

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

石澤 邦彦 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

## 題 目

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）

Journal of the Neurological Sciences. 2023 Aug 15:451:120713.

Kunihiko Ishizawa, Yukio Fujita, Kazuaki Nagashima, Takumi Nakamura, Makoto Shibata, Hiroo Kasahara, Kouki Makioka, Ayako Taketomi-Takahashi, Hiromi Hirasawa, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Yoshio Ikeda

## 論文の要旨及び判定理由

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、臨床的および神経病理学的に類似した疾患である。認知症発症の1年以上前からパーキンソニズムが先行する症例をPDDと定義し、パーキンソニズム発症前または発症後1年以内に認知症を発症した症例をDLBと定義した。

<sup>123</sup>I-ioflupane単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）は、脳内のドパミントランスポーター（DAT）結合領域を可視化できる診断ツールであり、パーキンソン症候群（PS）の診断に用いられている。しかし、<sup>123</sup>I-ioflupane SPECT所見のみによるPSの鑑別は困難とされている。本研究では、統計的パラメトリックマッピング（SPM12）を用いた、<sup>123</sup>I-ioflupane SPECTのボクセルベース解析（VBA）を用いて、様々なタイプのPSを鑑別することを目的として検討を行った。

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PS患者234例【DLB（n=30）、パーキンソン病（PD；n=122）、PDD（n=19）、パーキンソニズムを伴う多系統萎縮症（MSA-P；n=18）、進行性核上性麻痺（PSP；n=45）】の臨床データと<sup>123</sup>I-ioflupane SPECT画像データを後ろ向きに評価した。対照群（NC）として、パーキンソン症候群を伴わない本態性振戦患者18例を用いた。<sup>123</sup>I-ioflupane SPECT画像は、<sup>123</sup>I-Ioflupane SPECT Montreal Neurological Institute（MNI）テンプレートをを用いてMNI空間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。

NCと比較して、<sup>123</sup>I-ioflupane取り込みはすべてのタイプのPSの線条体で減少していた。DLBと比較した場合は、PDでは両側線条体後方で、PDDでは右線条体後方で<sup>123</sup>I-ioflupane取り込みが減少しており、最も有意に低下している領域は、いずれも被殻であった。海馬萎縮のあるDLB患者とないDLB患者の線条体の<sup>123</sup>I-ioflupane取り込みを比較したところ、両者の線条体の<sup>123</sup>I-ioflupane取り込みに有意差はなかった。PDとPDDの患者では線条体前方において、<sup>123</sup>I-ioflupaneの取り込みとパーキンソニズム重症度に負の相関を示す領域が確認され、相関が最も有意な領域は、PD、PDDともに右の被殻であった。一方、DLBでは負の相関を示す領域は確認されなかった。SBR（specific binding ratio）を用いた検討では、PDとPDDにおいてSBRとパーキンソニズム重症度との間に有意な負の相関が認められたが、DLBでは負の相関は認められなかった。

本研究により、<sup>123</sup>I-ioflupane取り込みによって推定されるDAT結合は、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結合およびSBRは、PDとPDDではパーキンソニズム重症度との間に負の相関を認めたが、DLBでは相関を認

めないことを示した。

PDおよびPDDでは、主に被殻へ投射する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する。一方、DLB患者では、主に尾状核へ投射する黒質の背外側層で変性がより重度になる。これらの黒質内の変性様式の違いが、PD/PDDとDLBにおいて線条体のDAT結合領域が異なっている理由と考えられ、さらに、黒質腹側層から被殻へ投射する経路の方が、運動機能にとってより重要であることが示された。

また、海馬萎縮のあるDLB患者とないDLB患者における検討結果からは、アミロイドβやリン酸化タウなどのAD病理は、線条体のDAT結合に影響を及ぼさないことを明らかにした。

以上の結果から、PD/PDDとDLBにおける線条体のDAT結合様式が異なることを明らかにし、両者の疾患進行過程が異なることが示唆され、両者の早期鑑別や治療方針の決定に役立つ重要な知見であると考えられた。

本研究の成果はPD/PDDとDLBにおける神経変性の進行過程の違いを示す新たな知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和5年11月15日）

#### 審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） リハビリテーション医学分野担任	和田 直樹 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生体構造学分野担任	松崎 利行 印

参考論文 なし

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

黒質-線条体ドパミン神経回路におけるDATの役割およびPDDとDLBの神経病理学的所見と特徴について試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日 令和5年11月15日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
脳神経内科学分野担任

池田 佳生 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
病態病理学分野担任

横尾 英明 印