

## 京都大学、認知症に対する点鼻ワクチンの開発

京都大学 iPS 細胞研究所 井上治久 教授、竹内啓喜 同研究員、今村恵子らの研究グループは、国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所樋口真人 部長らの研究グループとともに、タウオパチーの鍵分子であるタウ蛋白に対する点鼻ワクチンを、遺伝子治療用のセンダイウイルスベクターを用いて作製しました。そして、分子イメージング技術を用いて、タウオパチーモデルマウスにおける治療効果を検討しました。その結果、タウに対する点鼻ワクチンにより、タウオパチーモデルマウスは脳内の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、脳萎縮の改善、認知機能の改善を示しました。



アルツハイマー病や前頭側頭型認知症をはじめとする高齢者の認知症は、今後、人口の超高齢化とともに増加の一途を辿ることが想定され、その対策は喫緊の課題となっています。その認知症の大多数において、タウ蛋白凝集体の蓄積が特徴的な病変として認められることから、タウオパチーと総称されます。多くの研究から、認知症を発症する前に予防することが重要であることがわかっており、本研究では、遺伝子治療注技術を利用した免疫療法注4)によってタウオパチーによる認知症を予防するワクチンの研究を行いました。

### 1. 背景

認知症の中には、アルツハイマー病など、タウ蛋白凝集体の蓄積が特徴的病変として認められるタウオパチー型認知症があります。タウオパチー型認知症では、発症した時には脳内

の病変の進行が進んでいることから、予防法の開発が必要とされています。さらに、加齢がこれらの認知症に罹患するリスクになりますので、今後、高齢者の増加とともに認知症が増加することが予想されているため、その制圧は社会的に急務となっています。

たいへん多くの方を対象にして、疾患の発症を予防するために、最も有効な方法の一つは、感染症などにおいて細菌やウイルスを攻撃する抗体などの免疫の仕組みを利用した免疫療法であるワクチンであるとされています。これまで、タウオパチーを呈する認知症の鍵分子であるタウ蛋白を標的としたワクチン開発は、タウタンパクを注射する方法やタウタンパクに対する抗体を作製する方法が研究されていますが、どちらも、何度も注射することが必要で、抗体は高価であることも知られています。そこで、世界的に類をみませんが、注射をする必要がなく、一度の投与で、ある程度の持続が見込まれる点鼻ワクチンを、遺伝子治療の方法を利用して開発することにしました。

## 2. 研究手法・成果

本研究では、認知症を来すことが知られている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、タウオパチーモデルマウスにおける点鼻ワクチンの効果を検討しました（下図）。この点鼻ワクチンにより、タウオパチー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ました。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（下図）、さらに行動試験における認知機能障害の改善も示されました。これらの結果から、タウに対する点鼻ワクチンは、タウオパチーモデルマウスの病態抑制に有効であることが示されました。（下図）

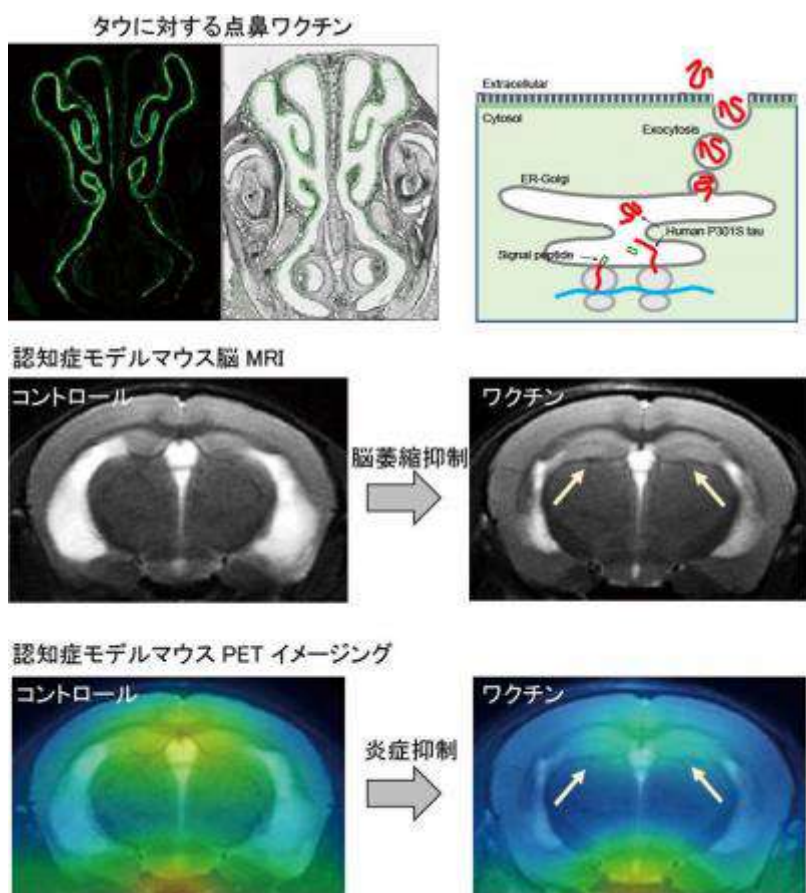


図. タウに対する点鼻ワクチン抑制の様子

### 3. 波及効果、今後の予定

臨床で認可されているタウオパチー型認知症治療薬は、現在のところ神経伝達を制御する対症療法薬のみです。タウに対する点鼻ワクチンの効果を実証した本研究のように、ワクチン療法の認知障害に対する効果が確認できれば、タウオパチーを含め認知症の根本的治療がもたらされることが期待されます。

#### 論文情報

タイトル Nasal vaccine delivery attenuates brain pathology and cognitive impairment in tauopathy model mice

雑誌 NPJ Vaccines

DOI : 10.1038/s41541-020-0172-y

日本語発表原文

[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2019/documents/200325\\_1/01.pdf](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/documents/200325_1/01.pdf)

文 JST 客観日本編集部