

博士論文の内容の要旨

令和8年8月26日

研究審査委員会委員長 佐藤 哲大

審査委員 上原 真澄

審査委員 多鹿 友喜

研究審査委員会外部審査委員

東京都立大学健康福祉学部 放射線学科

畑 純一

研究課題名 「特発性正常圧水頭症における多角的 MRI 画像解析による病態解明とタップテスト反応性予測因子の同定」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 長谷川 晋也

特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH) は、歩行障害、認知機能障害、尿失禁を三主徴とする進行性の神経疾患であり、高齢者における治療可能な認知症として知られている。65 歳以上の高齢者における有病率は 1~4%と推定されており、適切な治療（シャント手術）により症状改善が期待できる一方、治療反応性には個人差があり、その背景にある病態生理学的メカニズムは十分に解明されていない。従来、CSF 循環障害による脳室拡大と脳室周囲白質への機械的圧迫が症状の主因とされてきたが、近年は glymphatic システム機能不全、CSF 構造領域の変化、さらには全脳レベルにおける神経ネットワークの破綻など、複合的な病態関与が示唆されている。また、従来用いられてきた Evans index や DESH 所見などの形態指標は診断には有効な一方、治療反応性の予測には不十分であることが課題とされており、CSF 系構造変化を起点とした多層的な病態評価と新たな非侵襲的バイオマーカーの開発が求められている。そこで本研究では、iNPH の病態を「CSF 系構造変化・白質微細構造の複合的变化・全脳ネットワーク破綻」という 3 つの病態を MRI 画像解析で多角的に評価することを目的とした。

まず、iNPH 患者 50 名を対象に、FreeSurfer を用いた第三脳室・脈絡叢容積の定量化を行い、タップテスト後の症状別反応性との関連を年齢・性別・TIV で調整した多変量ロジスティック回帰により解析した。第三脳室容積は TUG step 改善と有意な関連を示し (OR = 0.857/100 mm³, FDR 補正後 p = 0.022), ROC 解析では AUC = 0.876 (カットオフ値 3,612 mm³) を示した。脈絡叢容積は MMSE 改善との関連傾向 (OR = 0.929, p = 0.056) を示した。これらの結果は、第三脳室 (CSF 流出系) と脈絡叢 (CSF 産生系) がそれぞれ歩行・認知機能のタップテスト反応性に選択的に関与する「構造-機能特異性」を示唆するもので

あり、非侵襲的 MRI 指標によるタッグテストレスポンスの事前予測可能性を示した。

次に、iNPH 患者 30 名を対象に DTI-ALPS 法による ALPS-index と各種臨床指標・画像指標・DTI 指標・CSF 指標との相関解析を Spearman の順位相関係数を用いて実施した。ALPS-index は TUG step 変化率 ($r_s = -0.501$, $p = 0.005$) および CSF 髄圧 ($r_s = -0.465$, $p = 0.010$) と有意な負の相関を示し、右側連合線維領域の AD および MD とも有意な正の相関を示した ($r_s = 0.498$, $p = 0.005$; $r_s = 0.363$, $p = 0.049$)。ROC 解析では $AUC = 0.769$ が得られた。これらの知見は、ALPS-index が単純な glymphatic 機能指標ではなく、脳室周囲白質の圧迫状態・CSF 動態変化・白質微細構造変化を複合的に反映する多面的指標であることを、臨床・CSF・DTI の各指標との相関関係から定量的に明らかにしたものである。Ringstad が概念的に提起した ALPS-index 解釈の問題に対し、本研究は iNPH における具体的な検討材料を提示した。

さらに、CSD 法を用いた anatomically-constrained probabilistic tractography により、iNPH 群 20 名と control 群 20 名の全脳構造的 connectome 解析を実施した。Bonferroni 補正 ($p < 0.01$) と大きな効果量 ($r > 0.5$) の両基準を満たす 33 の半球間接続において iNPH 群で有意な接続性低下が観察され、傍中心小葉 (11 接続)、後部帯状回 (9 接続)、上前頭回 (8 接続) が主要な関与領域であった。全ての有意な接続性低下が半球間接続に限定された非対称性半球間離断パターンを示したことから、iNPH では半球間情報統合の破綻が多彩な症状の神経基盤となる可能性が示唆された。さらに、本研究の結果は、病態が従来考えられてきた脳室周囲白質の局所的障害にとどまらず、全脳ネットワークレベルに及ぶことを示した。

