

タウ PET

——精神医学領域における有用性——

高畑 圭輔^{1,2)}, 黒瀬 心^{1,2)}, 森口 翔^{1,2)}, 久保田 学^{1,3)}, 互 健二¹⁾,
須原 哲也⁴⁾, 樋口 真人^{1,5)}

バイオマーカーは、病態に基づく診断、治療反応予測、予後予測などに活用される生物学的指標であり、病態特異的な治療法の開発に不可欠である。認知症領域においては PET などの画像バイオマーカーや、体液バイオマーカーが診断から治療法選択にまで活用される時代が到来したが、精神疾患においては臨床的意思決定に寄与するバイオマーカーはいまだほとんど存在しない。その理由として、精神疾患の病態が多彩であること、死後脳などによる妥当性検証が困難であること、症候-病態間の関連性が複雑であること、精神症状に個体間・個体内の変動が大きいことなどが挙げられる。近年、脳核医学領域ではタウ PET や α シヌクレイン PET など新たなモダリティの病態可視化技術が次々と開発されている。精神医学領域において、これらの異常蛋白質を検出する PET 技術は老年期精神障害、外傷性精神障害などで脳内病態を生存中に検出できる可能性が示唆されている。脳内病態の検出は、病態に基づく治療的介入を行ううえでも不可欠であるが、精神医学領域におけるタウ PET の有用性はこれまで十分に議論されていない。本稿では、精神医学臨床で遭遇する可能性のある疾患におけるタウ PET の有用性について論じる。特に、PET を用いた病態可視化技術として、認知症（アルツハイマー病、非アルツハイマー型タウオパチー）、外傷性精神障害（慢性外傷性脳症）、老年期精神障害における有用性について紹介する。

索引用語

タウ PET, タウオパチー, アルツハイマー病, 慢性外傷性脳症, 老年期精神障害

はじめに

陽電子放射断層撮像法 (positron emission tomography: PET) は、特定の生体内標的分子に親和性をもつ化

合物である PET プローブを、陽電子を放出するアイソトープで標識後に生体内に投与して、ポジトロンを消滅放射線の経時的変化を PET カメラによって撮影する画像診断法である。PET によって、受容体やトランスポーターの脳内分布評価、薬剤の占有率や取り込みなど体内動態の評価、

著者所属：1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究センター 2) 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 3) 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 (精神医学) 4) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 5) 大阪公立大学大学院医学研究科病因診断科学

編 注：本特集は第 120 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに曾根大地 (東京慈恵会医科大学精神医学講座) を代表として企画された。

✉ E mail: takahata.keisuke@qst.go.jp

受付日: 2025 年 2 月 18 日

受理日: 2025 年 8 月 4 日

doi: 10.57369/pnj.26-044

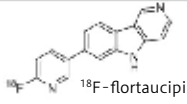
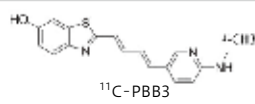
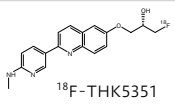
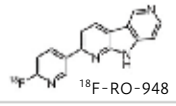
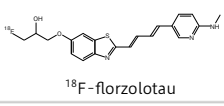
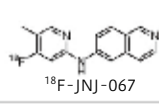
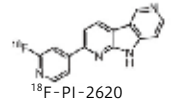
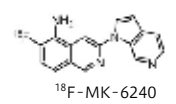
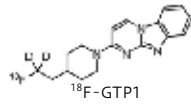
a. 第一世代タウPET薬			
	 ¹⁸ F-flortaucipir	 ¹¹ C-PBB3	 ¹⁸ F-THK5351
ADタウ病変の検出能	1.3-1.6	1.2-1.4	1.4-1.8
非ADタウ病変の検出能	4R tau (weak binding)	3R tau 4R tau	4R tau
Off-target結合	Melanocyte, MAO-A, choroid plexus	Choroid plexus, venous sinus	MAO-B
b. 第二世代タウPET薬			
	 ¹⁸ F-RO-948	 ¹⁸ F-florzolotau	 ¹⁸ F-JNJ-067
ADタウ病変の検出能	2.0-2.5	2.0-2.5	1.5-1.7
非ADタウ病変の検出能	N/A	3R tau 4R tau	N/A
Off-target結合	Melanocyte	Choroid plexus	MAO-B
	 ¹⁸ F-PI-2620	 ¹⁸ F-MK-6240	 ¹⁸ F-GTP1
ADタウ病変の検出能	2.0-2.5	2.0-3.0	2.0-3.0
非ADタウ病変の検出能	4R tau	N/A	N/A
Off-target結合	Meninges, scalp, venous sinuses, etc.	Meninges, skull	Choroid plexus, basal ganglia

図1 各種タウPET薬の特性

第一世代タウPET薬(a)は、画像コントラストの低さ、代謝的不安定性、off-target結合などの特性を有し、臨床応用には問題を残していた。これらの問題を解決するために第二世代タウPET薬(b)が開発されたが、off-target結合などの問題はいまだ解決されていない。

タウやアミロイドβ(Aβ)といった異常蛋白質の蓄積を検出することが可能となる。PETの利点は、多彩な病態や薬剤の動態を可視化できること、診断法、創薬への応用が可能であることであり、欠点は放射線被曝、高額なPET装置、PET薬剤を都度合成する必要がある点などである。

I. タウPET

タウPETは、タウ蛋白質の異常蓄積を可視化する核医学的イメージング技術であり、近年、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)やその他のタウオパチーにおける診断と病態評価において有力なツールとして注目されている。2023年にはADに対する初の疾患修飾薬が承認され、2024年には米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会のワークグループによりアルツハイマー病の新診断基準が提唱された。これにより、臨床症状に基づく診断からバイオマーカー診断への移行が進んでいる。

認知症診療では、PETを用いた画像バイオマーカーや体

液バイオマーカーが診断や治療法選択に活用される時代となったが、精神医学領域では、実臨床におけるバイオマーカーの利用は依然として限定的である。その主な要因として、精神疾患の病態が多様であること、死後脳研究による妥当性検証の難しさ、症候と病態の関連性の複雑さ、個体差が大きいことなどが挙げられる。しかし近年、新規の病態可視化技術の進展により、精神医学領域における老年期精神障害や外傷性精神障害の評価に活用できる可能性が示唆されている。

II. タウPETプローブの開発

タウオパチーは、微小管結合蛋白質であるタウが過剰にリン酸化され、不溶性の凝集体として神経細胞やグリア細胞に蓄積する神経変性疾患の総称である。タウオパチーの確定診断は剖検により死後脳の神経病理学的評価によってなされてきたが、脳内のタウ凝集体をPETによって可視化することが可能なタウPETプローブの開発により生存中

