



|              |                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Plasma NfL is associated with mild cognitive decline in patients with diabetes                                                                        |
| Author(s)    | 丸谷, 典子                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 2022, 博士論文                                                                                                                                      |
| Version Type |                                                                                                                                                       |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/91785">https://hdl.handle.net/11094/91785</a>                                                                   |
| rights       |                                                                                                                                                       |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 丸谷 典子                                                                                                            |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Plasma NfL is associated with mild cognitive decline in patients with diabetes<br>(血漿NfLは糖尿病患者の軽度の認知機能障害と関連を認める) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>糖尿病は認知症のリスクファクターであり、アルツハイマー型認知症 (AD) や脳血管性認知症 (VaD) の発症率が高いことが報告されている。認知症になった場合、基本的に神経損傷は不可逆的であり、軽度の認知機能低下を早期に発見することが必要である。現在の認知症のバイオマーカーとして、ADであれば画像検査 (CT、MRI、PETなど)、脳脊髄液 (CSF) 検査、脳血管性認知症であればMRIなどが挙げられる。しかし、症状のない時期から 画像検査や認知機能検査を頻繁に行うことは患者の負担も大きく困難である。そのため、認知機能低下の早期かつ簡易に検出出来るバイオマーカーが求められている。</p> <p>ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) は神経軸索の細胞骨格を構成する蛋白で、神経変性のバイオマーカーである。神経損傷時にNfLはCSFに放出され、その後血液中にも拡散すると考えられている。またNfLは神経変性疾患患者で上昇する事が報告されている。さらには、ADやその他の神経変性疾患の患者において、NfLは認知機能や画像検査での白質病変の体積と関連することが報告されている。これらの知見はNfLが認知症における認知機能のバイオマーカーとなりうる可能性を示している。</p> <p>今回、我々は糖尿病患者の早期の認知機能の低下を血中NfL値がバイオマーカーとして検出可能か検討した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>大阪大学内分泌・代謝内科外来に2018年7月から2019年6月までに受診した65歳以上の2型糖尿病患者 (n=183) を対象とした。血漿サンプルと認知機能検査結果を用いて、血中NfL値の有用性を検証した。認知機能検査はMMSEとリバーミード行動記憶検査 (RBMT) を行った。RBMTは12項目からなる質問から素点を計算し、その結果から標準プロフィール点 (RBMT-SPS) を算出した。血中NfL値は患者血漿を超高感度デジタルELISAシステム (Simoa HD-1 analyzer) を用いて測定した。全てのサンプルはCV (Coefficient of Variation) 値 (n=1) が0.2以内であった。</p> <p>まず血漿NfL値はMMSEスコアとRBMT-SPSスコアについてについてピアソンの相関係数の検定式を用いて関連を評価した。血中NfL値は両方の認知機能検査スコア有意な関連を認めた (MMSE, <math>P = 0.0237</math>; RBMT-SPS, <math>P = 0.0001</math>)。次に年齢・性別・血清クレアチニン値・HbA1cを共変数とした多変量の線形回帰分析を行ったところ、多変量解析後でも血漿NfL値はRBMT-SPSスコアと有意な関連を認めた (<math>\beta = 0.34</math>, <math>P = 0.0005</math>)。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>RBMT-SPSスコアはMMSEより早期の認知機能低下を検知する事が可能であり、血中NfL値が軽度の日常記憶の低下を検出できる可能性が考えられた。血中NfL値は糖尿病患者の軽度の認知機能の低下と関連しており、認知機能低下の経時的かつ低侵襲なバイオマーカーとして将来臨床応用できる可能性を示唆したと考える。</p> |                                                                                                                  |

論文審査の結果の要旨及び担当者

|               |     |        |       |     |
|---------------|-----|--------|-------|-----|
| (申請者氏名) 丸谷 典子 |     |        |       |     |
| 論文審査担当者       | (職) | 氏 名    |       |     |
|               | 主 査 | 大阪大学教授 | 水田 一郎 | 晋 名 |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 | 望月 秀樹 | 晋 名 |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 | 片山 泰一 | 晋 名 |

論文審査の結果の要旨

糖尿病患者は認知症の発症リスクが高い事が知られており、認知機能低下を早期発見、治療介入が必要である。症状自覚のない時期から 画像検査や認知機能検査を頻繁に行うことは患者の負担も大きく困難であり、認知機能低下の早期かつ簡易に検出出来る手法が求められている。血液中ニューロフィラメント軽鎖(NfL)は、神経細胞の細胞骨格蛋白であり、神経傷害のバイオマーカーとして注目を集めている。

申請者は65歳以上の2型糖尿病患者の血漿NfL濃度と認知機能検査結果 (MMSEとRBMT-SPSスコア) の関係について検証し、血中NfL値が軽度の日常記憶の低下と相関し認知機能低下をきたす神経障害の低侵襲なバイオマーカーとして将来臨床応用できる可能性を示唆した。この研究結果は査読付き英文科学雑誌であるPsychogeriatrics誌に掲載された。

糖尿病患者の認知機能低下を早期に発見できる可能性のあるバイオマーカーの評価に寄与したこの論文は学位に値するものと認める。