

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 榊田道人

論 文 題 目 Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia continuum

(連続性をもつ、孤発性筋萎縮性側索硬化症－前頭側頭型認知症における尾状核及び尾状核ネットワークの関与)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

委員

戸崎 玄仁 


名古屋大学教授

委員

若林俊彦 

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、ALS と FTD に共通する脆弱な病変を明らかにするため、ALS、ALS-FTD に対して MRI を用いた検討を行った。Voxel-based morphometry(VBM)を用いた検討では ALS-FTD の尾状核に萎縮を認め、Tract-based spatial statistics(TBSS)を用いた検討では軽度の高次脳機能障害を認める ALS 及び ALS-FTD の尾状核周囲に FA 低下を認めた。VBM、TBSS から尾状核の異常が示唆されたため Probabilistic diffusion tractography を用いて尾状核に関心領域をおいたネットワーク解析を行ったところ、高次脳機能障害を認めない ALS においても尾状核と背内側前頭前野及び眼窩面外側とのネットワークに障害が認められ、尾状核ネットワークの障害は ALS において早期から認められる可能性が示唆された。尾状核ネットワークは行動の価値判断に重要な役割を持つことが知られており、同ネットワークの障害は ALS における社会的、感情的変化に大きな影響を与え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。

FTD 全体としては、SD では TDP43 の占める割合が多く、PNFA では Tau の占める割合が多い。特に PNFA の中でも発語失行が初期から認められる症例では背景病理が Tau である可能性が高いことが報告されている。一方、bvFTD の背景病理は TDP43 と Tau が半々であり、特定の遺伝子異常が認められない場合、臨床症状から背景病理を判断することはできない。近年、Tau をターゲットとする Pet が開発され、Tau を背景病理としてもつ疾患を診断する上での一助となっている。

FTD と ALS の症状の連続性は蓄積部位と蓄積量の両方に依存していると考えられる。FTD は前頭前野や辺縁系から後方へ進行するのに対して、ALS を含む MND では中心前回から前方へ進行することが報告されており、蓄積部位により疾患の表現型が異なってくることが示されている。一方、蓄積量は症状の重症度を示すことが多いが、神経細胞変性が進行した場合、蓄積量は逆に減少してしまうため、高度の進行期には相関は認められないと考えられる。

眼窩面は抑制機能に関与し、眼窩面の障害により反社会的あるいは脱抑制と呼ばれる行動が生じる。帯状回は意欲や注意の集中・持続に関与し、帯状回の障害により apathy が生じることが報告されている。

尾状核の萎縮自体はハンチントン病など他疾患にも認められる。尾状核を含む線状体は報酬系に関与する意思決定に重要な役割を担っており、bvFTD に特徴的な常同行為や保続に関与することが考えられている。健常群と比較に関しては本研究のように統計画像を用いることで、生理的な萎縮とより鋭敏な鑑別が可能であると考えられる。

以上の理由により、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	梶田 道人
試験担当者		主 査	葛谷雅文 若林俊彦	
		指導教授	勝野 雅央	

(試験の結果の要旨)

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。

1. タウオパチーを原因とするFTDとTDP43を原因とするFTDにて臨床的な相違は認められるのか？
2. ALS-FTDに連続性が認められるというのはTDPの蓄積量に依存しているのか、あるいは蓄積部位に依存しているのか？
3. 前頭葉眼窩面や帯状回の役割はどういったものが挙げられるか？
4. 尾状核の萎縮はALS-FTDに特徴的か？生理的な萎縮と区別が出来るのか？

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。