

2025 年 3 月 21 日

国立大学法人滋賀医科大学
学校法人愛知医科大学
神戸天然物化学株式会社

4 リピートタウオパチーに対する 長期作用型アンチセンス核酸による治療法開発

ー 概要 ー

滋賀医科大学神経難病研究センターの石垣診祐（いしがきしんすけ）センター長・教授、岩田邦幸（いわたくにゆき）客員助教（名古屋大学 医学部附属病院 親と子どもの心療科）、愛知医科大学の祖父江元（そぶえげん）学長、名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学の佐橋健太郎（さはしけんたろう）准教授、長寿医療研究センターの河合香里（かわいかおり）研究員らの研究グループは、神戸天然物化学株式会社常務取締役、関正博（ねやまさひろ）博士らとの共同研究で、タウタンパク質^{*1}の種類（アイソフォーム）を、安全かつ長期にわたって調整するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）^{*2}を新たに発見しました。

タウタンパク質は選択的スプライシングによるアイソフォームが存在し、微小血管結合領域が 3 回繰り返しの 3 リピートタウ（3R-tau）と 4 回繰り返しの 4 リピートタウ（4R-tau）に大別されます。ヒトではほぼ同量の発現がみられますが、前頭側頭葉変性症（FTLD）に属する疾患である進行性核上性麻痺（PSP）や大脳皮質基底核変性症（CBD）などの神経変性疾患（4 リピートタウオパチー^{*3}）では 4R-tau が過剰蓄積することが知られています。

4R-tau 発現量を増加させた FTLD モデルマウスでは、行動異常、リン酸化タウ蓄積、海馬萎縮などが観察されますが、本研究では、4R-tau および 3R-tau の発現制御を可能にする 2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acid（ENA）修飾の ASO（ENA-ASO）を用いて、4R-tau と 3R-tau の発現比率を抑制することでタウタンパク質の発現総量を大きく変えることなく、タウタンパク質のアイソフォームを制御することに成功し、行動異常、リン酸化タウ蓄積、海馬萎縮などが緩和することを示しました。また、既存の修飾法である MOE 修飾（2'-O-methoxyethyl 修飾 ASO（MOE-ASO））と比較して脳組織内での半減期が約 6 ヶ月と倍の長さであり、薬効は単回投与後 2 年持続しました。またその安全性もマウスで確認することができました。本成果は、4 リピートタウオパチーの安全かつ長期的な治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 3 月 6 日付（日本時間 3 月 7 日）米国遺伝子細胞治療学会の学術雑誌『Molecular Therapy Nucleic Acids』に掲載されました。

