学教授

分担研究者 籾野健太郎
国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部加齢性変化研究室長

分担研究者 中村紳一郎
滋賀医科大学動物生命科学研究センター 准教授

分担研究者 脇田英明
国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部病態制御研究室長
分担研究者 富本秀和

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) のワクチン開発
我々はアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いたアミロイドワクチンを開発し、マウスで安全性、有効性を示した (1, 2)。また、老齢サルでも有効性安全性を確認した (論文見発表)。抗認知症薬剤の開発はこれまで認知機能の変化を対照薬と比較して行われてきたが、それでは 6ヵ月以上の長期間を必要とする。特に MCI のような軽症例ではさらに長期間が必要と考えられる。近年 Pittsburgh Compound B (PIB) をり

ガンドとする Positron Emission Tomography (PIB/PET) によるアミロイドイメージングが行われるようになり、AD の補助診断に用いられるようになった。そこで、老齢サルを用いて A β ワクチンの効果判定に PIB/PET が有用かどうかを調べることに併せて安全性の更なる検討を加えること、A β ワクチンの効果発現に必要な期間を明らかにすることを目的とする。

血管性認知症のワクチン開発

血管性認知症の原因病変は脳梗塞、脳出血、大脳白質病変等多様であるが、皮質下型は血管性認知症の半数以上を占め、人口の高齢化とともに増加傾向にある。また、皮質下型の主要な責任病変である大脳白質病変は高齢者や軽度認知障害の多数に認められ、軽度認知障害から認知症へと進行する危険因子とされている。これらの白質病変や脳梗塞のペナンプラは、免疫細胞による炎症・免疫反応により重症化し、免疫細胞は病巣血管内皮細胞に発現する接着分子 E-selectin を介して脳に侵入する。これまで本研究者らはラット、マウスの脳梗塞モデルを用いて E-selectin を標的とする免疫療法の有用性を示してきた(3)。本研究では、サルを用いた脳虚血、微小脳梗塞のモデルを作製し、接着分子 E-selectin を標的とするワクチン療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

アルツハイマー病のワクチン開発

i) 老齢サルと若齢サルの PIB-PET

20歳以上の老齢カニクイザル10頭および5歳程度の若齢カニクイザル4頭に対しPETによるアミロイドイメージングを行なった。老齢カニクイザルは医薬基盤研究所つくば霊長類医学研究センターより今回の研究用に分与を受けた。若齢カニクイザルは予備実験として浜松ホトニクスであらかじめとられていたデータを利用させていただいた。PIB-PETは浜松ホトニクス(浜松)で行い、サルの飼育は滋賀医科大学動物生命科学研究センターで行った。サルの搬送は空調設備のある搬送車で専門業者により行われた。

^{11}C 標識ヨウ化メチルによりPIBを合成し、全身麻酔下にサルに静脈内投与してPETスキャナー(SHR-7700、浜松ホトニクス)にてダイナミック撮像した。PIB画像はそれぞれの個体のMRI画像に重ね合わせを行い、MRI画像上で描いた関心領域をPIB画像に設定して、投与後43~58分お

び61~91分の放射能濃度を読みとった。次式に従い standardized uptake value (SUV) 値を求めた。

$$\text{SUV} = (\text{組織1ml中放射能} / \text{投与放射能}) \times \text{体重}$$

また、脳移行のファクターを補正するため、それぞれの脳領域の取り込みを小脳との比を取ることで正規化した。統計処理はStatView (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて分散分析(ANOVA)を行ない、 $p < 0.05$ の場合統計的に有意とした。

ii) ワクチン投与前後の老齢サルにおける PIB-PET

平成20年1月その4頭にSeV/A β -IL-10 ワクチン 5×10^8 個を経口投与し、平成20年4月PIB/PET検査を行った。SeV/A β ワクチンはディナベック(株)井上誠氏より提供を受けた。これらのサルに平成20年7月SeV/A β -IL-10 ワクチンを再投与し、平成20年11月3回目のPIB/PET検査を行った。撮像、データ処理はi)に倣って行った。

当初の計画では老齢サルという貴重な研究資源を保護するために解剖は行わない方針であったが、PIB-PETの結果をより確実なものとするために、霊長類医学研究センターの許可をいただいて、SeV/A β ワクチン投与を受けたサル4頭を解剖し、老人斑の免疫染色をおこない病理学的に検討した。

上記平成19年10-11月にPIB/PETを行ったサル2頭に平成21年12月アデノ随伴ウイルスベクターを用いた組換えワクチン(AV/A β ワクチン)を経口投与し、3ヵ月後にPIB/PETを行いワクチン投与前のスキヤン(平成19年10-11月の撮像)と比較した。

iii) ワクチン非投与老齢サルにおける PIB-PET の繰り返し

飼育環境の変化の影響とスキヤンごとの差異をみるために、ワクチン非投与サルに平成20年11月2回目のPIB-PETを行い、i) のbaselineスキヤンと比較した。撮像、データ処理はi)に倣って行った。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる遺伝子操作や疾患モデル動物については、所属研究機関の各専門委員会の承認を受けて行った。また、疾患モデル動物の処置については霊長類医学研究センター、滋賀医科大学動物生命科学研究センターの規定に従い、動物愛護精神に則り慎重に行った。組換えDNA実験は各施設の組換えDNA実験安

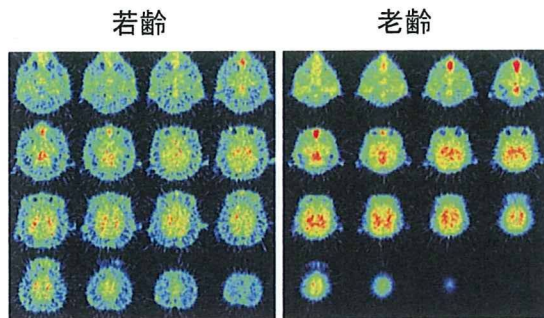
全委員会の承認を得て行った。また、カルタヘナ条約を遵守し、必要に応じて遺伝子情報を提供した。

C. 研究結果

アルツハイマー病のワクチン開発

i) 老齢サルと若齢サルの PIB-PET

図1に若齢および老齢サルの PIB の代表的な集積像を示す。両者とも脳幹、視床、線条体に比較的高い取り込みを示し



た。これはヒトの PIB-PET にも見られる現象である。MRI 画像をガイドにして関心領域 (ROI) を設定し放射能取り込みを測定した結果を図2に示す。老齢サルの PIB 取り込みは全ての脳領域で若齢よりも高い傾向を示した。対小脳比を取ったところ (図2) 視床、帯状回、側頭葉において、老齢サルは若齢サルより有意に高い PIB 取り込みを示した ($p < 0.05$)。後頭葉を除くその他の脳領域でも PIB 取り込み亢進の傾向が認められた。

