



異常タウタンパクを標的とした認知症の研究

研究者所属・職名：iPS細胞研究所・特定拠点講師

ふりがな いまむら けいこ

氏名：今村 恵子

主な採択課題：

- [基盤研究\(C\)「タウオリゴマーの伝搬と神経毒性メカニズムの解明」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(C\)「タウスプライシングを標的とした認知症治療薬研究」\(2020-2022\)](#)

分野：神経内科学、精神神経科学

キーワード：タウ、前頭側頭葉変性症、タウオリゴマー、スプライシング

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

高齢化を背景とした認知症患者の増加が問題となっており、認知症の治療法の確立は急務である。認知症の大多数を占めるアルツハイマー病や前頭側頭葉変性症では、認知症の臨床症状がタウ蛋白の異常蓄積や神経細胞死とともに出現してくることが知られており、タウ蛋白は治療介入のために重要なターゲットである。そこで、異常なタウタンパクの毒性メカニズムを明らかにし、タウタンパクを標的とした治療薬を見出すための研究を行っている。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

前頭側頭型認知症の疾患特異的iPS細胞を用いて、神経細胞を作製し、異常タウタンパク質の蓄積と神経活動性の関連を調べている。異常タウタンパクの蓄積や神経細胞の電気活動を解析するためには、成熟した神経細胞を作製することが重要である。そのため、iPS細胞に転写因子を導入して迅速に成熟した神経細胞を大量に再現性良く作製する方法を開発し、その方法により作製したヒト神経細胞を用いて研究を行っている。

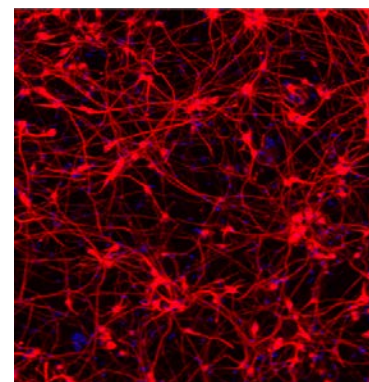


図1 iPS細胞から作製したヒト神経細胞

異常タウタンパクを標的とした認知症の研究

研究成果

● どんな成果がでたか？ どんな発見があったか？

前頭側頭型認知症の疾患iPS細胞から作製した神経細胞では、異常タウタンパク、特にタウオリゴマーが細胞内および細胞外に蓄積し（図2）、神経細胞死を来しやすことが分かった。さらに、タウタンパク質が凝集して形成されるタウオリゴマーの神経毒性とその伝播に注目した解析を行い、細胞内および外タウオリゴマーが神経毒性を来し、神経活動依存的にその毒性が伝播している可能性が示された。

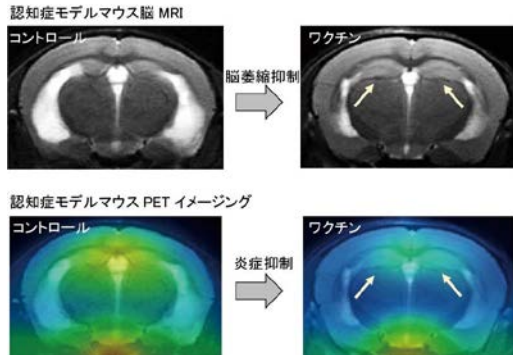


図3 タウ点鼻ワクチンの効果

一方、変異型タウ蛋白を細胞外に分泌するように設計した遺伝子治療用のセンダイウイルスベクターを作製して前頭側頭型認知症モデルマウスに点鼻投与し、ワクチンの効果を検討した。点鼻ワクチンにより、前頭側頭型認知症モデルマウスの脳において、抗タウ抗体価の上昇、タウ蛋白蓄積の減少、グリア炎症の改善が示された。また、脳MRIで観察される脳萎縮の改善と、PET（Positron Emission Tomography：陽電子放出断層画像法）を用いた分子イメージングによる脳炎症反応の改善、さらに行動試験における認知機能障害の改善も示された。これらの結果から、タウに対する点鼻ワクチンは、前頭側頭型認知症モデルマウスの病態抑制に有効であることが示された（図3）。

図2 神経細胞への異常タウタンパクの蓄積



今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

タウタンパクの折り畳み異常が、異常なタンパク凝集の早期段階であると考えられ、特に複数個のタウタンパクが凝集して形成されるタウオリゴマーが強い神経毒性を有していると考えられている。これまでの研究では、タウオリゴマーが、どのように神経毒性を発揮し、細胞から細胞への毒性伝搬に関連しているかを明らかにしてきた。また、候補化合物やワクチンの有効性を見出し、タウオリゴマーの伝搬と神経毒性メカニズムに基づく治療アプローチの可能性を示した。今後は、タウのスパライジングやその発現量を制御することによって、タウタンパクの凝集・蓄積と神経細胞死を抑制する治療アプローチを目指す。本研究は超少子高齢社会における高齢者の認知症予防に貢献し、医学的・社会経済的にも高度の意義を有すると考えられる。