

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	鈴 木 寿 臣
論文審査担当者 主 査 精神神経科学 内 田 裕 之 内科学 中 原 仁 先端医科学（脳科学） 田 中 謙 二 解剖学 仲 嶋 一 範 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：中原 仁 試問日：2025年 2月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Distinct tau pathologies in the nucleus basalis of Meynert between early-onset and late-onset Alzheimer’s disease patients revealed by positron emission tomography (PET研究によって明らかにされたマイネルト基底核における早期発症アルツハイマー病患者と後期発症アルツハイマー病患者のタウ病態の相違)				
死後脳研究において、早発型アルツハイマー病（EOAD）は遅発型AD（LOAD）よりも早期から広域にタウが蓄積することが示されたが、タウプローブが生体で同様のタウ蓄積を検出するかは不明だった。本研究では、フロゾロタウトレーサーを用いた陽電子放射断層撮影法（PET）にてタウ蓄積と推定されるシグナルを両群で比較した。更に大脳皮質広域に投射するマイネルト基底核（nbM）のタウ蓄積と、大脳新皮質のタウ蓄積に相関があるか検証した。生体脳においてもEOADでは新皮質のタウ蓄積がLOADより顕著であり、nbMのタウ蓄積も多かった。 審査では、EOADの新皮質への強いタウ蓄積の理由を問われ、未検証であるが既知の進展様式と異なる、nbMから新皮質への伝播経路の存在が推察されると回答された。本研究において各ブランクステージで設定した解析領域の決め方を問われ、該当ステージにタウの進展が進む脳領域のみを抽出したものであると回答された。ゴーストタングルの神経原線維変化の所在を問われ、神経細胞死後に遺残したタウのため細胞外に存在すると回答された。PET画像上でフロゾロタウのシグナルを特異的集積か非特異的集積か判断した根拠を問われ、先行研究にて健常者も含め脈絡叢への集積が知られているため同部位のシグナルは非特異的と判断したと回答された。死後脳組織にて脈絡叢へのフロゾロタウ結合の有無を問われ、同部位への結合が確認される一方でタウ病変はないと回答された。EOADはLOADより平均撮像時年齢が約20年早い、経時によりEOADはLOADに近い病態となるかと問われ、経時的変化は未調査だが、ADの診断が正しければ患者に20年の予後が見込めないため撮像時期を揃えた解析は困難と回答された。それではEOADとLOADの違いについて何が考えられるかと問われ、仮説としてEOADはアミロイドよりもタウが多く蓄積して障害を起こす可能性を検討したが、EOADとLOADのアミロイド蓄積に有意差はなかったと回答された。本研究で用いられた病理標本のAD発症時期について問われ、全てLOADであると回答された。そのためEOADへのフロゾロタウを含むタウPET薬の集積がタウ病理を反映していない可能性を問われ、本研究の課題であると回答された。EOAD症例の異質性を問われたが、臨床的な診断基準は満たすが異質性が存在する可能性は残ると回答された。死後脳病理標本を用いた結合性評価は、生体脳とは血液脳関門や血流分布等の影響が異なるため、PETでの結合性と一致しない可能性を指摘され、将来の研究で精緻な画像病理相関を検討する予定であると回答された。 以上、本研究は更なる検討課題を有するものの、生体脳におけるEOADとLOADのタウ蓄積の差異と認知機能との関連が示されたことから、有意義な研究であると評価された。				