様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ５ 月 １７ 日現在

機関番号：３２６６６
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ１０２２７

研究課題名（和文）タウイメージングによる老年期幻覚妄想の病態解明研究

研究課題名（英文）The study for the pathology of delusion and hallucination among geriatric patients by tau imaging

研究代表者
舘野　周（Tateno, Amane）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：５０２９７９１７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：老年期に精神病症状を呈した非認知症患者を対象にタウ蛋白と精神病症状の関連を明らかにすることを目的とした。
精神疾患群は男性４名、女性５名、平均77.3歳、MMSE27.3点、健常群は男性２名、女性４名、平均73.5歳、MMSE29点であった。[11C]PBB3により脳内タウ蛋白集積を評価した。9名の精神疾患群は統合失調症2名、妄想性障害2名、器質性精神病性障害3名、うつ病2名であった。患者群ではタウ蛋白の高集積を認める症例もあったが、全例で共通する高集積部位は確認出来なかった。老年期に精神病症状を呈した非認知症患者にはタウ蛋白による神経障害がある一群が存在している可能性を示せたと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義
老年期に発症する非認知症患者の精神病症状と関連する特定の領域におけるタウ蛋白の局所集積については確認出来なかった。しかしながら認知症状、神経症状を伴わず老年期発症の精神病症状を呈する患者においてタウ蛋白の局所集積を確認することが出来た。このことはタウオパチーの中に認知機能障害、神経症状が出現していない前駆期において幻覚・妄想で発症する群が存在していること、および老年期精神障害患者の病態の一つとしてタウオパチーがある可能性を示せた。
今後老年期に発症する幻覚・妄想に対する精神科診断ならびに治療方針を検討する上で貴重な所見であると考える。

研究成果の概要（英文）：The relationship between tau-protein and psychotic symptoms among non-demented patients who presented late-onset psychotic symptoms was examined by positron emission tomography (PET) with [11C]PBB3. Nine patients and 6 healthy volunteers (2 male and 3 female, average age was 73.5 years old, average MMSE score was 29 point) were participated in the study. The diagnosis of patients (4 male and 5 female, average age was 77.3 years old, average MMSE score was 27.3 point) were following; schizophrenia: 2 patients, delusional disorder: 2 patients, organic mental disorder: 3 patients, depression: 2 patients. PET scan detected significant accumulation of tau-protein in some of patients. However, we could not find the common areas of psychotic symptom where the significant accumulation of tau-protein. Our results indicated the possibility that some of the non-demented patients with geriatric onset of psychotic symptoms were caused by tau-induced neuropathy.

研究分野：精神医学

キーワード：タウ蛋白　幻覚　妄想　老年期精神病　神経科学

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

Alzheimer 型認知症の約半数には何らかの精神病症状が出現し、Alzheimer 型認知症の男性患者で精神病症状を伴うものは伴わないものと比べて脳脊髄液中の過リン酸化タウの濃度が高いこと、前頭側頭型認知症の約 10%に幻覚・妄想などの精神病症状が出現することが報告されている。これらのことから認知症で見られる幻覚・妄想にはタウ蛋白を介した病態があると考えられる。また認知症ではない高齢者でも 13.4%に精神病症状を認めることが報告されている。

さらには神経変性疾患患者の約 30%が神経変性疾患の診断前に何らかの精神疾患と診断されること、老年期に統合失調症と診断された非認知症患者の 15%が約 2 年後には認知症と診断されていること、病理解剖でタウ蛋白の集積を認めた前頭側頭型認知症患者の多くが生前に統合失調症と診断されていたことなどが報告されている。

タウオパチーでは神経障害部位により臨床症状が異なることが知られていることから、タウオパチーの中に認知機能障害、神経症状が出現していない前駆期において幻覚・妄想で発症する群が存在している可能性がある。つまり認知機能障害、神経症状を有さずに精神病性障害あるいは精神病症状を伴う老年期精神障害の中にタウオパチーがその精神病症状発症に関与している群が存在している可能性がある。

