

---



---

原 著

---



---

## 拡散テンソル画像法を用いたプラダー・ウィリ症候群の 脳発達異常に関する研究

山 田 謙 一

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻  
内部環境医学講座小児科学分野  
(主任：内山 聖教授)

### Study of Brain Developmental Abnormalities in Prader - Willi Syndrome Detected by Diffusion Tensor Imaging

Kenichi YAMADA

*Division of Pediatrics,  
Department of Homeostatic Regulation and Development,  
Course for Biological Functions and Medical Control,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences, University of Niigata  
(Director: Prof. Makoto UCHIYAMA)*

#### 要 旨

(目的) 本研究は、プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome: PWS) における脳発達異常の有無を高磁場磁気共鳴画像 (MRI) 装置による拡散テンソル画像法を用い検討することを目的とした。

(方法) PWS 患者 8 名と、年齢および性別が一致した正常対照者 8 名に対して、高磁場 (3.0 テスラ) MRI 装置による撮影を行った。拡散特性の汎用的指標である Trace value (Tr) と Fractional anisotropy (FA) を拡散テンソル解析により算出し、以下の複数の脳内関心領域において同時に評価した：深部灰白質；被殻，尾状核頭，背内側視床，白質；前頭葉白質，後頭葉白質，内包後脚，脳梁膨大部。

(結果) PWS 患者では正常対照群と比べ、Tr は左側前頭葉白質と左背内側視床で有意に高く、FA は両側の内包後脚，右側前頭葉白質および脳梁膨大部で有意に低かった。

**Reprint requests to:** Kenichi YAMADA  
Division of Pediatrics  
Department of Homeostatic Regulation and  
Development Course for Biological Functions  
and Medical Control Graduate School of Medical  
and Dental Sciences University of Niigata  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座  
小児科学分野 山田 謙一

(考察) 拡散テンソル画像法により, PWS では脳の特定位に発達異常が存在することが明らかになった. 異常部位の分布は, PWS の臨床的特徴によく合致していた. 高い Tr や低い FA から, PWS では脳の成熟が遅延している可能性が示唆された.

(結論) PWS 患者において, 脳の特定位に発達異常が存在する客観的な証拠を初めて明らかにした. この知見は, PWS の病態生理を解明するための手掛かりになると考えられる.

キーワード: プラダー・ウィリ症候群, 磁気共鳴画像法, 拡散テンソル解析, Trace, Fractional anisotropy, 脳発達

## はじめに

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome: PWS) は, 筋緊張低下, 知的障害, 肥満, 性腺低形成, 低身長, および行動障害によって特徴づけられる遺伝的疾患である. 本症候群は 1956 年に Prader, Lanbert および Willi によって初めて記載され, 発生頻度は人種に関係なく 10,000 から 25,000 出生に 1 人とされている<sup>1)-3)</sup>. 典型的な PWS 患者は, 成長ホルモン分泌障害, 性腺低形成, 過食症などの神経内分泌学的異常を有し, 原因として, 視床下部-下垂体系の異常が想定されている<sup>4)-6)</sup>. さらに, PWS 患者には軽度から中等度の知的障害のほか, 特徴的な不適応行動 (易刺激性, 虚言, 皮膚を執拗にひっかく, 強迫など) が認められ, 不適応行動は小児期から成人期にかけて増悪する<sup>7)-9)</sup>. 本症候群の遺伝的発生要因として, 15 番染色体の q11-13 における父親由来の遺伝子の発現欠如が報告されているが<sup>10)11)</sup>, 遺伝子型と表現型との関係は, まだ十分には解明されていない.

発達遅滞は PWS の本質的な部分である. 系統的に脳発達を解析した報告はほとんどないが, 特定の神経機能異常に焦点をあてた生理学的研究はいくつか存在する. 例えば, オドボール課題を用いた脳事象関連電位研究では, 認知機能に関連する P3 成分の異常な deflation が認められており, 経頭蓋的磁気刺激を用いた研究では, 皮質脊髄路の機能的変化に関連して, 運動皮質野の低興奮性が存在する可能性が示されている<sup>12)13)</sup>. しかし, これまでに報告されてきた PWS の精神運動発達プロフィールが示すように<sup>14)</sup>, PWS における神

経学的, 行動学的異常は臨床的に多様である. したがって, PWS における脳発達の解析は, 脳内の多数の関心領域について同時かつ定量的に評価した方がよいと考えられる.

