

微型述评

分子疫苗防治老年性痴呆小鼠模型的研究进展*

张薇²⁾ 华茜¹⁾ 张岱²⁾** 赫荣乔¹⁾**⁽¹⁾视觉信息加工开放实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; ⁽²⁾北京大学第六医院, 北京 100083

摘要 老年斑是老年性痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 的特征性病理改变, β -淀粉样 (β -amyloid, A β) 是其主要成分. 将 A β 作为疫苗对动物进行免疫, 有明显抑制转基因小鼠脑内 A β 的沉积, 清除原有斑块的作用, 从而减少异常 A β 沉积对认知功能的损害. 疫苗没有引起针对动物自身抗原的免疫反应, 对中枢神经系统的正常功能也没有明显损害.

关键词 β -淀粉样 (β -amyloid), 老年性痴呆, 星形胶质细胞聚集

学科分类号 Q344

老年斑 (senile plaque, SP)、神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 和星形胶质细胞聚集 (astrocytosis) 等是老年性痴呆病理学的特征表现^[1]. 尽管对 AD 的发病机制尚无定论, 但是最近《Nature》及《Science》等刊物连续登载了有关利用分子疫苗治疗 AD 转基因动物的报道, 为进一步了解 AD 发病机制并最终治疗 AD 带来了新的希望.

1 分子疫苗对转基因动物脑内老年斑的作用

A β 特别是含有 42 个氨基酸残基的 A β ₄₂ 是老年斑中的主要成分, 免疫接种就是将 A β ₄₂ 作为疫苗免疫模型动物, 使其产生抗 A β 抗体. PDAPP (platelet-derived APP) 转基因小鼠是通常使用的模型动物^[2], 该小鼠体内可过量表达突变的人类 APP (amyloid precursor protein), 最终在脑内 (包括海马齿状回) 产生大量 A β 沉积, 从而表现出与 AD 相似的神经病理特征. Dale 等^[1] 用 A β 免疫 PDAPP 转基因小鼠, 不仅抑制 A β 沉积形成斑块, 对原有的斑块也有明显的清除作用. 他们将小鼠分成两组, 一组在 A β 斑块形成前 (6 周鼠龄) 开始接种疫苗, 小鼠体内可稳定产生高滴度 A β 抗体. 用定量免疫组化分析发现疫苗几乎完全阻止了 A β 的沉积和神经营养不良的发生, 星形胶质细胞聚集也明显减少. 且疫苗所引起的炎症反应本身并没有对小鼠的中枢神经系统造成损害. 而对照组小鼠体内则几乎检测不到抗体, 其脑内布满了 A β 沉积形成的斑块和大量星形胶质细胞成簇聚集. 另一组小鼠则在 A β 斑块形成后 (11 月鼠龄) 开始注射疫苗, 用 ELISA 和定量影像学分析等方法检测, 可

见被免疫组小鼠脑内 A β 的沉积和星形胶质细胞聚集都较接种前显著减少, 即疫苗对原有的斑块也有明显清除作用. Dale 等^[1] 认为 A β ₄₂ 抗体可能通过 Fc 段的介导激活星形/小胶质细胞, 而在 A β 斑块形成前或形成后使 A β ₄₂ 更易被清除. 对包括脑和肾脏在内的组织学检查表明, 尽管这些器官高水平表达 APP, 针对小鼠内源性 A β 的抗体滴度也很高, 却没有出现明显免疫介导的并发症. Bard 等^[2] 在外周被动注射 A β 抗体, 当血脑屏障间隙大小正常的情况下, 抗体可透过血脑屏障进入中枢, 防止 A β 沉积, 清除原有 A β 斑块. 这种作用和时间有关, 注射抗体时间较长的动物脑内斑块消失更明显. 在体外试验中, 小胶质细胞与动物或 AD 病人的脑组织共同培养表明, 只有那些能识别 A β 斑块并与之牢固结合的抗体, 如 10D5, 3D6, pabA β _{1~42} (小鼠 A β _{1~42} 多克隆抗体) 才能引发清除过程, 其机制可能是抗体通过 Fc 段介导使巨噬细胞和小胶质细胞活化并吞噬 A β . 共聚焦显微成像技术也证实了这种吞噬作用. 该工作再次验证了前人的试验结果, 同时也揭示出在被动外周注射 A β 抗体可以进入中枢对 A β _{1~42} 发挥清除的作用. 为 AD 和其他中枢神经系统疾病的治疗提供了参考.

2 A β 沉积减少对转基因动物认知的影响

虽然分子疫苗可减少脑内 A β 的沉积, 但它对

* 国家重点基础研究发展规划 (973 规划) (G1999054007).