タウ蛋白は脳の局所神経障害を引き起こすことから、認知症や変性疾患と診断された患者において運動症状、神経症状、精神症状との関連が研究されているが、老年期に統合失調症などの精神病性障害と診断された患者における脳内タウ蛋白集積や役割を検討した研究はこれまでない。脳内タウ蛋白集積は PET 検査とタウ蛋白集積評価用検査薬を用いる事で評価出来るようになっている。

このことから非認知症患者において精神病症状を引き起こすタウ蛋白の役割が明らかになれば、老年期に発症する幻覚・妄想に対する精神科診断に大きな影響を与え、精神病宇症状を呈する疾患の適切な診断や治療戦略、タウオパチーの進行や症状の評価における画像診断の意義に大きく貢献出来る可能性があると考えた。

２．研究の目的

タウ蛋白の脳内集積で特徴付けられるタウオパチーの幻覚妄想が出現することは多く、認知症関連疾患における精神病症状研究からタウ蛋白による神経障害が幻覚・妄想に関与している可能性が示されている。タウオパチーでは神経障害の部位や程度により症状が異なるため、老年期に神経症状、認知症状がなく、精神病症状で発症する患者にはタウ蛋白による神経障害が背景にある一群が存在している可能性がある。

本研究では、老年期に幻覚・妄想を呈した非認知症患者を対象に[11C]PBB3 を用いたタウ PET を実施することで、タウ蛋白の集積と精神病症状の関連並びに局所神経障害と精神病症状の関連を明らかにすることを目標とする。

３．研究の方法

老年期に発症した精神病症状を有する患者 15 名、健常対象者 15 名を目標とした。
被験者に対して神経学的所見から神経症状がないことを確認した上で、MMSE による認知機能評価、症状評価尺度による精神病症状の評価を行う。
頭部 MRI にて器質的要因の除外ならびに PET 画像解析に必要な脳形態画像を取得する。
[11C]PBB3 を用いた PET 検査を行うことで脳内タウ蛋白集積データを取得する。
画像解析ソフトを用いて MRI 画像と PET 画像を重ね合わせて解析することで、脳内タウ蛋白集積の分布、程度を評価する。

４．研究成果

老年期に発症した精神病症状を有する精神疾患患者 9 名、精神病症状を有する認知症患者 2 名、比較対象として健常者 6 名を解析対象とした。MMSE による認知機能検査、MRI データによる器質性変化の有無ならびに VSRAD を用いて解析し、z-score による萎縮の程度評価、各種精神症状の重症度評価、[^{11}C]PBB3 を用いた PET 検査によるタウ蛋白集積の評価を行った。

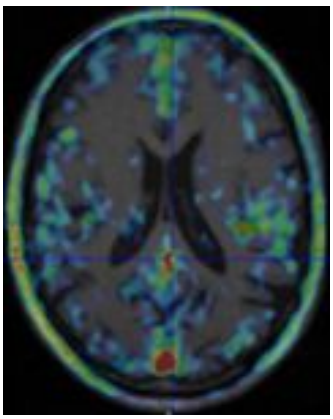
健常高齢者群は男性２名、女性４名、平均年齢 73.5 歳、MMSE29 点、VSRAD の z-score1.07 であり、神経症状を示すものはいなかった。精神疾患群は男性４名、女性５名、平均年齢 77.3 歳、MMSE27.3 点、VSRAD の z-score1.24、神経症状を示すものはいなかった。認知症群は男性１名、女性１名、平均年齢 75.5 歳、MMSE16.5 点、VSRAD の z-score1.58 点であった。１名が不随意運動を呈していた。[^{11}C]PBB3 を実施し、画像解析ソフト PMOD を使用することで脳内のタウ蛋白集積の程度を評価した。

診断名の内訳は精神疾患群では統合失調症 2 名、妄想性障害 2 名、器質性精神障害 3 名、うつ病 2 名であった。認知症群ではアルツハイマー型認知症１名、大脳皮質基底核変性症１名であった。
タウ蛋白の高集積を示す部位を示す症例はあったが、視察的評価で全ての老年期発症の精神病症状に共通した部位は認められなかった。少数例の検討のため、共通する部位は認めなかったものの、認知症状、神経症状を呈していない老年期発症の精神病症状を有する患者でタウ蛋白の有意な集積がある症例を認めたことは、老年期に神経症状、認知症状がなく、精神病症状で