の病態診断が可能となった (図 1)。

タウ PET プローブの開発は、1990 年代より複数の研究グループによって進められた。最初のタウ PET といえる臨床データが報告されたのは、2010 年代前半である。放射線医学総合研究所 (現・量子科学技術研究開発機構) は、PBB という化学物質の一群を多様なタウ封入体に対するリガンドとして同定した²⁹⁾。2010 年代初頭に実施された臨床 PET 評価では、¹¹C-PBB3 が AD および前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) 患者における脳内タウ病変を画像化しうることが示された²⁹⁾。同様に、東北大学のグループにより¹⁸F-THK5351 をはじめとするキノリン誘導体が¹⁴⁾、米国では、Kolb, H. C. らによって T-807 と称する新規プローブが同定された^{6,7)}。これらの 3 つの系統のタウ PET プローブは第一世代タウ PET 薬と総称されているが、タウへの選択性や代謝特性に潜在的な問題が存在する。特に、モノアミノキシダーゼ-B (MAO-B) や³⁵⁾、モノアミノキシダーゼ-A (MAO-A) に対する off-target (標的外) 結合は、それぞれ¹⁸F-THK5351 や¹⁸F-flortaucipir において問題となった²⁷⁾。¹¹C-PBB3 は MAO-A にも MAO-B にも結合しないが¹⁰⁾、静脈洞における非特異的集積や脈絡叢における off-target 結合が確認された^{17,29)}。これらのタウ沈着を反映しない放射性シグナルは、PET により病変を描出する際の画像コントラストを低下させる要因となる。

近年、広く使用されている第二世代タウ PET 薬は、off-target 結合や非特異的集積を減らし、画像コントラストを大幅に高めることを目的として開発が進められた。現在、臨床的に利用可能な第二世代化合物の大部分は、¹⁸F-MK-6240¹⁾、¹⁸F-RO-948¹⁶⁾、¹⁸F-PI-2620²⁰⁾、¹⁸F-GTP1⁴²⁾ など、¹⁸F-flortaucipir の誘導体である。一方、PBB3 の誘導体である¹⁸F-PM-PBB3 (別名¹⁸F-APN1607/¹⁸F-florzolotau) は、量子科学技術研究開発機構において多彩な疾患のタウ沈着を検出可能な PET トレーサーとして開発された。¹⁸F-florzolotau は、体内で代謝を受けにくく、脳移行性が高く、静脈洞に顕著な放射性シグナル蓄積を生じることなく、AD と非 AD のタウ凝集体の検出コントラストは¹¹C-PBB3 を大きく上回ることが示されている⁵⁰⁾。

III. タウ PET 薬のタウ病変に対する結合選択性

AD におけるタウ病変と、非 AD 型の原発性タウオパチーにおけるタウ沈着の可視化は、認知症の早期診断や鑑

別においてきわめて重要なステップとなりうる。しかし、タウ PET 薬によって可視化可能な疾患範囲が異なることに注意が必要である。脳内のタウ蛋白質は、微小管結合反復ドメインの数によって 3 リピートタウ (3RT) と 4 リピートタウ (4RT) に分類される⁵⁷⁾。AD や慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy : CTE) では 3RT と 4RT の双方から構成されている。一方、原発性タウ疾患型の前頭側頭葉変性症 (FTLD-tau) においては、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) や皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) の中核病変は 4RT から構成され、ピック病 (Pick's disease : PiD) のタウ封入体 (ピック小体) は 3RT のみを含んでいる⁵⁷⁾。AD におけるタウ凝集体に関しては現状はほぼすべてのタウ PET 薬で結合が確認されており、特に第二世代タウ PET 薬では検出能が大幅に改善されている。しかし、非 AD 型のタウ病変に関しては、第二世代タウ PET 薬の大半を占める¹⁸F-flortaucipir の類似化合物は高い反応性を示さないことが示唆されている^{23,26,28,36)}。AD, CTE, PSP などの死後脳を用いて¹⁸F-flortaucipir、¹⁸F-MK-6240、¹⁸F-PI-2620 をオートラジオグラフィーで比較した研究では、これらのトレーサーが AD 型タウ病変には結合するが、非 AD 型タウ病変に結合しなかったことが報告されている¹⁾。ただし、¹⁸F-PI-2620 に関しては、PSP 患者脳の皮質下領域の一部に集積しうることが報告されている^{5,20,26)}。¹¹C-PBB3 はすべてのアイソフォームのタウ凝集体に結合するように設計されたが²⁷⁾、脳への取り込みが低い¹⁾ため、PSP や CBD では高い画像コントラストは得られなかった^{10,34)}。これに対して、¹⁸F-florzolotau は、PET 検査を受けた被験者の脳組織の剖検または生検によって証明されたように、PSP および CBD では 4RT 病変を、PiD では 3RT 病変を、それぞれ高感度で検出しうることが明らかになった⁵⁰⁾ (図 2)。そのため、¹⁸F-florzolotau は多彩なタウ凝集体を検出することが可能な唯一の PET トレーサーである。

IV. AD におけるタウ PET の有用性

アミロイド PET の脳内集積が軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) 期で天井に達するのとは異なり、PET で検出可能なタウ蓄積は、AD スペクトラムの全過程を通じて変化するため、病初期から後期まで疾患の進行度を客観的に評価するのに有用である。AD においては、正常加齢から認知症に至るまでのタウ病理進展形式を記述