以上の知見を統合すると、iNPH の病態は「CSF 系構造変化・白質微細構造の複合的变化・全脳ネットワーク破綻」という 3 つの病態レベルが相互に関連する多層的な変化として理解できる。本研究で同定された MRI 指標は全て非侵襲的に取得可能であり、将来的には iNPH の病態評価およびタッグテスト反応性予測を支援する画像バイオマーカーとして活用される可能性がある。

博士論文の審査の要旨

令和8年8月26日

研究審査委員会委員長 佐藤 哲大
審査委員 上原 真澄
審査委員 多鹿 友喜
研究審査委員会外部審査委員
東京都立大学健康福祉学部 放射線学科
畑 純一

研究課題名 「特発性正常圧水頭症における多角的 MRI 画像解析による病態解明とタップテスト反応性予測因子の同定」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 長谷川 晋也

令和8年6月12日（金）の博士論文提出を受け、審査委員が個別に論文査読を行った。

令和8年7月15日（水）に第1回審査委員会をオンライン（Microsoft Teams）で開催した。始めに本人によるプレゼンテーションを約30分間行い、その後、各審査委員による質疑応答を約60分間実施した。審査委員からは、論文の新規性及び研究の独創性、研究方法並びに研究結果に関する信頼性、技術的な裏付けと理論の展開に関して誤りがないかどうか等の確認と今後の展開についての質問がなされた。

主な指摘事項は次のようなものである。なお、指摘に関する修正を行い、審査委員に再提出することとされた。

1. 「治療反応性」という用語の範囲の明確化

（指摘内容）

本研究で実際に評価しているのは主としてタップテスト後の短期的反応であるため、「治療反応性」という語がシャント術後の長期的転帰まで含むように読まれないよう、用語の使い分けを整理すること。

（指摘事項への回答）

本研究で評価・予測した短期的反応については「タップテスト反応性」に統一し、先行研究や一般論としての反応については「治療反応性」を用いるよう整理された。これに伴い、表題、要旨及び本文中の主要な記述が修正され、本研究の対象とする反応性の範囲が明確化された。

2. 構造的 connectome 解析の説明の補足

（指摘内容）

構造的 connectome 解析が何を評価する手法であるか、機能的 connectome との違いを含めて、読者に分かりやすく説明すること。

(指摘事項への回答)

第 4 章の緒言に、機能的 connectome は安静時 fMRI などにより脳活動の同期性を評価するのに対し、構造的 connectome は拡散 MRI により推定された白質線維に基づき、脳領域間の構造的結合を評価する手法であることが追記された。これにより、第 4 章で用いた解析手法の位置づけが明確化された。

3. ALPS-index の解釈に関する表現の適正化

(指摘内容)

ALPS-index と DTI 指標との相関から、脳室周囲白質の圧迫を断定的に述べることは避け、横断的相関研究として述べる範囲に表現を限定すること。

(指摘事項への回答)

「神経圧迫」や「支配的な寄与因子」といった断定的表現が削除または緩和され、ALPS-index は白質微細構造変化、CSF 動態、glymphatic 機能などを複合的に反映しうる指標として記述された。また、圧迫を直接証明したものではないことが限界に追記された。

4. MRI 所見と臨床的有用性に関する記述の適正化

(指摘内容)

本研究ではタップテスト前後で MRI を撮像しておらず、MRI 所見の経時的変化を評価していないため、MRI 所見が可逆性や病態を直接証明したかのような記述を避けること。また、本研究の知見が臨床においてどのような判断に役立つのかを明確にする一方、MRI 指標がタップテストを代替するかのような過度な表現は避けること。

(指摘事項への回答)

要旨及び各章の結論、第 5 章の記述において、「証明した」「神経基盤である」といった断定的表現が、「示唆される」「候補バイオマーカーとなる可能性がある」等の表現に修正された。また、症状ドメインごとの反応性予測が、治療適応の検討、患者・家族への期待値の説明、意思決定支援に役立つ可能性があることが追記された。一方で、本研究はタップテストに代わる診断法を提示するものではなく、補助的情報として位置づけられることが明記された。

第 2 回審査委員会（最終試験）を 8 月 26 日（水）、公聴会終了後に第 24 演習室において開催した。審査時間は 30 分を目安とした。本論文の①新規性（独自性）、有用性を含めた本研究論文の意義、②本研究論文の信頼性（正当性）を確認するため研究審査委員から本論文について質疑応答を行い新規性（独自性）、有用性、信頼性を確認した。