

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2031 号

Clinical heterogeneity of FTDP-17 caused by MAPT N279K mutation in relation to tau PET features

(タウ PET 所見と関連した MAPT N279K mutation を有する FTDP-17 患者の臨床的多様性)

池田 彩 (いけだ あや)

博士 (医学)

論文内容の要旨

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 (Frontotemporal dementia with parkinsonism-17 : FTDP-17) は、30-40 代発症の遺伝性の神経変性疾患で、認知機能障害、行動異常、性格変化、失語、遂行機能障害、パーキンソニズムを主体とする。白人種には家族性は 20-50%程度あり、*microtubule-associated protein tau (MAPT)*、*GRN*、*C9orf72*、*VPC*、*CHMP2B*、*FUS*といった原因遺伝子が知られている。アジア人種では 10-20%程度が家族性であり、遺伝子の関与は 5%以下と言われ、比較的稀である。今回我々は *MAPT* N279K 変異を持つ 3 家系を同定した。それぞれの発症者は均質な臨床像を呈し、ハプロタイプ解析にて共通先祖を持つことを同定した。*MAPT* 遺伝子は、17q21 に存在し、常染色体優性遺伝をとり、家族内集積が高く、40 歳前後で parkinsonism から発症し、進行性であり、認知症を合併し、発症から平均約 5 年で死に至る。*MAPT* N279K は tau 蓄積の良好な疾患モデルである。このため放射線医学総合研究所との共同研究にて、tau に選択的に結合する放射性薬剤の [¹¹C] PBB3 を用いた tau PET imaging の技術を用いて、*in vivo*における脳内の tau の蓄積、分布の解析を行った。

今回の研究では、関東北部の同一地域出身の 3 家系 (A, B, C)、10 名の *MAPT* N279K 変異を有する患者に対して、臨床症状を詳細に解析した。内 4 名の患者に対し、[¹¹C] PBB3 PET を施行し、病期と脳内 tau 蛋白の蓄積と分布の関連を解析した。家系 C から 2 名の患者の死後脳病理が当科に保管されており、[¹¹C] PBB3 PET で解析したデータを神経病理学的所見と比較した。臨床症状には、2 家系 (A, B) でより進行性であり、生存余命は短かった。緩徐進行性の家系 (C) では、tau の沈着は海馬、扁桃体、中脳および内側側頭領域に局限していた。経過が進行性である 2 家系では、発症早期から中脳および側頭領域に加えて、広範囲の脳領域における [¹¹C] PBB3 の結合を認めた。神経病理学的所見では、[¹¹C] PBB3 PET と同様の tau 病変を認めた。また発症から半年の早期に撮影した患者では、tau の蓄積は中脳黒質、海馬、扁桃体に局限されており、発症から 2 年以上の患者では、より広範囲に蓄積を認めた。

MAPT N279K は tau 蓄積の良好な疾患モデルである。同一変異、共通先祖を持ちながら A, B 家系はより進行性、C 家系はより緩徐な経過を辿り、時期においても蓄積量は明瞭に変化していた。これらの発見は、N279K 変異以外の別の因子、修飾遺伝子やエピジェネティクスな要因が、疾患予後規定因子として働く可能性が考えられた。Tau PET imaging は前側頭葉型認知症の *in vitro*における tau 蓄積、分布の評価として有用である。