

## （様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

## 笠原 浩生 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Deep White Matter Lesions Are Associated with Early Recognition of Dementia in Alzheimer's Disease.

（アルツハイマー病において脳深部白質病変は認知症を早期に認識させる）

Journal of Alzheimer's Disease 68(2): 797-808, 2019

Hiroo Kasahara, Masaki Ikeda, Kazuaki Nagashima, Yukio Fujita, Kouki Makioka, Setsuki Tsukagoshi, Tsuneo Yamazaki, Eriko Takai, Etsuko Sanada, Ayumi Kobayashi, Kazuhiro Kishi, Takayuki Suto, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Yoshio Ikeda

## 論文の要旨及び判定理由

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)では脳内にアミロイドβ蛋白(amyloid-β: Aβ)が蓄積する。<sup>11</sup>C-labeled Pittsburgh Compound B(PiB)を用いたPET検査(PiB-PET)は、脳内のAβ蓄積を画像化できる。脳血管障害の危険因子(vascular risk factors: VRF)はAD発症の危険因子でもあり、頭部MRIでの大脳白質病変(white matter lesions: WML)および血管周囲腔拡大(enlarged perivascular spaces: EPVS)は、脳微小血管障害(cerebral small vessel disease: SVD)を反映する。ADの病態におけるWMLおよびEPVSの意義は明らかにされておらず、PiB-PETおよび頭部MRIを用いて脳Aβ蓄積とSVDとの関連を検討した。

臨床的にADが疑われてPiB-PETを施行した78例を対象とした。対象者は全員頭部MRIを施行し、WMLおよびEPVSについて視診で重症度評価を行った。WMLは脳室周囲高信号病変(periventricular hyperintensity: PVH)と深部白質高信号病変(deep white matter hyperintensity: DWMH)に区別した。PiB-PETの結果は陽性・陰性を視診で判定し、陽性例の一部では小脳皮質を参照領域としたmcSUVR(mean cortical standardized uptake value ratio)値を算出して定量的評価を行った。さらに複数の皮質関心領域を集合したAreaを4ヶ所設定し、各AreaのmcSUVR値を算出した。

PiB-PET結果は67例が陽性、11例が陰性であった。APOE(apolipoprotein E)ε3アリルのホモ接合例に限って、MRI所見の重症度をPiB-PET陽性群と陰性群で比較したところ、PiB-PET陽性群は陰性群に比べてMRI所見の重症度が高い傾向があった。次に視診でPiB-PET陽性と診断された30例において、mcSUVR値とMRI所見の重症度との関連性についてSpearmanの順位相関係数を用いて評価を行い、DWMHでは全てのAreaにおいて、PVHでは前頭葉を中心としたAreaにおいて有意な負の相関を認めた。またmcSUVR値を従属変数、MRI所見の重症度・VRF・年齢を独立変数として重回帰分析を行い、DWMHおよびPVHでmcSUVR値とMRI所見の重症度間に有意な関連を認めた。

WMLおよびEPVSはSVDを反映するが病理学的背景は異なる。DWMHは脳虚血性変化の影響が強いが、PVHは脳室周囲の上皮細胞の障害とも関連し、EPVSは血管透過性増大の影響を強く受ける。本研究ではMRI所見が重度であるほどmcSUVR値が低値である傾向を示したが、WMLでは両者に有意な負の相関を認めなかった一方で、EPVSでは有意な相関を認めなかった。さらに同じAreaで比較した場合、PVHの重症度よりも、DWMHの重症度はmcSUVR値と強い負の相関を認めた。脳虚血性変化と関連の強いDWMHで、MRI所見とmcSUVR値との間に強い負の相関を認めた点から、SVDと脳Aβ蓄積に関連があることを示した。以上からAD患者では脳Aβ蓄積が比較的軽度でも、脳虚血性変化が重度で

あれば臨床的に認知機能低下を来す可能性が示唆された。本研究の成果は、SVDがAD患者の認知機能低下を加速する可能性を示し、ADにおけるVRF管理の重要性を明らかにしたと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和 元年 7月 30日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
脳神経外科学分野担任 好本 裕平 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
遺伝発達行動学分野担任 柳川 右千夫 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

参考論文 なし

最終試験の結果の要旨

アルツハイマー型認知症の診療におけるアミロイドイメージングの有用性についておよび、大脳白質病変および血管周囲腔拡大の病態生理について試問し満足すべき解答を得た。

(試験年月日 令和 元年 7月 30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）  
脳神経外科学分野担任 好本 裕平 印

試験科目

主専攻分野 脳神経内科学 A

副専攻分野 脳神経外科学 A