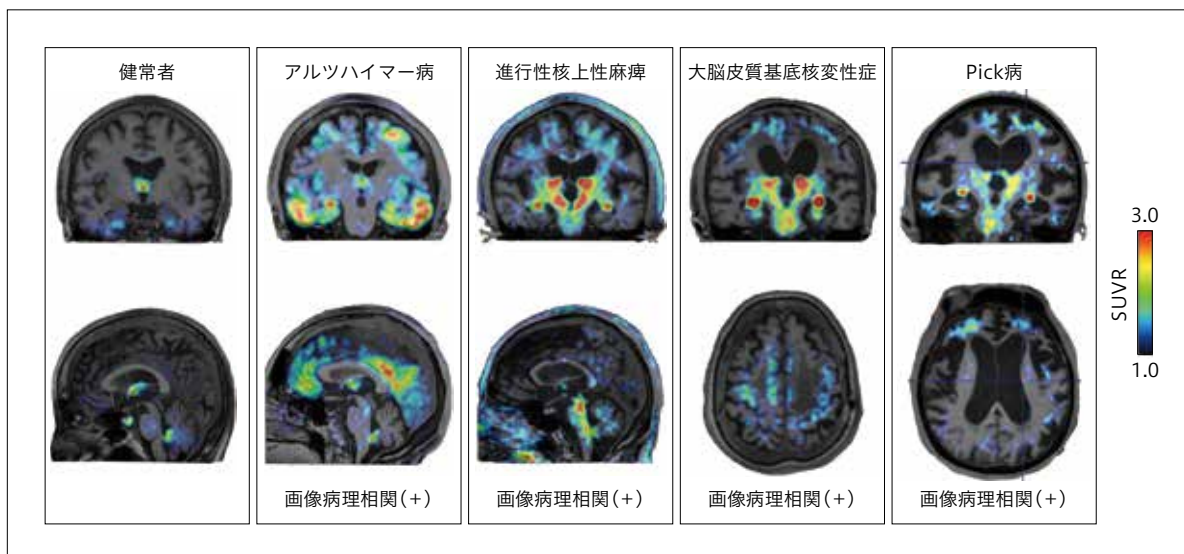


図2 第二世代タウ PET 薬 (^{18}F -florzolotau) による各種神経変性疾患の画像所見

^{18}F -florzolotau は、AD および FTLD 疾患スペクトラム (PSP, CBD, PiD) などの幅広い疾患のタウ沈着を可視化できることが特徴である。実際に ^{18}F -florzolotau を用いた PET で可視化された脳内タウ沈着は各疾患に特徴的な分布様式を示している⁵⁰⁾。(文献 50 より)

した Braak のステージ分類に従い^{3,4)}、内側側頭葉から大脳辺縁系、それに続いて大脳新皮質へと拡大するタウ沈着を PET で追跡することができる^{41,43,50)}。臨床的な AD 発症後のタウ PET 所見は、AD 診断の特異性において、MRI などの他のモダリティをはるかに上回る^{24,37)}。臨床試験で実証された有用性に基づき、AD 診断薬として ^{18}F -flortaucipir は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) から承認され、AD および MCI を対象とした ^{18}F -florzolotau および ^{18}F -MK-6240 の臨床試験も進行中である。2024 年に公開された米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会による AD 新診断基準では、コアバイオマーカーとして $\text{A}\beta$ PET (core 1)、タウ PET (core 2) が明記されている^{19,46)}。近年では、縦断的 PET スキャンによって、死後脳では明らかにし得なかった同一個体におけるタウ病態の進展過程が明らかにされているが、これは AD 治療薬の病態修飾効果を評価するにあたって参照データとして役立つ²⁵⁾。近年は、AD 脳におけるタウの分布様式に側頭葉内側部の病変や、側頭葉後部または側頭葉外側の病変の優位性に基づき複数のサブタイプが存在することが、Subtype and Stage Inference (SuStaIn) 解析などのデータ駆動型のアプローチによって示され、これらがそれぞれ異なる臨床的特徴と関連していることが明らかにされた⁵⁶⁾。このようなデータ駆動型バイオタイピングを活用することにより、PET に基づく AD 患者の層別化が実現し、予後や治療薬の効果をより正確に予測できると見込まれる。

タウ PET の有用性が AD の病相初期における診断および進行予測において示されている一方で、MCI および認知機能が低下していないプレクリニカル AD に対するタウ PET の意義は、さらなる検証を続ける必要がある。画像-病理相関解析 (image-pathological correlation analysis) により、AD 認知症患者の画像の視覚的読影における ^{18}F -flortaucipir-PET 陽性所見は、新皮質領域を含む Braak ステージ V/VI のタウ病態と密接に関連していることが示され、このプローブによる PET スキャンを認知症患者生体脳の神経病理学的評価に使用することが正当化された¹³⁾。一方で、認知機能に障害のない人や MCI 症例では、 ^{18}F -flortaucipir による Braak ステージ IV またはそれ以前のタウ病変の検出精度は不十分であった。この問題は、これらのステージではタウ線維の成熟度や密度にばらつきがあることや、脈絡叢から海馬への放射能の溢出 (spill-over) のため、海馬などの領域におけるタウ沈着へのプローブの特異的結合を正確に評価することが困難であることに起因すると考えられる。同様に、関心領域に基づく半定量的評価では、MCI due to AD の診断能は AD 認知症と比較して低かった。また、Braak ステージ V 未満のタウ病態は、顕著な $\text{A}\beta$ 蓄積を伴わずに出現することがあり、primary aging-related tauopathy (PART) と呼ばれ⁸⁾、タウ PET によって画像化する⁵⁸⁾。プレクリニカル AD や、MCI due to AD における診断有用性に関する技術的な問題は残っているものの、タウ PET はアミロイド PET と比較して、こ

これらの患者における認知障害の進行を予測するうえで有用性が高いことが証明されている³⁸⁾。実際に、認知障害がない高齢者のなかで、アミロイド PET とタウ PET の両方が陽性の被験者は、アミロイド PET 陽性でタウ PET 陰性の被験者よりも、MCI への進行リスクが 6~8 倍高かった。

V. FTLD-tau におけるタウ PET の有用性

FTLD-tau は、CBD、PSP、孤発性の PiD などが含まれる原発性タウオパチーである。タウ PET 薬のうち、4RT が蓄積する PSP に関して有用性が示されているのは、¹⁸F-PI-2620 と ¹⁸F-florzolotau のみである。2020 年に報告された ¹⁸F-PI-2620 PET を用いた多施設共同研究では、PSP 患者の淡蒼球や黒質においてタウ蓄積量を反映する定量指標である standardized uptake value ratio (SUVR) の上昇が認められ、また、死後脳およびオートラジオグラフィーでも *in vivo* の結果を支持するデータが得られている⁵⁾。しかしながら、中脳被蓋部においては ¹⁸F-PI-2620 集積に有意な差が認められない点、重症度との相関が認められない点など病態評価マーカーとして課題を残している。¹⁸F-florzolotau に関しては、死後脳によって PSP 患者脳内のタウ病変への結合性が複数の研究で実証されている^{11,50)}。臨床データを用いた PSP 患者や AD 患者と健常対照の鑑別の感度と特異度は、各脳領域の SUVR 値に基づく機械学習アルゴリズムを用いた自動解析によって算出された PSP-tau スコアを用いた場合、90%を超えていた¹¹⁾。さらに、PSP-tau スコアは PSP の重症度とも相関していた。これらの成果を受けて、¹⁸F-florzolotau は PSP の診断薬として米国 FDA より研究継続可能 (Study May Proceed) の決定を受け、PSP 早期診断のためのバイオマーカーとしての国際共同第 3 相試験を実施する予定となっている。¹⁸F-florzolotau は ¹⁸F-PI-2620 よりも病変検出力と診断精度の点で優れている可能性があるが、この 2 つのプローブを同一被験者で比較した臨床 PET データは、FTLD-tau の 1 症例についてしか得られていない⁵⁴⁾。

