



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Alzheimer病におけるアパシーとドパミン神経系の関連 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	宇土, 仁木
Description	配架番号 : 2505
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14042号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77959
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Niki_Udo_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 宇 土 仁 木

主査 准教授 矢部 一 郎
審査担当者 副査 教授 石 田 晋
副査 教授 荒 戸 照 世
副査 准教授 志 賀 哲

学 位 論 文 題 名

Alzheimer 病におけるアパシーとドパミン神経系の関連

(Relationship between apathy and dopamine neuron system in Alzheimer' s disease)

申請者は Alzheimer 病患者を対象として、アパシーとドパミン神経系の関連について、線条体ドパミン神経機能を表す ^{123}I -FP-CIT-SPECT を用いて検討した。包含基準は DSM-5 に基づき、Alzheimer 病と診断された入院患者とし、研究期間中に 35 名が包含基準に該当した。このうち除外基準に当てはまる患者を除いた 19 名を対象として画像解析、統計解析を行った。Spearman の順位相関係数解析を用いた主解析の結果、左右両側の尾状核における ^{123}I -FP-CIT の結合能(binding potential : BP)とアパシーの評価尺度得点の間に逆相関関係を認めた。このことから Alzheimer 病において、アパシーの発症に黒質線条体経路のドパミン作動性神経が関与することが示唆された。以上の内容について発表を行った。

審査に当たり主査の矢部准教授から、通常 ^{123}I -FP-CIT-SPECT の定量評価に用いられる Specific binding ratio(SBR)を用いず、BP を用いた理由について質問があった。申請者は、SBR を算出する基となる Bolt 法について概説し、今回のような線条体の部位ごとの解析には Bolt 法が適さず、本研究で用いたような画像解析法により BP を算出する方が適切である旨を回答した。また、MIBG 心筋シンチと ^{123}I -FP-CIT-SPECT との統計的な関連について、及び、前頭葉機能を表す認知機能検査である FAB と ^{123}I -FP-CIT-SPECT の関連についての質問があった。前者については MIBG 心筋シンチと ^{123}I -FP-CIT-SPECT の両方を実施した症例が少ないことを説明し、今後、症例が集積された場合には解析項目として検討すると回答した。後者については FAB の合計得点と ^{123}I -FP-CIT-SPECT の間に相関関係が認められなかったことを説明し、FAB の下位項目との関連については今後の検討事項であると回答した。副査の石田教授から、アパシーが臨床上どのような問題を引き起こしうるか、アパシーの治

療法を探索することの意義について、本研究が臨床上どのような意味をもつかについて質問があった。これに対して申請者は、アパシーは精神病様症状など他の BPSD と比べ問題が表面化しづらいが、意欲低下に伴う活動量の低下等により患者の ADL を損ない、結果的に介護負担を増大させることにつながる旨を回答した。このアパシーに対する治療法としては現在、臨床上使用できる薬剤がコリンエステラーゼ阻害薬に限られており、今回の研究結果が、ドパミン神経系を賦活する薬剤がアパシーの治療選択肢となる可能性を提示したことは研究の重要な成果と考えられることを説明した。また石田教授からは、左右尾状核の BP 値とアパシーの評価尺度得点についての散布図において、同一症例ごとに色分けをし、症例ごとの核種集積の左右差や臨床的特徴について検討するよう意見があった。副査の荒戸教授から本研究にコントロール群を設定する必要性について、本研究の限界点について、性別に関する検討についての質問があった。申請者はコントロール群については、PD や DLB を対象とした先行研究がすでに行われ、結果が得られていることから、AD 群を評価尺度のカットオフ値でアパシーの有無について群分けし、検討する方法を回答した。これに対して荒戸教授からはコントロール群は不要ではないかとの意見があった。続いて申請者から、本研究の限界点は症例数の少なさにあり、これが原因で性別に関する統計学的な検討を行うことができなかった旨を説明した。副査の志賀准教授から、線条体機能が低下しているにも関わらず Parkinsonism を生じなかった理由について、及び、考察に記載された AD のアパシーに関する治療戦略に本研究が与える影響について質問があった。これに対して申請者は寡働、固縮などの運動症状は被殻機能の低下によりもたらされる部分が大きく、本研究で認めたような尾状核機能の低下は特異的な症状を呈しづらいと考えられることを回答した。また、アパシーの治療に関しては欧州において AD 患者のアパシーの治療にドパミンアゴニストを用いる研究がなされており、本研究の結果はそのような研究の理論的な裏付けとなる可能性があることを説明した。

いずれの質問についても、申請者は自らの研究結果と文献的考察を踏まえて、適切に回答した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位等も併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。