図1. 若齢および老齢サルにおける PIB-PET

若齢 (5歳程度) と老齢 (20歳以上) のカニクイザルに PIB-PET を施行した。老齢サルでは PIB の脳内貯留が高かった。

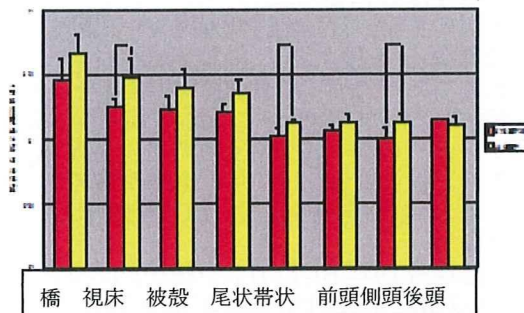


図2. 若齢および老齢サルにおける PIB-PET

脳の各部位に ROI を設定し、対小脳比で老齢サル ($n=10$) と若齢サル ($n=4$) を統計学的に比較した。老齢サルでは脳の各部位で PIB の高い貯留を示し、視床、帯状回、側頭葉で有意であった。

ii) ワクチン投与前後の老齢サルにおける PIB-PET

図3に SeV/A β ワクチン投与前後の PIB 画像を示す。視覚的評価ではワクチン投与後により PIB 取り込みは多くの脳部位で低下したように見えたが、個体差が大きく統計解析を行うとコントラストが大きいとは言えなかった。ワクチン投与による PIB 取り込み (SUV 値) の変化は早期像より後期像でより顕著であった。これは A β に結合した PIB の脳からの排出がより遅いため、特異/非特異比が向上したためと考えられる。対小脳比を取ることによってより高い感度で PIB 取り込みの変化が捉えられたのではないかと考える。図4では $p < 0.05$ とともに $p < 0.1$ のデータを示すが、前者を有意な変化と考える。

ワクチン投与後3ヶ月では、PIB投与後61~91分 SUV 値 (図4の2) における橋と、同じく投与後61~91分の対小脳比 (図4の4) における前頭葉で有意に PIB 取り込みが

低下していると結論される。橋における A β の生成は考えにくいことから、これは PIB と白質の相互作用による修飾と思われる。対小脳比を取ることにより、この変化が消失したことは、対小脳比がより信頼性における指標であることを示していると考えられる。2回目のワクチン投与4ヵ月後では、1回目投与3ヶ月時点に対し有意な変化はなかった。

iii) ワクチン非投与老齢サルにおける PIB-PET の繰り返し

ワクチン非投与サルで PIB-PET を繰り返し行ったときの PIB 取り込みを図5に示した。Baseline と有意な変化は認められなかった。

iv) SeV ワクチン投与サルの病理研究

SeV ワクチン投与サル4頭を解剖して病理学的に調べたところ、4頭中3頭では大脳皮質の老人斑がほとんど見られず

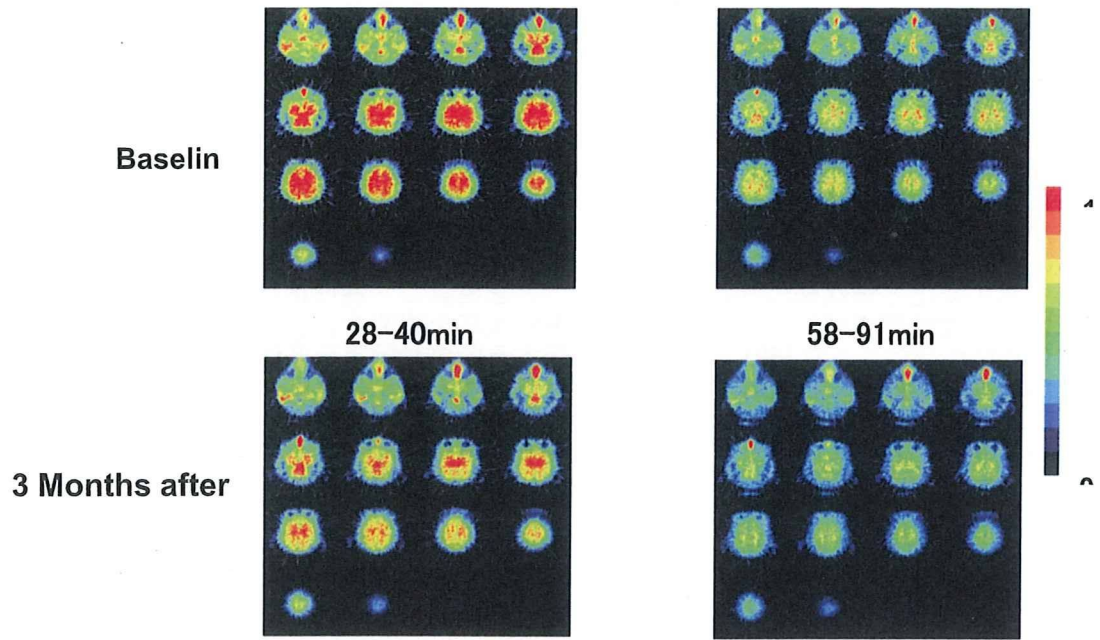
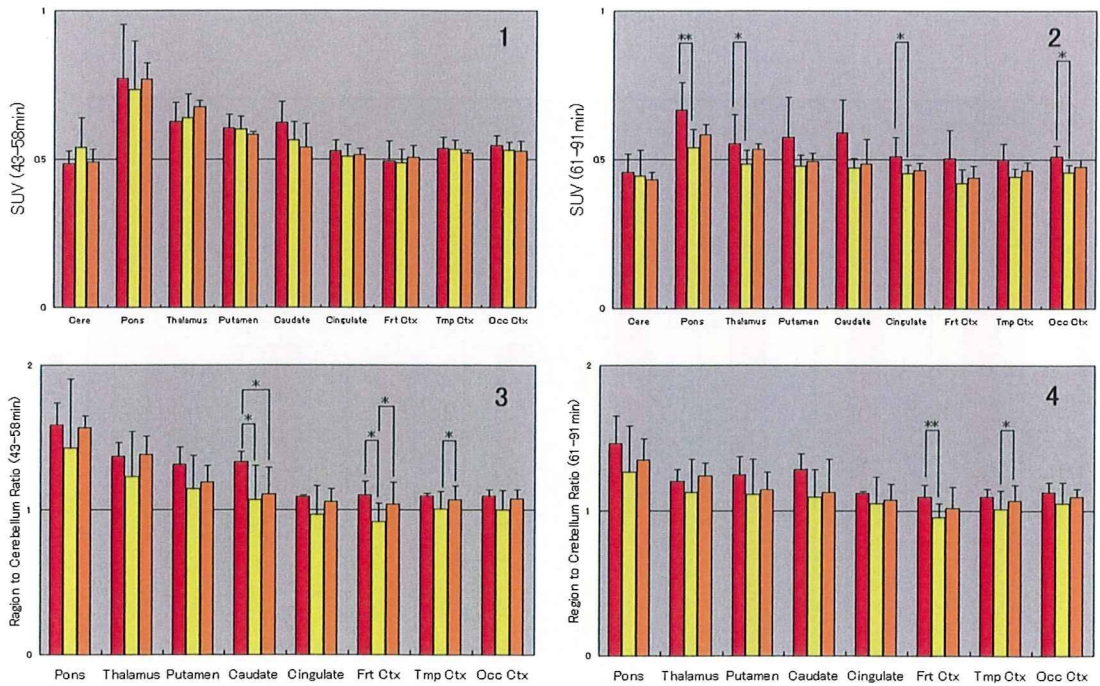


図3 ワクチン投与前後の PIB 画像

図4. ワクチン投与による PIB 取り込みの変化



Each bar shows mean and SD of four animals. * p<0.1, ** p<0.05

baselin
 3 Mo after vaccination
 10 Mo after vaccination

22歳という年齢にしては老人斑が少ない傾向を示した。

V) AAV ワクチンの研究

平成21年12月2頭の老齢カニクイザルに組換え AAV ワクチンを経口投与し

血管性認知症のワクチン開発

霊長類血管性認知症モデル動物の開発においては、2,250個投与群と2,800個投与群において、MRI上多発する微小梗塞、微小出血を示す変化と慢性期の脳萎縮が認められたが、対照群ではこのような病変は認められなかった。このMRI画像変化を示す動物の記憶機能では、食物回収試験による評価で、2,250個以上のマイクロビーズの投与量において、投与直後に一過性のエラー数の急激な増加が認められるとともに、2回目のマイクロビーズ投与後には中等度のエラー数の増加が長期間持続する記憶機能障害が発症することが明らかとなった。しかし、2,800個投与群では、急性期に意識障害や摂食障害

た。十分量のワクチンが準備できず2頭のみでの投与となった。3ヶ月後にワクチン非投与サル2頭とともに PIB/PET を行った。本報告書作成の時点ではまだ解析結果を得ていない。

が合併し、脳浮腫の治療や輸液による栄養補給を必要とし、薬物治療の評価には2,250個投与群が最適と考えられた。病理学的にMRI上の病変が微小脳梗塞であることを確認し、慢性期病変部においても炎症反応を認めた。以上の成果より、多発する脳血管障害を基礎とし、脳萎縮、記憶機能障害を呈する血管性認知症の霊長類モデルが開発された。また、2頭の追加実験から、MRI病変や記憶機能障害は、全てに共通した変化であることが確認され、このモデルは再現性が高く、病態解析のみならず、予防法、治療法の有効性、安全性評価にも利用可能であると考えられた。

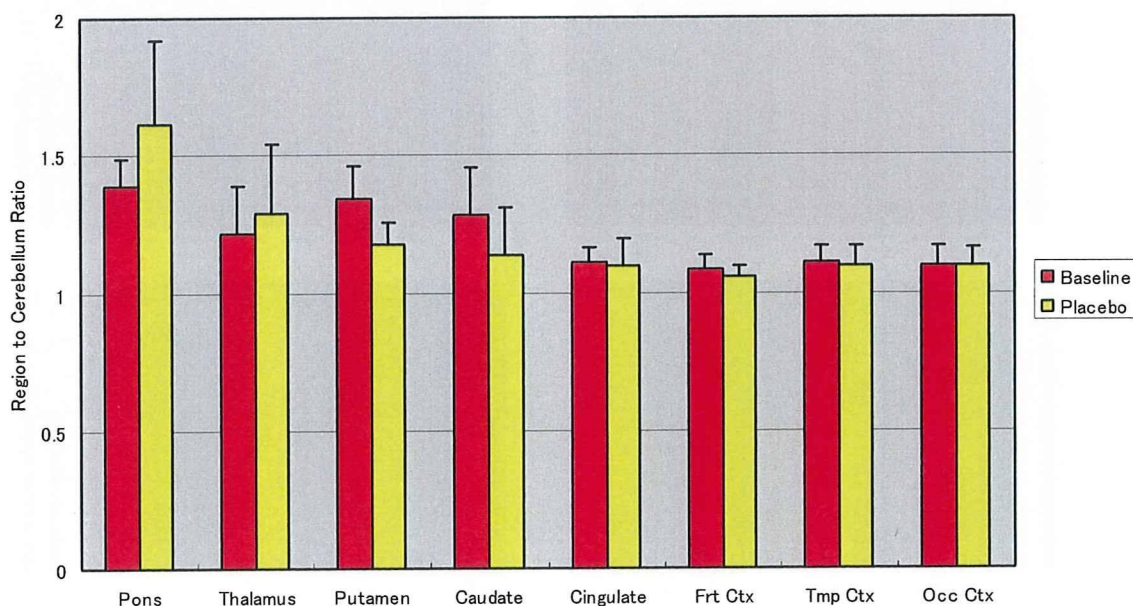


図5. ワクチン非投与サルにおける PIB-PET の繰り返し
ワクチン非投与サル4頭について1年後に PIB-PET を繰り返し (黄)、
Baseline (赤)と比較したが、有意の変化を認めなかった。

このモデルを用いてワクチンの効果を見る研究を行った。マウスを用いた予備実験から、抗原蛋白 (E-selectin) 自体をアジュバントとともに、1 か月間隔で2回、皮下に投与して免疫する能動免疫によるワクチンが血中抗 E-selectin 抗体を3 か月間維持できることを確認した。そこで霊長類血管性認知症モデル5頭にこのワクチンを投与したが、2頭が1回目のビーズ投与後、脳血管障害の急性期に、1頭が腎機能障害で死亡した。生存した動物では記憶機能検査にて、一過性のエラー数の急激な増加に対しては軽減が認められたが、持続する記憶障害に対する明らかな効果は認めなかった。

D. 考察

アルツハイマー病のワクチン開発

PIB-PETはADの画像診断に有用であることが示され(4)、現在その実用化に向け試験的に検査が実施されている。ADのモデルマウスでは老人斑が多数見られるが、PIBの脳内集積は低く(5)、PIBのアミロイド親和性には種差があると考えられている。実際高齢のアカゲザル、リスザル、チンパンジーの脳から抽出されるA β の量はADの脳から抽出されるそれとほぼ同等であるが、PIBの親和性はヒトのA β に比し霊長類のそれは極めて低いことが示されている(6)。しかし野田らは老齡アカゲザルにおいて、線条体、視床、橋、帯状回におけるPIB取り込みの向上を認めた(7)。老齡カニクイザルについてはまだデータはなく、本研究が最初となっているようだ。本研究において、老齡カニクイザルは若齡個体に比べ高いPIB取り込みを示した。この傾向は全ての脳領域において認められたが、視床、帯状回、側頭葉において統計的に有意であった。今回の結果は野田らのアカゲザルの報告と良く一致していた。この亢進したPIB取り込みが、A β ワクチン投与によって減少した。この傾向は全ての脳領域で認められたが、前頭葉においてのみ統計的に有意であった。これは数を増やせば他の部でも有意差が出るものと思われる。カニクイザルでは20歳を超えるとほぼ全例に大脳皮質の老人斑が見られるが(8)、4頭中3頭では大脳皮質の老人斑はほとんど見られなかったことから、これはワクチンの効果を表しているものと思われる。

SeVは呼吸器系によく感染するのでマウスではワクチンの点鼻により好結果が得られた。そこで老齡アフリカミドリザルを用いて本ワクチンの点鼻による効果を調べたが、十分な効果が得られなかった。これは

点鼻した後サルがすぐ立位をとるので、ワクチンが漏れてしまっている可能性が考えられた。今回経口投与によりPIBの脳内集積の減少と老人斑の消失と思われる所見を認めたことから、SeVは経口投与によっても効果が得られることが示唆された。

血管性認知症のワクチン開発

昨年の研究でカニクイザルに血管性認知症のモデル動物として必要な長期間持続する記憶機能の低下を発症させるためには、一側内頸動脈に一回あたりマイクロビーズを2,250個以上注入することが必要であることが分かった。またMRI画像、病理組織像を比較検討し、MRI画像でとらえられた虚血性変化は、脳梗塞巣であることが確認され、慢性期には脳萎縮が認められた。このようなサルでは長期間持続する記憶機能障害が認められ、ここに再現性の高い血管性認知症の霊長類モデルが開発された。本モデルは血管性認知症の診断薬、予防・治療薬開発の前臨床試験に有用な世界で初めてのモデルであり、精度の高い有効性、安全性の評価が可能になると考えられる。

本モデルを用いて能動免疫によるE-selectin阻止ワクチン療法の有効性、安全性の評価を行った。霊長類血管性認知症モデル5頭にワクチンを投与したが、2頭が急性期の脳血管障害、1頭が腎機能障害で死亡した。生存した動物では、一過性のエラー数の急激な増加の軽減が認められたが、持続する記憶障害に対する明らかな効果は認めなかった。マウスの実験では明らかな副作用は認められなかったが、能動免疫によるワクチンの副作用の可能性もあり、死亡動物の病理を検討するとともに、生存動物の病理変化を比較検討し、安全性に関するデータの蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

アルツハイマー病のワクチン開発

アミロイドワクチンによる老人斑消失効果は、老齡カニクイザルにPIB/PETを施行することで評価できることが分かった。効果判定にはワクチン投与3カ月がひとつの目安となる。

血管性認知症のワクチン開発

カニクイザルを用い、マイクロビーズを両側内頸動脈から注入することにより、多発脳梗塞による持続する記憶機能障害を発症するモデル動物の作製に成功し

た。これを用いてペプチド能動免疫による E-selectin ワクチンの効果を見ようとしたが、急性期の死亡が見られ、十分な結果を得ることができなかった。

F. 健康危険情報
なし

参考文献

1. Hara H, Monsonogo A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda S, Takahashi K, Weiner HL, Tabira T: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. **J Alzheim Dis** 6(5): 483-8, 2004.
2. Mouri A, Noda Y, Hara H, Mizoguchi H, Tabira T, Nabeshima T. Oral vaccination with a recombinant adeno-associated viral vector attenuates age-related Abeta accumulation and memory deficits without lymphocytic infiltration in Tg2576 mice. **FASEB J** 21(9): 2135-48, 2007..
3. Wakita H, Ruetzler C, Illoh KO, Chen Y, Takanoashi A, Spatz M, Hallenbeck JM. Mucosal tolerization to E-selectin protects against memory dysfunction and white matter damage in a vascular cognitive impairment model. **J Cereb Blood Flow Metab** 28(2):341-53, 2008.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain Primatol 27(5):244-52, 1998.

- amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. **Ann Neurol** 55(3): 306-19, 2004.
5. Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD, Lefterov IM, Koldamova RP, Abrahamson EE, Debnath ML, Holt DP, Huang GF, Shao L, DeKosky ST, Price JC, Mathis CA. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. **J Neurosci** 25(46):10598-606, 2005.
6. Rosen RF, Walker LC, Levine H 3rd. PIB binding in aged primate brain: Enrichment of high-affinity sites in humans with Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging** 2009 Mar 27. [Epub ahead of print].
7. Noda A, Murakami Y, Nishiyama S, Fukumoto D, Miyoshi S, Tsukada H, Nishimura S. Amyloid imaging in aged and young macaques with [11C]PIB and [18F]FDDNP. **Synapse** 62(6):472-5, 2008.
8. Nakamura S, Nakayama H, Goto N, Ono F, Sakakibara I, Yoshikawa Y. Histopathological studies of senile plaques and cerebral amyloidosis in cynomolgus monkeys. **J Med**

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 原著論文 (Peer Review のある欧文 review, Editorial を含む)
1. Wang, J., Hara, H., Makifuchi, T., Tabira, T. Development and characterization of a TAPIR-like mouse monoclonal antibody to Aβ. **J Alzheim Dis** 14: 161-73, 2008.

2. Liu, H., Wang, J., Sekiyama, A., Tabira T. Juzen-taiho-to, an Herbal Medicine, Activates and Enhances Phagocytosis in Microglia/Macrophages. **Tohoku J Exp Med** 215: 43-54, 2008 .
3. Yoshizaki K, Adachi K, Kataoka S, Watanabe A, Tabira T, Takahashi K, Wakita H. Chronic cerebral hypoperfusion

- induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice. **Exp Neurol** 210: 585-91, 2008.
4. Sakurai F, Nakamura S, Akitomo K, Shibata H, Terao K, Kawabata K, Hayakawa T, Mizuguchi H. Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration into nonhuman primates. **Mol Ther** 16(4):726-733, 2008.
 5. Suzuki T, Sakurai F, Nakamura S, Kouyama E, Kawabata K, Kondoh M, Yagi K, Mizuguchi H. miR-122a-regulated expression of a suicide gene prevents hepatotoxicity without altering antitumor effects in suicide gene therapy. **Mol Ther** 16(10):1719-1726, 2008.
 6. Tabira T. Decorated plaques in Alzheimer's disease. **Ann Neurology** 65(1): 4-6, 2009.
 7. Ma L, Ohyagi Y, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Taniwaki T, Furuya H, Takeda K, Tabira T, Kira J. Increase in p53 Protein Levels by Presenilin 1 Gene Mutations and its Inhibition by Secretase Inhibitors. **J Alzheimers Dis** 16(3):565- 75, 2009.
 8. Miyoshi K, Ohyagi Y, Sakae N, Motomura K, Ma L, Taniwaki T, Furuya H, Tabira T, Kira J. Enhancement of activation of caspases by presenilin 1 gene mutations and its inhibition by secretase inhibitors. **J Alzheimers Dis** 16(3):551-64, 2009.
 9. Okamoto Y, Ihara M, Fujita Y, Ito H, Takahashi R, Tomimoto H. Cortical microinfarcts in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. **Neuroreport**. 20: 990-996, 2009
 10. Kubo K, Nakao S, Jomura S, Sakamoto S, Miyamoto E, Xu Y, Tomimoto H, Inada T, Shingu K. Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damages after global cerebral ischemia in rats. **Brain Res**. 1279: 139-46, 2009.
 11. Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalaria RN, Kihara T, Asada-UtsugiM, Kinoshita A, Takahashi R. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid deposition in APPSwInd transgenic mice. **Brain Res**, 1294: 202-210, 2009
 12. Sakurai F, Nakamura S, Akitomo K, Shibata H, Terao K, Kawabata K, Hayakawa T, Mizuguchi H. Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates. **Gene Ther**. 16 (2):297-302, 2009
 13. Tabira T. Immunization therapy for Alzheimer disease: A comprehensive review of active immunization strategies. **Tohoku J Exp Med** 220(2): 95-106, 2010.
 14. Hara H, Kataoka S, Anan M, Ueda A, Mutoh T, Tabira T. The therapeutic effects of herbal medicine, Juzen-taiho-to on the reduction of A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. **J Alzheim Dis** 2010 (in press).
 15. Okamoto Y, Ihara M, Tomimoto H. Silent ischemic infarcts are associated with

- hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 74: 93, 2010
16. Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, Kalaria RN, Makia T, Fujita Y, Ito H, Oishi N, Fukuyama H, Miyakawa T, Takahashi R, Tomimoto H. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy. *Stroke*, 2010 (in press).
 17. Ushitora M, Sakurai F, Yamaguchi T, Nakamura S, Kondoh M, Yagi K, Kawabata K, Mizuguchi H. Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by pre-administration of catalase-expressing adenovirus vectors. *J Control Release*. 142(3):431-437, 2010
- 2) 総説
1. 田平 武 アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—III. 臨床編 Cotton wool plaqueを伴うアルツハイマー病 *日本臨床* 66: 324-327, 2008
 2. 田平 武 アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—III. 臨床編 経口アミロイドワクチン *日本臨床* 66: 507-511, 2008
 3. 田平 武 Alzheimer病のワクチン療法 *Current Insights in Neurological Science* Vol. 16 No. 1 p. 8-9, 2008. マクキヤン・ヘルスケア 東京
 4. 田平 武 アルツハイマー病治療の現段階と新しい治療の展望 *医薬ジャーナル* Vol. No. 2: 85-89, 2008. 医薬ジャーナル社
 5. 田平 武 巻頭言 アルツハイマー病の核心に迫る *臨床検査* Vol. 52 No. 3: 251-252, 2008. 医学書院
 6. 田平 武 ここまできた老年期痴呆研究 *老年期痴呆研究会誌* vol. 14: 112-115, 2007
 7. 田平 武 アルツハイマー病の治療戦略 *老年期痴呆研究会誌* vol. 14: 147-150, 2007
 8. 田平 武 認知症の臨床 *日本老年医学会雑誌* 第 45 巻 2 号 p. 132-134, 2008
 9. 田平 武 アルツハイマー病の免疫療法 *治療学* 42: 93-95, 2008. ライフサイエンス出版
 10. 田平 武 アルツハイマー病の免疫療法 *BIO Clinica* 299: 24-28, 2008 北隆館
 11. 田平 武 アルツハイマー病ワクチン. *日本臨床* 66:2006-2010, 2008
 12. 田平 武 アルツハイマー病、今後期待される免疫療法. *診断と治療* 96:2357-2360, 2008
 13. 田平 武 AN-1792 ワクチン接種患者 6 年後の結果 *Dementia Japan* 22(3):309-316, 2008.
 14. 田平 武 A β ワクチン療法開発の現状と展望 *Geriatric Medicine* 47(1):87-90, 2009.
 15. 田平 武 近未来の認知症治療の可能性を探る A β ワクチン療法の現状と課題 *老年精神医学雑誌* 20:68-74, 2009.
 16. 田平 武 特集アルツハイマー病—最近の話題 (特集編輯) 益々近づくアル

- ツハイマー病の根本的予防・治療.
Medical Science Digest 35:132-133,
2009.
17. 田平 武 アルツハイマー病の予防・
治療ワクチン. Pharma Stage 8:3-8,
2009.
 18. 田平 武 アルツハイマー病の治療
法：新たなアプローチと新たな治療標
的。アルツハイマー病の経口A β ワク
チン. Psychiatry Today 21:11,
2009.
 19. 松本信英、田平 武 アルツハイマー
病に対するワクチン療法研究の進展。
日薬理誌(Folia Pharmacol Jpn)
134:57-61, 2009.
 20. 田平 武 アルツハイマー病予防治療
の最前線。ほんとうの時代、PHP研
究所、2009年9月号、70-74.
 21. 田平 武 アルツハイマー型認知症ワ
クチンの開発状況 Geriat Med
47:1378-87, 2009.
 22. 田平 武 アルツハイマー病予防のた
めに、今何ができるか まいんど(日本
中小企業福祉事業財団発行) 21:9-11,
2009.
 23. 田平 武 私のアンチエイジングライ
フ アンチエイジング医学—日本抗加
齢学会雑誌 5:574-575, 2009.
 24. 田平 武 アルツハイマー病のワクチ
ン療法 臨床神経学 2009
Nov;49(11):848-50.
 25. 田平 武 アミロイド β から脳を守る
ANTI-AGING MEDICINE
2010;6:23-27.
 26. 田平 武 A β を標的とする免疫療法
脳21 2010;13:63-69.
 27. 田平 武 Alzheimer 病 7) 治療
3. 新規の予防・治療薬開発
田平 武、朝田 隆企画、「認知症診
療マニュアル」科学の評論社、神経内
科特別増刊号 72(Suppl 6):303-308,
2010.
- 3) 著書
1. 武田和也、吉崎嘉一、田平 武 認知症
モデルマウス. 日本基礎老化学会編
老化・老年病研究のための動物実験ガ
イドブックアドスリー pp. 218-223,
2008 東京
 2. 田平 武 記憶の加齢変化とアンチエイ
ジング. 日本抗加齢医学会専門医・指
導士認定委員会編集 アンチエイジ
ング医学の基礎と臨床 Medical View 社
pp.124-125, 2008, 東京
 3. 田平 武 加齢性脳神経疾患とアンチエ
イジング. 日本抗加齢医学会専門医・
指導士認定委員会編集 アンチエイジ
ング医学の基礎と臨床 Medical View
社 pp.131-132, 2008, 東京
 4. 田平 武 老化とストレス、うつ. 日本
抗加齢医学会専門医・指導士認定委員
会編集 アンチエイジング医学の基礎
と臨床 Medical View 社 pp.308-309,
2008, 東京
 5. 田平 武 脳機能とアンチエイジング.
日本抗加齢医学会専門医・指導士認定
委員会編集 アンチエイジング医学の
基礎と臨床 Medical View 社
pp.356-357, 2008, 東京
 6. 田平 武 脳神経障害の基礎的背景 浦
上克哉編集、大内尉義監修 老年医学

- の基礎と臨床 II ワールドプランニング 東京 2009 75-78.
7. 田平 武 アルツハイマー病に克つ
朝日新書 東京 2009
2. 学会発表
- 1) 国内学会等：特別講演、シンポジウム
1. 田平 武 免疫・内分泌と認知機能 シンポジウム 神経年齢－認知機能とアンチエイジング. 第7回日本坑加齢医学会総会、2007年7月21日、京都
 2. 田平 武 特別講演「アルツハイマー病の免疫療法－最近の話題－」第21回老年期痴呆研究会 平成19年7月28日
 3. 田平 武. Alzheimer's disease vaccine, R&D 技術「次世代ワクチン・アルツハイマー病、肥満、がん」. BioJapan2007-World Business Forum-平成19年9月21日 パシフィコ横浜
 4. 田平 武 先端医療セッション アルツハイマー病のワクチン療法. かわさきサイエンス&テクノロジーフォーラム 2007. 2007年11月21日 川崎
 5. 田平 武 神経・免疫・内分泌相関と年齢軸恒常性. 第一回年齢軸生体恒常性研究会シンポジウム 生命の統合的理解にむけて. 平成19年11月30日 東京
 6. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法最近の話題. 第14回 New Horizon for Neurosciences. 平成19年12月1日 東京
 7. 田平 武 高齢サルを用いたアルツハイマー病遺伝子治療研究と将来展望. 第16回サル類疾病国際ワークショップ 霊長類における長寿科学研究と動物福祉環境 2007年12月7日 つく
- ば
8. 田平 武 特別講演 アルツハイマー病の免疫療法. 第18回日本老年医学会九州地方会. 平成20年3月1日 福岡
 9. 田平 武 特別講演 認知症のこれから - 予防・治療・ケア - 第3回大府センター認知症フォーラム. 平成20年3月13日 テレビアホール 名古屋
 10. 田平 武 特別講演 アルツハイマー病の免疫療法. 第40回摩耶神経カンファレンス. クラウンプラザ神戸. 平成20年3月14日 神戸
 11. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法と今後の展望. 技術情報協会主催アルツハイマー病治療薬の最新開発動向. 平成20年3月18日 東京
 12. 田平 武 ウイルスベクターを用いたアルツハイマー・ワクチン. 日本薬学会第128年会 (オーガナイザー). 2008年3月28日 横浜
 13. 田平 武 近未来の認知症治療の可能性を探る - β ワクチン治療の現状と課題 -. アルツハイマー病研究会第9回学術シンポジウム. 2008年4月5日 東京
 14. 田平 武 特別講演 アルツハイマーワクチン. 第54回三多摩神経疾患懇話会. 2008年4月5日 東京
 15. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法. 豊中医師会 在宅医療協力医・ターミナルケア推進事業部 在宅医療講演会. 平成20年4月19日 豊中
 16. 田平 武 免疫系によるアミロイドの除去 日本基礎老化学会第31回大会シンポジウム 蛋白質の今フォーメーション病の基礎と臨床 平成20年6月

- 13日 松本
17. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法 第22回難病治療研究会 平成20年6月19日 東京
 18. 田平 武 アルツハイマー型認知症の予防・治療法の開発現況：特にワクチン療法について 第11回日本薬物脳波学会学術集会 ランチョンセミナー 平成20年6月21日 東京
 19. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法 滋賀医科大学動物生命科学研究センター学術講演会 平成20年7月3日 大津
 20. 田平 武 特別講演 アルツハイマー病のワクチン療法 大6回岐阜自己免疫疾患研究会 平成20年7月9日 岐阜
 21. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法 第44回姫路市医師会夏季大学 平成20年7月20日 姫路
 22. 田平 武 認知症を防ぐ-脳いきいき特効法 - 生活改善で認知症を予防 かもしかライフカレッジ 平成20年9月27日 三重郡菰野町
 23. 田平 武 アルツハイマー病の免疫療法 第13回認知症カンファ AMU 平成20年9月29日 愛知医科大学、愛知
 24. 田平 武 (特別講演) ワクチン療法を含めたアルツハイマー型認知症の治療最前線 第38回南大阪精神科懇話会 平成20年10月8日 スイスホテル南海大阪、大阪
 25. 田平 武 グローバル COE と国立長寿医療センター 第1回グローバル COE 国内シンポジウム 平成20年11月14日 名古屋
 26. 田平 武 特別講演 静岡認知症 平成20年11月27日静岡
 27. 田平 武 日本医科大学国際シンポジウム 平成20年12月21日東京国際フォーラム、東京
 28. 田平 武 特別講演 アルツハイマー型認知症治療の展望 島根認知症研究会 ウエルシティ島根 平成21年1月9日 出雲
 29. 田平 武 アルツハイマー病の免疫療法の展望 講演会「認知症 up to date」 つくば国際会議場 平成21年1月22日、つくば
 30. 田平 武 脳を健康に保つ生き方 愛知シルバーカレッジ講演会 平成21年1月30日、名古屋市東文化小劇場、名古屋
 31. 田平 武 特別講演 アルツハイマー型認知症治療の展望 第15回広島臨床認知症研究会、平成21年2月5日、オリエンタルホテル広島、広島
 32. 田平 武 アルツハイマー型認知症ワクチンの開発状況 第12回認知症を語る会、平成21年2月14日、エーザイ本社、東京
 33. 田平 武 特別講演 アルツハイマー・ワクチンについて 第3回老化とアンチエイジング研究会、平成21年2月28日、日航プリンセス京都、京都
 34. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー・ワクチン開発の現状 第560回新潟医学会、平成21年6月20日、新潟大学有壬記念館
 35. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病：免疫療法の開発状況 第34回多摩核医学技術検討会、平成21年

- 6月23日、立川グランドホテル、立川
36. 田平 武 アルツハイマー病の予防・治療ワクチンの開発 第46回薬剤学懇談会研究討論会、平成21年6月25日、神戸ポートピアホテル、神戸
37. 田平 武 アルツハイマー病の予防：ワクチンと生活習慣の改善 順天堂大学脳神経内科市民公開講座「認知症克服への挑戦：認知症を治す時代の到来を信じて」、平成21年9月5日、順天堂大学有山記念講堂、東京
38. 田平 武 アルツハイマー病の治療法開発 第1回お茶の水 Neuroimaging Conference 平成21年9月5日 泉ガーデンタワー、東京
39. 田平 武 (特別講演) 近未来の認知症治療の可能性を探る：A β ワクチン療法の現状と課題 第16回沖縄認知症研究会、平成21年10月3日、沖縄ハーバービューホテルクラウンプラザ、那覇
40. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病の抗体療法 第4回佐賀県認知症研究会、平成21年10月14日、ホテルニューオータニ佐賀、佐賀
41. 田平 武 生活習慣と認知症：オーバービュー 第6回アルミニウムと健康フォーラム、平成21年10月17日、星陵会館、東京
42. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病の予防：ワクチンと生活習慣 第8回鹿屋肝属地区認知症研究会、平成21年11月2日、ホテルさつき苑、鹿屋
43. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病の免疫療法開発の現状と課題 札幌臨床薬理研究会、平成21年11月5日、JRホテル日航札幌、札幌
44. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病の予防・治療最近の話題、出雲クリニカルカンファレンス、平成21年11月30日、ウエルシティ島根、出雲
45. 田平 武 (イブニングセミナー) アルツハイマー病のワクチン療法について、日本精神病院協会主催 第16回認知症高齢者に関する研修会、平成21年12月3日、JALシティ田町、東京
46. 田平 武 アルツハイマー病のワクチン療法開発と今後の展望、技術情報協会セミナー 臨床ニーズ、標的分子の現状と展望をふまえた「これからのアルツハイマー病治療薬開発戦略」、平成21年12月16日、中央大学駿河台記念館、東京
47. 田平 武 アルツハイマー病の免疫療法：現状と展望、科学技術交流財団主催 第3回アルツハイマー病の早期診断・治療・予防法の開発研究会、平成21年12月22日、名城大学名駅サテライト、名古屋
48. 田平 武 (特別講演) アルツハイマー病：免疫療法の開発状況と展望 第74回石川県神経科精神科医学会学術講演会 平成22年2月26日 金沢ニューグランドホテル、金沢
- 3) 国際学会等：特別講演、シンポジウム
1. Hatano K, Adachi K, Iwasa S, Ogawa M, Magata Y, Sekimata K, Abe J, Ito K, Tabira T. Design and synthesis of novel

- class radioligands for visualization of amyloid plaque. 17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 30 April - 04 May 2007, Aachen, Germany
2. Tabira T. Oral A β vaccine using adeno-associated virus vector for Alzheimer disease. Seminar at the National Health Research Institute Zhu-Nan Campus, June 29, 2007, Taiwan
 3. Tabira T. Oral A β vaccine using adeno-associated virus vector for Alzheimer disease. Keynote Lecture, Annual Meeting of Geriatric Society of Taiwan, National Taiwan University Hospital International Conference Hall, July 1, 2007, Taipei
 4. Tabira T. Prevention of dementia. International Symposium [Challenge: Functional Aging and Well-being] Sponsored by Busan City and Busan National University. July 23, 2007, Busan, Korea
 5. Tabira T. [Symposium] Alzheimer's disease: Immune response and immunotherapy. A β vaccine using viral vectors for Alzheimer's disease. The 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics. Oct. 22, 2007, Beijing, China
 6. Tabira T. Alzheimer vaccine. Invited Speaker, IBC Conference "Vaccine Asia", Nov. 8, 2007, Beijing, China
 7. Tabira T. Symposium, Therapeutics: New Approaches and New Targets. Oral A β vaccine. Invited Speaker, 11th ICAD, July 30, 2008, Chicago
 8. Tabira T. Immunotherapy of Alzheimer's disease: Update in treatment of Alzheimer's disease. Invited Speaker, Busan-Gyeongnam Dementia Association. Mar. 22, 2008, Busan, Korea
 9. Tabira T. Immunotherapy for Alzheimer's disease. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008) Toward the Establishment of Asian Aging Research and Education Center, Invited Speaker, Sept 4, 2008, Huis Ten Bosch in Nagasaki, Japan
 10. Tabira T. Immunotherapy for Alzheimer's disease. Seminar at National Sao Paulo University, Sept 23, 2008, Sao Paulo, Brazil
 11. Tabira T. University structure in Japan and opportunities for international cooperation, 100 Years Memorial Symposium for Japanese Immigration to Brazil, Invited Speaker, Sept 23, 2008, Sao Paulo, Brazil
 12. Nakamura S, Kimura N, Nishimura M, Torii R, Terao K. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged cynomolgus monkeys. 3rd meeting of Asian Federation of Laboratory Animal Science. Beijing, China. Sep, 2008.
 13. Tabira T, Wang J Establishment and characterization of a TAPIR-like monoclonal antibody to A β . 9th International Congress of Neuroimmunology, Oct 29, 2008, Fort Worth, Texas
 14. Tabira T. A β vaccine for Prevention and Treatment of Alzheimer Disease :

Monkey Studies. 9th ADPD March 14, 2009, Prague

15. Tabira T. (Invited Speaker) Abeta vaccine for prevention and treatment of Alzheimer's disease: monkey studies. 9th International Conference ADPD, March 14, 2009, Prague, Czech.
16. Tabira T. (Invited Speaker) Alzheimer's disease vaccine. 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium. July 11, 2009, Eibsee, Germany.
17. Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Miura H, Okamura N, Yanai K. [C-11]BF-227 PET imaging of amyloid deposition in AD, MCI, and normal subjects. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 17, 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

サルを用いたアルツハイマー病及び血管性認知症に対するワクチン用法の有効性、安全性の評価

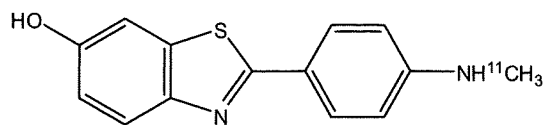
順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学 田平 武
国立長寿医療センター研究所 旗野 健太郎

研究要旨

老齡カニクイザルに PIB-PET を行い、若齡個体に比べ PIB の脳内貯留が有意に高いことを明らかにした。この老齡カニクイザルに Sev/Aβ ワクチンを経口投与し、3ヶ月後に PIB-PET を行ったところ、前頭葉の PIB 取り込みが有意に低下した。ワクチンを投与しなかったサルはベスラインスキャンと変わらなかった。ワクチン投与サルではアミロイドの沈着が少ない傾向が病理学的に示された。ここに Aβ ワクチンの有効性が確認され、PIB-PET による効果の判定には3ヶ月が目安となることが分かった。

A. 研究目的

アルツハイマー病の代表的な病理所見であるアミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着による老人斑の形成を、ポジトロン断層法 (PET) により非侵襲的に評価する方法が注目を集めている。PETはポジトロン放出核種によって標識された放射性医薬品を患者に投与した後の放射能分布より生体の機能画像を得る方法であり、軽微な放射線被曝はあるものの、生体の生理学的生化学的機能情報を得られる、疾患の進展に伴い繰り返し測定が可能である等の利点がある。老人斑の画像化にはAβのβシート構造を特異的に認識するポジトロン標識トレーサの開発が必要であり、これまで数十種類の化合物が報告されているが、炭素-11標識Pittsburg Compound B (PIB)が事実上の標準として広く使われている。



炭素-11標識PIB

アルツハイマー病の根本的予防・治療法はまだなく、ワクチン療法をはじめとして鋭意研究が行われている。また、その効果を判定する客観的かつ迅速な方法もまだ確立されていない。治療薬開発は6ヶ月から1年半後の認知機能の低下の程度を偽薬と比較して行われてきたが、より短期間にかつ

客観的な方法で検定する方法が求められている。本研究は老齡サルにPIB-PETを応用することによりアミロイドワクチン療法の有効性を判定する方法を確立し、ワクチン投与後何ヶ月後に判定すればよいかの目安を与える。これによりワクチン療法の安全性、有効性がさらに確認されるとともに、ヒトでの治験をどのように行えばよいか明らかにできる。この成果はアミロイドワクチンのヒトでの治験を迅速に進める結果、多くのアルツハイマー型認知症あるいはその前駆段階の人の認知症発症を抑制し、進行を抑えることが可能になり、社会的インパクトは極めて大きい。本研究は老齡サルに我々が開発したAβワクチンを投与し、アミロイドイメージング (PIB-PET) によりその安全性、有効性を確認し、効果判定に必要な期間を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

i) 老齡サルと若齡サルのPIB-PET

20歳以上の老齡カニクイザルおよび5歳程度の若齡サルに対しPETによるAβイメージングを行なった。炭素-11標識ヨウ化メチルによりPIBを合成し、サルに静脈内投与してPETスキャナー (SHR-7700、浜松ホトニクス) にてダイナミック撮像した。PIB画像はそれぞれの個体のMRI画像に重ね合わせを行い、MRI画像上で描いた関心領域をPIB画像に設定して、投与後43～58分および61～91分の放射能濃度を読みとった。次式に従い standardized uptake value (SUV) 値をもとめた。SUV=(組織1mL中放射能/投与放射能)X体重 また、脳移行のファクターを補正するため、

それぞれの脳領域の取り込みを小脳との比を取ることによって正規化した。

ii) ワクチン投与前後の老齢サルにおけるPIB-PET

ワクチン投与前、1回目投与3ヶ月後、その3ヶ月後に2回目のワクチンを投与しその4ヶ月後にPIBを注射し、i)に倣ってPETスキャンを施行した。結果はi)に倣い処理した。統計処理はStatView (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて分散分析(ANOVA)を行ない、 $p < 0.05$ の場合統計的に有意とした。

iii) ワクチン非投与老齢サルにおけるPIB-PET

ワクチン非投与サルについて1年後に2回目のPIB-PETを施行し、PIB取り込みをi)のbaselineスキャンと比較した。撮像、データ処理はi)に倣って行った。

(倫理面への配慮)

