

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2467 号

Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  oligomer levels in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus

正常圧水頭症患者における髄液中アミロイド  $\beta$  凝集の特徴

川村 海渡 (かわむら かいと)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

認知症を呈する神経変性疾患の多くでは、神経毒性を有する老廃蛋白が脳内へ蓄積する。代表的には、アルツハイマー病 (AD) のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 蛋白がある。 $A\beta$  は複数の分子が凝集体を形成する。AD 患者では、 $A\beta$  代謝異常の結果、髄液中  $A\beta$  単量体は減少し凝集体が増加する。この凝集体は単量体より神経毒性が強く、凝集体形成を抑制することが認知症疾患予防に重要である。

正常圧水頭症 (iNPH) 病態では、髄液の排泄障害による貯留が発症機序と考えられている。貯留した髄液をシャント手術によって頭蓋外に排出することで、症状の改善が期待できる。iNPH 患者では、AD 患者と同様に髄液中の  $A\beta$  単量体が減少することが知られるが、 $A\beta$  凝集体についての検討はされていない。

申請者らは iNPH 患者において、髄液排泄障害によって髄液中  $A\beta$  凝集体が増加し、シャント手術によって減少すると仮説を立てた。本学で治療を行った iNPH 患者、AD 患者、パーキンソン (PD) 患者、進行性核上性麻痺 (PSP) 患者の髄液検体を用い、健常高齢者群を対照として、 $A\beta$  凝集体の特性を検討し、iNPH 患者ではシャント手術介入後の変化についても解析した。さらに高崎総合医療センターから提供頂いた iNPH 患者群の髄液検体 (検証群) を用いて、鑑別診断検査としての  $A\beta$  凝集体の有用性を検証した。

結果、iNPH 群の髄液  $A\beta$  凝集体値は、健常高齢者群、PD および PSP 群と比較し、有意に高値を示し (各  $6.90 \pm 1.45$ ,  $3.53 \pm 1.20$ ,  $3.30 \pm 0.88$ ,  $4.55 \pm 0.98$  pM,  $p < 0.001$ )、疾患鑑別検査としての可能性を示した ( $AUC = 0.944$ )。本結果は、検証群でも証明された ( $6.73 \pm 0.92$  pM)。AD 群との有意差は認めなかった ( $6.01 \pm 1.18$  pM)。シャント手術 1 年後の髄液中の  $A\beta$  凝集体は減少し ( $5.53 \pm 1.91$  pM)、さらに  $A\beta$  凝集体が術後に減少した患者群は、減少のない群と比較し、術後 3 年の認知機能改善率が良好であった (各 91.3%, 55.6%,  $p = 0.039$ )。

以上から、髄液中  $A\beta$  凝集体の iNPH 患者と PD、PSP 患者の鑑別検査としての有用性、さらに予後予想検査としての可能性が示された。iNPH 病態下では、髄液の停滞により  $A\beta$  の凝集が促進され、シャント手術によって髄液貯留が解消されると髄液中  $A\beta$  凝集体が減少することを初めて報告した。