

接触スポーツなどによる反復的な軽度頭部外傷は、
認知症で見られる凝集体タンパク質の広がりを加速させる
— ヒトの頭部外傷を再現するマウスモデルによる慢性外傷性脳症の研究 —

発表のポイント

- ◆ ヒトの頭部外傷を再現できる装置（Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration : CHIMERA）を用いて、マウスに軽度の頭部外傷の繰り返し（repetitive mild TBI : rmTBI）与えるとタウ病理が加速することを明らかにしました。
- ◆ 野生型マウスではrmTBIを与えてもタウ病理は出現しませんが、タウ病変マウスモデル（前頭側頭型認知症パーキンソニズムで見られる変異を持つヒトタウを遺伝子導入したマウス）にrmTBIを与えると、タウ病理の指標であるリン酸化タウ（AT8陽性）が有意に増加しました。
- ◆ さらに、タウ病理の伝播実験によりrmTBIは脳内におけるタウ病理の伝播を加速することが示されました。
- ◆ 軽度の頭部外傷は接触型スポーツで起こりますが、その繰り返しはアルツハイマー病やCTEなどで見られるタウ蓄積病態の進行を早め、悪化させる可能性を示すものです。

概要

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト（当時）の木村妙子研究員（現・東京大学大学院薬学系研究科助教）、長谷川成人副所長・臨床医科学研究分野長、東京都立大学の久永眞市名誉教授らの研究グループは、ヒトの頭部外傷再現するCHIMERA装置を用いて、軽度の頭部外傷の繰り返し（repetitive mild TBI; rmTBI）がタウ病理に与える影響を詳細に解析しました。

その結果、タウ病理を有するタウ遺伝子導入マウスでは、rmTBIがタウ病理の指標であるリン酸化タウを増加させ、脳内での病理を拡大・伝播させることが明らかになりました。特に、タウ線維を脳に接種するタウ伝播実験では、rmTBIによる接種した部位から遠隔部位である脳皮質への病理の広がりが確認され、繰り返される軽度外傷がタウ病理の“進行を加速する”ことが初めて実証されました。

この成果は、アルツハイマー病や慢性外傷性脳症（CTE）など、タウ蓄積を伴う神経変性疾患の悪化要因に関わる重要な手がかりを提供します。さらに、スポーツ活動や転倒リスクの高い高齢者など、繰り返し軽度の頭部衝撃を受ける可能性のある人々においては病態の発症や進行防止の観点からも重要な発見です。

本研究成果は、脳外傷によるタウ病理悪化のメカニズム解明を目指したのですが、アルツハイマー病を含むタウオパチーの新たな治療法開発にも貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026年1月8日付けで国際学術誌『*Acta Neuropathologica Communications*』電子版に掲載されました。

発表内容

慢性外傷性脳症 (Chronic Traumatic Encephalopathy : CTE) は、接触型スポーツ選手や交通事故被害者、爆風に曝される軍関係者などが繰り返し軽度頭部外傷 (repetitive mild TBI; rmTBI) を受けた後に発症する神経変性疾患であり、アルツハイマー病と同様にタウタンパク質の異常リン酸化と凝集を主な特徴とします。しかし、軽度の繰り返し頭部外傷がどのようにタウ病理を誘導し、悪化させるかは十分に解明されていませんでした。

本研究では、ヒトの頭部外傷を再現できる回転加速度型頭部外傷発症装置「CHIMERA (Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration)」を用いて0.6ジュールのエネルギーの軽度外傷 (rmTBI) を3日間隔で5回繰り返し与えました。その結果、マウスは自発運動量の低下 (図1 a, b)、歩行時の左右差、側脳室の拡大など、ヒトCTEで見られる運動機能障害および脳構造の変化を示しました。さらに、視索や脳梁などの白質領域では軸索損傷やミクログリアおよびアストロサイトの増加を伴う神経炎症が確認され (図1 c)、神経回路障害も起こっていることが示されました。

しかし、野生型マウスではrmTBIを与えてもタウ病理の指標であるAT8やAT180抗体で検出されるリン酸化タウは検出されず、頭部外傷単独ではタウ病理が起らないことが明らかとなりました。これに対し、タウ病理を形成し、タウオパチーの研究に用いられている変異ヒトタウ遺伝子導入マウス (前頭側頭型認知症パーキンソンニズムで見られる変異を持つヒトタウを遺伝子導入したマウス) では、大脳皮質の運動野および体性感覚野の深層 (皮質第V/VI層) において、外傷後2か月でAT8陽性細胞が有意に増加し、タウ病理の形成促進が認められました (図2 a, b)。さらに、樹状突起の膨化や断裂などの形態学的異常も観察され、タウの局在化異常や凝集形成の可能性が示唆されました。

