

神経変性疾患モデルマウス

～病態特異的なタウの蓄積を再現するタウオパチーモデルマウス～

タウアイソフォームとタウオパチー

- ヒト脳には **3R**タウと**4R**タウが発現している
※3Rタウと4Rタウ：微小管結合領域の繰返し配列が**3つ**又は**4つ**
- 疾患により蓄積するタウアイソフォームが異なる

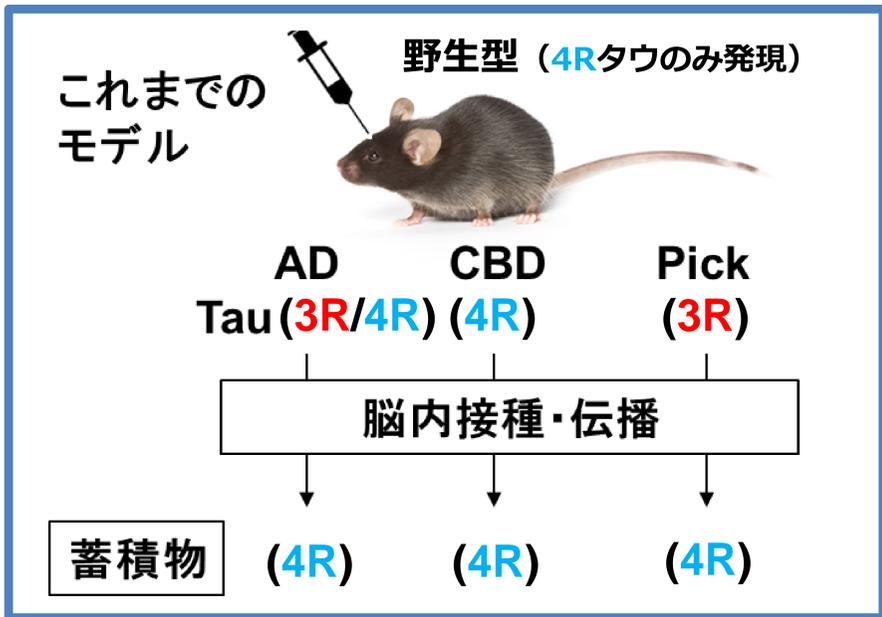
・アルツハイマー病 (AD)	3R+4R
・Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT)	3R+4R
・進行性核上性麻痺 (PSP)	4R
・皮質基底核変性症 (CBD)	4R
・ピック病 (PiD)	3R
- 創薬には疾患を再現するモデル動物が必須

タウアイソフォームの違い

	幼若期/胎児期脳	成体/成人脳
齧歯類 (マウスなど)	3Rタウ	4Rタウのみ
ヒト	3Rタウ	3R + 4R (1:1)

