

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	黒 瀬 心
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
本研究では、中高齢発症の双極性障害およびうつ病を含む気分障害 (late-life mood disorder: LLMD) の神経病理的背景に、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) および非AD型タウオパチーのタウ病変が関与するかを調べた。52名のLLMD患者 (40歳以降初発の双極性障害またはうつ病) および年齢と性別をマッチさせた47名の健常対照群を対象に、¹¹C-PiBおよび¹⁸F-florzolotauを用いて、Aβ-positron emission tomography (PET) およびタウ-PETを実施した。Aβ-PETの陽性判定は、標準化された手法に基づいて3名の研究者が独立して視覚読影を行った。タウ-PETの陽性判定は、それぞれの被検者について健常対象群とボクセルベースの比較を行い統計学的な閾値 ($p < 0.001$) を越えたボクセル数に基づいて行なった。健常者におけるタウ-PETの陽性判定は、他の健常者との比較により行われた。さらにブレインバンクデータにアクセスし神経変性疾患を中心とした208例の剖検脳を用いた組織学的解析を行い、生体PETデータの検証を行なった。 年齢、性別、全般的認知機能 (Mini-Mental State Examination) を共変量としてロジスティック回帰分析を行い、LLMD群はHCに比べて有意にAβ-PETおよびタウ-PETの陽性率が高かった (タウ-PET: $p = 0.007$、オッズ比 = 4.8、95% 信頼区間: 1.6–15.0、Aβ-PET: $p = 0.031$、オッズ比 = 11.0、95% 信頼区間: 1.2–97.5)。Aβ-PET陰性でタウ-PET陽性のLLMDでは多様なタウ-PETの集積パターンがみられたが、特に前頭葉優位の蓄積がみられるケースが最も多かった。このことから、LLMDの一部は前頭側頭葉変性症の病理を持つことが示唆された。さらに、LLMD群の中で精神病症状を認めた患者では精神病症状を認めなかった群と比較して、前頭葉および線条体におけるタウ-PETの集積が増加しており、タウ蓄積と精神病症状出現との関連性が示唆された。 剖検例の解析では、カルテ調査を行い40歳以降に抑うつまたは躁状態が初発した21例のうち12例 (57.1%) にADだけでなく様々な非AD型タウオパチー (進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病、原発性年齢関連タウオパチー) が認めた。タウオパチーの占める割合は、40歳以降初発の抑うつまたは躁状態を認めない群と比較して有意に高かった ($X^2 (1) = 6.0, p = 0.015$)。 次に、剖検脳を用いてflorzolotauのタウ病変の検出能を評価した。AD患者の海馬傍回における神経原線維変化、大脳皮質基底核変性症患者の頭頂葉皮質にastrocytic plaque、進行性核上性麻痺患者の淡蒼球におけるtufted astrocyte、嗜銀顆粒病患者の扁桃体におけるballooned neuron、ピック病患者の前頭葉皮質におけるピック球は、florzolotauおよびリン酸化タウ抗体により二重染色された。これらの結果は、¹⁸F-florzolotauがLLMDの背景にある多様なタウ病理を検出できることを示している。 本研究は、LLMDにおけるタウ病理の存在を生体PETおよび死後脳の組織学的な解析の両面から示した初めての報告である。さらに、¹⁸F-florzolotauは幅広いタウ病理を生体で可視化でき、今後のLLMDにおける客観的な診断およびタウ標的治療のバイオマーカーとしての応用が期待される。				