

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	手 塚 俊 樹
論文審査担当者	主 査	内科学	中 原	仁
脳神経外科学	戸 田	正 博	生理学	岡 野 栄 之
解剖学	仲 嶋	一 範		
学力確認担当者：			審査委員長：	戸田 正博
			試問日：	2022年 1月11日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Evaluation of [¹⁸ F]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies (4リピートタウオパチーに対する、第二世代選択的タウトレーサー[¹⁸ F]PI-2620の評価に関する研究)				
<p>アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)、大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD)、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy: PSP) 等の神経変性疾患はタウ凝集体が蓄積するタウオパチーとして知られている。本研究では、第二世代タウトレーサーである[¹⁸F]PI-2620を用いた陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET) の、これら疾患における有用性を検討した。その結果、3+4 repeat (R) タウ (3Rタウと4Rタウの両方) が蓄積するADでは有用であるが、4Rタウが蓄積するCBDやPSPにおける実用性は限定的であることが示唆された。</p> <p>審査ではまず、既報の<i>in vitro</i>での解析では[¹⁸F]PI-2620は4Rも検出できることが示唆されているにも拘らず、本研究結果がこれを支持しない理由を問われ、<i>in vivo</i>における脳組織へのトレーサー集積特性やトレーサー投与から撮像までの時間的條件等により、既報を支持しない結果に繋がった可能性があるかと回答された。次に、<i>in vivo</i>においては[¹⁸F]PI-2620が4Rタウを認識できない可能性があるならば、今回得られたCBDやPSPにおける同トレーサーの淡蒼球への集積は何を認識しているのかを問われ、4Rタウを可視化できると先行報告されている[¹⁸F]PM-PBB3を用いた比較検討でも同部位での集積を認めたものの、健常人でも同部位に一定の集積が認められたことから、鉄等に非特異的に結合した可能性があるかと回答された。またさらに、<i>MAPT</i>遺伝子に変異を有する前頭側頭型認知症等のタウが確実に蓄積している症例で評価を行うべきではないかと指摘され、該当する患者が研究対象者には含まれておらず実施できなかったと回答された。<i>In vivo</i>で[¹⁸F]PI-2620がどこまで有効であるかを、臨床開発前に調べることはできないのかと問われ、動物実験やその組織を用いたオートラジオグラフィ等で評価はされているが、様々な非特異的結合によって神経細胞内のタウへの集積が妨げられる可能性などについては、事前に予測することが必ずしも容易ではないと推定されると回答された。また、タウトレーサーの集積は一般論としてタウの蓄積量に相関すると考えられるかと問われ、正確に回答するには病理学的なタウの定量値との照合が必要であるが、血清タウマーカーとタウトレーサーの集積量に相関が報告されていること、タウトレーサー集積部位と臨床症状が一致する報告があることなどから、タウ特異的な集積についてはタウ蓄積量と相関があると推定されると回答された。</p> <p>以上、本研究はさらに検討すべき課題を残すものの、第二世代タウトレーサーである[¹⁸F]PI-2620の臨床的有用性を検証し、ADにおける有用性は示唆された一方で、CBDやPSPにおける4Rタウの蓄積の検出の実用性には限界があることを示し、以て日常臨床におけるタウイメージングの応用に向けた有意義な研究であると評価された。</p>				