
原 著

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

飛 永 雅 信

国立病院機構新潟病院 神経内科

(指導: 小野寺理教授)

**The Significance of the Age-related Change of the Cerebral Cortex in Constructing
a Normal Database of GABA_A Receptor Brain SPECT**

Masanobu TOBINAGA

Department of Neurology, Niigata National Hospital, National Hospital Organization

(Director: Prof. Osamu ONODERA)

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

Reprint requests to: Masanobu TOBINAGA
Department of Neurology,
Niigata National Hospital,
National Hospital Organization,
3-52, Akasaka-cho, Kashiwazaki,
Niigata 945-8585, Japan.

別刷請求先: 〒 945-8585 新潟県柏崎市赤坂町 3 番 52 号
国立病院機構新潟病院 神経内科

飛 永 雅 信

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 Area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GABA_A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。

キーワード：PFC, GABA_A受容体, IMZ-SPECT, 年齢依存性変化

緒 言

PFC (prefrontal cortex) は、目標の達成に必要な行動を組み合わせ、制御するという高度な役割を担う領域であり¹⁾、神経学的疾患および精神医学的疾患の診断や病勢評価において重要な関心領域である。

また、成熟したヒトの脳機能を正常に維持する上で興奮性ニューロンと同様に、抑制性ニューロンは重要な役割を果たしている。抑制性ニューロンの神経伝達物質はγ-アミノ酪酸(GABA)とグリシンであり、神経のシナプスを介して作用する。GABA作動性ニューロンは中枢神経系に広く分布しており、GABAは抑制系神経伝達の中で重要な役割を果たしている²⁾。このことから、GABA作動性ニューロンは中枢神経系の正常性を評価する際のバイオマーカーになる可能性がある。GABA受容体は迅速かつ直接的な作用をす

るGABA_Aと、遅い阻害作用を有するGABA_Bに大別される。中枢神経の機能的な異常を、直接的に評価するには、GABA_A受容体の定量的分析が有用である。

実際にPFCにおけるGABA_A受容体の分布異常が様々な神経および精神疾患で報告されている³⁾⁻⁷⁾。筋疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者で、ジストロフィンと共存するGABA_A受容体の分布が前頭葉で低下していることを示す当施設での研究結果の他に⁵⁾、アルツハイマー病³⁾、筋萎縮性側索硬化症⁴⁾、統合失調症⁶⁾、パニック障害⁷⁾等の神経および精神疾患において、同部位のGABA_A受容体分布の変化が報告されている。

現在、in vivoで脳内のGABA_A受容体の分布を調べる方法としては、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)³⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾や¹¹C-Flumazenil-positron emission tomography

(¹¹C-Flumazenil-PET)⁴⁾⁷⁾などの放射性リガンドを用いた画像検査がある。立体的統計学的脳表投影法 (3D-SSP)¹⁰⁾で解析することで、IMZ-SPECT では、ピクセル毎の相対的 GABA_A 受容体数すなわち受容体密度を評価することができる。脳 (皮質) 全体のピクセルの平均 IMZ カウント値を 1 とし、ピクセル毎の IMZ カウント値 / 脳 (皮質) 全体のピクセルの平均 IMZ カウント値をそのピクセルの標準化 IMZ カウント値とし、脳の領域内ピクセル毎に標準化 IMZ カウント値を表示展開したものが GABA_A 受容体分布に対応する。このモダリティによる画像評価では、健常者から作られた正常データベース (normal database; NDB) との統計学的比較画像による解析が用いられる。しかし、今までの IMZ の正常データベースにおいて、年齢は考慮されてこなかった。大脳皮質の GABA_A 受容体分布の年齢依存性変化に関してのラットを用いた *ex vivo* の複数の報告⁹⁾¹¹⁾⁻¹³⁾があるが、一定の見解は得られていない。また、25 歳から 82 歳の健常成人の男女 19 人を対象とした IMZ-SPECT の研究¹⁴⁾で、年齢依存性に IMZ の集積が減少するが、部分容積補正を行うと有意な変化は認められないとするものや 21 歳から 78 歳までの健常男性 16 人を対象とした [¹¹C] Ro15-4513 PET の研究で、前頭皮質を含めた脳の 10 領域において、有意な年齢依存性変化が見られないとする報告¹⁵⁾などがある。ヒトにおいても十分な結論がでておらず、検討の必要性がある。本研究では、GABA_A 受容体分布の異常を正確に評価するためには、まず、正常被験者における GABA_A 受容体分布の年齢依存性変化を明らかにすることが重要であると考え、IMZ-SPECT を用い、健常者の成人脳における GABA_A 受容体分布の年齢依存性変化を検討した。