拡散テンソル画像解析 (Diffusion tensor imaging: DTI) は, 脳発達を定量的に評価できる非侵襲的な画像化技術であり<sup>15)16)</sup>, 脳の成熟遅延に関する情報を *in vivo* で得ることができる<sup>17)-21)</sup>. 具体的には, 拡散テンソル解析では 3 つの固有値とそれぞれに対応する 3 つの固有ベクトルが算出されるが, 臨床においては, そのうち 3 つの固有値から得られる 2 つの代表的な指標, すなわち Trace value (Tr) と Fractional anisotropy (FA) が頻繁に使用される. ここで, Tr は方向性を考慮しない水の自由拡散特性の平均値を, FA は等方的な拡散からの偏位 (不等方性) を与える<sup>15)16)</sup>. 臨床における DTI 研究では, これまでに脳の損傷, 変性あるいは神経繊維結合の乱れ (それぞれに対応する疾患例として, 周産期脳障害, 副腎白質ジストロフィー, 統合失調症が挙げられる) に由来する FA の変化が報告されている<sup>21)-23)</sup>. さらに, 代表的な発達障害 (例; 自閉症, 脆弱 X 症候群, 結節性硬化症, 染色体 22q11.2 欠失症候群) においても, DTI による Tr や FA を指標とした解析により, 疾患特異的な拡散特性の相違が検出されている<sup>24)-27)</sup>. したがって, PWS のように脳発達の特異的な変化が未知の疾患についても, DTI により有用な情報が得られるものと期待される.

本研究では, PWS 患者の脳において, 疾患の特徴的な発達に関連した脳発達異常領域が存在するとの仮説を立て, これを, 高磁場 (3.0 テスラ) 磁

表1 プラダー・ウィリ症候群患者と正常対照者の臨床的特徴

疾患	人数	年齢*(歳)	性別	IQ†‡	コメント†§
Prader-Willi 症候群	8	19.0 (8-29)	6M, 2F	43.8±3.3	CBCL Tscore§ 74.9±8.3
正常対照者	8	19.0 (8-29)	6M, 2F	-	-

\*平均(範囲)を示す。

†平均 ± 標準偏差を示す。

‡数値は WAIS-R または WISC-III によって得られたものである。

§小児行動チェックリスト (Childhood Behavior Checklist: CBCL)

(Tscore 境界域 60-63, 病的 > 63)

略号: WAIS-R: ウェクスラー式知能検査成人用改訂版 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised); WISC-III: ウェクスラー式知能検査小児用第三版 (Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd ed.), M: 男性, F: 女性

気共鳴画像 (MRI) 装置による DTI を用い検証する事を目的とした。

### 対象と方法

PWS 患者 8 名および年齢・性別を一致させた正常対照者 8 名を対象とした (表 1)。本研究は新潟大学脳研究所倫理委員会の研究ガイドラインを遵守して施行された。

患者はすべて臨床上の診断基準を満たし、かつ 15 番染色体 q11-13 領域の欠失を蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH 法) で確認した<sup>28)</sup>。適応的行動の機能レベルは、Childhood Behavior Checklist (CBCL) 日本語版で評価した<sup>29)</sup>。さらに、全体的な知的機能を評価するために標準知能検査を行った。すべての心理検査は経験を積んだ一人の臨床心理士が行い、ウェクスラー知能検査小児用第 3 版またはウェクスラー知能検査成人用訂正版のバッテリーにより知能指数を算出した。

健常被験者は神経学的診察と面接を行い、発達異常を示唆する徴候がないこと、医師による治療を受けていないこと、および違法な薬物やアルコールを常用していないことを確認した。また、若年の被験者は、これまでの発達歴や行動特徴につ

