

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 横井 孝政

論 文 題 目

Involvement of the Precuneus/ Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study

(楔前部/後部帯状回の病変がアルツハイマー病の進行に重要である: PET(THK5351, PiB)と安静時機能的 MRI による研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

尾崎 公久



名古屋大学教授

委員

若林 俊彦



名古屋大学教授

委員

葛谷 雅文



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

アミロイド β (PiB) PETによって鑑別した健常者群および早期アルツハイマー病群にて¹⁸F-THK5351PET、安静時機能的MRI、高次脳機能評価を施行した。

SSM/PCAにより認知機能と関連のある早期アルツハイマー病に特徴的な¹⁸F-THK5351の集積様式 (AD RTP) を見出した。アルツハイマー病の患者ではAD RTPの中で高度の集積が示された楔前部/後部帯状回をハブにしたネットワークの結合性が幅広く低下し、同部位ではタウの蓄積とともにアストログリオシスが生じていた。これらからタウの蓄積やアストログリオシスがハブに生じて機能的結合性の低下に関与することが、早期アルツハイマー病で認知症発症に重要な役割を果たしうると考えられた。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 神経ネットワークのハブであること、ネットワークの切り替えに重要な部分であることが、fMRI を用いた研究において明らかにされている。また、健常高齢者ではネットワークの結合性が高まっており、認知症では同部位の結合性が低下していることから、認知機能を保持するための代償機転に重要な部位であることが示唆されている。
2. アルツハイマー病患者と健常者の病理により検討した。THK5351 のオートラジオグラフィでは、MAO-B 阻害薬処理下でアルツハイマー病では層状の集積を残した。タウ、MAO-B、GFAP の免疫染色では、いずれもアルツハイマー病で多く観察された。二重免疫蛍光染色を GFAP と MAO-B で行い、染色部位の多くは重なってみられ、MAO-B が活性している部位はアストログリオシスを示すと考えられた。THK5351 はタウとアストログリオシスを同時に評価していると考えられる。
3. PiB、THK5351 とともに神経ネットワーク内で結合性の高い部位に集積する傾向があり、大変よく似た集積パターンである。しかし、アルツハイマー病で PiB の集積は側頭葉内側には見られないが、THK5351 は早期から集積が見られるなど、異なる部位もある。また、prodromal stage では PiB が広範囲に大脳皮質に集積するが、THK5351 の集積は側頭葉内側や下方に限定されているなど、集積するタイミングは同時ではなく時間差がある。

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	横 井 孝 政
試験担当者	主査	尾崎 紘人	副査 ₁	若林 俊彦
	副査 ₂	葛谷 雅文	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. 後部帯状回と楔前部の機能について2. THK5351の集積の意義について3. PiBとTHK5351の集積の比較について <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>				