材料と方法

1. 研究対象者

正常被験者は、20 代から 50 代まで、各年代概ね 5 名ずつとなるよう正常ボランティアを募集し、神経内科専門医の診察で神経学的に正常であ

ることを確認し、MMSE が 27 点以上、MRI や MRA で異常所見が無く、IMZ の取り込みに影響を与える薬剤を服用していないという選定条件を満たした被験者を対象とした。すでに別研究で取得した 7 名の正常被験者に加え (7 名; 男性; 平均年齢 28.1±4.2; 年齢範囲, 22-32 歳)。2017 年 4 月から 7 月にかけて、さらに異なる年齢層の 14 名の正常被験者を加えた 21 名を対象とした (男性; 平均年齢 38.1±11.7; 年齢範囲, 22-59 歳, 全員右利き)。

また、年齢依存性変化を考慮した NDB の有用性の評価を目的として、当院入院中の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 患者 1 名 (59 歳男性, 発症後 3 年, 左上肢および右下肢の筋力低下, ALSFRS-R 38/48, MMSE 30/30) に対して IMZ-SPECT を施行した。

本研究は国立病院機構新潟病院倫理委員会で承認された (2017 年 5 月 19 日)。すべての被験者から本研究参加に関する文書同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言で示された倫理基準に準拠して行われ、内容は事前に UMIN 臨床試験登録システムに登録した (UMIN000028088)。

2. SPECT 撮影と処理

Combined SPECT/CT scanner (Symbia T2; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) で IMZ-SPECT を施行した。^[23I] IMZ (222MBq) を静脈内に注射し 3 時間後に撮像し、コリメーターは低エネルギー高分解能型を用いた。マトリックスサイズは 64×64、収集時間は 150sec/step を 12 回、連続収集であった。前処理フィルターは Butterworth を用い、再構成フィルターは Gaussian (FWHM 11)、再構成法はフィルター補正逆投影法、減弱補正は Chang 法を採用し、散乱補正は行わなかった。SPECT/CT スキャナーによって IMZ-SPECT を施行し、画像データを得た。

3. 正常データベースの作成

画像解析は統合ソフトである iNEUROSTAT++ (日本メジフィジックス株式会社) によって行った。構成アプリケーションの *iSSP3.5* により、

立体的統計学的脳表投影法 (3D-SSP¹⁰) に基づき、解剖学的標準化を行った後、ピクセル毎のIMZカウント値を元に、脳表画像を作成した。ピクセル毎のIMZカウント値/全脳平均IMZカウント値を標準化IMZカウント値とし、各被検者毎に全てのピクセルで計算し、ピクセル毎に各被験者の平均値と標準偏差を求め、これらのデータを元に *iSSP3.5_DBuilder* を用いて、脳内座標、ピクセル毎の平均の標準化IMZカウント値、およびその標準偏差から構成されるNDBを作成した。20歳代から50歳代までで構成される全年齢の正常データベースであるNDB₂₀₋₅₉ (n=21) のほか、若年群 G₂₀₋₃₉ で作成したNDB₂₀₋₃₉ (20~39歳, n=11)、中壮年群 G₄₀₋₅₉ で作成したNDB₄₀₋₅₉ (40~59歳, n=10) と各年齢層別のグループの正常データベースとして G₂₀, NDB₂₀ (20~29歳, n=5)、G₃₀, NDB₃₀ (30~39歳, n=6)、G₄₀, NDB₄₀ (40~49歳, n=5)、G₅₀, NDB₅₀ (50~59歳, n=5) をそれぞれ作成した。

4. 統計解析

iNEUROSTAT++ を用いた画像解析を行った。年齢による差の有無を調べるために全体を若年群 G₂₀₋₃₉ (20~39歳, n=11, 平均年齢, 28.6±3.9) と中壮年群 G₄₀₋₅₉ (40~59歳, n=10, 平均年齢, 48.6±7.4) に分け、*iSSP3.5_2tZ* を用いて2群比較を行った。対応のないt検定を実施し、t統計量をZ値に変換した後、Stereotactic Extraction Estimation (SEE) 解析¹⁶⁾により脳表抽出画像を作成した。次に、20歳代から成るNDB₂₀と、

