







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第716号	氏名	藪内健一
審査委員会委員	主査氏名	奇藤 功	
	副査氏名	寺尾 岳	
	副査氏名	秦 暢 亮	
論文題目			
<p>Comparison of Brain Amyloid Deposition and Cortical Glucose Metabolism Between Clinic- and Community-Based Cohort          (医療機関を受診した患者集団と地域住民コホート研究に参加した集団間における脳アミロイドβ蓄積と大脳皮質糖代謝の比較)</p>			
論文掲載雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease			
論文要旨			
<p>著者らは、医療機関を受診した患者集団と地域住民コホート研究に参加した集団間において軽度認知障害(MCI)の脳アミロイドβ蓄積と大脳皮質糖代謝の違いを検討した。</p> <p>医療機関を受診したMCI患者は、認知機能低下のために大分大学医学部附属病院に紹介されたMCI患者90人を選択した。また、地域住民コホート研究に参加した集団として、著者らが実施している臼杵市でのコホート研究においてMCIと診断された118人を対象とした。両参加者に対して、認知機能評価、11C-ピッツバーグ化合物B (PiB) -PET、18F-フルオロデオキシグルコース (FDG) -PETの検査を行った。アミロイド蓄積陽性の有病率、PiBとFDGの値を両群で比較した。</p> <p>病院ベースのMCIのアミロイド陽性の有病率と平均PiB値は、地域ベースのMCIよりも有意に高かった。また、病院ベースのMCIのFDG値は、地域ベースのMCIコホートよりも有意に低かった。SPM 8解析では、地域ベースのMCIと比較して、病院ベースのMCIでは楔前部と側頭葉のPiB取り込みが有意に増加し、後帯状皮質のFDGが有意に減少した。</p> <p>本研究は、アルツハイマー病の神経画像バイオマーカーを病院ベースのMCIと地域ベースのMCIで直接比較した初めての研究である。本研究の結果は、参加者の病理学的背景が、疾患進行速度の違いに寄与している可能性があること、認知機能低下を懸念して臨床評価を求める行為が、より重篤な脳アミロイド蓄積と関連している可能性があることを示唆している。</p> <p>MCI高齢者における脳アミロイド蓄積の有病率と重症度は、医療機関を受診した患者集団と地域住民コホート研究に参加した集団間の間で有意に異なっていた。</p> <p>本研究は、わが国で増加が懸念されるアルツハイマー病に関する新たな治療評価や治療方針を定める際の有益な臨床的エビデンスを示したものである。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第716号	氏名	藪内 健一
審査委員会委員		主査氏名	青藤 功 
		副査氏名	寺尾 岳 
		副査氏名	秦 暢光 

学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. 本研究においてClinicとCommunityとに分けた意義は何か？
2. 対象者の選択基準となるCDR=0.5の基準とその妥当性はあるのか？
3. ClinicとCommunityの両群の職業など社会的な背景の違いはあったのか？
4. CDR=0.5の被験者をcommunity sampleとclinical sampleで比較しているが、CDR=0.5はMMSEの幅が広いために、community sampleがclinical sampleに移行する可能性はないのか？
5. community sampleの118名は白杵プロジェクトの対象の何割くらいか？selection biasはかかっているのか？
6. community sampleとclinical sampleが異質なものとしても、それぞれが白杵市と大分市の被験者なので、地域の差が結果に影響していないか？
7. subjective cognitive declineとcognitive reserveは関連していないのか？
8. MCIよりもっと早期のsubjective cognitive declineの人たちを標的にするために、不安やうつを指標にするというが、そもそも不安の高い人が物忘れを訴えやすいこと、不安やうつはレビー小体型認知症の前駆症状としてしばしば生じることから、アルツハイマー病研究には貢献できないのではないか？
9. 背景因子で血圧と糖尿病で差があるコホートになっているが、脳血管性認知症患者が含まれていて、その差を観察した結果になっている可能性はないか？
10. PiBのPET評価では小脳をコントロールとして大脳でのアミロイド蓄積程度を解析しているが、小脳と大脳でのアミロイド蓄積の乖離が生じるのはどうしてなのか？
11. SDM解析はソフトウェアを用いた複雑な解析のようだが、独力で可能なのか？また解析ほどの程度の時間がかかるのか？
12. 脳アミロイド沈着の結果を提示したFig1の結果で、左右差が出るのはなぜか？
13. Fig1とFig2のPETの結果で乖離が大きいのは、PiB-PETとFDG-PETとの感度の違いを反映しているのか？
14. 今後の展望として、PETでSCDをスクリーニングすることは可能なのか？

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。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 藪内 健一

## 論 文 題 目

..... Comparison of Brain Amyloid Deposition and Cortical Glucose Metabolism Between  
..... Clinic- and Community-Based Cohort .....

..... (医療機関を受診した患者集団と地域住民コホート研究に参加した集団間における  
..... 脳アミロイドβ蓄積と大脳皮質糖代謝の比較) .....

## 要 旨

ア. 緒言(目的) .....

The differences in positron emission tomography (PET) imaging among older adults with mild cognitive impairment (MCI), according to the recruitment source, remain unclear. To investigate the differences in brain amyloid deposition and cortical glucose metabolism according to recruitment source among older adults with MCI. ....

イ. 研究対象及び方法 .....

Participants in the clinic-based MCI cohort, who were referred to Oita University Hospital for cognitive decline, consisted of 90 adults with MCI. The community-based MCI cohort, which participated in a prospective cohort study, consisted of 118 adults with MCI. Participants underwent cognitive function evaluation, 11C-Pittsburgh compound B (PiB)- PET, and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET. The prevalence of amyloid positivity and mean PiB and FDG .....

uptake values were compared between the cohorts. Moreover, a voxel-by-voxel group study was performed to determine the areas with significant differences between the clinic- and community-based MCI cohorts.

#### ウ. 結果

The prevalence of amyloid positivity and mean PiB uptake value in the clinic-based MCI cohort were significantly higher than those in the community-based MCI cohort ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). The mean FDG uptake value in the clinic-based MCI cohort was significantly lower than that in the community-based MCI cohort ( $p < 0.001$ ). SPM 8 analysis showed significantly increased PiB uptake in the precuneus and parietotemporal lobe and significantly decreased FDG uptake in the posterior cingulate in the clinic-based MCI cohort compared to the community-based MCI cohort.

#### エ. 考察

This study is the first to directly compare neuroimaging biomarkers for Alzheimer's disease between clinic-based and community-based adults with MCI. Our results suggest that the participant's pathological background may contribute to the difference in the rate of disease progression according to the recruitment source, and that the act of seeking a clinical evaluation due to the concern about cognitive decline may be associated with more severe amyloid pathology.

#### オ. 結語

The prevalence and severity of amyloid pathology in older adults with MCI varied depending on the recruitment source.