

テーマ：タウスプライシングを制御するアンチセンス核酸

■ 背景

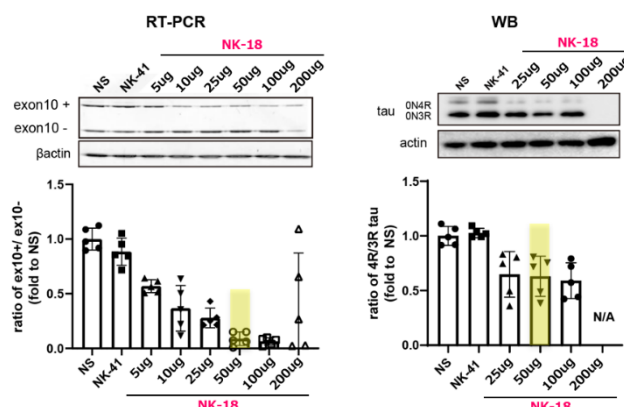
前頭側頭葉変性症(FTLD)は若年発症ではアルツハイマー病に次いで多い進行性認知症であり、人格障害および社会的行動の異常といった高次脳機能障害に起因する行動異常が前景に出ることを特徴的とし、本人のみならず家族など周囲を巻き込んで社会的な問題を引き起こすことが知られている。FTLDの病態は非常に複雑であり、これまで診断や治療に関する研究が十分に進められてこなかったため、根本的な治療法は未確立である。FTLDは前頭側頭型認知症(FTD)、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)などを内包する疾患スペクトラムと認識され、神経原線維変化というリン酸化タウの蓄積をアルツハイマー病などと同様に認めることから、タウオパチーと総称される。タウは微小管に結合するタンパク質であり、選択的スプライシングにより2つの機能的isoform、3-repeat タウ(3R-タウ)と4-repeat タウ(4R-タウ)に大別される。FTLDでは4R-タウが優位であることがわかっており、我々は4R-タウが優位になることが神経機能を障害し、高次脳機能異常と神経変性を引き起こすことをマウスモデルや剖検脳を用いた解析で見出してきた。

■ 神経難病研究センターで開発したASOの特徴

我々はタウmRNA前駆体のエクソン10内の特定の領域に対して相補的なアンチセンス核酸(ASO)を設計し、下記の特徴を持つ新規ASO(NK-18:tattatcctttgagccac)を見出している。

ヒトタウトランスジーンを保有するヒト化タウマウス(hT-PAC-N)にNK-18を側脳室内へ単回投与し、投与6週後に脳からRIPAバッファーを用いてタンパク質を抽出し、4R-タウ及び3R-タウタンパク質を測定した。大脳皮質内での比率を右図に示した。

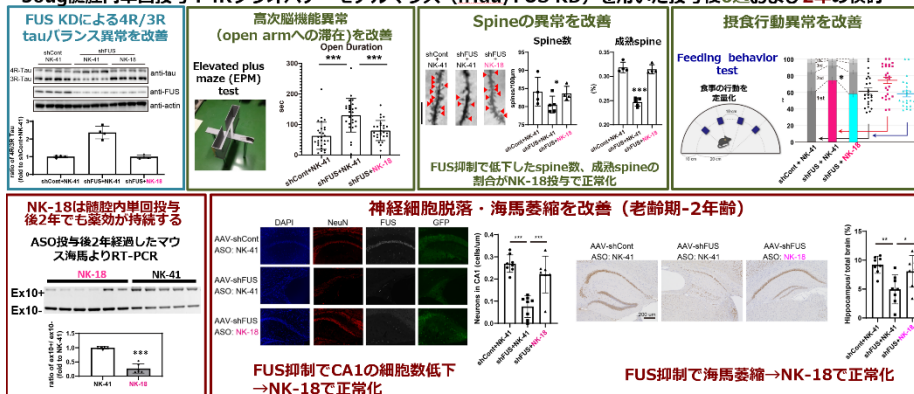
NK-18は用量依存的に4R/3R-タウタンパク質比率の低下作用を示した。海馬においても同様の傾向が認められた。



ASOの孤発性FTDモデルマウスのASO治療効果：成体孤発性FTDモデルマウス(ヒト化タウ/FUS KDマウス)へNK-18を100 µg/body側脳室内へ単回投与した。NK-18投与によりOpen arm滞在時間の短縮、およびClosed arm滞在時間の延長が認められ、情動異常行動の改善、神経変性の抑制効果を認めた。

またNK-18は髄腔内単回投与で半減期が脳で約6ヶ月、薬効は2年持続することが明らかになった。現在、NK-18をサルへ投与し薬物動態および安全性を検証中である。

50ug髄腔内単回投与：4Rタウオパチーモデルマウス(hTau/FUS KD)を用いた投与後6週および2年の検討



■ 製薬企業との協働

本研究は名古屋大学および神戸天然物化学との共同研究の成果であり、特許化済である(特許7340794)。米Biogen社は開発中のASO(BIIB080)が、アルツハイマー病患者の脳内に蓄積したタウを低減させたと報告している。NK-18は脳内半減期が長い点(約6カ月vs8週間)、および必要以上にタウを減少させるのではなく3R/4R比の是正する点でBiogen社化合物より優位にあると考えている。実用化に向けて我々と共同開発に取り組んで下さる製薬企業を求めています。

■ 神経難病研究センターのホームページ

<https://www.mnrc.jp/>