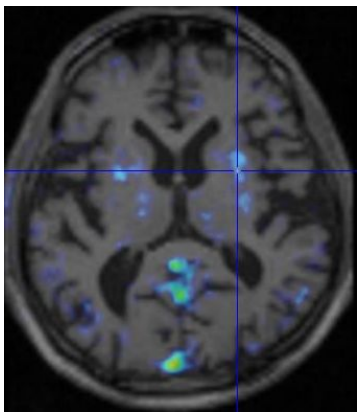
発症する患者にはタウ蛋白による神経障害が背景にある一群が存在している可能性を示せたと考える。

老年期発症の精神病症状の中にタウオパチーがその病態としてある一群が存在していることを示唆していると考える。タウ蛋白の集積と精神病症状の関連並びに局所神経障害と精神病症状の関連を明らかにするためには今後より多くの症例を対象として、精神病症状の種類毎に解析を行うことが必要と考える。

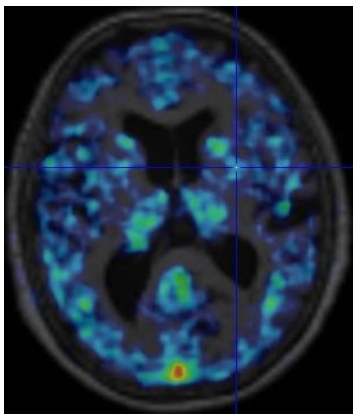
各群における[11C]PBB3 を用いた PET 画像



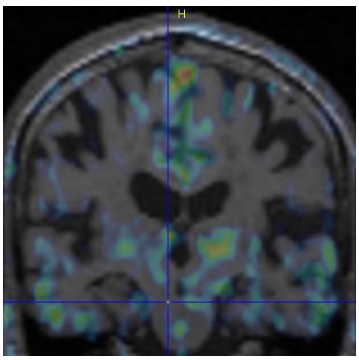
健常者



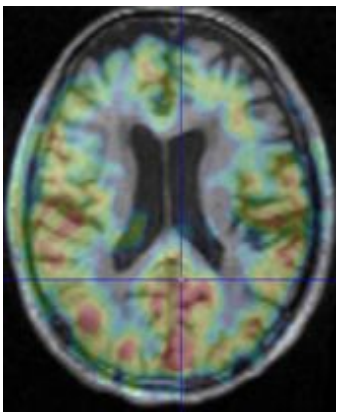
統合失調症



うつ病＋幻聴



うつ病＋妄想



大脳皮質基底核変性症

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　０件）

〔学会発表〕（計　６件）

1. 舘野　周　精神疾患領域における核医学検査の役割と可能性　第 24 回関東甲信越核医学画像処理研究会、2016　（招待講演）
2. 濱　智子、肥田　道彦、舘野　周、川良　徳広、大久保　善朗　アルツハイマー病と高齢者うつ病患者における seed-based 解析を用いた安静時脳内ネットワークの比較に関する予備的検討　第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会、2017
3. Hama T, Koeda M, Tateno A, Kawara T, Okubo Y. Resting state fMRI connectivity in Alzheimer's disease and depression: A preliminary study. Human Brain Mapping 2017, 2017 (国際学会)
4. Tataeno A, Okubo Y. Pathological basis and therapeutic strategy for neuropsychiatric symptoms. 59th annual meeting of the Japanese society of neurology, 2018 （招待講演）
5. 舘野　周、大久保　善朗　老年期うつ病におけるアミロイド PET の臨床的意義　第 38 回日本老年精神医学会, 2018
6. Asayama K, Tateno A, Nakashima S, Okubo Y. [18F]florbetapir PET detected amyloid beta deposition in a late onset temporal lobe epilepsy patient with a history of ECT for psychiatric onset (case report). 12th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. 2018

〔図書〕（計　０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計　０件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：大久保　善朗

ローマ字氏名：Okubo Yoshiro

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：大学院医学研究科

職名：大学院教授
研究者番号（8 桁）：20213663

(2)研究協力者
なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。