** 通讯联系人.

Tel: 010-64889876, E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2001-05-14, 接受日期: 2001-06-24

脑的正常功能以及转基因动物行为的影响需要进一步研究. Morgan 等^[3]利用放射臂状水迷宫试验,研究了用疫苗治疗前后模型动物在学习、记忆等方面的改变. 两种转基因小鼠 (APP 和 APP+ PS₁ 转基因小鼠) 在试验初期经过免疫接种后, 与未转基因小鼠在学习记忆方面几乎没有差异, 说明疫苗导致的慢性炎症没有引起成熟前的行为损害^[3]. 而 4 个月, 用 A β 免疫的两种转基因小鼠在认知方面明显优于对照组, 而几乎与正常小鼠相同. A β 在脑内的沉积和学习记忆之间的关系有两种可能的解释: 一是抗体中和了某些特定区域内尚未沉积的 A β ; 二是抗体激活的小胶质细胞清除 A β 沉积^[3], 使细胞外 A β 含量降低, 海马和其他脑区正常的快速传递得以恢复^[4], 从而增强认知功能. 因此, 即使是脑部已有严重病理改变和学习记忆障碍的小鼠, 也可能通过接种分子疫苗而使症状减轻. Janus 等^[5]用 TgCRND8 转基因小鼠作动物模型, 通过动物在水迷宫实验中的表现, 发现 A β 疫苗同样可以改善动物的认知功能, 但较正常小鼠仍有差距. 进一步研究发现, 分子疫苗可减少 A β 斑块的数量 (下降 50%) 和大小, 但不影响全长 APP 及其 C 端和 N 端片段的含量 (即脑内的 A β 总量不变), 提示只有斑块中的 A β 具有神经毒性. 免疫所产生的抗体对 A β 构象有选择性, 只与 β 折叠的低聚体结合并抑制其进一步聚集. 这种 β 折叠的 A β 虽然含量很少, 但毒性却很强, 是 A β 形成纤维聚集并沉积的关键中间物, 它的出现可能是神经元退变的前奏. 抗体的作用可能只是防止 A β 聚集,

因此即使透过血脑屏障的抗体量很少, 仍能使 A β 斑块减少并改善动物的认知功能.

3 展 望

A β 分子疫苗治疗转基因动物取得的进展, 为依靠人类自身免疫系统, 清除脑内异常 A β 沉积和配对螺旋样纤维 (PHF) 等^[6,7]病理改变带来了新的希望. 但是转基因动物不能完全反映人类 AD 患者的真实情况^[8], 分子疫苗用于临床 AD 患者的治疗还需要较长的过程.

参 考 文 献

- 1 Dale S, Barbour R, Dunn W, *et al.* Immunization with amyloid- β attenuates AD-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, **400** (6740): 172~ 177
- 2 Bard F, Cannon C, Barbour R, *et al.* Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Med*, 2000, **6** (8): 916~ 919
- 3 Morgan D, Diamond D M, Gottschall P E, *et al.* A β vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, **408** (6815): 982~ 985
- 4 Chen G, Chen K S, Knox J, *et al.* A learning deficit related to age and β -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, **408** (6815): 975~ 979
- 5 Janus C, Pearson J, McLaurin J, *et al.* A β peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, **408** (6815): 979~ 982
- 6 聂春来. 配对螺旋样纤维 (PHF) ——tau 与神经细胞的死亡. 生物化学与生物物理进展, 2001, **28** (4): 441~ 443
- 7 华 茜. 乙醛对人类神经 tau 磷酸化的影响. 生物化学与生物物理进展, 2001, **28** (5): 761~ 763
- 8 Barinaga M. An immunization against Alzheimer's? *Science*, 1999, **285** (5425): 175~ 176

Progress on Immunization with Amyloid- β in a Mouse Model of Alzheimer's Disease*

ZHANG Wei²⁾, HUA Qian¹⁾, ZHANG Dai²⁾**, HE Rong-Qiao¹⁾**

⁽¹⁾ Laboratory of Visual Information Processing, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾ The Sixth Hospital of the Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract β -amyloid (A β) is a predominant component of senile plaques, one central pathological hallmark of Alzheimer's disease. Immunization with A β causes a marked reduction of A β burden and its associated pathologies in brain. A clearance of the preexisting plaques has been observed in transgenic mice, with an inhibition of lesion of cognitive functions. No signs of an immune-mediated response could be detected to endogenous A β peptide of mice. The chronic inflammatory response resulted from the immunization itself has not obviously impaired functions of central nerve system.

Key words β -amyloid, Alzheimer's disease, astrogliosis

* This work was supported by a grant from the Special Funds for Major State Basic Research of China (G1999054007).

** Corresponding author. Tel: 86-10-64889876, E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn

Received: May 14, 2001 Accepted: June 24, 2001