その他の年代のNDBを、同じく *iSSP3.5_2tZ* により2群比較した。また、個々の正常被検者のデータについてSEE解析により、脳領域毎の標準化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)の平均値を算出し、その後のデータ統計解析をIBM SPSS statistics version 24(日本IBM株式会社)を用いて行った。若年群 G₂₀₋₃₉ と中壮年群 G₃₀₋₄₉ の2群比較はMann-Whitney法を用いた。また、年齢と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。P値<.05を統計学的に有意とみなした。また、すべての画像解析は、神経内科専門医2人で行った。なお、PFCに対応するBrodmann's Areas (BA) 領域は、BrainInfo (<http://braininfo.rprc.washington.edu>) に従って、BA8の一部、BA9、BA10、BA11、BA44、BA45、BA46、BA47と定義した。

59歳男性ALS患者の3D-SSP法による画像解析に関して、20歳代のNDB₂₀と年齢をマッチさせた50歳代のNDB₅₀を用いてそれぞれ画像解析を行った。脳表ピクセル毎に正常群の平均値と患者の値の差に関してZ値を計算し、SEE法によりBrodmann's areas毎にZ値を表示した。

結 果

1. 正常被検者の加齢性変化

40歳未満の若年群 G₂₀₋₃₉ と40歳以上の中壮年群 G₄₀₋₅₉ で平均値の差をt検定を用い評価しZ

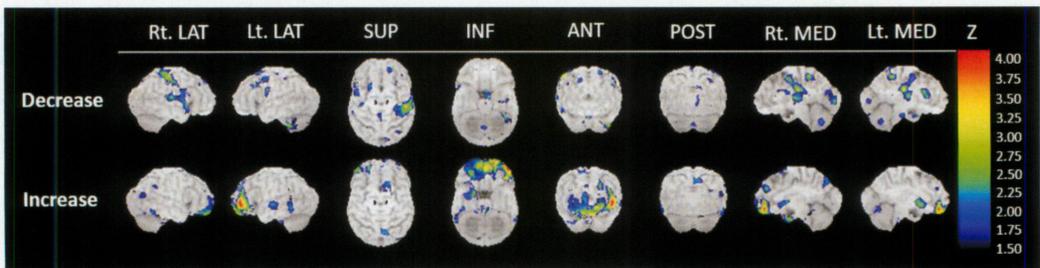


図1 *iSSP3.5_2tZ* を用いた若年群 G₂₀₋₃₉ と中壮年群 G₄₀₋₅₉ の2群比較。カラーバーはZ値を示す。中壮年群 G₄₀₋₅₉ は若年群 G₂₀₋₃₉ に比べて、前頭葉の複数個所で標準化IMZ値の平均値の差の増加 (Z値>2) が認められた。

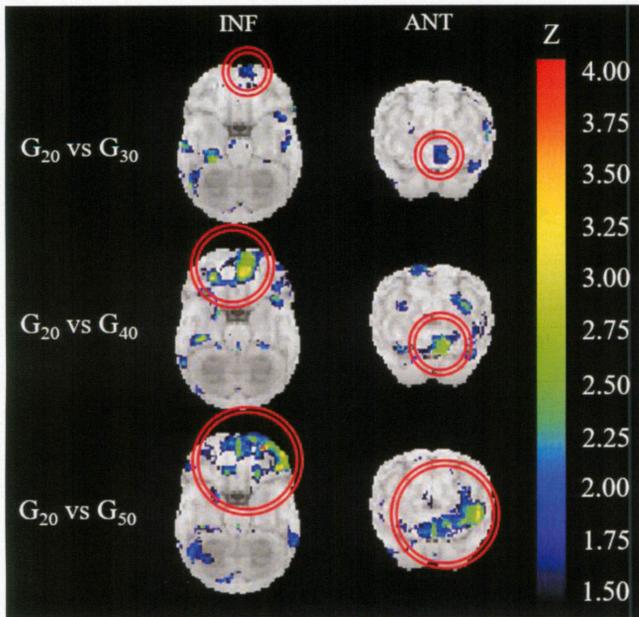


図2 iSSP3.5_2tZ を用いた 20 歳代の正常被検者群 G₂₀ と 30 歳代の G₃₀, 40 歳代の G₄₀, 50 歳代の G₅₀ 各正常被検者群の 2 群比較. カラーバーは Z 値を示す.
iSSP3.5_2tZ を用いて 20 歳代の正常被検者群 G₂₀ と 30 歳代の G₃₀, 40 歳代の G₄₀, 50 歳代の G₅₀ の各正常被検者群をそれぞれ 2 群比較したところ、後者で標準化 IMZ 値の平均値の差の有意差が増加している領域を示した. PFC にて有意差の程度が増加するとともに、その領域範囲が年齢とともに拡大している (特に左半球のブロードマン 10 野).