発現パターンが異なる

タウオパチー患者脳由来シードの脳内接種実験



従来モデルの問題点：

- マウス脳には**4R**しか発現していないため、**3R+4R**タウ、**3R**タウの蓄積を誘導できない
- タウオパチーの病態を正確に反映できない

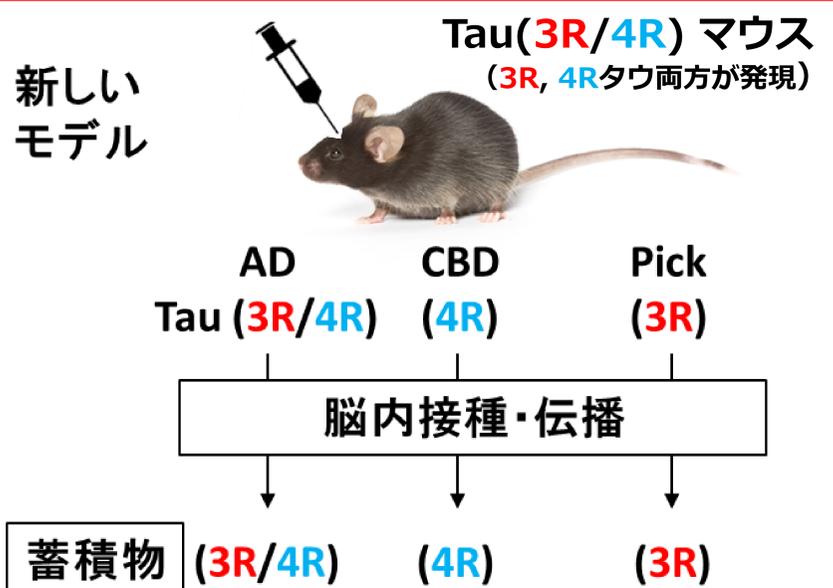
※ AD: アルツハイマー病、CBD: 皮質基底核変性症、Pick: ピック病

新規タウオパチーモデルマウス

特徴

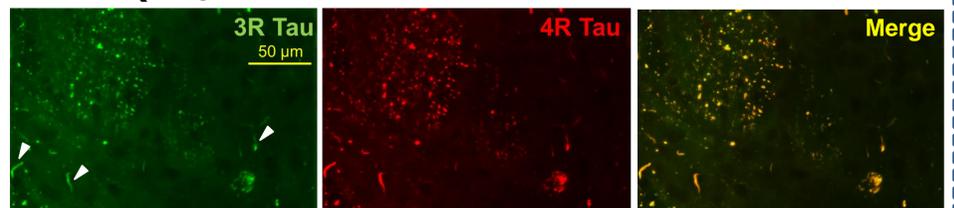
- **3R**と**4R**が1:1で発現するマウスを新たに作製し、モデルに使用
- 疾患特異的アイソフォームの蓄積を形成し、病理の再現が可能 (ヒトへの外挿性が高い)
- 組織免疫染色、および生化学的解析による評価が可能
- アミノ酸配列に変異が無いため、孤発性のモデルとして使用可能

新しいモデル



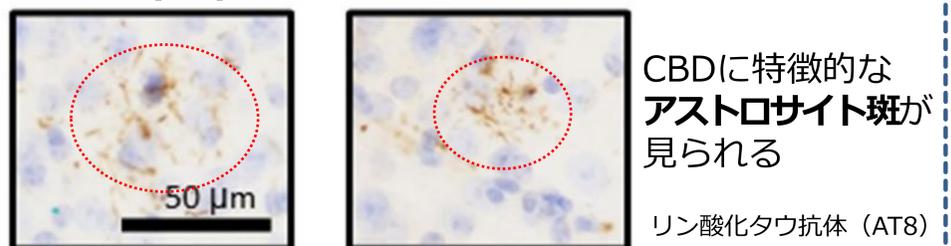
例) 病理解析

■ AD (3R/4R) 線維注入マウス



- ・ ADに特徴的な**神経原線維変化**が見られる (白矢印)
- ・ 3R/4Rが**共局在**している

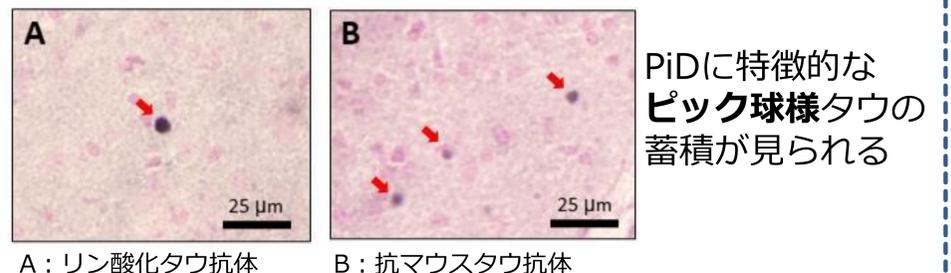
■ CBD (4R) 線維注入マウス



CBDに特徴的なアストロサイト斑が見られる

リン酸化タウ抗体 (AT8)

■ PiD (3R) 線維注入マウス



PiDに特徴的な**ピック球様**タウの蓄積が見られる

A: リン酸化タウ抗体

B: 抗マウスタウ抗体

関連論文

Hosokawa, et al. "Development of a novel tau propagation mouse model endogenously expressing 3 and 4 repeat tau isoforms" Brain. 2022 Mar 29;145(1):349-361

関連特許

出願番号: 2020-032038JP, 16/805203US
発明の名称: 新規タウオパチーモデル動物の作製方法
出願人: 東京都医学総合研究所
発明者: 細川 雅人、設楽 浩、長谷川 成人



Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

公益財団法人 東京都医学総合研究所 知的財産活用支援センター 担当: 塚原
http://www.igakuken.or.jp/tlo/ e-mail: chizai@igakuken.or.jp