4RT が蓄積する CBD に対してタウ PET を用いた報告は非常に少ない。臨床データでは、¹⁸F-PI-2620^{39,40)} および ¹¹C-PBB3 を用いた PET 研究³⁴⁾ において A β 陽性例あるいは A β 陰性の 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome : CBS ; 病理診断名である CBD と区別した臨床診断名) において健常対照群に比較して SUVR 値の上昇が報告されている。CBS には AD 病理を有する症例が少な

く存在するが、両 PET 薬において A β 陰性 CBS 群に限定しても前頭葉領域の SUVR 値上昇を認めていることは注目に値する^{34,39)}。CBD の死後脳を用いたオートラジオグラフィーでは、PI-2620 が結合を示したのに対して、MK-6240 および RO-948 では結合が認められなかったことが報告されている²⁶⁾。しかしながら、¹⁸F-PI-2620 PET と神経病理学的所見との関連を検討した画像病理相関解析では、PET で定量したタウ蓄積量と免疫染色によって得られた指標との間に有意な相関が認められず、CBD における ¹⁸F-PI-2620 の有効性は立証されていない⁵⁴⁾。¹⁸F-florzolotau に関しては、CBD の脳生検サンプルを用いた検討で、CBD タウ病変への結合が確認されており⁵⁰⁾、CBS 症例に対する臨床 PET 研究は現在進められているところである。

その他の 4 リピートタウオパチーである嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia : AGD) に関しては、タウ PET を用いた報告はまだない。

FTLD-tau のうち、3RT に該当するのは PiD である。PiD は 1892 年に Pick, A. により前頭側頭葉に限局性の高度の萎縮を呈する疾患として報告され、神経細胞内に嗜銀性の封入体 (ピック球あるいはピック小体) がみられ、封入体には 3RT が凝集している。ピック病を含む死後脳に対してオートラジオグラフィーを実施した研究では、¹⁸F-flortaucipir、¹⁸F-MK-6240、¹⁸F-PI-2620 の 3RT の結合は認められなかった²⁾。現時点で死後脳においてピック小体への結合が示唆されているのは ¹⁸F-florzolotau のみである⁵⁰⁾。われわれは PiD 死後脳検体を用いた画像病理相関を実施しており、大脳皮質において ¹⁸F-florzolotau のシグナルがタウ蓄積量を反映することを確認している⁴⁹⁾。臨床 PET 研究でも FTLD における ¹⁸F-florzolotau の有効性が示されている。Kubota, M. らは、26 名の前頭側頭型認知症 (行動障害型、意味性認知症、進行性非流暢性失語) の ¹⁸F-florzolotau PET データから、タウ分布様式を可視化し、FTLD 症例の背景にあるタウオパチーを推定した²¹⁾。その結果、15 名の行動障害型前頭側頭型認知症患者のうち、3 名が 3 リピートタウオパチー、4 名が 4 リピートタウオパチー、4 名が AD、残りの 4 名がいずれにも該当しないという結果であり (図 3)、死後脳研究と同様に、FTLD の背景病態の多様性が示唆された。本研究は、FTLD と関連する多彩なタウオパチー病態が ¹⁸F-florzolotau PET によって捉えられることを示唆している。

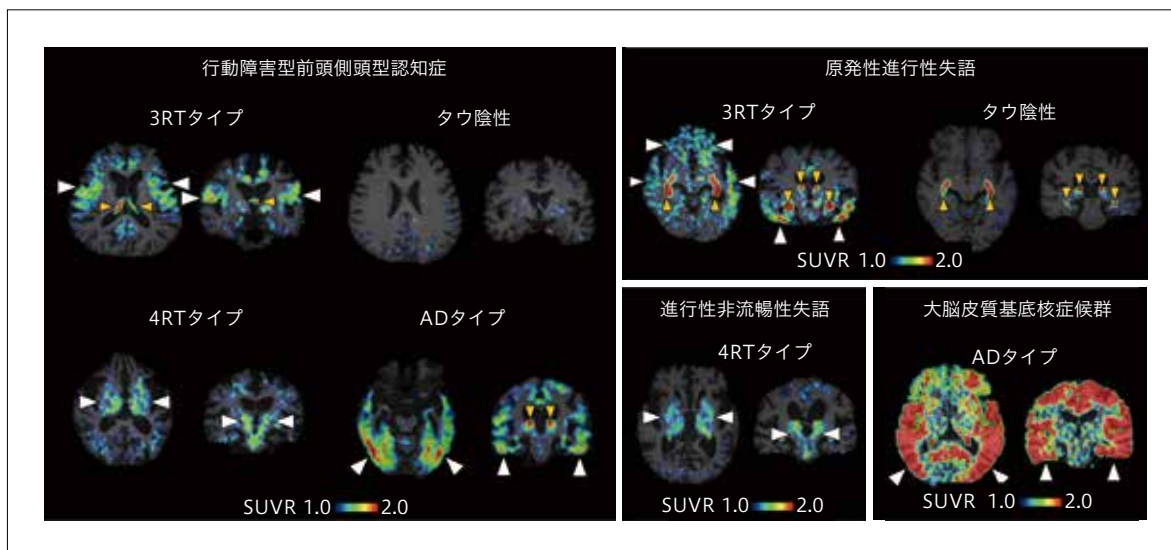


図3 FTLDのタウPET画像

^{18}F -florzolotauを用いたPETにより、前頭側頭葉に集積が限局する3RTタイプ、脳幹から視床下核にかけて集積増加を認める4RTタイプ、 $\text{A}\beta$ PET陽性でありびまん性に広範囲の集積増加を認めるADタイプなど、FTLDの背景に多彩な病態が存在することがPETで可視化された²¹⁾。
(文献21より)