いて両親に問診した。

### 1. MRI 撮像方法

Signa 3.0 - Tesla (General Electric Medical System, Waukesha, WI) 画像装置をすべての撮影に使用した。高速 spin echo (SE) 法により高解像度形態画像を撮影した後、spin-echo echo-planar imaging シークエンスを用いた拡散強調画像を以下のパラメータ設定により撮影した。軸位断スライス数 4、撮像野 (FOV) 200 × 200mm、画素数 128 × 128、スライス厚 5.0mm、スライス間隔 2.5mm、繰り返し時間 (TR) 5.0 sec、エコー時間 (TE) 82.7ms、加算回数 (NEX) 8.1 軸あたりの b 値 500 sec/mm<sup>2</sup>。拡散強調傾斜磁場勾配 (MPG): 磁場強度 2.19 gauss/cm, Δ = 37.2ms, δ = 33.4ms, ここで MPG とは水分子の拡散による信号変化をとらえるための傾斜磁場であり、2 つの軸に同時にかけられる。その印可パターンを、(readout, phase, slice) に対応するベクトル (x, y, z) で表現すれば、(0, 0, 0), (1, 0, 1), (-1, 0, 1), (0, 1, 1), (0, 1, -1), (1, 1, 0), (-1, 1, 0) であった。1 被験者あたりの撮影時間は 4 分 40 秒であった。なお、小児の被験者および患者には、撮影前に、予定された撮影方法と順序について、

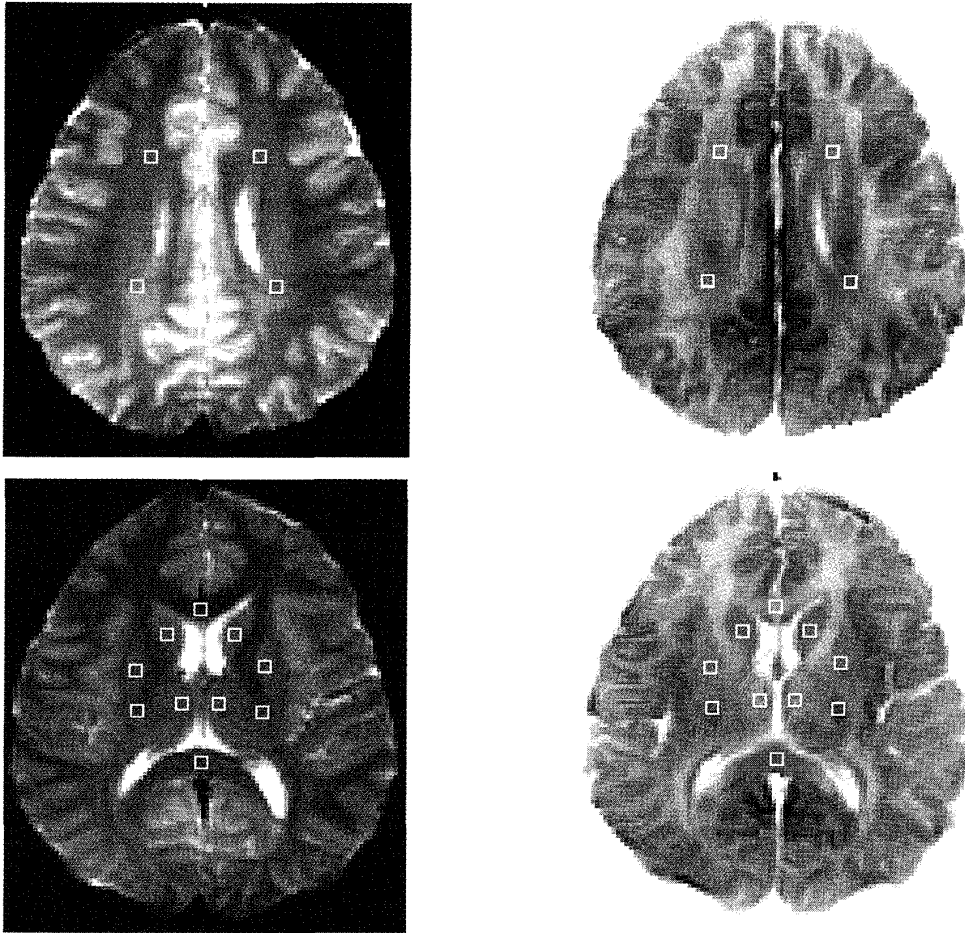


図1 関心領域の設定

T<sub>2</sub>強調画像（左）と3次元不等方性コントラスト（3DAC）画像（右）の上を示した関心領域。3DAC画像は、神経線維の走行方向を3次的に表記可能とする手法で、赤色、緑色、青色が、それぞれ水平方向、垂直方向、直行方向に対応する。3DAC画像を参照することにより、脳構造を正確に同定し、関心領域を適切な位置に設定することが可能となる。