ー 研究のポイント ー

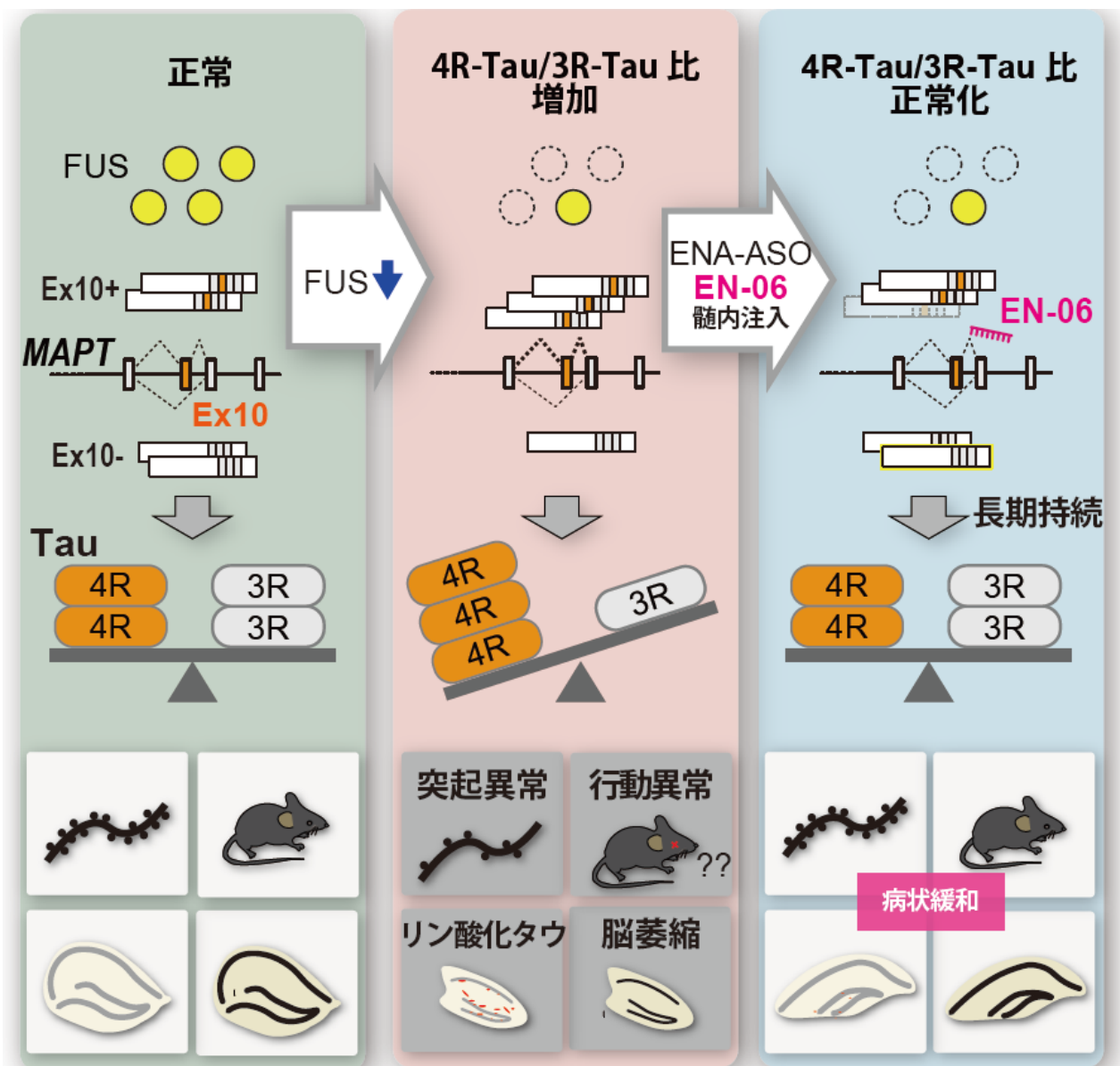
- ・前頭側頭葉変性症に属する疾患である、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症など、4 リピートタウタンパク質が蓄積する神経変性疾患（4 リピートタウオパチー）に対して、有効な治療法は確立されていない。
- ・FTLD モデルマウスに対して ASO を投与し、4R-tau と 3R-tau の発現バランス比率を抑制することで、タウタンパク質の発現総量を大きく変えることなく、タウタンパク質のアイソフォームを制御することに成功し、行動異常、リン酸化タウ蓄積、海馬萎縮などが緩和することを示した。
- ・本研究で用いた ASO は、4R-tau および 3R-tau の発現抑制を可能にする 2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acid（ENA）修飾の ASO（ENA-ASO）であり、本研究よりその安全性と長期持続性も確認された。
- ・本研究成果は、ENA-ASO を用いることによって、FTLD、PSP を含む 4 リピートタウオパチーに対する治療法の開発につながることを期待される。

ー 研究の背景 ー

タウタンパク質は、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症（FTLD）、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底変性症（CBD）など、タウオパチーの原因とされています。これらの疾患はリン酸化タウの蓄積を特徴とし、特に FTLD、進行性核上性麻痺、皮質基底変性症ではタウタンパク質のアイソフォームのうち、4R-tau の蓄積がみられます。現在、タウオパチーの治療には、タウの発現、リン酸化、凝集を標的とした免疫療法や化合物が試みられていますが、多くは臨床試験段階に至っていません。

研究グループはこれまでに、FTLD や PSP などの 4 リピータウオパチーにおいて、FUS および SFPQ という RNA 結合タンパク質の複合体形成障害に起因して、タウタンパク質のアイソフォームのバランス異常が起きること（Ishigaki et al., Brain, 2020; Riku et al., Brain 2022）、FUS タンパク質の発現を抑制した FTLD モデルマウスでは、4R-tau の増加、行動異常、リン酸化タウ蓄積、海馬萎縮などが観察され、4R-tau を減らすことで FTLD 様の症状が改善すること（Ishigaki et. al., Cell Rep, 2017）を見出しました。

今回、研究チームはスプライシング調節や遺伝子抑制を可能にする治療薬として注目されている ASO（アンチセンスオリゴヌクレオチド）を用いた遺伝子治療に着目しました。本研究では、ASO の中でも高い生体安定性と効果持続性を示し、既存の修飾法と比べて肝臓や腎臓への毒性が低い 2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acid 修飾 ASO（ENA-ASO）を用いて、*MAPT* 遺伝子のエクソン 10 を標的にした ASO を開発し、FTLD マウスモデルにおいて病的な異常が緩和されるかを確認しました。



－ 研究手法・成果 －

MAPTエクソン 10 スプライシング調節のための ENA-ASO の設計と選定

研究チームはまず、MAPT 遺伝子のエクソン 10 およびその隣接イントロンを標的とした ENA-ASO を複数選定し、エクソン 10 のスキッピングを 80%以上誘導した 6 つの ASO (EN-02～07) と、エクソン 10 の包含を 50%以上促進した 2 つの ASO (EN-11、EN-12) を特定しました。効能および標的配列の多様性を基に、EN-02、EN-03、EN-06 を *in vivo* 解析用に選定しました。