また、アルツハイマー病などのタウオパチーでは異常タウ線維が正常タウを異常型に変化させて細胞間を伝播することが示されています。本研究では、このタウ伝播に及ぼす影響についても検討しました。野生型マウスの線条体にタウ線維を接種し、その後にrmTBIを与え、1年後に皮質への病理伝搬を解析しました。その結果コントロール群に比べて頭部外傷群でタウ病理が有意に増悪し、タウの伝播が促進されていることが示されました (図2 c, d)。これは、頭部外傷がタウ凝集の伝搬を促進し、病理の脳内での進行を加速させることを示す重要な結果と考えられます。

これらの知見から、繰り返しの軽度頭部外傷はタウ病理の伝播を促進するリスク因子であることが示されました。アルツハイマー病の例からタウ病変は高齢者で生ずると考えられているが、最近30代頃から少量のタウ病理が出現し始めることが報告されており、外傷の影響はより広い年齢層で無視できない可能性があります。

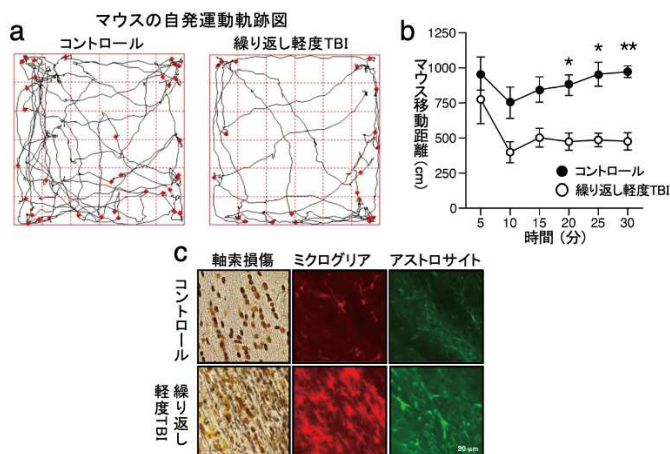


図1 新規TBIシステムCHIMERAを用いたrmTBIによるCTE様病変
(a) TBI後30分間におけるマウスの自発運動軌跡。
(b) (a)の定量解析により、TBI群で自発運動量の低下が認められた。
(c) TBIにより軸索変性が生じ、ミクログリアおよびアストロサイトの増加を伴う神経炎症の亢進が確認された。

本成果は、接触型スポーツ選手、交通事故被害者、爆風曝露を受ける軍関係者、さらには転倒リスクの高い高齢者など繰り返し軽度頭部外傷を経験する可能性のある人々において、神経変性疾患の発症や進行と軽度頭部外傷との関連を示唆する重要なものです。さらに、スポーツや日常生活における頭部保護（ヘルメットやプロテクターの着用など）の重要性を再認識させる結果ともいえます。