表 1 関心領域における正常若年群 G₂₀₋₃₉ と中壮年群 G₄₀₋₅₉ の 2 群比較及び、各被験者の標準化 IMZ スコアの年齢に対する回帰分析

		Mann-Whitney			Regression analysis			
BA		U	P	r	p	B		
PFC	Lt	10	13.000	0.002	0.689	0.001	244.503	
		11	16.000	0.005	0.622	0.003	160.514	
		47	22.000	0.020	0.576	0.006	189.665	
	Rt	10	17.000	0.006	0.514	0.017	159.928	
		11	10.000	0.001	0.622	0.003	148.939	
	Lt	6	20.000	0.013	-0.536	0.012	-308.616	
		Rt	1	13.000	0.002	-0.733	0.000	-174.006
			2	14.000	0.003	-0.692	0.001	-173.638
			3	25.000	0.036	-0.658	0.001	-150.821
17			26.000	0.043	-0.509	0.018	-91.776	

PFC では、中壮年群 G₄₀₋₅₉ は若年群 G₂₀₋₃₉ と比較して両側 BA10, 11 と左半球 BA47 の標準化 IMZ カウント値の有意な増加と年齢に対する正の相関が認められた. 左 BA6, 右 BA1, 2, 3, 17 では標準化 IMZ カウント値の有意な減少と年齢に対する負の相関が認められた. BA : ブロードマン領域 PFC : prefrontal cortex