視聴覚機器を用いた十分な説明と準備が行われ、いかなる鎮静処置も行わなかった。

## 2. データ解析

関心領域は、深部灰白質として、被殻、尾状核頭、背内側視床を選び、白質として、前頭葉白質、後頭葉白質、内包後脚、脳梁膨大部を選択した。3×3ピクセル（4.7mm×4.7mm×5.0mm）の正方形の関心領域を以下の軸位断スライス上に、それぞれ左右対称に設定した：1) 脳梁膨大部と通過するスライス面：被殻、尾状核頭、背内側視

床、内包後脚、脳梁膨大部、2) 側脳室の上縁を通過するスライス面：前頭葉白質、後頭葉白質。この際、関心領域を適切な位置に設定するために、3次元不等方性コントラスト（3DAC）画像を作成して参照した<sup>30)31)</sup>（図1）。データをWindows PCに取り込んだ後、技術計算ソフトウェアであるMATLAB version5.3（The MathWorks Inc., Natick, WA）を用いて、ピクセルごとの拡散テンソル解析により固有値を計算し、絶対値の大きい順に $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ と名づけた。これら3つの固有値から、臨床において汎用される2つの指標であるTrとFA

表2 プラダー・ウィリ症候群患者と正常対照者における、脳内関心領域の Trace value (Tr) および Fractional anisotropy (FA) の平均値\*

関心領域		Trace value (Tr) (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)		Fractional anisotropy (FA)	
		Control (N=8)	PWS (N=8)	Control (N=8)	PWS (N=8)
前頭葉白質	左	2.25 ± 0.14	2.50 ± 0.15†	0.32 ± 0.04	0.29 ± 0.09
	右	2.22 ± 0.17	2.34 ± 0.08	0.32 ± 0.08	0.25 ± 0.07†
頭頂葉白質	左	2.48 ± 0.19	2.58 ± 0.16	0.36 ± 0.08	0.42 ± 0.07
	右	2.40 ± 0.11	2.40 ± 0.13	0.35 ± 0.05	0.40 ± 0.09
脳梁	膝部	2.48 ± 0.19	2.58 ± 0.16	0.74 ± 0.08	0.73 ± 0.08
	膨大部	2.40 ± 0.11	2.40 ± 0.13	0.84 ± 0.03	0.78 ± 0.02†
内包後脚	左	2.11 ± 0.05	2.16 ± 0.07	0.74 ± 0.05	0.66 ± 0.04†
	右	2.20 ± 0.07	2.21 ± 0.08	0.73 ± 0.03	0.65 ± 0.04†
被殻	左	2.16 ± 0.12	2.15 ± 0.09	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02
	右	2.06 ± 0.10	2.13 ± 0.12	0.11 ± 0.04	0.12 ± 0.04
尾状核頭	左	2.23 ± 0.13	2.31 ± 0.10	0.14 ± 0.03	0.14 ± 0.04
	右	2.16 ± 0.14	2.21 ± 0.06	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.02
背内側視床	左	2.28 ± 0.07	2.42 ± 0.08†	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.06
	右	2.35 ± 0.08	2.35 ± 0.07	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.04

\*平均 ± 標準偏差を示す。

†正常対照群と有意に異なる(p &lt; 0.05).