VI. CTEにおけるタウPETの有用性

CTEは、かつてはボクサー脳症 (boxer's encephalopathy) と呼ばれた病態で、脳震盪への反復性曝露に関連するタウオパチーであり、近年米国などで社会問題化している。緩徐進行性の認知機能障害や精神行動障害を呈し、最終的に認知症に至りうる。近年、CTEと抑うつや自殺企図などの精神行動障害との関連が強く示唆されている¹⁸⁾。米国で実施された元アメリカンフットボール選手を対象とする ^{18}F -flortaucipir PETを用いた研究では、前頭葉および側頭葉におけるタウ蓄積量の上昇を認めることが報告されたが、効果量は小さく、単一症例レベルでの診断は困難であった⁴⁸⁾。われわれは、各種コンタクトスポーツ選手を含む頭部外傷の外傷性脳症候群 (traumatic encephalopathy syndrome: TES) に ^{11}C -PBB3を用いたPETを実施した⁵¹⁾。この研究では、遅発性後遺症であるTESのない者では ^{11}C -PBB3の結合能に健常者とほとんど差が認められないが、TESのある群では、前頭葉、側頭葉を中心とした広い範囲で ^{11}C -PBB3結合能の増加が視認された (図4a)。また、 ^{11}C -PBB3のCTE型タウ凝集体に対する結合は、CTE確定診断例の死後脳を用いて実証した。さらに、外傷性脳損傷 (traumatic brain injury: TBI) による遅発性症候の重症度と ^{11}C -PBB3によるタウ病変の総量との間に関

係性が認められ、TBIの晩期障害における ^{11}C -PBB3によるタウPETの有用性が示された。さらに現在、われわれは ^{18}F -florzolotauを用いたより大規模な縦断的研究を行っている。図4bに元コンタクトスポーツ選手の ^{18}F -florzolotauの画像を示す。いずれも、長期間脳震盪に曝露した症例であるが、側頭葉や後頭-頭頂葉における脳溝深部の皮質-白質境界部に限局的なトレーサー集積を認めており、症例ごとに異なる分布が可視化された。複数の症例では、CTEの死後脳所見と同様に脳溝深部に多発散在性のトレーサー集積所見が認められた。また、頭皮や静脈洞などへの非特異的集積が少ないため、病変部と非病変部が明瞭なコントラストを呈していた。PETプローブの結合能を予測するドッキングシミュレーションの結果や、CTEの死後脳を用いたタウPETの結合を検証した試験も報告されており⁵⁵⁾、 ^{18}F -florzolotauではCTEによるタウ凝集体への良好な結合性が示唆されている¹⁵⁾。今後、より大規模な症例データおよび画像病理相関で検証する必要がある。

VII. 老年期精神障害におけるタウPETの有用性

初老期以降に気分障害や精神病が初発する老年期精神障害は、死後脳研究により多彩な神経変性疾患と関連すること、認知症の前駆状態として顕在化しうることを示唆されている^{33,44,59)}。近年、認知症に対する疾患修飾薬が承認さ

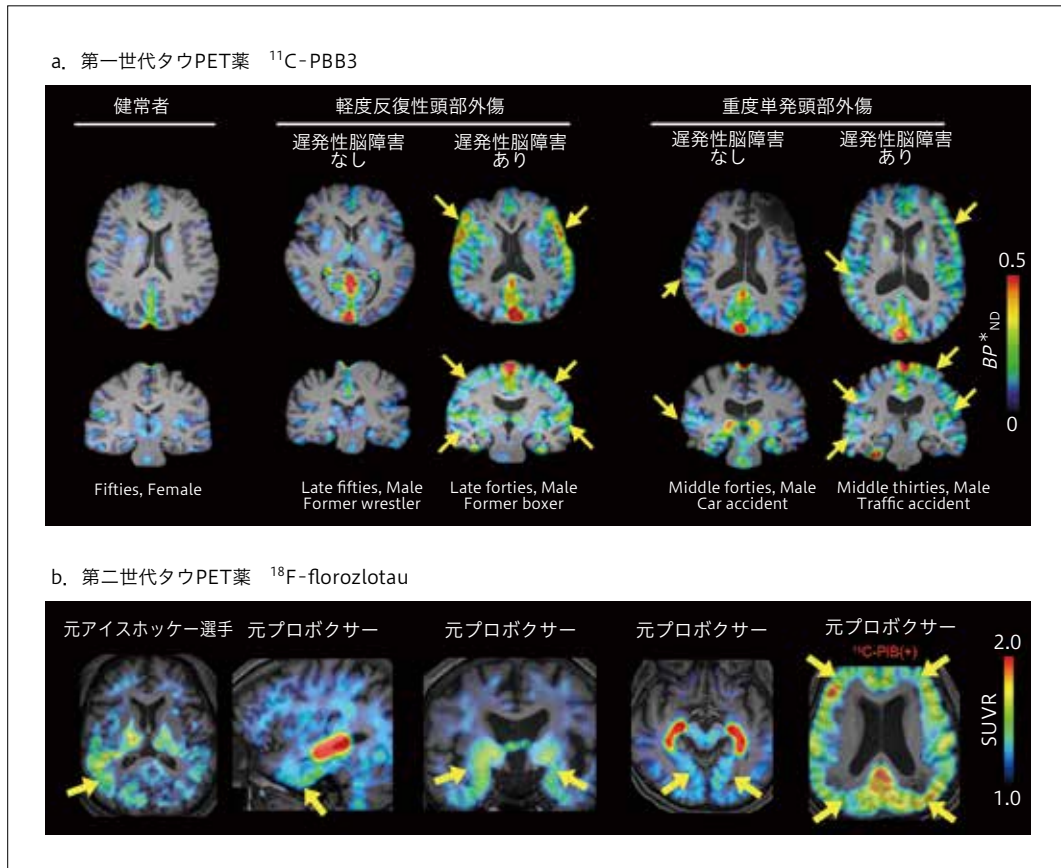


図4 慢性外傷性脳症 (CTE) のタウPET画像

a. ^{11}C -PBB3による頭部外傷長期経過例の画像を示す。タウ蓄積が疑われる部位を矢印(黄色)で示した。外傷性脳症症候群(TES)の症候を呈する症例でタウPET集積の増加が認められたが、タウ蓄積分布の詳細な評価は困難であり課題を残した⁵¹⁾。b. 長期間の脳震盪に曝露したコンタクトスポーツ選手の ^{18}F -florozlotauの代表的な画像を示す。症例によって異なる脳部位にタウPET薬の限局的集積が認められ、 ^{18}F -florozlotauは ^{11}C -PBB3よりも脳局所の集積を高いコントラストで描出することが確認された⁵²⁾。(文献51, 52より)

れたことから、神経変性疾患の早期診断が重要となっており、老年期精神障害と神経変性疾患との関連を明らかにすることが求められている。

病態論的な観点から、老年期に初発する精神障害が認知症の危険因子であるのか、前駆状態であるのかについてさまざまな議論が交わされてきたが、近年の大規模なコホート研究により、老年期精神障害と神経変性疾患との密接な関係が明らかとなりつつある。1985~2015年まで35~55歳の被験者10,308名を追跡調査した研究では、コホートの終盤に抑うつ症状を呈した群で認知症発症率が有意に上昇することが示されており、老年期うつ病が認知症と共通の病態を有していることが示唆された⁴⁵⁾。また、老年期精神障害についても、スウェーデンの人口データを用いた検討により、老年期精神病患者の認知症発症率は、対照群と比較して4.22倍高く、認知症診断までの期間も75%短縮さ

れること、認知症のリスクは、特に診断後1年間で顕著であったことが示されており⁴⁷⁾、老年期精神障害が認知症の前駆状態であることが示唆されている。このように、老年期精神障害は、認知症の危険因子(将来の認知症発症を加速させる因子)であるというよりも、前駆状態(すでに神経変性病態が脳内に存在する状態)であることが強く示唆されている。こうした知見は、タウPETが老年期精神障害の病態に基づく診断に寄与する根拠となりうる。

2020年にわれわれは ^{11}C -PBB3 PETを用いて行った検討により、老年期気分障害と診断された症例にはA β 陽性タウPET陽性例(AD)と、A β 陰性タウPET陽性例(非AD型タウオパチー)の一群が含まれること、精神病症状(幻覚、妄想)を呈する老年期気分障害症例で前頭葉のタウ蓄積量が高いことを示した³¹⁾。本研究は老年期精神障害に関する最初のタウPET研究である。さらに、われわれは

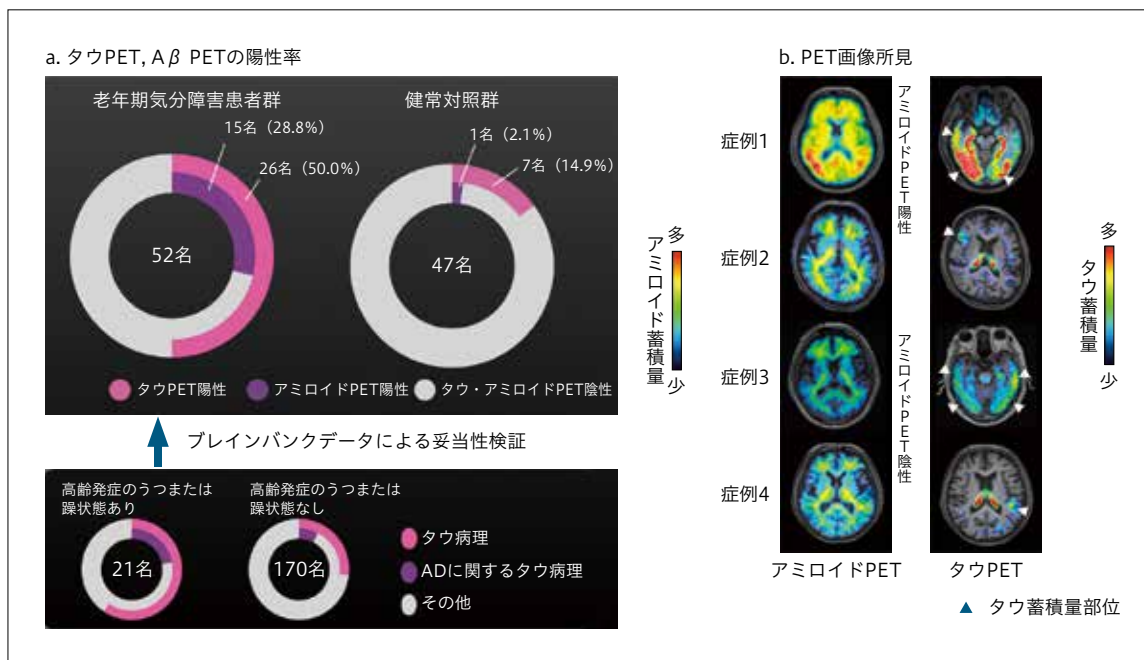


図5 AβおよびタウPETによる老年期気分障害の背景病態の検討

老年期気分障害の背景病態をAβPETおよびタウPETで検討した結果、老年期気分障害患者群では約半数でタウPETが陽性となり、この結果はブレインバンクデータでも確認された。老年期気分障害の背景にADだけでなく、多彩な非AD型タウオパチーが存在することを示唆する²²⁾。(文献22より)

認知機能障害を伴わない老年期気分障害(うつ病、双極性障害)に関してタウPET、AβPETによる検討と、ブレインバンクで収集した死後脳データによる、より大規模な検討を実施し、老年期気分障害の背景にAD、CTE、4RT、3RTなどの多彩なタウオパチー病態が含まれていることを確認した(図5)²²⁾。今後、縦断的な臨床・画像・病理関連研究を通じて、老年期精神障害から認知症への移行過程を病態と症候の観点からさらに詳細に解明することが期待される。

老年期精神障害には、タウオパチーだけでなく、αシヌクレインの沈着を主体とするレビー小体型認知症やパーキンソン病の関与も示唆されている。量子科学技術研究開発機構は、脳内のαシヌクレイン沈着を検出することが可能な世界初のPET薬を開発中で^{12,30)}、将来的にαシヌクレインオパチーの病態に基づく生前診断も可能になると期待される。

おわりに

近年、タウ病変を標的とするAD疾患修飾薬の臨床試験において、タウPETが作用機序証明とアウトカム指標をもたらしている^{9,53)}。このような治療薬開発におけるタウPETの有用性は、早期AD患者においてタウ遺伝子発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド(antisense oligo-

nucleotides: ASO)であるBIIB080の第1b相臨床試験で実証されている⁹⁾。注目すべきは、これらの症例の側頭葉とその近傍領域におけるタウPETプローブの集積は、1年間のBIIB080治療によって低下した。これは、生体脳においてタウ分子単量体とPETで検出可能な高重合度タウ線維は凝集-脱凝集変化が双方向に生じており、タウ凝集体は恒常性維持機構によって分解・除去されることを示唆している。

一方、治療によって誘発されるタウPETシグナルの減少が、臨床症状の改善と関連するかどうかは、まだ明らかにされていない。今後PSPに代表される原発性タウ疾患に対しても、ASOや他の抗タウ治療薬の臨床試験が進展すると見込まれるが³²⁾、適切な症例の選択と薬効検証のために、¹⁸F-florzolotauのようなPETプローブによって、4RTまたは3RTの沈着を評価することが病態修飾効果の評価において重要になると予想される。老年期精神障害においても、半数程度でタウPETが陽性となることから、老年期精神障害が疾患修飾療法を開始する症候学的な根拠となる可能性がある。疾患修飾療法によりタウ病変の減少が画像で確認され、それに伴い臨床的な進行も抑制されれば、タウ病態と症状の因果関係も実証されることになる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

