

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(石澤 邦彦) 印

(学位論文のタイトル)

Striatal dopamine transporter binding differs between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia

(レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病では、線条体のドパミントランスポーター結合様式が異なる)

(学位論文の要旨)

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) と認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) は、臨床的にパーキンソニズムと認知症を主徴とした類似疾患である。両者は神経細胞内に α -シヌクレインの蓄積からなるレビー小体と呼ばれる特徴的な病理学的変化を有し、アルツハイマー病 (AD) における病理学的変化も種々の程度に合併することが知られている。DLBとPDDの差異は、パーキンソニズムと認知症の発症時期の違いに基づいて、認知症発症の1年以上前からパーキンソニズムを呈するものをPDDと定義し、パーキンソニズム発症前または発症後1年以内に認知症を呈したものをDLBと定義している。しかし、DLBとPDDを鑑別する臨床的に有用な検査方法は確立されていない。

ドパミントランスポーター (DAT) への結合能を有する ^{123}I -ioflupaneをトレーサーとした単光子放射コンピュータ断層撮影 (SPECT) は、脳内のDATへの結合領域を可視化でき、ドパミン作動性ニューロンの脱落を伴う各種のパーキンソン症候群 (PS) の診断に用いられている。これによりドパミン作動性ニューロンの変性を検出できるが、線条体における集積低下所見は各PS間で類似しているため、 ^{123}I -ioflupane SPECTを用いたDLBとPDDの鑑別は依然として困難とされている。

本研究では、線条体におけるDAT結合領域がDLBとPDDで異なるという仮説に基づき、統計的パラメトリックマッピング (SPM12) を用いた ^{123}I -ioflupane SPECTのボクセルベース解析 (VBA) を施行して、両者を鑑別することを目的とした。

【方法】2014年3月から2021年4月に群馬大学医学部附属病院脳神経内科で臨床的に診断された各種のPS患者計234例 {内訳: DLB 30例、パーキンソン病 (PD) 122例、PDD 19例、パーキンソニズムを伴う多系統萎縮症 (MSA-P) 18例、進行性核上性麻痺 (PSP) 45例} の臨床データと ^{123}I -ioflupane SPECTデータを後方視的に解析した。対照群 (NC) として、パーキンソニズムを伴わない本態性振戦患者18例を設定した。 ^{123}I -ioflupane SPECT画像は、Montreal Neurological Institute (MNI) 座標に空間正規化した後、SPM12を用いて解析した。すべての統計解析はSPSS24を用い、統計的有意性は $p < 0.05$ とした。

【結果】NCと比較して、 ^{123}I -ioflupane集積は全てのPSの線条体で減少していた。DLBと比較した場合、PDでは両側線条体後方で、PDDでは右線条体後方で ^{123}I -ioflupane集積が減少していた。DLBとMSA-P/PSP間で線条体の ^{123}I -ioflupane集積に有意差はなかった。 ^{123}I -ioflupane集積が最も有意に低下している領域は、MNI座標でいずれも被殻であった。PDとMSA-P/PSP間において、線条体の ^{123}I -ioflupane集積に有意差はなかった。合併が想定されるAD病理の影響を検討するため、海馬萎縮のあるDLB患者と海馬萎縮のないDLB患者の線条体の ^{123}I -ioflupane集積を比較したところ、両群の線条体の ^{123}I -ioflupane集積に有意差はなかった。PDとPDDでは線条体前方に ^{123}I -ioflupane

集積とパーキンソニズム重症度（Yahr病期）に負の相関領域が確認されたが、DLBでは確認されなかった。相関が最も有意な領域は、MNI座標でPDは左右ともに被殻、PDDは右の被殻と左の島前方であった。また、SBR（specific binding ratio）を用いた検討では、PDとPDDではSBRとパーキンソニズム重症度（Yahr病期）との間に有意な負の相関が認められた。DLBとPSPでは相関は認められなかった。MSA-Pでは弱い負の相関が認められたが有意ではなかった。

【考察】¹²³I-ioflupane集積によって推定されるDATは、DLBと比較してPDおよびPDDでは線条体後部で減少していることが明らかになった。さらに、線条体前部のDAT結合は、PDとPDDではパーキンソニズム重症度と負の相関を認めたが、DLBでは相関を認めなかった。PDDとDLBが病態を同じくする疾患とすべきかどうかについては、両疾患が α -シヌクレイン病理を認めることから議論が続いてきた。本研究により、両疾患の神経変性の進行過程は異なることが示唆された。

過去の報告によると、PDでは黒質の腹外側層のドーパミン作動性ニューロンが優先的に変性し、PDと同様にPDD患者の黒質の腹外側層では神経細胞の減少がより重度であるとされる。一方、DLB患者では、黒質の背外側層で神経細胞の減少がより重度であるとされる。PD/PDDとDLBにおける黒質変性様式の違いが、線条体におけるDAT結合様式が異なっている理由と考えられた。

また、過去の報告と同様に本研究では、PDとPDDではSBRとパーキンソニズム重症度の間に明らかな負の相関が認められたが、DLBでは認められず、VBAを用いた検討でも同様であった。PD/PDDで強い変性を認める黒質腹側層の神経細胞は被殻へ投射しており、一方、DLBで強い変性を認める黒質背側層の神経細胞は尾状核へ投射している。すなわち、黒質腹側層から被殻への神経路の方が、運動機能維持に強く影響することが示唆された。

本研究の成果として、PD/PDDとDLBの線条体においてDATの結合様式が異なることを明らかにし、両者の神経変性の進行過程が異なることが想定された。この知見は、PD/PDDとDLBの早期鑑別や治療方針の検討に役立つものと考えられた。