略号: PWS; プラダー・ウィリ症候群, Control; 正常対照者

を算出した。ここで、それぞれの指標は、次の式で定義される。

$$\text{Trace value (Tr)} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

$$\text{Fractional anisotropy (FA)} =$$

$$\frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

### 3. 統計処理

すべての関心領域から同時に得られた Tr と FA について、それぞれ 2 元配置分散分析を行った。2 つの要因 (疾患, 領域) を、それぞれ被験者間、被験者内要因に設定した。疾患と領域の間の交互作用が有意であることを確認した後、各関心領域における疾患の影響を検討するために、疾患要因に関する単純主効果の検定を行った。すべての解

析で有意水準は 5% に設定した。また、Huynh-Feldt 法による球面性の検定と自由度の補正を行った。統計計算は SPSS 12 for Windows (SPSS Inc, Chicago, USA) を用いた。

### 結 果

疾患と領域の交互作用が有意であったため (Tr: F (1,10.0) = 1.9, p < 0.05, FA: F (1,12.5) = 1.8, p < 0.05) 単純主効果の検定を行い、各関心領域における疾患の影響を調べた (表 2, 図 2, 図 3)。

その結果、PWS 患者では、Tr は左前頭葉白質 (F (1,132.5) = 14.6, p < 0.05), 左背内側視床 (F (1,132.5) = 5.2, p < 0.05) において有意に高く、一方で FA は両側の内包後脚 (左側: F (1,162.3) = 6.5, p < 0.05, 右側: F (1,162.3) = 8.4, p < 0.05),

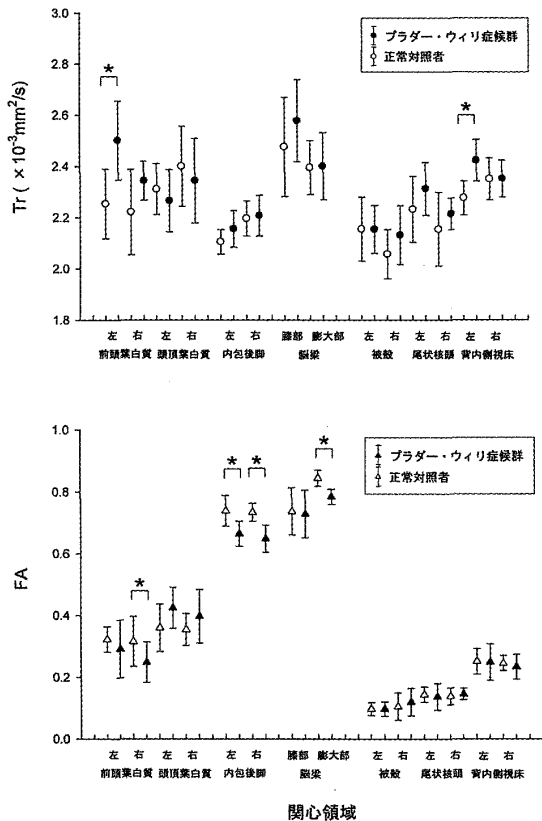


図2 PWS患者と正常対照者における脳内関心領域における拡散特性

方向性を考慮しない拡散特性の平均と、不等方向性成分を、それぞれTr (上)とFA (下)で示す。シンボルと水平棒は、それぞれ平均と標準偏差をあらわす。\* $p < 0.05$ 。

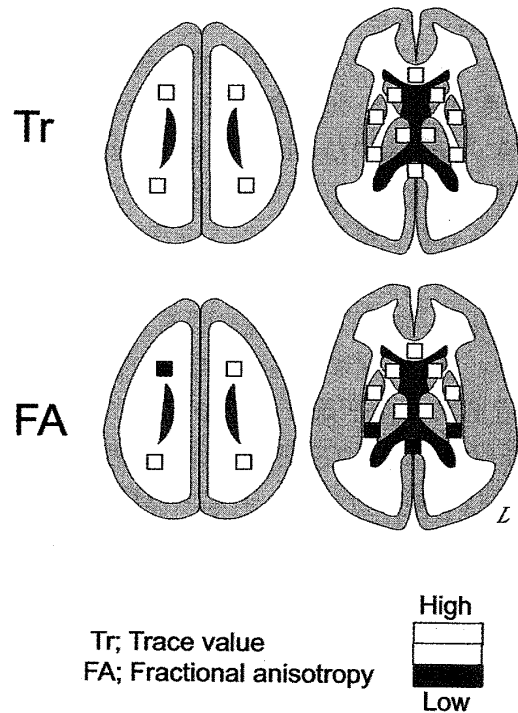


図3 PWS患者群と正常対照群との間で拡散特性の有意な相違を認めた脳部位

関心領域内の黄色、緑色はそれぞれ、正常対照と比較して高値、低値に対応する。PWS患者においては、Trは左前頭葉白質、左背内側視床において有意に高値であり、FAは両側内包後脚、右前頭葉白質、脳梁膨大部において有意に低値であった。

