

## 病的タウの神経細胞間伝播を標的とした認知症治療法の開発

武田朱公

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

### 【研究の背景】

社会の高齢化に伴い、認知症患者の急増が深刻な社会問題となっている。認知症は介護者の負担も大きく、医療経済的な社会負担も問題となっているが、診断・治療法の開発が十分に進んでいない。認知症の診断バイオマーカー、分子病態に基づいた根本的治療法の開発は喫緊の課題といえる。

### 【目 的】

認知症の原因で最も多いのがアルツハイマー病(AD)であるが、現時点で根本的な治療法は確立されていない。AD 患者の脳内には神経原線維変化(タウ細胞内凝集体)と呼ばれる病理所見が出現し、その脳内での広がり認知症の重症度と相関する。本課題では、AD の進行過程におけるタウ病理の役割を明らかにし、それに基づいた新規治療法や病態バイオマーカーを確立することを目的とする。特にタウ蛋白が神経細胞間を移動する過程(タウ伝播)に着目し、その分子機構の解明と修飾因子の同定を行う。

### 【方 法】

以下の項目に分けて研究を遂行した。

- 1: タウ伝播修飾因子同定のためのハイスループット・スクリーニング系の構築
- 2: タウ伝播を標的とした免疫療法の開発: 標的エピトープの選定
- 3: 糖尿病がタウ伝播に与える影響のマウスモデルを用いた解析
- 4: タウ関連髄液バイオマーカー開発のためのプレクリニカルモデルの構築

### 【結 果】

#### **1: タウ伝播修飾因子同定のためのハイスループット・スクリーニング系の構築**

FRET 法を応用したタウの細胞内取込み・凝集活性を評価する *in vitro* アッセイ系の最適化を行い、ハイコンテンツイメージングを利用して 384well プレートでの高いスループットを実現した。これを用いて下記 2. におけるタウ免疫療法の最適エピトープの選定を進めることが出来た(未発表のためデータは掲載無し)。

#### **2: タウ伝播を標的とした免疫療法の開発: 標的エピトープの選定**

上記のアッセイ系を用いて、7 種類の異なるエピトープを標的としたタウ抗体のタウ伝播抑制効率を比較した。その結果、N 端領域の抗体やリン酸化部位特異的抗体に最も高い抑制効率がみられた。そこで、免疫療法の標的として最も効率の高いリン酸化部位を網羅的に比較検討するため、ペプチドワクチン法を利用した網羅的なリン酸化部位のスクリーニングを *in vivo* で開始した。伝播抑制に有効と考えられる標的エピトープを複数同定することが出来た(未発表データ)。

#### **3: 糖尿病がタウ伝播に与える影響のマウスモデルを用いた解析**

タウ Tg マウスに高脂肪食負荷を行い糖尿病病態を誘導した。糖尿病合併タウ Tg マウスでは行動異常や筋力低下が早

期から出現し、脳内のタウシード活性が上昇することが明らかになった。この原因として、糖尿病では脳内タウの病的な断片化やリン酸化が生じていることが示唆された。さらに、糖尿病がタウのリン酸化や凝集を促進するメカニズムを明らかにするため、上記の脳組織サンプルを利用して網羅的なリン酸化プロテオーム解析を開始した(未発表データ)。

#### **4:タウ関連髄液バイオマーカー開発のためのプレクリニカルモデルの構築**

疾患マウスモデルを使用した髄液バイオマーカーの探索を可能にする系として、覚醒・自由行動下のマウスから持続的に髄液を回収可能なシステムを開発した。これにより、一個体のマウスから従来の数十倍の容量の髄液を生理的条件下で回収することが可能となった。この系を利用して、末梢と中枢における糖代謝の動的連関を明らかにした。

#### **【考 察】**

タウ伝播の分子機序解明や修飾因子同定のためのプラットフォームが構築された。これによりタウ免疫療法の最適エピトープの選定や糖尿病によるタウ病態修飾機序の解析が可能となった。新規のマウス髄液持続回収システムは、タウ関連バイオマーカーの開発に有用であるのみならず、広く神経科学分野の研究で応用されることが期待される。今回の継続助成によって、これらの研究を更に発展することが出来た。

#### **【臨床的意義・臨床への貢献度】**

本研究の過程で、アルツハイマー型認知症の病態解明、そして新規治療法や診断法の開発に繋がる可能性の高い知見が得られた。新しい髄液マーカーによる認知症の早期診断や病態のモニタリング、またタウを標的とした根本的治療法が実臨床に応用されれば、健康寿命の延伸に大きく貢献することが期待される。

#### **【参考・引用文献】**

- Takeda et al. Nature Communications 2015
- Takeda et al. Annals of Neurology 2016
- Takeda et al. American Journal of Pathology 2017
- Takeda et al. Hypertension Research 2019
- Takeda et al. Frontiers in Neuroscience 2019
- Takeda et al. Neuroscience Research 2019