

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 小倉 礼

論 文 題 目

Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement

(熟字訓を用いた ALS における意味記憶障害の評価とネットワーク解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員





名古屋大学教授

委員





名古屋大学教授

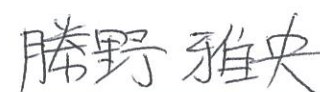
委員





名古屋大学教授

指導教授





論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

熟字訓の音読障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）と臨床的病理学的類似性が指摘されている前頭側頭型認知症（FTD）において、意味記憶障害と共に出現することが知られてきた。本研究は、ALS の約半数で熟字訓の音読が障害され、右紡錘状回/舌状回を中心とし、両側外側後頭皮質、右海馬・海馬傍回、左側頭極、両側中心前後回を結ぶネットワークが減弱し、単語認知、形態認知、記憶、意味記憶、発話等、熟字訓音読に関わる領域間の結合が低下することを安静時 fMRI により示した。また、左中下側頭回を中心とし、左側頭葉下部、左側頭極、左角回～外側後頭皮質、左中前頭回を結ぶネットワークは増強を認めた。ALS における意味記憶障害に関わる病態を明らかにし、神経症候を脳内ネットワークの変化という形で理解できることを示した。

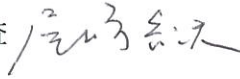




本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1, 2. 安静時 fMRI における“安静時”は、“task-based” fMRI に対する“task-free”を意味する。しかし、「何も考えないで」という教示をひとつの task と捉えることも可能で、撮像中の心理状態は被検者毎に異なる可能性がある。本研究は、FTD で出現する熟字訓音読障害を fMRI の評価指標としながらも、撮像対象は ALS であり、FTD 発症例に比して本教示に対する統制は保たれていると考える。しかし、より厳密な解析を行うためには、撮像中にどのような心理状態であったかを検査後に記録し、将来的な検討に役立てていく必要があるとともに、適切な症例数の蓄積と厳しい統計解析が必要と考える。また、特に common な疾患で 1st cohort と 2nd cohort で検証するデザインが可能であれば検討する必要があると言える。健常者については、教育歴、合併症、脳 MRI 異常所見の有無など可能な限り統制を取って施行した。一方で、熟字訓音読が選択的に悪い健常者を抽出しその背景を検討するなど、健常者におけるネットワーク解析も今後の研究において重要であると考えられる。
- 3, 4. 神経変性性認知症における最近の研究で、ネットワーク内のあるハブが破綻すると、更に上位のハブに結合増加と過負荷による破綻を生じ、下位領域からの障害が波及すると想定した“Hub overload and failure as final common pathway”仮説が提唱されている。本研究における結合増減の混在には、代償的な意義 (Mormino: 2011) と過負荷による病変進展につながる意義 (Jones: 2016) が考えられる。いずれも病態に重要な役割を果たすことから、前方向的な検討も必要といえる。FTD の認知機能は多彩な症状を呈し、早期の FTD は時に他疾患との鑑別が困難な例もある。本研究における臨床的・回路的知見をエクソソーム解析・RNA 解析知見と融合させることで、FTD の進展モデルに迫る一助になる可能性があると考えている。

本研究は、脳内ネットワーク変化とともに ALS における意味記憶障害を示し、ALS、FTD の病態を検討する上で重要な知見を提供した。

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	小 倉 礼	
試験担当者	主査			副査 ₁	若林 俊彦 
	副査 ₂	山田 清文 		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. 「安静時脳機能MRI」で評価する「安静時」の状態について 2. 健常者の統制について 3. 前頭側頭型認知症の病態進展について 4. ネットワーク変化における増強・減弱相互の関係性と病態との関連について <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>					