右側前頭葉白質 ( $F(1,162.3) = 5.3, p < 0.05$ )、および脳梁膨大部 ( $F(1,162.3) = 5.2, p < 0.05$ )において、有意に低かった。

PWS患者において、正常対照者群と比較して、低いTrまたは高いFAを示す部位は認めなかった。

## 考 察

水の拡散特性を脳発達の定量的指標とすることにより、PWSには領域特異的な脳発達の異常が存在することが明らかになった。観察された拡散特性の異常の部位的分布は、PWSの臨床的特徴にきわめて良く合致する。高いTrが観察された前頭葉—視床系は、辺縁系から前頭前野や帯状回へ

密接な繊維結合を有する系である<sup>34)</sup>。これらの領域の損傷や変化は、性格・人格変化や、双極性障害を含んだ精神機能異常を引き起こすことが報告されている<sup>35)36)</sup>。したがって、今回の成績は精神医学的な異常を含めた特徴的な行動特性をもつPWSの臨床的特徴と整合性があるといえる<sup>37)</sup>。

一方、両側の内包後脚、右前頭葉白質および脳梁膨大部においてFAが低いことは、PWSの白質異常が投射繊維、連合繊維、そして交連繊維に広く分散していることを示す。内包後脚については、運動ニューロン疾患群におけるDTI研究により、FAの低下が内包後脚における微細構造を反映し、運動機能低下のレベルとの相関が認められることがすでに明らかにされている<sup>38)39)</sup>。したがって、

PWS患者における低いFAは、PWSの主要な臨床徴候のひとつである運動機能障害、いわゆる“中枢性低緊張”と関連している可能性がある。これまでの研究では、出生直後から続く筋緊張低下の原因を筋に得ることができず、中枢神経系異常によるものと推測されている<sup>40)</sup>。

前頭葉白質と脳梁膨大部における低いFAは、認知、視覚、空間認知機能に関係する白質のdis-integrityを示唆する。脳梁は自閉症などの発達障害で構造異常が指摘されており<sup>41)–43)</sup>、破壊すると半球間の効果的な情報伝達を必要とする実行系機能に悪影響が及ぶ。最近のDTI研究によると、アルコール依存症患者群において脳梁のFA低下と認知機能低下との間に相関が認められている<sup>44)</sup>。PWS患者は、視覚認知・統合機能に優れる一方、視覚的な内容の短期記憶に劣ることがわかっているが<sup>14)</sup>、脳梁後部にみられる拡散特性の相違は、脳梁結合の発達の異常を示唆すると考えられる。

高いTrや低いFAという拡散特性は、以下の事実から脳成熟遅延を反映すると考えられる。1) 拡散特性の脳成熟にともなう変化は原則的にTrの減少やFAの増加であり、発達期の脳においては、これらの変化が年齢の増加とともに認められる、2) これまでの研究においても、脳発達障害を特徴付ける拡散特性は高いTrや低いFAとされている<sup>18)19)</sup>。特に、高いTrと脳微細構造の異常を関連付ける説明として、以下の考えが示されている。すなわち、(a) 成熟過程(髄鞘化、軸索直径の増加、グリア細胞によって形成されるマトリックス構造の形成など)の潜在的な遅延による細胞外水含有量の相対的な増加と、(b) 高分子物質の濃度低下による細胞内水含有量の相対的な増加<sup>32)33)</sup>である。もっとも、PWSの脳病理に関する系統的な報告はこれまでになく、今後の病理学的研究が強く望まれる。

各被験者において個別の関心領域を設定するという今回の解析方法は、脳形態の個人差の影響を受けにくいという利点がある(ただし、関心領域の設定は解剖学的構造を基準とするという前提が存在する)。最近では、拡散テンソル解析におけ

る空間的標準化の有用性を示す報告も散見されるが<sup>45)46)</sup>、今回の研究では、空間的な非線形アーティファクト混入の影響を最小限に抑えるため本手法を選択した。