FTLD モデルマウスへの EN-06 の投与による反応と治療効果

FUS 発現を抑制した FTLD モデルマウスの髄腔内に、EN-06 を投与（脳室内注入）した後、MAPT 遺伝子のエクソン 10 におけるスキッピングを顕著に誘導することを確認しました。また、EN-06 の投与により、4R-tau/3R-tau 比を最大 92%低下させることができ、不安行動や摂食行動異常といった FTLD にみられる行動障害の軽快や、初期段階のシナプス異常および後期段階の神経変性（海馬萎縮、神経細胞喪失、リン酸化タウ蓄積）の緩和が確認できました。併せて、最適用量は 50 µg であることが判明しました。

EN-06 の薬物動態と安全性、既存修飾法との比較

EN-06 は、脳実質全体に広く分布し、神経細胞内に強い局在シグナルを認めました。EN-06 には急性毒性がほぼないこと、肝臓・腎臓への明らかな毒性も認められないことも判明し、安全性が確認されました。また、同じ配列を既存の修飾法である MOE で修飾し、脳内での半減期およびスキッピング効果の持続期間について比較したところ、半減期については、ENA-ASO (EN-06) が約 6 ヶ月で、MOE-ASO (MO-06) の倍の長さであり、スキッピング効果の持続時間については、EN-06 が最大 100 週間（約 2 年）で、MO-06 の効果は 24 週間を超えると減少したことから、本研究で開発した EN-06 の方が半減期・持続時間ともに長期であり、優れていることを実証しました。

－ 今後の展望 －

本研究では EN-06 の 4 リピートタウオパチーの症状を改善し、長期間持続する効果と安全性が確認できました。これにより、投与回数が少なく効果的な 4 リピートタウオパチーの根本治療薬としての臨床応用が期待されます。

今後、EN-06 の安全性をさらに評価するため、高用量で非臨床試験を実施予定です。この試験により、EN-06 の安全性、有効性、およびヒト生理に近いシステムでの実現可能性に関するより強固なデータが得られることが期待されており、初めてのヒト臨床試験開始に向けた準備が進む見込みです。

－ 研究支援 －

本研究は、滋賀医科大学動物生命科学研究センター、名古屋大学動物実験支援センター（CARE）、名古屋大学医学部実験動物部門の技術的支援のもとで行われました。また、ヒト iPSC を用いた実験手続きは、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施されました。

本研究は AMED（日本医療研究開発機構）の支援（橋渡し研究プログラム：課題番号 JP24ym0126113 (S.I.)、脳科学研究戦略推進プログラム事業:JP20dm0107059 (G.S.)、JP22bm0804020 (Y.O.)、JP24bm1423003 (Y.O.)) の支援を受けて行われたものです。また、本研究は、JSPS 科研費（課題番号 JP23K21410 (S.I.)）の助成、ならびに AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）」（課題番号 JP24ama121053 (K.K.)）の一部支援を受けています。

－ 発表論文 －

雑誌名：Molecular Therapy Nucleic Acids

タイトル：Correcting Tau Isoform Ratios with a Long-Acting Antisense Oligonucleotide Alleviates 4R-Tauopathy Phenotypes

著者：Kuniyuki Iwata-Endo, Kentaro Sahashi, Kaori Kawai, Yusuke Fujioka, Yohei Okada, Eri Watanabe, Nobuyuki Iwade, Minaka Ishibashi, Moniruzzaman Mohammad, Asraa Faris Aldoghachi, Dilina Tuerde, Tsuyoshi Fujiwara, Shinobu Hirai, Haruo Okado, Masahisa Katsuno, Hirohisa Watanabe, Kayoko Kanamitsu, Masahiro Neya, Shinsuke Ishigaki, Gen Sobue.

DOI：10.1016/j.omtn.2025.102503

－ 用語解説 －

※1 タウタンパク質

「微小管」という細胞の構造を作る線維に結合するタンパク質。アルツハイマー病やタウオパチーなどの疾患では、リン酸化されたタウタンパク質が神経細胞内に蓄積することで、神経細胞の機能障害を引き起こす。

※2 アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)

RNA 結合タンパク質の阻害やスプライシング調節など、いくつかの異なるメカニズムを通じてタンパク質発現の変化や阻害を行うことができる、人工核酸により構成された 1 本鎖 DNA または RNA。

※3 タウオパチー

アルツハイマー病や FTLTD、PSP など、タウタンパク質が異常に蓄積し、神経原線維が変化する神経変性疾患の総称。

－ お問い合わせ先 －

<研究について>

滋賀医科大学 神経難病研究センター

(センター長・教授) 石垣 診祐 (いしがき しんすけ)

TEL：077-548-2330

E-mail: shinsuke@belle.shiga-med.ac.jp

<機関窓口>

国立大学法人滋賀医科大学 総務企画課広報係

TEL：077-548-2012

E-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

学校法人愛知医科大学 総務部 研究支援課

TEL：0561-76-2220

E-mail：kenshi@aichi-med-u.ac.jp

神戸天然物化学株式会社 経営企画部

TEL：078-955-9900 (代表)

E-mail：knc-ir@kncweb.co.jp