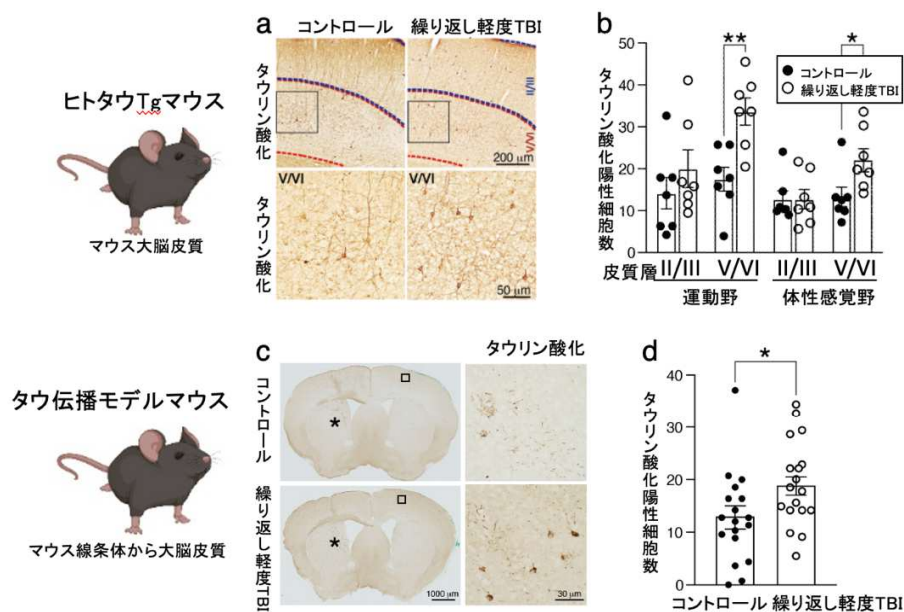


図2 繰り返し軽度頭部外傷 (rmTBI) によるタウ病理の進行および伝播の促進
 (a) ヒト型P301S変異タウを発現するトランスジェニックマウスにおけるrmTBI後2か月の皮質AT8免疫染色像。運動野および体性感覚野の深層(第V/VI層)においてAT8陽性細胞の顕著な増加が認められる。
 (b) (a)の定量解析。TBI群でAT8陽性細胞数が有意に増加し、既存のタウ病理の進行が促進されていることが示された。
 (c) 正常マウス線条体に病理タウ線維を接種した、タウ伝播モデルマウスにおけるrmTBI負荷1年後のAT8免疫染色像。対側皮質においてタウ病理の著明な増悪が認められる。
 (d) (c)の定量解析。rmTBI群ではコントロール群に比べてAT8陽性領域が有意に拡大し、タウ伝播の促進が確認された。

本研究におけるすべての動物実験は、東京都医学総合研究所動物実験委員会の承認（承認番号：JP17pc0101006）を受け、関連する法令および指針に従って適切に実施しました。

発表者 研究者等情報

東京都医学総合研究所 臨床医科学研究分野

長谷川 成人 分野長（副所長）

木村 妙子 研究員(研究当時)現・東京大学大学院薬学系研究科助教

増田-鈴掛 雅美 研究員

関山 一成 研究員

亀谷 富由樹 研究員

東京都立大学 理学研究科

久永 眞市 名誉教授

Eisai-Keio Innovation Laboratory for Dementia
青柳 浩史 ラボヘッド

東京大学大学院薬学系研究科
富田 泰輔 教授

論文情報

掲載誌名 : Acta Neuropathologica Communications

論文タイトル : Repetitive mild traumatic brain injury with the Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration (CHIMERA) promotes tau pathology in tau transgenic mice and its propagation in brains injected with tau fibrils

著者名 : Taeko Kimura*, Masami Masuda-Suzukake, Masashi Hashimoto, Kazunari Sekiyama, Fuyuki Kametani, Taisuke Tomita, Hirofumi Aoyagi, Shin-ichi Hisanaga*, and Masato Hasegawa* (* Co-corresponding authors)

DOI : 10.1186/s40478-025-02177-8

URL : <https://link.springer.com/article/10.1186/s40478-025-02177-8>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）医療研究開発革新基盤創成事業の研究開発課題名「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」（JP17pc0101006）、日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究C JP23K06112、研究代表：木村 妙子）、東京都特別研究「認知症発症メカニズム解明と新規治療法等の研究の推進」の支援により実施されました。

用語解説

CHIMERA：外科的処置を伴わず、頭部に回転加速度を与えることで軽度外傷を再現できる装置。
AT8抗体：202番目のセリン残基と205番目のトレオニン残基の両方がリン酸化されたタウタンパク質を認識する抗体。タウ病理の検出に標準的に用いられる。

P301S変異：17番染色体に連鎖するパーキンソン症を伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）で見出されたタウ遺伝子の変異で、タウの凝集を促進する。

タウ伝播：凝集したタウが神経回路を介して隣接細胞に広がる現象で、アルツハイマー病などタウオパチーの病態進行のメカニズムとされている。

問い合わせ先

<研究内容について>

東京大学大学院薬学系研究科

助教 木村 妙子（現所属） E-mail : taeko-kimura@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京都医学総合研究所

副所長・臨床医科学研究分野長 長谷川 成人

E-mail : hasegawa-ms@igakuken.or.jp

東京都立大学 理学研究科 生命科学専攻

名誉教授 久永 眞市

E-mail : hisanaga-shinichi@tmu.ac.jp

<広報に関する問い合わせ>

東京都医学総合研究所 事務局 研究推進課 乙竹・伊藤

TEL : 03-5316-3109 E-mail : koho@igakuken.or.jp

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp