



平成 17 年 6 月 9 日

各 位

会 社 名 ディナベック株式会社
代表者名 代表取締役社長 長谷川 護
問合せ先 戦略基盤技術開発部 井上 誠
TEL : (029) 838 0540
E-mail : info@dnavec-corp.com

国立長寿医療センターとアルツハイマー病治療用点鼻ワクチン開発のお知らせ

国立長寿医療センターと新興バイオベンチャーであるディナベックは、ディナベックのセンダイウイルスベクターを用いたアルツハイマー病を治療する点鼻ワクチンの開発に目処を付け、本格的な開発に乗り出す。モデル動物実験では鼻に同ワクチンを 1 回噴霧するのみで劇的な老人斑の減少を観察しており、両者は患者に受け入れられ易く、かつ高い効果のあるワクチンが期待できるとして開発を急ぐ。

急速な高齢化社会を迎えつつある日本では、65 歳以上の老人の約 10%が老年性痴呆であると報告されている。アルツハイマー病はその約 50%を占めており、患者自身の QOL（生活の質）や介護問題も含め社会的に大きな問題となっている。世界的にも先進国には約四千万人の患者がいると言われている。予防と治療法の早急な進歩が求められているが、現在有効であるとされているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬でさえ、軽度・中度の患者の何割かにしか効かないとされ、重度の患者には効かないほか、アルツハイマー病を根本から治す治療薬ではないため、服用を中止すると元の症状に戻ると言う問題がある。アルツハイマー病の原因に関する仮説として、大脳でのアミロイド (amyloid- β , A β) という蛋白質の凝集・沈着による老人斑の形成が原因であるとする「アミロイドカスケード仮説」が有力である。この仮説をもとに、アルツハイマー病の新しい治療法としてのワクチン（免疫）療法が注目されている。A β ペプチドをワクチンとして投与し、A β に対する抗体を体内で産生させ、抗体が老人斑を除去し、さらに体内で生産、分泌される A β を補足することでその凝集・沈着を抑制して神経細胞の脱落を防止しようとするのがその戦略である。既に Elan 社（アイルランド）と Wyeth 社（米国）が行った A β ペプチドを用いたワクチン療法の臨床試験では、患者から老人斑が除去され（老人斑が減少し）、脳の高次機能についても改善結果が見られ（Hock C. et al., *Neuron* 38, 547-554 (2003)）、長期的観察によっても有効性が報告されている（*Neurology* 64,

1553-1562 (2005))。しかし、6% (298 名中 18 名) の患者で髄膜脳炎の副作用が報告された結果、臨床試験は 2002 年に中断された。

国立長寿医療センター研究所 (愛知県大府市、田平武所長) の血管性痴呆研究部生体防御研究室の原英夫室長とディナベック (茨城県つくば市、長谷川護社長) は共同で、より安全で効果的なアルツハイマー病治療薬の実現を目指して、A を発現するセンダイウイルスベクターを用いたワクチンの開発を開始した。これまでの前臨床研究の結果、従来の治療法に比べて著しく有効性の高い治療効果を得ることに成功した。具体的には、A を発現するセンダイウイルスベクターを 24-25 ヶ月齢のアミロイド前駆体蛋白 (APP) トランスジェニックマウスの鼻腔内に投与し、8 週間後に解析したところ、血清中の抗 A 42 抗体量が増加し、脳組織中の A 量の顕著な減少とともに、前頭葉、頭頂葉、海馬のいずれにおいても、老人斑の顕著な減少が確認された。さらに、懸念される副作用である中枢神経系へのリンパ球の浸潤も観察されなかった。この治療ワクチンの優れた特徴は、第一に、極めて高齢のアルツハイマーモデルマウスに対しても、顕著な A 減少効果を示したことが挙げられる。これまでのアルツハイマー病治療方法の検討は、せいぜい 18 ヶ月までのマウスを用いて実施されてきたが、本試験で用いたマウスの月齢はほぼ寿命 (= 約 24 ~ 30 月齢) に近く、このような高齢マウスで治療効果が確認されたのは今回が初めてである。第二に、マウスモデルにおいて A ペプチドおよびアジュバントで免疫した場合に観察される髄膜脳炎が確認されず、ヒトへ投与した場合においても、高い安全性が得られる可能性が高いことが示された。これにより、アルツハイマー病のワクチン療法の大きな問題点が解決された可能性が高い。第三に、この新ワクチンは患者の鼻腔に少量のベクターを投与するだけで有効性を発揮できることが大きな特徴である。従来の A ペプチドとアジュバントの併用法は、免疫成立のために複数回投与が必要であるが、本試験のようにセンダイウイルスベクターを用いた場合、一回のみの投与で顕著な有効性を示した。アデノ随伴ウイルスベクターによるワクチン療法では投与回数は単回投与であるものの多量のベクター量が必要であり、センダイウイルスベクターの投与量の約一万倍の量のベクターを投与しなければならない。センダイウイルスベクターは経鼻ワクチンとしての投与が可能であること、また、投与量が非常に少なく済むことは、患者の精神的、経済的負担の観点からも重要な長所であり、アルツハイマー病の治療、病状進展予防に幅広く使われていく重要な要件を備えていると考えられる。

センダイウイルスベクターはディナベックが世界に先駆けて開発した「細胞質型 RNA ベクター」という新しい概念のベクターであり、染色体と相互作用しないため、遺伝毒性が原理的にない。その基本特許も、既に日本、アメリカ、中国、香港で成立しており、このワクチンの開発が成功すれば、日本の先端医療技術が世界的に大きな影響を与えることになる。遺伝毒性のない遺伝子ワクチンは、多数の患者を安全に処置するのに適している。そしてそれは有効な治療法がなかったアルツハイマー病型痴呆患者を救済するだけでなく、高齢者の生活向上や介護問題の解消、医療費の削減など多くの社会的貢献

が期待される。

以 上