本研究は国立長寿医療センター研究所動物実験倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

i) 老齢サルと若齢サルのPIB-PET

図1に若齢および老齢サルのPIBの代表的な集積像を示す。両者とも脳幹、視床、線条体に比較的高い取り込みを示した。これはヒトのPIB-PETにも見られる現象である。MRI画像をガイドにして関心領域(ROI)を設定し放射能取り込みを測定した結果を図2に示す。老齢サルのPIB取り込みは全ての脳領域で若齢よりも高い傾向を示した。対小脳比を取ったところ(図2)視床、帯状回、側頭葉において、老齢サルは若齢サルより有意に高いPIB取り込みを示した($p < 0.05$)。後頭葉を除くその他の脳領域でもPIB取り込み亢進の傾向が認められた。

図1. 若齢および老齢サルにおけるPIB取り込み画像

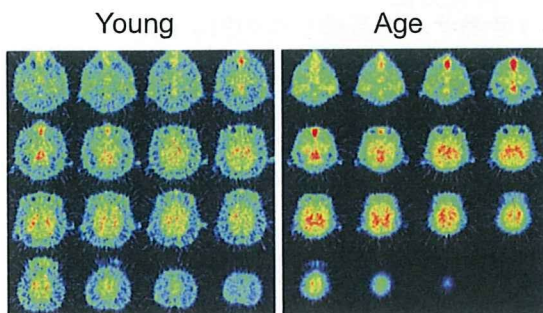
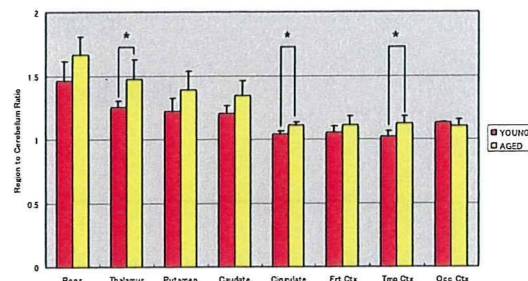


図2. 若齢および老齢サルにおけるPIB取り込み



ii) ワクチン投与前後の老齢サルにおけるPIB-PET

図3にワクチン投与前後のPIB画像を示す。視覚的評価ではワクチン投与後によりPIB取り込みは多くの脳部位で低下したように見えたが、個体差が大きく統計解析を行うとコントラストが大きいとは言えなかった。ワクチン投与によるPIB取り込み(SUV値)の変化は早期像より後期像でより顕著であった。これはAβに結合したPIBの脳からの排出がより遅いため、特異/非特異比が向上したためと考えられる。対小脳比を取ることによってより高い感度でPIB取り込みの変化が捉えられたのではないかと考える。図4では $p < 0.05$ とともに $p < 0.1$ のデータを示すが、前者を有意な変化と考える。

ワクチン投与後3ヶ月では、PIB投与後61~91分SUV値(図4の2)における橋と、同じく投与後61~91分の対小脳比(図4の4)における前頭葉で有意にPIB取り込みが低下していると結論される。橋におけるAβの生成は考えにくいことから、これはPIBと白質の相互作用による修飾と思われる。対小脳比を取ることにより、この変化が消失したことは、対小脳比がより信頼性における指標であることを示していると考えられる。ワクチン投与後6ヶ月では、3ヶ月時点に対し有意な変化は無かった。

iii) ワクチン非投与老齢サルにおけるPIB-PET

ワクチンを投与しなかったサルにPIB-PETを繰り返し、PIB取り込みを図5に示した。Baselineと有意な変化は認められなかった。

D. 考察

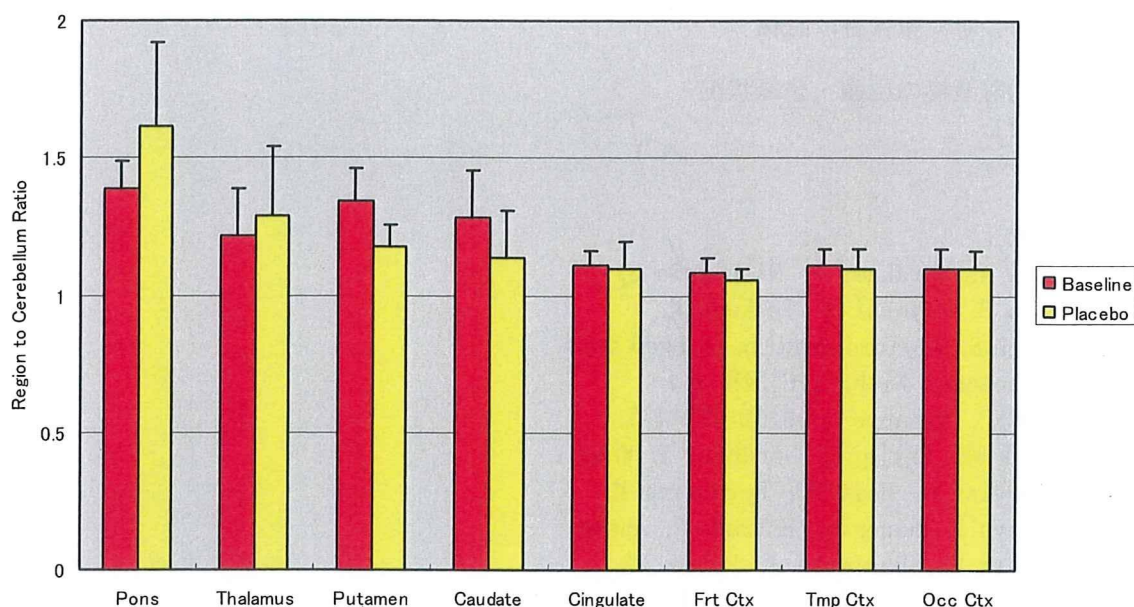
老齢カニクイザルは若齢個体に比べ高いPIB取り込みを示した。この傾向は全ての脳領域において認められたが、視床、帯状回、側頭葉において統計的に有意であった。野田らは老齢アカゲザルにおいて、線条体、視床、橋、帯状回におけるPIB取り込みの向

上を認めた(1)。今回の結果はこの報告と良く一致していた。

この亢進したPIB取り込みが、Aβワクチン投与によって抑えられた。この傾向は全ての脳領域で認められたが、前頭葉において統計的に有意であった。今回の検討は1群4匹という限られた個体数によるものであり、個体数を増やすことにより、より多くの脳領域において有意差が検出されるものと思われる。

今回の検討は正常加齢によって形成されたAβ蛋白に対する効果を見ており、さらにヒトとカニクイザルの種差もあり、PIB取り込みはアルツハイマー病患者とは異なる

図5 偽薬投与による PIB 取り込みの変化



る。アルツハイマー病患者のPIB取り込みは前頭葉、側頭葉、楔前部が先行する(2)。今回の検討から前頭葉のPIB取り込み低下がより顕著であったことは、Aβワクチンがやや未成熟とされる前頭葉のAβ蛋白に対しより高い除去効果を持っていることを示しているのかもしれない。

E. 結論

老齢カニクイザルの PIB-PET を行い、若齢個体に比べ Aβ 蛋白の沈着が亢進していることを認めた。このサルに Aβ ワクチンを投与し、3ヶ月後に PIB-PET を行ったところ、前頭葉の PIB 取り込みが有意に低下した。2回目のワクチン投与後4ヶ月(1回目のワクチン投与から10ヵ月)の PIB-PET は