- 1) Agüero, C., Dhaynaut, M., Normandin, M. D., et al. : Autoradiography validation of novel tau PET tracer [F-18]-MK-6240 on human postmortem brain tissue. *Acta Neuropathol Commun*, 7 (1) ; 37, 2019
- 2) Agüero, C., Dhaynaut, M., Amaral, A. C., et al. : Head-to-head comparison of [18F]-Flortaucipir, [18F]-MK-6240 and [18F]-PI-2620 postmortem binding across the spectrum of neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*, 147 (1) ; 25, 2024
- 3) Braak, H., Braak, E. : Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*, 16 (3) ; 271-278, 1995
- 4) Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., et al. : Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, 112 (4) ; 389-404, 2006
- 5) Brendel, M., Barthel, H., van Eimeren, T., et al. : Assessment of 18F-PI-2620 as a biomarker in progressive supranuclear palsy. *JAMA Neurol*, 77 ; 1408-1419, 2020
- 6) Chien, D. T., Bahri, S., Szardenings, A. K., et al. : Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis*, 34 (2) ; 457-468, 2013
- 7) Chien, D. T., Szardenings, K., Bahri, S., et al. : Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis*, 38 (1) ; 171-184, 2014
- 8) Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., et al. : Primary age-related tauopathy (PART) : a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*, 128 (6) ; 755-766, 2014
- 9) Edwards, A. L., Collins, J. A., Junge, C., et al. : Exploratory tau biomarker results from a multiple ascending-dose study of BIIB080 in Alzheimer disease : a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 80 (12) ; 1344-1352, 2023
- 10) Endo, H., Shimada, H., Sahara, N., et al. : In vivo binding of a tau imaging probe, [11C] PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 34 (5) ; 744-754, 2019
- 11) Endo, H., Tagai, K., Ono, M., et al. : A machine learning-based approach to discrimination of tauopathies using [18F] PM-PBB3 PET images. *Mov Disord*, 37 (11) ; 2236-2246, 2022
- 12) Endo, H., Ono, M., Takado, Y., et al. : Imaging α -synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases. *Neuron*, 112 (15) ; 2540-2557. e8, 2024
- 13) Fleisher, A. S., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D. Sr., et al. : Positron emission tomography imaging with [18F] flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol*, 77 (7) ; 829-839, 2020
- 14) Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., et al. : 18F-THK5351 : a novel PET radiotracer for imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 57 (2) ; 208-214, 2016
- 15) Higuchi, M., Tagai, K., Takahata, K., et al. : Advances in PET imaging of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 21 (9) ; 506-522, 2025
- 16) Honer, M., Gobbi, L., Knust, H., et al. : Preclinical evaluation of 18F-RO6958948, 11C-RO6931643, and 11C-RO6924963 as novel PET radiotracers for imaging tau aggregates in Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 59 (4) ; 675-681, 2018
- 17) Ikonovic, M. D., Abrahamson, E. E., Price, J. C., et al. : [F-18] AV-1451 positron emission tomography retention in choroid plexus : more than "off-target" binding. *Ann Neurol*, 80 (2) ; 307-308, 2016
- 18) Iverson, G. L. : Suicide and chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28 (1) ; 9-16, 2016
- 19) Jack, C. L. Jr., Andrews, J. S., Beach, T. G., et al. : Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease : Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*, 20 (18) ; 5143-5169, 2024
- 20) Kroth, H., Oden, F., Molette, J., et al. : Discovery and preclinical characterization of [18F] PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46 (10) ; 2178-2189, 2019
- 21) Kubota, M., Endo, H., Takahata, K., et al. : In vivo PET classification of tau pathologies in patients with frontotemporal dementia. *Brain Commun*, 6 (2) ; fcae075, 2024
- 22) Kurose, S., Moriguchi, S., Kubota, M., et al. : Diverse tau pathologies in late-life mood disorders revealed by PET and autopsy assays. *Alzheimers Dement*, 21 (6) ; e70195, 2025
- 23) Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., et al. : Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry*, 24 (8) ; 1112-1134, 2019
- 24) Leuzy, A., Smith, R., Ossenkoppele, R., et al. : Diagnostic performance of RO948 F 18 tau positron emission tomography in the differentiation of Alzheimer disease from other neurodegenerative disorders. *JAMA Neurol*, 77 (8) ; 955-965, 2020
- 25) Leuzy, A., Binette, A. P., Vogel, J. W., et al. : Comparison of group-level and individualized brain regions for measuring change in longitudinal tau positron emission tomography in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 80 (6) ; 614-623, 2023
- 26) Malarte, M. L., Gillberg, P. G., Kumar, A., et al. : Discriminative binding of tau PET tracers PI2620, MK6240 and RO948 in Alzheimer's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy brains. *Mol Psychiatry*, 28 (3) ; 1272-1283, 2022
- 27) Marquie, M., Normandin, M. D., Vanderburg, C. R., et al. : Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol*, 78 (5) ; 787-800, 2015
- 28) Marquie, M., Normandin, M. D., Meltzer, A. C., et al. : Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-Alzheimer tauopathies. *Ann Neurol*, 81 (1) ; 117-128, 2017
- 29) Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., et al. : Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, 79 (6) ; 1094-1108, 2013
- 30) Matsuoka, K., Ono, M., Takado, Y., et al. : High-contrast imaging of α -synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*, 37 (10) ; 2159-2161, 2022
- 31) Moriguchi, S., Takahata, K., Shimada, H., et al. : Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 26 (10) ; 5856-5863, 2021

