

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 飛永 雅信 |
| 学位 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 新大院博 (医) 第 853 号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 博士論文名 | GABA _A 受容体脳 SPECT の正常データベース構築における大脳皮質の年齢依存性変化の意義についての研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 五十嵐 博中 副査 教授 柿田 明美 副査 教授 小野寺 理 |

博士論文の要旨

【目的】

様々な神経疾患や精神疾患で大脳皮質の γ -アミノ酪酸タイプ A (GABA_A) 受容体の分布異常が報告されている。特に前頭前野 (prefrontal cortex; PFC) の重要性が指摘されており、PFC における GABA_A 受容体分布の正確な評価が神経疾患の診断や病態評価につながる可能性がある。本研究では、GABA_A 受容体分布の正確な評価のためには、年齢依存性変化を考慮する必要があるとの仮説に基づき、20 歳代から 50 歳代の正常被検者を対象として 123I-イオマゼニル単一光子放射断層撮影(123I-Iomazenil-single photon emission computed tomography; IMZ-SPECT)を実施して得られた GABA_A 受容体イメージングを用いて、PFC 領域を中心に年齢依存性変化を解析し、全年齢層と年齢層別の IMZ-SPECT の正常データベース (normal database; NDB) を構築した。例として、神経変性疾患患者をモデルとして IMZ-SPECT 評価を行い、IMZ-SPECT を神経学的疾患に応用する際に年齢依存性変化を考慮した NDB を適用する意義についても検討した。

【方法】

21 名の健常ボランティア (22-59 歳 ; 平均 38±12 歳) の IMZ-SPECT の画像データを立体的統計学的脳表投影法(3D-SSP)で解析し、正常データベースを作成した。また各脳表画像データを stereotactic extraction estimation (SEE) 解析により領域毎に計測し、若年群である G20-39 (20-39 歳、11 名) と中壮年群である G40-59 (40-59 歳、10 名) の 2 群の比較を行うとともに、年齢と相対的 GABA_A 受容体密度を意味する標準化 IMZ カウント値 (各ピクセルの IMZ カウント値/ 脳 (皮質) 全体のピクセルの平均 IMZ カウント値) を用いて、各領域内のピクセルの平均の標準化 IMZ カウント値について線形回帰分析を行った。全年齢の NDB20-59 (n=21) および各年齢層別の NDB20 (20~29 歳、n=5)、NDB30(30~39 歳、n=6)、NDB40(40~49 歳、n=5)、NDB50(50~59 歳、n=5) を作成した。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) の患者 1 名 (59 歳男性) に対して IMZ-SPECT を行い、標準化 IMZ カウント値と NDB20 および年齢層にマッチした NDB50 を用い、Brodmann area (BA) 毎の差を解析した。

【結果】

脳の領域毎の相対的 GABA_A 受容体密度に対応する標準化 IMZ カウント値を使い 3D-SSP によって、2 群間の比較を行った。Z > 2 の有意差のある領域を描出した。中壮年群の G40-59 で、若年

群のG20-39に比べて標準化IMZカウント値が増加した領域はPFCの一部に認められ、標準化IMZカウント値が低下した領域は右頭頂葉の一部に認められた。個々人のデータを用いてSEE解析を行い、Brodmann領域毎に、2群間比較を行ったところ、標準化IMZカウント値のBA領域毎の平均値は、若年群のG20-39と比較して中壮年群のG40-59の両側BA10,11および左半球BA47などのPFCの一部において有意に上昇し、右頭頂葉の一部などで有意に低下していた。回帰分析では、これらの領域における年齢と標準化IMZカウント値との間に有意な相関を認めた。20歳代NDB20を用いて59歳ALS患者に対してIMZ-SPECTを施行したところ、50歳代NDB50を用いた時と比べて、標準化IMZカウント値はPFCで過小に、右頭頂葉の一部で過大に評価された。

【結論】

本研究は、PFCにおける相対的GABAA受容体密度が年齢依存性に相対的に増加し、右頭頂葉の一部などで減少することを示した。本研究の結果から、IMZ-SPECTを神経疾患や精神医学的疾患の病態生理の評価に応用する際には大脳皮質の年齢依存性変化を考慮した正常データベースを選択する必要があることが示された。

審査結果の要旨

様々な神経疾患や精神疾患で大脳皮質のγ-アミノ酪酸タイプA (GABAA) 受容体の分布異常が報告されている。申請者はGABAA受容体分布の正確な評価のためには、年齢依存性変化を考慮する必要があるとの仮説に基づき、20歳代から50歳代の正常被検者を対象として123I-イオマゼニル単一光子放射断層撮影(123I-Iomazenil-single photon emission computed tomography; IMZ-SPECT)を実施して得られたGABAA受容体イメージングを用いて、PFC領域を中心に年齢依存性変化を解析し、全年齢層と年齢層別のIMZ-SPECTの正常データベース(normal database; NDB)を構築した。

脳の領域毎の相対的GABAA受容体密度に対応する標準化IMZカウント値を使い3D-SSPによって、若年群であるG20-39(20-39歳、11名)と中壮年群であるG40-59(40-59歳、10名)の2群間の比較を行った。Z>2の有意差のある領域を描出した。中壮年群のG40-59で、若年群のG20-39に比べて標準化IMZカウント値が増加した領域はPFCの一部に認められ、標準化IMZカウント値が低下した領域は右頭頂葉の一部に認められた。個々人のデータを用いてSEE解析を行い、Brodmann領域毎に、2群間比較を行ったところ、標準化IMZカウント値のBA領域毎の平均値は、若年群のG20-39と比較して中壮年群のG40-59の両側BA10,11および左半球BA47などのPFCの一部において有意に上昇し、右頭頂葉の一部などで有意に低下していた。回帰分析では、これらの領域における年齢と標準化IMZカウント値との間に有意な相関を認めた。20歳代NDB20を用いて59歳ALS患者に対してIMZ-SPECTを施行したところ、50歳代NDB50を用いた時と比べて、標準化IMZカウント値はPFCで過小に、右頭頂葉の一部で過大に評価された。

本研究は、PFCにおける相対的GABAA受容体密度が年齢依存性に相対的に増加し、右頭頂葉の一部などで減少することを示した。本研究の結果から、IMZ-SPECTを神経疾患や精神医学的疾患の病態生理の評価に応用する際には大脳皮質の年齢依存性変化を考慮した正常データベースを選択する必要があることが示され、今後の臨床診断へ寄与すること大である。このため博士課程論文として妥当であると判断した。