本研究は、PWS患者脳の特異的領域において実際に脳発達異常が存在することを示した最初の報告であり、PWSの認知行動特性を含めた臨床的特徴と合致する。非侵襲的でin vivoな手法である拡散テンソル解析によって検出されたこれらの知見は、PWSの病態生理学的な解明に向けた新たな手掛かりになると考えられる。

#### 謝 辞

本研究の一部は、Society for Neuroscience 2005, 35th Annual Meeting (Washington, DC, USA)で発表した。ご指導頂きました新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野 内山 聖教授、および新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 中田 力教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Prader A, Labhart A and Willi H: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz Med Wschr 86: 1260–1261, 1956.
- 2) Akefeldt A, Gillberg C and Larsson C: Prader-Willi syndrome in a Swedish rural country: epidemiological aspects. Dev Med Child Neurol 33: 715–721, 1991.
- 3) Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D and Boer H: Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. J Med Genet 38: 792–798, 2001.
- 4) Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitello PM and Sarrantonio M: Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 3: 393–399, 1996.
- 5) Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH,

- Atkinson RL and Carrel RE: The Prader - Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine* 62: 59, 1983.
- 6) Swaab DF, Purba JS and Hofman MA: Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons ( putative satiety cells) in Prader - Willi syndrome - A study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 573 - 579, 1995.
  - 7) Curfs LG: Psychological profile and behavioral characteristics in Prader - Willi syndrome. In: Cassidy SB ( eds) *Prader - Willi syndrome and other 15q deletion disorders*. Springer, Berlin, pp430 - 434, 1991.
  - 8) Dykens EM and Kasari C: Maladaptive behavior in children with Prader - Willi syndrome, Down syndrome and non - specific mental retardation. *Am J Ment Retard* 102: 228 - 237, 1997.
  - 9) Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP and Malin Z: Behavioural and emotional disturbances in people with Prader - Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 48: 47 - 52, 2004.
  - 10) Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS and Crawford JD: Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader - Willi syndrome. *N Engl J Med* 304: 325 - 329, 1981.
  - 11) Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S and Lalande M: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non - deletion Prader - Willi syndrome. *Nature* 342: 281 - 285, 1989.
  - 12) Stauder JEA, Brinkman M and Curfs L: Multi - modal P3 deflation of event - related brain activity in Prader - Willi syndrome. *Neuroscience letters* 327: 99 - 102, 2002.
  - 13) Civarci C, Vincentini R, Grugni G and Cantello R: Corticospinal Physiology in Patients with Prader - Willi syndrome: A Transcranial magnetic stimulation study. *Arch Neurol* 61: 1585 - 1589, 2004.
  - 14) Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K and Nash LJ: Profiles, correlates and trajectories of intelligence in individuals with Prader - Willi syndrome. *J Am Acad Child Adoles Psychiat* 31: 1125 - 1130, 1992.
  - 15) Basser PJ and Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative - diffusion - tensor MRI. *J Magn Reson B* 111: 209 - 219, 1996.
  - 16) Pierpaoli C and Basser PJ: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36: 893 - 906, 1997.
  - 17) Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, Tagami T, Okuda Y and Nakagawa T: Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion - weighted MR: relation with normal brain development and aging. *Am J Neuroradiol* 15: 231 - 238, 1994.
  - 18) Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BCP, Almlri CR and McKinstry RC: Normal brain maturation during childhood: Developmental trends characterized with diffusion - tensor MR imaging. *Radiology* 221: 349 - 358, 2001.
  - 19) Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ and Holland SK: Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross - sectional diffusion - tensor MR imaging study. *Radiology* 222: 212 - 218, 2002.
  - 20) Hüppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz FA and Volpe JJ: Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 44: 584 - 590, 1998.
  - 21) McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, Mathur A, Schefft GL, Almlri CR, Shimony JS, Shiran SI and Neil JJ: A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology* 59: 824 - 833, 2002.
  - 22) Ito R, Melhem ER, Mori S, Eichler FS, Raymond GV and Moser HW: Diffusion tensor brain MR imaging in X - linked cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 56: 544 - 547, 2001.
  - 23) Kitamura H, Matsuzawa H, Shioiri T, Someya T, Kwee IL and Nakada T: Diffusion tensor analysis in chronic schizophrenia A preliminary study on a high - field (3.0T) system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. [Epub ahead of print], 2005.
  - 24) Barnea - Goral N, Kwon H, Menon V, Eliez S,



