

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	黒 瀬 心
論文審査担当者 主 査 精神神経科学 内 田 裕 之 先端医科学（脳科学） 田 中 謙 二 内科学 中 原 仁 放射線医学 陣 崎 雅 弘 学力確認担当者： 審査委員長：田中 謙二 試問日：2025年 7月11日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Diverse tau pathologies in late-life mood disorders revealed by PET and autopsy assays (PET・死後脳で明らかにされた老年期気分障害における多様なタウ病理)				
老年期気分障害は認知症の前駆状態であることが疫学研究で示唆されてきたが、その神経病理学的な基盤は明らかにされていない。本研究は、アルツハイマー病（AD）および非ADのタウ病理を可視化できる¹⁸F-florzolotauを用いて、老年期気分障害患者では健常対照者と比較してタウPET陽性率が高いことが明らかにした。さらに死後脳とそれに紐づく臨床情報からタウオパチーにおいて気分症状が認知機能障害に先行しうることを示した。 審査では本研究の新規性が問われ、非ADのタウ病理を可視化し、認知機能の影響を厳密に調整したと回答された。第二世代タウPET薬で空間分解能が高い理由を問われ、近年のクライオ電子顕微鏡の研究により明らかにされた薬剤の結合部位が寄与している可能性があるとして回答された。変性疾患の死後脳データの解析は研究の目的に沿うか問われ、精神疾患解剖例の評価が望ましいが実現できず、幅広い神経変性疾患を含むコホートでのタウオパチーの頻度を確認する解析を行なったと回答された。死後脳データで精神症状の有無の確認ができるか問われ、後方視的な診療録調査であり本研究の限界点であると回答された。発症年齢別に傾向は変わらないか問われ、発症年齢の層別化解析は行っていないと回答された。タウPETの陽性判定の妥当性について問われ、先行研究を参考に加齢性のタウ蓄積を加味した有意なタウ蓄積を陽性と判断したと回答された。SUVR値の比較を行わなかったか問われ、SUVR値の解析結果は論文中に記載し、さらに限局的なPET集積を評価するためボクセルベースでの解析を行なったと回答された。線条体のSUVR値と認知機能検査の結果の相関は弱くタウが原因と言えるか問われ、被検者数が少なく探索的な解析結果であると回答された。第一世代のタウPETトレーサーの蛍光染色所見について問われ、既報では¹⁸F-AV1451は非ADのタウ蓄積を捉えられないと回答された。蛍光染色で脳全体のoff-target bindingの評価はしたか、評価なしにタウの関与が言えるか問われ、既報で脈絡叢にoff-target bindingがあること、βシート構造を捉えるがタウへの親和性が高いと回答された。髄液の評価を問われ、血液バイオマーカーのデータを現在論文作成中であると回答された。死後脳データのタウオパチー以外は何が含まれるか問われ、レビー小体病や筋萎縮性側索硬化症などの幅広い神経変性疾患が含まれると回答された。タウPET陽性がAβPET陽性よりも比率が高いのは閾値の設定によるものか問われ、AβPET陰性/タウPET陽性群は非ADのタウ病理が想定されるが、閾値の問題でADのタウ病理が含まれる可能性は否定できないと回答された。死後脳の臨床経過は統計的な解析をしたか問われ、症例数が限られており記述的な記載にとどめたと回答された。 以上、本研究はいくつかの限界点はあるものの、非ADのタウオパチーを含めた多様なタウ病理が老年期気分障害でみられることを生体で初めて可視化した点から、有意義な研究であると評価された。				