

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

国立大学法人 熊本大学

タウオパチーモデルマウスでは CD8 陽性 T 細胞の脳内での増加を介して神経変性を増悪させる ～脳免疫連関による認知症病態制御の一端を明らかに～

国際学術誌 Brain Communications、令和 7 年 9 月 25 日（現地時間および日本時間）

研究成果の概要

本研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所 認知症科学分野 齊藤貴志 教授、上西涼平（同大学院生）、脇岡雅宣（同講師）、および熊本大学 生命資源研究・支援センター 動物資源開発研究施設（CARD）資源開発分野 竹尾透 教授らのグループによる共同研究の成果です。本共同研究グループは、多発性硬化症¹⁾の治療薬として臨床応用されているフィンゴリモド（FTY720）²⁾を認知症タウオパチーモデルマウスに投与すると、脳内の CD8 陽性 T 細胞³⁾を増加させ、タウのリン酸化や脳の萎縮を促進させることを見いだしました。FTY720 は本来、末梢血中の T 細胞数を減少させ、脳内への T 細胞の侵入を抑制することで多発性硬化症の症状を抑制する効果が期待されます。しかし、タウオパチーモデルマウスでは、FTY720 投与により末梢血中の T 細胞数は減少するものの、脳内では T 細胞が増加するという予想に反した結果が示されました。

これらの結果は、脳内の CD8 陽性 T 細胞の増加がタウ病態の進行に寄与しており、タウオパチーの発症機構において脳免疫の相互作用が重要な役割を果たしていることを示唆しています。また、タウオパチーに対する新たな介入標的として、CD8 陽性 T 細胞を制御することの重要性が見いだされました。

【背景】

タウオパチーとは、神経細胞の微小管結合タンパク質の一つであるタウが、リン酸化などの翻訳後修飾を受けることで、細胞内で蓄積・凝集し、その後、神経細胞が脱落することで認知機能の低下を招く神経変性疾患の総称です。タウオパチーの分類として、進行性核上性麻痺、大脳基底核変性症、ピック病、などが知られており、アルツハイマー病（AD）もタウオパチーの一種です。疾患により症状は異なりますが、認知機能障害や運動機能低下をもたらすため、患者や介護者の生活の質（QOL）を低減させることが社会問題となっています。しかしながら、タウオパチーに対する有効な治療薬は未だ開発されていません。近年、免疫細胞である T 細胞が脳内にも存在していることが

知られてきており、タウ病態の進行に関与することが示唆されています。そのため、脳内の T 細胞の数や機能を制御することが、タウオパチーに対する新規治療法創出につながると期待されています。

そこで共同研究グループは、脳内の T 細胞の数を減らすことを目的に、多発性硬化症の治療薬として臨床応用されている FTY720 を、タウオパチーモデルである P301S-Tau トランスジェニックマウス (Tau Tg マウス)⁴⁾ に対して 1 ヶ月間連日投与することで、脳内の T 細胞の数やその後のタウ病態におよぼす影響を検証しました。

【研究の成果】

はじめに、FTY720 投与の効果を検証するため、末梢血中の T 細胞の存在率をフローサイトメトリ⁵⁾にて解析しました。その結果、FTY720 の薬効により、予想通り血中に存在する T 細胞が顕著に減少していることが確認できました (図 1)。

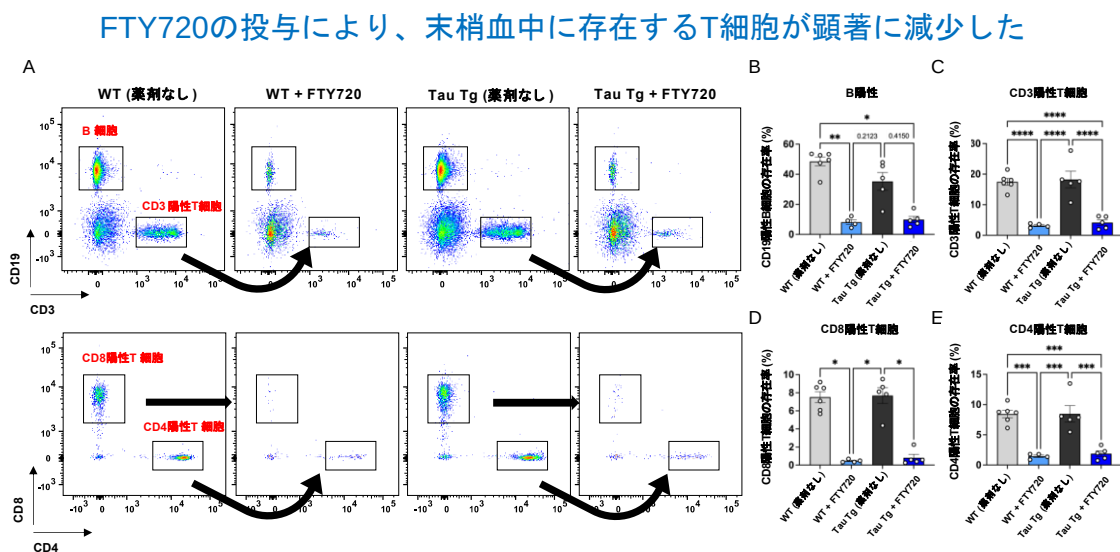


図 1. (A-E) FTY720 を投与した野生型マウス (WT) および Tau Tg マウスの末梢血中に存在する免疫細胞の展開図および存在率を確認した。CD3 陽性 T 細胞について、さらに CD4 および CD8 に対する抗体を用いて CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞を検出した。

次に研究グループは、T 細胞の存在を視覚的に捉えるために免疫組織化学染色を行い、脳内 T 細胞数の定量を行いました。その結果、予想に反して FTY720 投与により脳内の T 細胞、特に CD8 陽性 T 細胞は顕著に増加しました (図 2)。

タウオパチーモデルマウスに対するFTY720の投与は 海馬におけるCD8陽性T細胞を増加させる

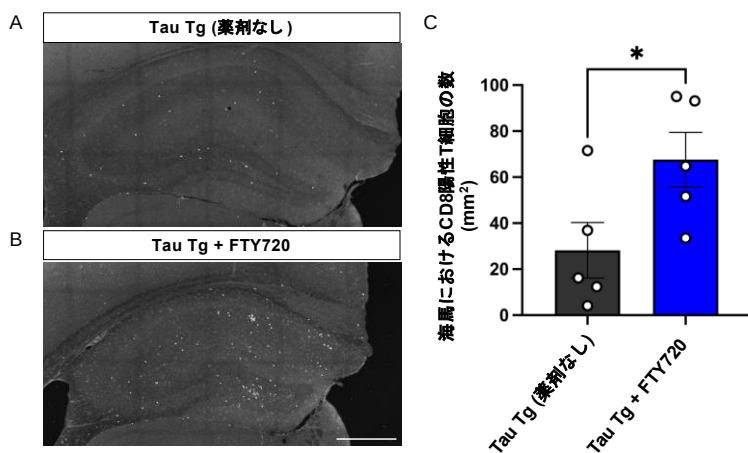


図 2. (A-C) FTY720 を投与した Tau Tg マウスの海馬における CD8 陽性 T 細胞の染色像および CD8 陽性 T 細胞の数の検証を行った。サイズバー = 500 μ m

さらに研究グループは、Tau Tg マウスにおけるタウ病態の悪化の指標の一つであるタウのリン酸化や神経変性について検証を行いました。その結果、FTY720 を投与した Tau Tg マウスでは、リン酸化タウの量が増加する傾向を示し、脳内の CD8 陽性 T 細胞の数とリン酸化タウの度合いには正の相関があることを見出しました。また、FTY720 の投与により、Tau Tg マウスにおける神経変性・脳萎縮が悪化することも見出しました (図 3)。

