

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 吉田 有佑

論 文 題 目

Pattern of THK 5351 retention in normal aging involves core regions of resting state networks associated with higher cognitive function

(正常老化における THK5351 分布様式は高度な認知機能に関連した安静時機能的ネットワークのコア領域に関与)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 山田 清文
名古屋大学教授

委員 木山 博資
名古屋大学教授

委員 山中 宏二
名古屋大学教授

指導教授 勝野 雅央

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、Scaled Subprofile Modeling(SSM)/ Principal Component Analysis(PCA)によって健常者における[18F]THK5351 の分布のピークが内側前頭前野と両側被殻に同定された。内側前頭前野を関心領域とした Seed Based Connectivity Analysis(SCA)では、デフォルトモードネットワークに良く一致した領域に正の相関が認められた。被殻を関心領域とした SCA では後方セイリアンスネットワークと基底核ネットワークに良く一致した領域に正の相関が認められた。Functional Connectivity Overlap Ratio(FCOR)によって様々な安静時ネットワークとの一致が確認された。以上から、[18F]THK5351 の分布のピークは高度な認知機能に関連した大規模な安静時ネットワークのハブ領域に存在していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. [18F]THK5351 は当初はタウを標的とする PET トレーサーとして開発されたが、今では主にアストログリオシスの生ずる部位で発現する MAO-B のトレーサーとして認識されるようになった。クロイツフェルトヤコブ病で生前の[18F]THK5351 取り込みが増加していた領域に一致して剖検で MAO-B によって染色されるアストログリオシスを認めたという報告や、進行性核上性麻痺で MAO-B 阻害薬であるラサギリンによって[18F]THK5351 の取り込みが低下したという報告からも確認された。
2. 加齢に伴い脳内にアストログリオシスの関連した MAO-B が蓄積することは知られているが、今回健常者において MAO-B のトレーサーとして認識される [18F]THK5351 の分布のピーク位置が安静時ネットワークのハブ領域に存在していることが確認された。ハブ領域は持続的な高基準の活動性を持つため早期に神経変性するという報告があるため、健常者においても早期からハブ領域に MAO-B が蓄積しやすいことが示唆される。
3. アルツハイマー病でもハブ領域に[18F]THK5351 の取り込みが増加していることが多数報告されている。アルツハイマー病と健常者において場所は異なっても共にハブ領域に[18F]THK5351 の取り込みが増加すること、また、健常者のみにおいても特定のハブ領域に[18F]THK5351 取り込みが集中していることの原因は不明であるため、さらなる安静時ネットワークの研究が望まれる。また、より MAO-B に特化した SBMT-1(THK5470)のような PET トレーサーも開発されてきているため、さらなる PET 研究も望まれる。

以上、適正な議論がなされたことにより、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	吉田 有佑
試験担当者	主査 山田 清文		副査 ₁ 木山 博資	
	副査 ₂ 山中 宏二		指導教授 勝野 雅央	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. [18F] THK5351の集積とMAO-Bとの関連について2. [18F] THK5351分布のピーク位置とハブ領域との関連について3. 今回の研究結果と今後の展望について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				