

京都大学	博士 (医学)	氏名	陣上 直人
論文題目	Two-Point Dynamic Observation of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (特発性正常圧水頭症におけるアルツハイマー病脳脊髄液バイオマーカーの動的モニタリング)		
(論文内容の要旨)			
<p>特発性正常圧水頭症 (iNPH) は歩行障害、認知症、尿失禁を呈する認知症原因疾患の一つである。iNPH が疑われる症例では、腰椎穿刺により大量の髄液 (30 ml) を排出させる処置 (タップテスト) を行う。これにより歩行スピードや認知機能の改善が一時的に得られることがあり、外科的脳脊髄短絡 (シャント) 術を行う指標となる。iNPH は高齢発症疾患であり、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患を合併するとシャント術を行ったとしても治療効果が乏しい場合がある。シャント術に反応する症例を生化学的に把握することは重要課題であるため、歴史的に iNPH についての髄液バイオマーカー研究が数多くなされてきた。従来の研究手法ではタップテストの最初に採取された髄液を検査に用いるが、iNPH 特異的なマーカーは同定されていない。その背景には、通常の髄液検体採取の方法では iNPH のように髄液循環の障害される病態の特性を捉えきれない可能性があると考えた。</p> <p>本研究では、タップテスト時に排出する髄液の最初の 1 ml (First Drip (FD): 0-1 ml) と最後の 1 ml (Last Drip (LD): 29-30 ml) の性状が異なると考え、両者の髄液バイオマーカー濃度を比較した。iNPH の三徴候とされる歩行障害、認知機能障害、排尿障害の 1 つ以上の症状を持ち、脳室拡大 (Evans index > 0.3) を認める possible iNPH の基準 (日本正常圧水頭症学会 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第 2 版) を満たし、タップテスト評価入院の際に同意の得られた 88 症例を対象とした。タップテスト時に FD と LD を採取し、バイオマーカーとして total tau (tau), amyloid-β (Aβ) 42, Aβ 40, leucine rich α-2-glycoprotein (LRG) を ELISA 法で測定した。また上記のうち、脳室-腹腔 (V-P) シャント術を受けた 9 例については、脳室留置シリコンチューブを脳室内に留置する際に脳室内脳脊髄液 (ventricular cerebrospinal fluid : VCSF) 1 ml を採取し、同様にバイオマーカー濃度を測定した。</p> <p>tau 濃度は LD と VCSF では FD に対して有意に高値を示した (LD/FD = 1.22, p = 0.003, VCSF/FD = 2.76, p = 0.02)。一方、Aβ 42 では、それぞれにおける LD と VCSF の濃度は、FD に対して有意に低値を示した (LD/FD = 0.80, p < 0.001, VCSF/FD = 0.38, p = 0.03)。LRG も Aβ 42 と同様であった (LD/FD = 0.74, p < 0.001, VCSF/FD = 0.09, p = 0.002)。</p> <p>本研究では FD から LD にかけて髄液バイオマーカーの動態変化が観察され、各バイオマーカーの濃度の挙動は異なっていた。この要因として、それぞれのタンパクの放出される解剖学的部位の違いが影響していると考えられた。脊髄クモ膜下腔の髄液量は約 75ml で全髄液量の約半分とされているため、30ml を採取した際の LD は FD より VCSF の性状を反映しており、より iNPH の病態生理をとらえていると考える。タップテストにより大量の髄液を採取すると、脳室内の髄液が脊髄クモ膜下腔まで下降してきて、LD ではこの髄液の濃度勾配がバイオマーカー濃度に反映される。よってシャント術や予後についてのより鋭敏な予測指</p>			

標となりうる。これまでは、髄液の動態から病態を解析することは一般的ではなかったが、本研究の結果は、臨床現場で用いられる新たな iNPH の臨床尺度として有用である可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は認知症をきたす原因疾患の一つであり、腰椎穿刺で脳脊髄液を大量に排除するタップテスト (TT) が診断に有効である。アルツハイマー病などの認知症疾患の髄液バイオマーカー (BM) の診断意義が確立しているが、本研究では髄液循環障害を特徴とする iNPH において、TT 時の髄液の最初の 1 ml (First Drip: FD) と最後の 1 ml (Last Drip: LD) の BM 濃度が異なると考え、両者を比較検討した。対象は iNPH 疑い 88 例で、FD と LD を採取し、total tau (tau), amyloid- β (A β) 42, A β 40, leucine rich α -2-glycoprotein (LRG) を ELISA 法で測定した。脳室-腹腔シャント術を受けた 9 例では、脳室内髄液 (VCSF) 1 ml を採取し測定した。tau の LD/FD は有意に高値を示し、A β 42 と LRG の LD/FD は有意に低値を示した。同様の差異を VCSF/FD でより顕著に認めたことから、LD では VCSF が下降し、脳室と腰椎間の濃度勾配を反映すると推察された。また、FD より LD の BM 濃度が TT やシャント術後の機能改善をより鋭敏に反映する結果が得られた。以上より、LD は VCSF の BM 濃度の間接的な指標として iNPH の有用な臨床尺度になる可能性がある。

以上の研究は iNPH の髄液 BM を用いた臨床病態の解明、および臨床的尺度の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 3 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降