



Title	A novel tauopathy model mimicking molecular and spatial aspects of human tau pathology
Author(s)	三谷, 智樹
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101854">https://hdl.handle.net/11094/101854</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	三谷 智樹
論文題名 Title	A novel tauopathy model mimicking molecular and spatial aspects of human tau pathology (ヒトのタウ病理の分子的・空間的側面を模倣した新規タウオパチーモデル)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Objective)〕</p> <p>本研究は、従来のタウ病態モデル(例: rTg4510)が抱えていた、トランスジェニック由来の脳萎縮やタウ分布の不一致といった課題を克服し、ヒトのタウ病理の分子的小および空間的側面を忠実に再現できる新規マウスモデル「rTKhomoモデル」を開発することを目的としている。認知症研究において、神経毒性をもつリン酸化タウが脳に与える影響を正確に把握するには、ヒト病理と高い一致度をもつモデルが不可欠であり、その確立が本研究の主要な狙いである。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、CaMKII-tTAトランスジェニックシステムと、Rosa26遺伝子座にP301L変異を導入した1N4RヒトタウノックインマウスをC57BL/6Jバックグラウンドで掛け合わせるにより、rTKhomoモデルを作製した。このモデルでは、加齢に伴うタウ蓄積、神経細胞の喪失、神経炎症といった主要な病理が確認され、トランスジェニックに起因する大きなアーティファクトは顕著に抑制されている。続いて、組織透明化技術とライトシート顕微鏡を用いた3Dイメージング解析を実施し、全脳レベルのタウ沈着の空間的分布を可視化した。その結果、嗅内皮質から海馬にかけてタウ沈着が階層的に進行する様子が観察され、Braakステージで提示されているヒト病理に近い空間勾配の存在が初めて実証された。さらに、[18F]PM-PBB3を用いたPETイメージングを組み合わせることで、タウ沈着のライブモニタリングと定量化が可能であることも示され、本モデルがタウ病理の時間的・空間的進行を標的とした新規介入の検証に適していることが確認された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>rTKhomoモデルは、従来モデルの限界を克服し、ヒトタウ病理の特徴を分子的・空間的に高い精度で再現することに成功した。とくに、嗅内皮質から海馬へと広がるタウ病理の空間勾配を明確に示し、PETイメージングによるライブモニタリングを可能とした点は、世界的にも初めての例である。本モデルは、今後、タウ病理の空間的進行を標的とした新規治療法の開発に寄与するものと考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三谷 智樹			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学招へい教授	上田泰己 署 名
	副 査	大阪大学教授	河原行郎 署 名
	副 査	大阪大学教授	望月秀樹 署 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒトのタウ病理の分子的小および空間的側面を再現する新規マウスモデル「rTKhomoモデル」を開発し、リン酸化タウ沈着の病理を忠実に再現することを目的としたものである。認知症研究において、神経毒性を持つリン酸化タウが脳に及ぼす影響を解明することは重要な課題であり、そのためにはヒト病理に近いマウスモデルの開発が不可欠である。従来のモデルであるrTg4510はタウ病理を再現するものの、脳萎縮などのトランスジェニック由来のアーティファクトや、タウ病理の空間分布がヒト病理と一致しないという課題があった。本研究で開発されたrTKhomoモデルは、CaMKII-tTAトランスジェニックシステムとRosa26遺伝子座にP301L変異を導入した1N4RヒトタウノックインマウスをC57BL/6Jバックグラウンドで掛け合わせることで作製され、従来モデルのアーティファクトを回避しながら、加齢依存的なタウ蓄積、神経細胞の喪失、神経炎症といった主要な病理を忠実に再現することに成功している。

さらに、本研究では、組織透明化技術とライトシート顕微鏡を用いた3Dイメージング技術により、全脳レベルでのタウ沈着の空間分布解析が行われている。その結果、このモデルは嗅内皮質から海馬にかけての空間的勾配を示し、タウ病理の分布がヒト病理と一致していることが確認された。このような高い空間一致性を持つモデルは世界で初めての例であり、特定領域から開始される神経変性メカニズムを解明するための極めて重要なツールであることが示された。また、[18F]PM-PBB3を用いたPETイメージングにより、タウ沈着のライブモニタリングと定量化が可能であることも実証され、このモデルがタウ病理の空間的進行を標的とした新規介入法の検証に適していることが明らかとなった。

本研究は、従来モデルの限界を克服し、タウオパチー研究分野の進展に大きく貢献するものである。その独創性と科学的意義は非常に高く、学術的価値が極めて顕著である。以上のことから、本研究は博士(医学)の学位授与に値すると考えられる。