

若年での発症例が多い遺伝性認知症で起こる脳内異常を解明

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構は、順天堂大学と共同で、認知機能障害と運動機能障害をきたす遺伝性の前頭側頭型認知症患者の生体脳に蓄積するタウを可視化し、その蓄積量が病気の進行の速さと関連すること、非遺伝性の認知症や神経難病と同様に、タウの蓄積にはさまざまな遺伝的・環境的要因が影響することを明らかにした。

前頭側頭型認知症は、前頭葉や側頭葉の神経細胞死によりその部分が萎縮していく特徴がある。アルツハイマー型認知症と異なり、40～60歳代で発症することが多く、はじめは自発性の低下や行動の異常が目立ち、認知機能障害が現れるのは病気が進行してからとなるため、早期に診断して適切な治療をすることが難しい病気です。

これまで、前頭側頭型認知症患者の死後脳を解析した研究では、脳内の病理変化としてタウ蓄積が認められることが確認されたが、臨床症状や病気の進行の速さとの関連は十分には明らかとなっていなかった。そこで、量研で開発した生体脳でタウを可視化するPET技術を用いて、単一の遺伝子異常によりタウの脳内蓄積が起こる遺伝性の前頭側頭型認知症（17番染色体に連鎖する家族性前頭側頭型認知症パーキンソニズム：FTDP-17）の患者を対象にタウ蓄積の量や分布と、臨床症状ならびに症状進行の速さとの関連を調べた。

その結果、遺伝的素因がよく似ていても、家系によって病気の進行の速さには個人差が大きい。さらに、病気の進行が緩やかな家系においてはタウ蓄積が脳幹部や側頭葉内側部など一部の脳領域に局限していて蓄積量も比較的少なく、一方、病気の進行が速い家系においては広範な脳領域にタウが多く蓄積していることを見出した。これらのことは、タウの脳内蓄積が前頭側頭型認知症の多様な臨床症状に関与していることを示すだけでなく、タウの脳内蓄積には単一の遺伝子異常だけでなく、さまざまな遺伝的・環境的要因が影響し得ることを示唆する。

本研究では、遺伝子異常が同一の患者に由来するFTDP-17患者4名、健常高齢者13名を対象に、量研で開発した生体でタウを可視化するPET薬剤である¹¹C-PBB3を用いてタウ蓄積が認められる脳部位とその量を調べた。その結果、FTDP-17患者では全例で脳幹部や海馬を含む側頭葉内側にタウ蓄積を認めた（図1）。

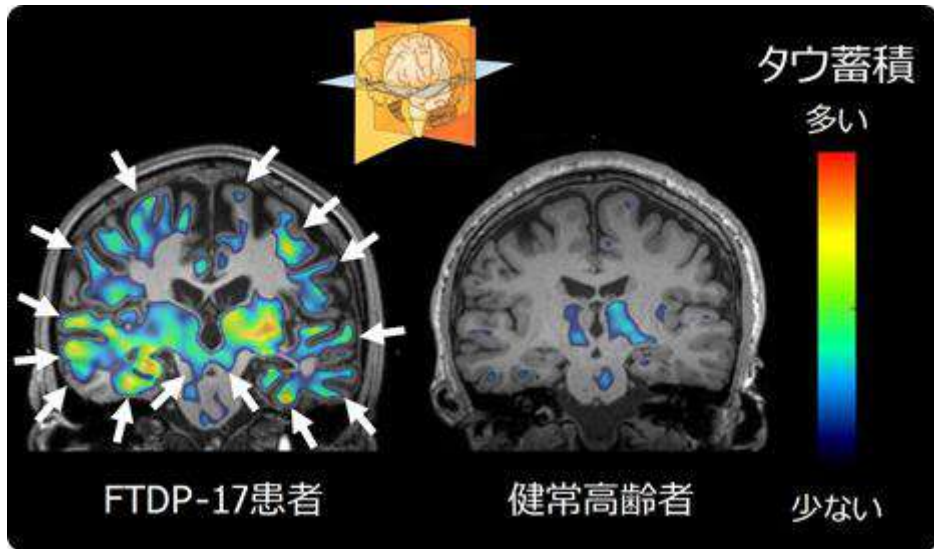


図1 代表的な FTDP-17 患者におけるタウ蓄積

さらに脳の各領域におけるタウ蓄積と、臨床症状の進行の速さとの関連を調べました。その結果、症状進行が緩徐な症例では、病気を発症してから長期が経過している症例においても、タウ蓄積は比較的限局した脳領域のみに見られており、全脳のタウ蓄積量も少ない状態だった（図2左）。一方、急速に症状が進行した症例においては、発症後間もない症例においてもすでに広範な脳領域にタウ蓄積を認めており、全脳のタウ蓄積量も症状進行が緩徐な症例と比べて多いという結果だった（図2右）。

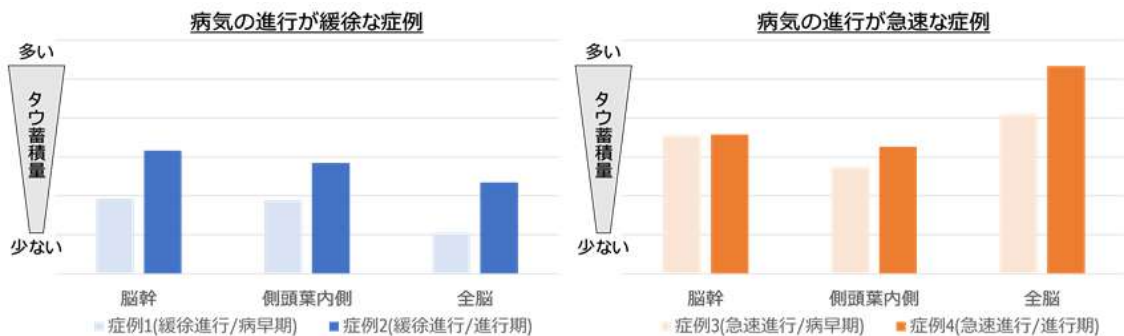


図2 病気の進行の速さと脳内タウ蓄積との関連

本成果により、今後、タウ蓄積を認める非遺伝性の前頭側頭型認知症を含む、多くの認知症や神経難病において、多様な臨床症状をもたらす脳の病態解明が進むと期待される。また、生体脳でタウを可視化する技術は、タウの脳内蓄積を認めるさまざまな認知症や神経難病の診断や、神経障害に関与するタウの蓄積を抑える治療薬の効果判定ならびにその開発における有用性が期待されている。現在我々は、この技術を用いて、脳内にタウが蓄積することで認知機能障害と運動障害が出現する神経難病を対象に、脳内タウ蓄積を抑えることが

期待される薬物の治療効果を調べる臨床試験を行っている。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布原文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190218.html