

氏 名	渡 邊 俊 之
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 7 6 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Absolute Quantification in Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Is Useful to Differentiate Amnesic Mild Cognitive Impairment from Alzheimer's Disease and Healthy Aging  (プロトン MRS における絶対値測定はアルツハイマー病と健常高齢者か ら健忘型軽度認知障害を鑑別するのに有用である)
審 査 委 員	主 査 教 授 山 田 尚 登  副 査 教 授 安 藤 朗  副 査 教 授 大 路 正 人

## 論文内容要旨

※整理番号	380	(ふりがな) 氏名	わたなべ としゆき 渡邊 俊之
学位論文題目	<p>Absolute Quantification in Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Is Useful to Differentiate Amnesic Mild Cognitive Impairment from Alzheimer's Disease and Healthy Aging</p> <p>(プロトン MRS における絶対値測定はアルツハイマー病と健常高齢者から健忘型軽度認知障害を鑑別するのに有用である)</p>		
<p>本研究の目的</p> <p>健忘型軽度認知障害(amnesic mild cognitive impairment, 以下 aMCI と略記)は健常高齢者と軽度 Alzheimer 病(以下 AD と略記)の移行段階と考えられており、aMCI の診断は早期治療の開始という点から非常に重要である。aMCI の画像診断には PET や SPECT が有用とされてきたが、これらの診断法は侵襲的であるのみならず、特異度は必ずしも高いとはいえない。一方、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(proton Magnetic Resonance Spectroscopy, 以下 1H-MRS と略記)は、非侵襲的な画像診断法として認知機能障害を伴う神経疾患の診断に用いられてきた。我々も 1H-MRS による脳内代謝産物の絶対値測定が、AD と皮質下虚血性血管性認知症(Binswanger 病)の鑑別に有効であることを示した(Watanabe et al, 2008)。今回の研究では、aMCI における生化学的変化を明らかにするために、1H-MRS を用いて aMCI 患者の脳内代謝物の絶対値を測定し、健常者および AD の患者と比較検討した。</p> <p>方法</p> <p>被験者は 52 名の健常者、70 名の AD 患者および 47 名の aMCI 患者である。1H-MRS には単一ボクセル法で point-resolved spectroscopy(RRESS)を用い、反響時間(TE)は 30 ミリ秒と短時間に設定し、反復時間(TR)は 2000 ミリ秒とした。測定に関心領域は、両側海馬、脳室周囲白質(両側および前後の 4 か所)、後部帯状回、および後頭葉の計 8 か所とした。記録された 1H-MRS は LCmodel(Provencher SW, 1993)によって解析され、各代謝物の絶対値濃度(mmol/L)が算出された。ただし、海馬に関しては測定ボクセル内に萎縮に伴う髄液が含有されるので、これを補正して濃度を算出した。代謝物濃度の群間比較には多変量分散分析を施行し、事後の多重比較には Scheffe 法を用い、<math>p &lt; 0.05</math> を有意とした。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

### 結果

3 群間で年齢と教育期間には有意差はなかったが、簡易知能検査(MMSE)の得点に関しては AD 群が最も低値で、aMCI は健常群と AD 群の中間にあった。1H-MRS による代謝物測定においては、N アセチルアスパルテート(N-acetylaspartate)と N アセチルアスパルティルグルタメート(N-acetylaspartylglutamate)は N アセチル複合体として両者の濃度の合計を NAA と表示した。両側海馬の NAA 濃度は aMCI 群において健常群と AD 群の中間に位置した。つまり、aMCI 群の海馬の NAA 濃度は健常群よりも低値であるが、AD 群よりも高値であった。また、aMCI 群は両側後部脳室周囲白質および後部帯状回において健常群よりも有意に NAA 濃度の低下を示し、左後部脳室周囲白質において健常群よりも有意にコリン濃度の低下を示した。ミオイノシトール(MI)に関しては、AD の右海馬において健常群よりも有意に高値であった。AD 群の左海馬と aMCI 群の両側海馬においても上昇の傾向は認められたが、健常群に較べ有意に高値とはならなかった。

### 考察

1H-MRS で測定される代謝物のなかで、NAA は神経細胞の機能障害を反映すると考えられている。一方海馬は、記憶の固定に重要と考えられ、進行期 AD の脳内において最も著明な萎縮が認められる部位である。aMCI 患者の海馬の NAA 濃度が、健常高齢群と AD 群の中間に位置するという本研究の結果は、aMCI が生化学的にも健常群と AD の中間段階にあることを示唆している。コリン(Cho)濃度は、自由コリンやアセチルコリン、リン酸化コリンなど脳内の可動性コリンの総量を示しており、細胞膜構成成分であるフォスファチジルコリンの分解産物の量を反映しているものと考えられる。AD や aMCI においては、Cho 濃度が増加するのか減少するのかについては議論の分かれるところであるが、本研究では AD と aMCI の海馬と後部脳室周囲白質で健常群に較べて Cho 濃度が減少することが示された。この結果は、両群のこれらの脳部位においては細胞膜の新陳代謝が低下していることを示唆している。ミオイノシトール(MI)は星状膠細胞に含まれグリオーシスを反映すると考えられているが、本研究でも AD の右海馬において健常群よりも有意に高値であった。AD 群の左海馬と aMCI 群の両側海馬においても上昇の傾向は認められた。

### 結論

本研究において我々は、単一ボクセル法による 1H-MRS を施行し、脳内代謝物の絶対値測定が aMCI と AD の生化学的特徴を明らかにするとともに、aMCI の診断に有用であることを示した。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	380	氏名	渡邊 俊之
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>健忘型軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment: aMCI) は、アルツハイマー病 (AD) の移行段階と考えられており、aMCI の診断は早期治療の観点から重要である。これまで、PET や SPECT が診断的目的に用いられてきたが、放射性同位元素を使う問題点があり、診断特異性は不十分であった。</p> <p>本研究は、非侵襲的なプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (proton Magnetic Resonance Spectroscopy: 1H-MRS) を用いて、健常者、aMCI、AD のいくつかの脳内の部位で脳内代謝物の比較を行ったものである。得られた 1H-MRS を検討した結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 両側海馬の NAA 濃度は、aMCI 群では健常群より低値であったが、AD より高値であった。</li> <li>2) aMCI 群は両側後部脳質周囲白質、後部帯状回において健常群より NAA 濃度が低く、左後部脳質周囲白質において健常群よりコリン濃度の低下を示した。</li> <li>3) AD 群では健常群に比較して右海馬において、ミオイノシトールの有意な低下を認めた。</li> </ol> <p>本論文は、健忘型軽度認知障害の脳内代謝物の測定を通して、その診断有用性に関して新しい知見を加えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 565 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 24 日 )</p>			