- 32) Mummery, C. J., Börjesson-Hanson, A., Blackburn, D. J., et al. : Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease : a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*, 29 (6) ; 1437-1447, 2023
- 33) Naasan, G., Shdo, S. M., Rodriguez, E. M., et al. : Psychosis in neurodegenerative disease : differential patterns of hallucination and delusion symptoms. *Brain*, 144 (3) ; 999-1012, 2021
- 34) Nakano, Y., Shimada, H., Shinotoh, H., et al. : PET-based classification of corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 98 ; 92-98, 2022
- 35) Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., et al. : Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces 18F-THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther*, 9 (1) ; 25, 2017
- 36) Ono, M., Sahara, N., Kumata, K., et al. : Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*, 140 (3) ; 764-780, 2017
- 37) Ossenkoppele, R., Rabinovici, G. D., Smith, R., et al. : Discriminative accuracy of [¹⁸F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*, 320 (11) ; 1151-1162, 2018
- 38) Ossenkoppele, R., Smith, R., Mattsson-Carlsson, N., et al. : Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease : a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *JAMA Neurol*, 78 (8) ; 961-971, 2021
- 39) Palleis, C., Brendel, M., Finze, A., et al. : Cortical [¹⁸F] PI-2620 binding differentiates corticobasal syndrome subtypes. *Mov Disord*, 36 (9) ; 2104-2115, 2021
- 40) Palleis, C., Franzmeier, N., Weidinger, E., et al. : Association of neurofilament light chain, [¹⁸F] PI-2620 tau-pET, TSPO-pET, and clinical progression in patients with β -amyloid-negative CBS. *Neurology*, 102 (1) ; e207901, 2024
- 41) Pascoal, T. A., Therriault, J., Benede, A. L., et al. : ¹⁸F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles. *Brain*, 143 (9) ; 2818-2830, 2020
- 42) Sanabria Bohórquez, S., Marik, J., Ogasawara A., et al. : [¹⁸F] GTP1 (Genentech Tau Probe 1), a radioligand for detecting neurofibrillary tangle tau pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46 (10) ; 2077-2089, 2019
- 43) Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., et al. : PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron*, 89 (5) ; 971-982, 2016
- 44) Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., et al. : Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35 (3) ; 245-253, 2015
- 45) Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., et al. : Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia : a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry*, 74 (7) ; 712-718, 2017
- 46) Snellman, A., Tuisku, J., Koivumäki, M., et al. : SV2A PET shows hippocampal synaptic loss in cognitively unimpaired APOE ϵ 4/ ϵ 4 homozygotes. *Alzheimers Dement*, 20 (12) ; 8802-8813, 2024
- 47) Stafford, J., Dykxhoorn, J., Sommerlad, A., et al. : Association between risk of dementia and very late-onset schizophrenia-like psychosis : a Swedish population-based cohort study. *Psychol Med*, 53 (3) ; 750-758, 2023
- 48) Stern, R. A., Adler, C. H., Chen, K., et al. : Tau positron-emission tomography in former national football league players. *N Engl J Med*, 380 (18) ; 1716-1725, 2019
- 49) Suzuki, H., Kubota, M., Kurose, S., et al. : Neuropathological correlations of ¹⁸F-florzolotau PET in a case with Pick's disease. *EJNMMI Res*, 15 (1) ; 96, 2025
- 50) Tagai, K., Ono, M., Kubota, M., et al. : High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies. *Neuron*, 109 (1) ; 42-58.e8, 2021
- 51) Takahata, K., Kimura, Y., Sahara, N., et al. : PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain*, 142 (10) ; 3265-3279, 2019
- 52) Takahata, K., Kubota, M., Tagai, K., et al. : The aftermath of boxing : longitudinal changes of cerebral retention patterns of ¹⁸F-florzolotau (¹⁸F-APN-1607) in the former professional boxers. *Alzheimers Dement*, 19 (S17) ; e076455, 2023
- 53) Teng, E., Manser, P. T., Pickthorn, K., et al. : Safety and efficacy of semorinemab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease : a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 79 (8) ; 758-767, 2022
- 54) Tezuka, T., Takahata, K., Seki, M., et al. : Evaluation of [¹⁸F] PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies. *Brain Commun*, 3 (4) ; fcab190, 2021
- 55) Varlow, C., Vasdev, N. : Evaluation of tau radiotracers in chronic traumatic encephalopathy. *J Nucl Med*, 64 (3) ; 460-465, 2023
- 56) Vogel, J. W., Young, A. L., Oxtoby, N. P., et al. : Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 27 (5) ; 871-881, 2021
- 57) Wang, Y., Mandelkow, E. : Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*, 17 (1) ; 5-21, 2016
- 58) Wuestefeld, A., Pichet Binette, A., Berron, D., et al. : Age-related and amyloid-beta-independent tau deposition and its downstream effects. *Brain*, 146 (8) ; 3192-3205, 2023
- 59) Yokota, O., Miki, T., Ikeda, C., et al. : Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. *Neuropathology*, 38 (1) ; 82-97, 2018

Tau PET in Psychiatry :

Potential Applications and Clinical Utility

Keisuke TAKAHATA^{1,2)}, Shin KUROSE^{1,2)}, Sho MORIGUCHI^{1,2)},
Manabu KUBOTA^{1,3)}, Kenji TAGAI¹⁾, Tetsuya SUHARA⁴⁾, Makoto HIGUCHI^{1,4)}

- 1) Advanced Neuroimaging Center, Institute for Quantum Medical Science,
National Institutes for Quantum Science and Technology
- 2) Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine
- 3) Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine
- 4) National Institutes for Quantum Science and Technology
- 5) Neuroetiology and Diagnostic Science, Osaka Metropolitan University
Graduate School of Medicine

Tau PET imaging is a valuable tool in visualizing tau pathology in neurodegenerative diseases. It provides valuable insights into disease progression, differential diagnosis, and monitoring of therapeutic response in neurodegenerative dementias. Although PET imaging biomarkers have been integrated into the diagnostic and treatment paradigms of Alzheimer's disease, their application in psychiatric disorders remains limited due to the heterogeneity of pathophysiology, difficulty performing postmortem validation, and the complexity of clinico-pathological associations. The development of tau PET tracers has progressed from the first-generation PET probes, which had limitations including off-target binding and low signal-to-noise ratio, to second-generation PET probes with improved selectivity and pharmacokinetics. Especially, ¹⁸F-florzolotau enabled more precise detection of 3-repeat and 4-repeat tau aggregates, which emerging evidence suggests have a role in frontotemporal lobar degeneration progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, Pick's disease, and chronic traumatic encephalopathy. As tau-targeting therapies, such as antisense oligonucleotides and monoclonal antibodies, undergo clinical trials, tau PET is expected to play a pivotal role in identifying suitable candidates for treatment and evaluating therapeutic efficacy. In the context of precision medicine, PET-based stratification of patients based on tau distribution may enable more tailored therapeutic approaches. Despite these advancements, challenges remain in standardizing tau PET quantification, minimizing off-target binding, and refining imaging protocols for broader clinical application. Further validation is needed to clarify the relationship between *in vivo* tau PET signals and postmortem pathology across different tauopathies. With increasing evidence of tau pathology's role in psychiatric and neurodegenerative disorders, ongoing research in tau PET imaging shows promise for advancing early diagnosis, monitoring disease progression, and guiding the development of targeted therapies for both neurological and psychiatric conditions.

Authors' abstract

Keywords tau PET, tauopathy, Alzheimer's disease, chronic traumatic encephalopathy, late-life psychiatric diseases