- Lotspeich L and Reiss AL: White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55: 323 - 326, 2004.
- 25) Barnea - Goralý N, Eliez S, Hedeus M, Menon V, White CD, Moseley M and Reiss AL: White matter tract alterations in fragile X syndrome: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 118: 81 - 88, 2003.
- 26) Garaci FG, Floris R, Bozzao A, Manenti G, Simonetti A, Lupattelli T, Curatolo P and Simonetti G: Increased brain apparent diffusion coefficient in tuberous sclerosis. *Radiology* 232:461 - 465, 2004.
- 27) Simon TJ, Ding L, Bish JP, McDonald - McGinn DM, Zackai EH and Gee J: Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *Neuroimage* 25: 169 - 180, 2005.
- 28) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY and Greenberg F: Prader - Willi syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics* 91: 398 - 402, 1993.
- 29) Itani T, Kanbayashi Y, Nakata Y, Kita M, Fujii H, Kuramoto H, Negishi T, Tezyuka M, Okada A and Natori H: Standardization of the Japanese version of the Child Behavior Checklist/4 - 18. *Jpn J Pediatr Psychiatr Neurol* 41: 243 - 252, 2001.
- 30) Nakada T and Matsuzawa H: Three - dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system: MR axonography. *Neurosci Res* 22: 389 - 398, 1995.
- 31) Nakada T, Nakayama N, Fujii Y and Kwee IL: Clinical application of three - dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography: Technical note. *J Neurosurg* 90: 791 - 795, 1999.
- 32) Baratti C, Barnett AS and Pierpaoli C: Comparative MR imaging study of brain maturation in kittens with T1, T2, and the trace of the diffusion tensor. *Radiology* 210: 133 - 142, 1999.
- 33) Tower DB and Bourke RS: Fluid compartmentation and electrolytes of cat cerebral cortex in vitro. III. Ontogenetic and comparative aspects. *J Neurochem* 13: 1119 - 1137, 1996.
- 34) Clark DL and Boutros NN: *The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy* Blackwell Science: Malden 119 - 129, 1999.
- 35) Fukutake T, Akada K, Ito S, Okuda T and Ueki Y: Severe personality changes after unilateral left paramedian thalamic infarct. *Eur Neurol* 47: 156 - 160, 2002.
- 36) Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini - Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, Tang C, Hof PR, Hollander E and Buchsbaum MS: Fronto - thalamo - striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 57: 733 - 742, 2005.
- 37) Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP and Malin Z: Behavioural and emotional disturbances in people with Prader - Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 48: 47 - 52, 2004.
- 38) Graham JM, Papadakis N, Evans J, Widjaja E, Romanowski CAJ, Paley MNJ, Wallis LI, Wilkinson ID, Shaw PJ and Griffiths PD: Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* 63: 2111 - 2119, 2004.
- 39) Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, Büchel C and Weiller C: Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 127: 340 - 350, 2004.
- 40) Argov Z, Gardner - Medwin D, Johnson MA and Mastaglia FL: Patterns of muscle fiber - type disproportion in hypotonic infants. *Arch Neurol* 41: 53 - 57, 1984.
- 41) Pandya D: *Two Hemispheres - One Brain*. New York, Allan Liss, 1986.
- 42) Piven J, Bailey AS, Randon BJ and Arndt S: An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 154: 1051 - 1056, 1997.
- 43) Chung MK, Dalton KM, Alexander AL and Davidson RJ: Less white matter concentration in autism: 2D voxel - based morphometry.

- Neuroimage 23: 242 - 251, 2004.
- 44) Schulte T, Sullivan EV, Müller - Oehring EM, Adalsteinsson E and Pfefferbaum A: Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 15: 1384 - 1392, 2005.
- 45) Xu D, Mori S, Shen D, van Zijl PC and Davatzikos C: Spatial normalization of diffusion tensor fields. *Magn Reson Med* 50: 175 - 182, 2003.
- 46) Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R and Williams SC: Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets. *Neuroimage* 17: 592 - 617, 2002.
- (平成 17 年 12 月 28 日受付)
-