- ・ CD8陽性T細胞の数とリン酸化タウの発現量には正の相関が存在する
- ・ タウオパチーモデルマウスに対するFTY720の投与は、神経変性を悪化させた

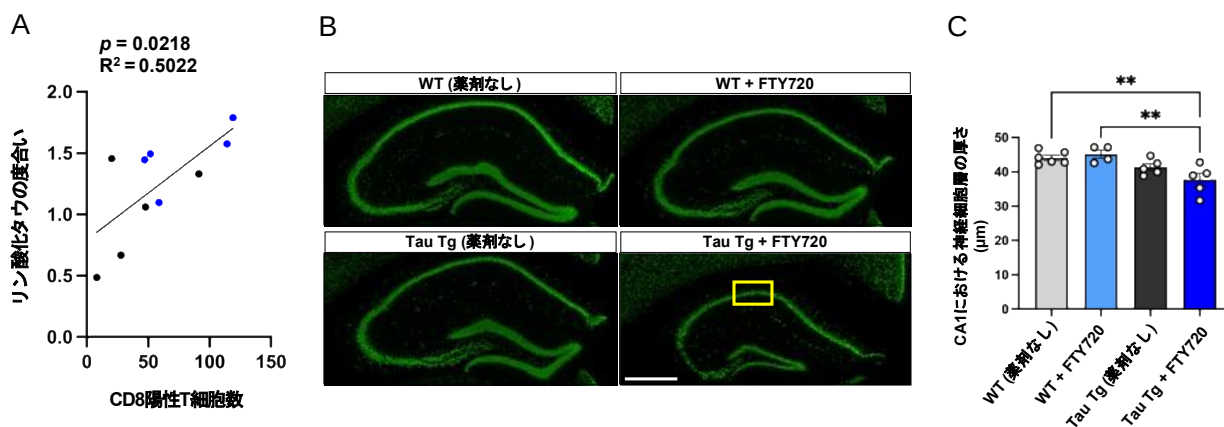


図 3. (A) 海馬における CD8 陽性 T 細胞の数とリン酸化タウの度合いで相関関係を検証したグラフ。青点: Tau Tg + FTY720, 黒点: Tau Tg (薬剤なし)。 (B, C) 海馬における神経細胞の染色像および CA1 の神経細胞層の厚み。黄色い四角が CA1 領域を示している。サイズバー = 500 μ m。

これら一連の結果は、Tau Tg マウスにおいて、CD8 陽性 T 細胞が脳内で増加することでタウ病態を増悪させる可能性を示しています。すなわち、脳内で増加する CD8 陽性 T 細胞を標的にすることが、タウオパチーに対する有望な治療戦略となることを示唆しています。まだ、脳内で CD8 陽性 T 細胞が増加するメカニズムは明らかになっていませんが、タウオパチーの発症に免疫細胞が関与する傍証を明らかにしました。一方、多発性硬化症患者への FTY720 の投薬により、脳内の T 細胞が増加したケースも臨床報告されています。本研究は、多発性硬化症患者においてタウオパチーの素因を有する時に、FTY720 の投与が脳内の T 細胞を増加させ、臨床症状を悪化させる可能性も示しており、臨床的にも重要な意味を持つと考えられます。

【研究のポイント】(図 4)

- ・タウオパチーモデルマウスへの FTY720 の投与は、脳・海馬の CD8 陽性 T 細胞数を増加させ、CD8 陽性 T 細胞の数とリン酸化タウ発現量は正の相関を示した。
- ・タウオパチーモデルマウスへの FTY720 の投与は、神経変性・脳萎縮を促進した。
- ・タウオパチーにおいて脳内の CD8 陽性細胞の数を減らすことや CD8 陽性細胞の機能を抑制することの重要性を示唆した。

P301S-Tau トランスジェニックマウス

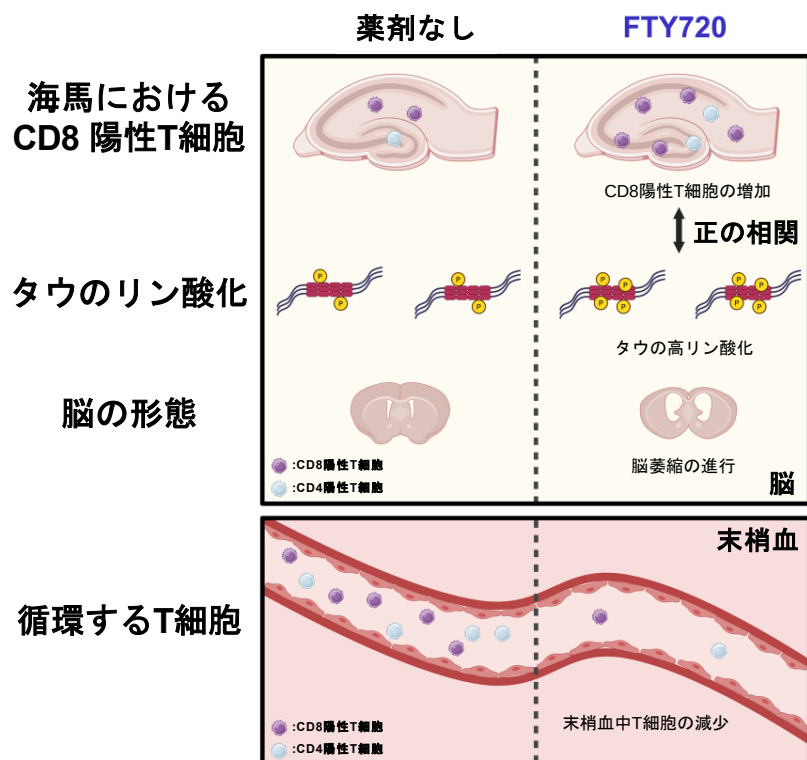


図 4. 本研究内容をまとめた概略図

P301S-Tau トランスジェニックマウスに FTY720 を投与すると、末梢血中に存在する T 細胞は激減する(図下段)。

一方、FTY720 を投与することにより、脳内における T 細胞, 特に CD8 陽性の T 細胞は増加し、リン酸化タウの蓄積と正の相関をとることが判明した。さらに、脳萎縮の進行にも関与することを明らかにしている(図上段)。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

近年、タウオパチーの進行過程において、脳内における T 細胞の増加がタウ病態を促進するという仮説が提唱されています。本研究では、薬理学的アプローチを通じて、その仮説を支持する知見を得るとともに、特に CD8 陽性 T 細胞の関与が重要であるこ

とを示しました。本成果は、現在有効な治療薬が存在しないタウオパチーに対して、新規治療薬の開発に資する重要な知見を提供するものです。

さらに、本研究は、タウオパチーの素因を有する多発性硬化症患者における FTY720 の使用に対し、注意喚起するものでもあります。今後はタウオパチーの進行過程で脳内の T 細胞が増加するメカニズムの解明を進めるとともに、その制御法を確立することで、新たな治療戦略の構築を目指していく必要があります。

【用語解説】

1) 多発性硬化症

脳や脊髄などの中枢神経系に障害が引き起こされる自己免疫疾患の一つ。症状としては運動機能障害や認知機能障害などが存在し、再発と寛解を繰り返すことが特徴として知られています。特に、免疫細胞である T 細胞が脳内で神経細胞障害を起こし病態の進行に深く関与していることが知られています。

2) フィンゴリモド (FTY720)

多発性硬化症の再発予防や身体的障害の進行抑制に用いられる免疫抑制剤。T 細胞や B 細胞などの免疫細胞表面に発現しているスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1PR) と結合することで、S1PR の発現を低下させます。その結果、T 細胞や B 細胞などの免疫細胞を二次リンパ節に留めることで、末梢血中に移行できないようにする薬剤です。これにより、脳内への T 細胞の侵入を抑制することができます。

3) CD8 陽性 T 細胞

ウイルスやがん細胞などの異物に感染した細胞を排除する免疫細胞として知られており、細胞傷害性 T 細胞 (キラー T 細胞) とも呼ばれています。

4) P301S-Tau トランスジェニックマウス (Tau Tg マウス)

家族性タウオパチーの一つである FTDP-17 (17 番染色体に連鎖する家族性前頭側頭型認知症パーキンソンニズム) 患者から見出された遺伝子変異である P301S 変異を有するタウを過剰に発現させたタウオパチーモデルマウスです。これにより、リン酸化タウの蓄積、神経細胞の脱落などのタウ病理を呈するマウスです。

5) フローサイトメトリー

蛍光標識した細胞を流体中に分散させながら、様々なレーザー光を照射し、様々な検出器で蛍光を受け取り測定することで、特定の細胞がサンプル中にどのくらいの割合で存在するかを解析できる技術です。

【研究支援】

本研究は、名古屋市立大学 共同機器センター、同 実験動物研究実験センター、熊本大学 生命資源研究・支援センター 動物資源開発研究施設（CARD）の支援を受けて行われました。

【研究助成】

本研究は、AMED（脳神経科学統合プログラムJP24wm0625303「タウオパチーにおけるグリアー末梢免疫連関および脳プロテオスタシス変容の理解と制御」、革新的先端研究開発支援事業JP20gm1210010「脳卒中・認知症の完全回復に向けた持続可能な神経回路の再構築を実現する治療開発」）、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金（20H03564、JP24K02354、JP22K06865、JP24K18381、JP24KJ1888）、JST（ムーンショットJPMJMS2024、SPRING Japan JPMJSP2130）、名古屋市立大学特別研究奨励費（2021101）、名古屋市立大学卓越研究グループ支援事業（2401101）、東京科学大学難治疾患共同研究拠点活動（Grant No. 2025-kokunai 29）、堀科学芸術振興財団助成、豊秋奨学会助成等を受けて行われました。

【論文タイトル】

Fingolimod treatment exacerbates tau phosphorylation and neurodegeneration in a mouse model of tauopathy with accumulated brain CD8⁺ T cells

【著者】

上西 涼平^{1*}、河田 琳菜¹、眞鍋 達也¹、竹尾 透²、肱岡 雅宣^{1#}、齊藤 貴志^{1,3#}

【著者所属】

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所 認知症科学分野
2. 熊本大学 生命資源研究・支援センター 動物資源開発研究施設（CARD）資源開発分野
3. 名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野

* 第一著者 # 共同責任著者

【掲載学術誌】

学術誌名 Brain Communications

DOI 番号：<https://academic.oup.com/braincomms/article-lookup/doi/10.1093/braincomms/fcaf330>



【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所 認知症科学分野 教授 齊藤
貴志

住所 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 病院管理部経営課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-858-7116 FAX : 052-858-7537

E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

熊本県熊本市中央区黒髪 2 丁目 39-1

TEL : 096-342-3269 FAX : 096-342-3110

E-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp