


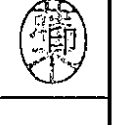



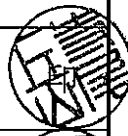

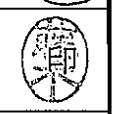
学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 344 号	氏 名	安 部 芳 武
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	寺 尾 岳 
		副査氏名	久 保 田 敏 昭 
		副査氏名	藤 木 稔 
<p>論文題目                  Relationship between cytokine levels in the cerebrospinal fluid and <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B retention in subjects with mild cognitive impairment                  (軽度認知機能障害被検者における、髄液サイトカイン濃度と PiB-蓄積の相関)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Geriatrics and Gerontology International</p> <p>論文要旨                  目的: Alzheimer 病の前段階とされる amnesic mild cognitive impairment (MCI) 患者を対象として髄液サイトカイン濃度と <math>\beta</math>-アミロイド (<math>A\beta</math>) 沈着の指標である <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B (PiB) の positron emission tomography (PET) における蓄積量の相関を明らかにすることにある。                  方法: 大分大学医学部附属病院を受診した記憶障害を主体とした軽度認知機能障害者 (amnesic MCI) 31 名を対象として、髄液中の炎症関連分子および AD の診断バイオマーカーを測定し、PiB-PET 画像を撮像した。                  結果: PiB 陽性群は、陰性群と比較して <math>A\beta</math> 1-42 が有意に低く、t-tau が有意に高値であった。対象者における standardized uptake value ratio (SUVR) 値は、<math>A\beta</math> 1-42、t-tau、p-tau と有意な相関を示した。21 項目のサイトカイン濃度に関して統計学的解析が可能であったが、PiB 陽性群と陰性群で有意差はなかった。相関解析では、PiB 陽性群における macrophage inflammatory protein 1 <math>\beta</math> (MIP-1 <math>\beta</math>) 濃度と SUVR 値に有意な正の相関を認めた。PiB 陰性群では、stem cell growth factor <math>\beta</math> (SCGF-<math>\beta</math>) 濃度と SUVR 値に有意な負の相関を認めた。                  考察: 最も興味深い点は、① PiB 陽性 MCI において髄液 MIP-1 <math>\beta</math> 濃度とアミロイド沈着量に相関を認め、② PiB 陰性 MCI 被検者において髄液 SCGF-<math>\beta</math> 濃度と PiB 蓄積量に相関を認めたことである。MIP-1 <math>\beta</math> は炎症後にみられる C-C chemokines である。過去の APP/PS1 transgenic mice や HIV 感染脳による研究から <math>A\beta</math> が活性型星状膠細胞や小膠細胞を通じて MIP-1 <math>\beta</math> を産生することが報告されている。本研究結果から「髄液 MIP-1 <math>\beta</math> 濃度は <math>A\beta</math> 蓄積に起因する炎症過程に関与する」ことが推測された。次に、SCGF-<math>\beta</math> は造血に携わる成長因子で lectin の一種である。本研究結果から「アミロイドが脳内に沈着する早期段階において、SCGF-<math>\beta</math> は AD の病態に関与する」ことが推測された。結論として、髄液中の MIP-1 <math>\beta</math> や SCGF-<math>\beta</math> は、MCI 段階における脳内アミロイド沈着に関与している可能性がある。</p> <p>以上の内容を審査委員で合議し、本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・ 	第344号	氏名	安部芳武
審査委員会委員	主査氏名	寺尾 岳	
	副査氏名	久保田 敏昭	
	副査氏名	藤木 稔	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察等について以下の質疑を受け、数ヶ所の誤植を指摘された。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mini Mental State Examination (MMSE)得点の満点の人を Mild Cognitive Impairment (MCI) に含めたのはなぜか。</li> <li>2) 精神疾患や身体疾患の既往をどのように確認し除外したのか。</li> <li>3) Amnestic MCI の何割が認知症に移行し、PiB 陽性群の何割が認知症に移行するのか。</li> <li>4) 重回帰分析で性を独立変数として投入しなかったのはなぜか。</li> <li>5) 27 のサイトカインが測定不能であったのはなぜか。</li> <li>6) 多重比較の際にボンフェローニの補正をしなかったのはなぜか。</li> <li>7) この研究はあくまで MCI を対象にしているので、得られた所見をアルツハイマー病の病態生理にまで外挿するのはおかしくないか。</li> <li>8) Amnestic MCI と Non-amnestic MCI の診断基準を説明せよ。</li> <li>9) この患者群の選択はどのようにして行ったスタデイか？ Lumbar puncture は侵襲性がある検査だと思うが、このスタデイのためだけに行ったのか？</li> <li>10) 測定に使用した multiple assay kit はどのような目的で作成されたキットか。もともとの測定対象は何か。</li> <li>11) 本研究では PiB-positive と PiB-negative 間に髄液サイトカインのデータで有意差があるものはなかった。本研究の結果の臨床的な意味はどのようになるか。</li> <li>12) MCI と診断された患者さんの予後をも MCI のまま、AD へ移行、その他の疾患へ移行、それぞれの割合を示し一般論を説明せよ。Amnestic MCI に限定すると、この割合はどのように変化するか。</li> <li>13) アミロイド PET 無くとも、アルツハイマー型認知症への移行予測可能なバイオマーカーを髄液中の炎症性サイトカインから見いだす以外の仮説を論ぜよ。</li> <li>14) MCI 段階で特定のサイトカイン MIP-1β は分子標的療法などへの応用の可能性を論ぜよ。</li> <li>15) Reactive astrocytes や microglia の AD 病態生理を概説し、将来的研究の可能性を論ぜよ。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。