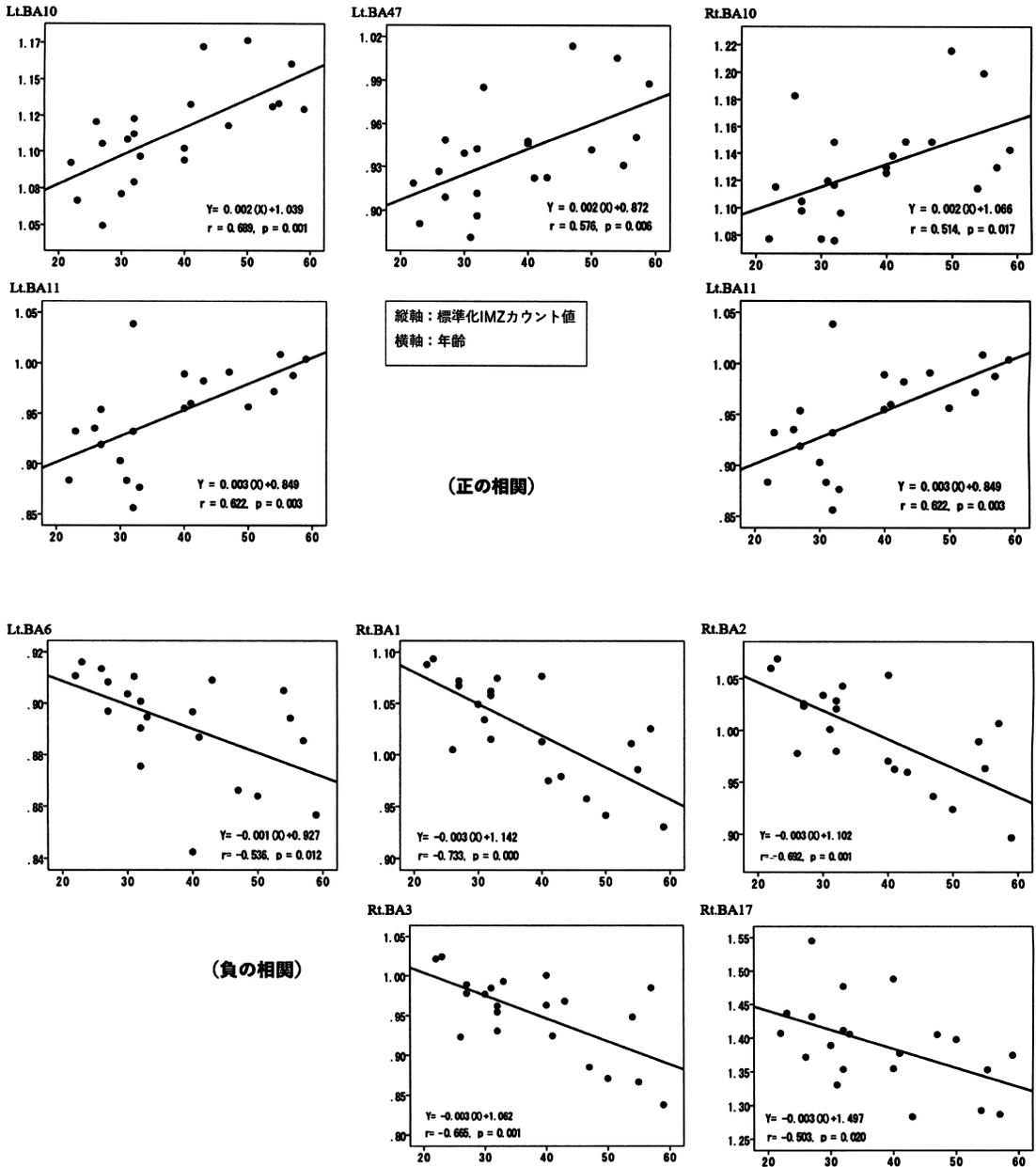


図 3 関心領域における年齢と標準化 IMZ カウント値の散布図

表 1 同様、PFC において、両側 BA10, 11 と左半球 BA47 の標準化 IMZ カウント値の年齢に対して正の相関が認められた。その他の関心領域では、片側性だが、標準化 IMZ カウント値は年齢に対して負の相関が認められた。

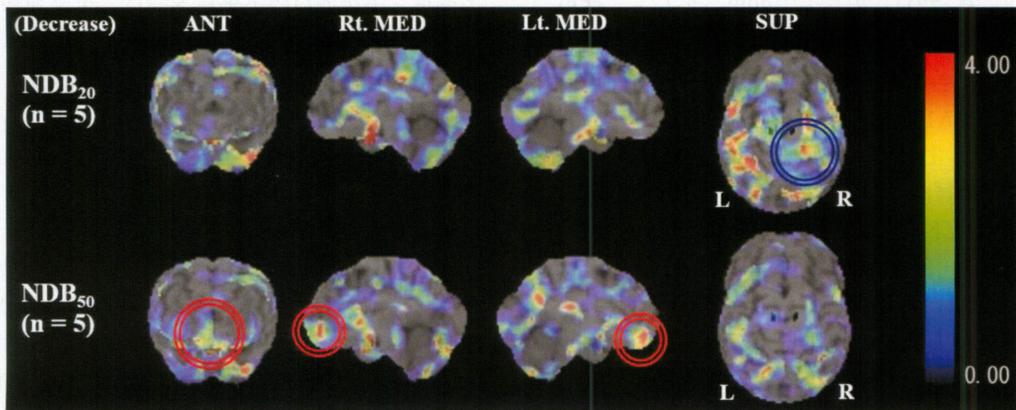


図4 ALSの59歳男性に対して、20歳代のNDB₂₀と50歳代のNDB₅₀を用いた場合のIMZ SPECTの3D-SSP解析結果の比較。カラーバーはZ値を示す。

50歳代の被検者に対して、年齢調整をせずに20歳代NDB₂₀を用いるとPFCのZ値は過小評価され、右頭頂葉の一部は過大評価される。

表2 ALSの59歳男性に対して、20代のNDB₂₀と50代のNDB₅₀を用いた場合の各関心領域のBrodmann AreaにおけるのZ値の比較

(A)

	BA10		BA11		BA47	
	L	R	L	R	L	R
NDB ₂₀	2.06	2.21	2.45	2.51	1.98	2.30
NDB ₅₀	3.23	2.56	2.98	2.34	2.18	2.03

(B)

	BA1	BA2	BA3	BA6	BA17
	R	R	R	L	R
NDB ₂₀	2.07	2.56	2.45	2.81	2.05
NDB ₅₀	1.78	1.77	1.71	1.95	null

(A) 加齢により標準化IMZカウント値の増加が認められた両側BA10, 11および左半球BA47においては、NDB₂₀を使った有意差を表すZ値はNDB₅₀を使ったものより低値となる。すなわち年齢調整しないと低値となる。

(B) 加齢により標準化IMZカウント値の低下が認められた右半球BA1, 2, 3および左半球BA6においては、NDB₂₀を使った有意差を表すZ値はNDB₅₀を使ったものより高値となる。すなわち、年齢調整しないと高値になる。

値画像を得た。標準化IMZカウント値の差がZ値>2となる領域のうち、中壮年群が若年群と比べて低下している領域は右頭頂葉と両側帯状回の一部であり、一方、PFCを含む前頭葉領域では上昇していた(図1)。また、20歳代NDB₂₀とその他の各年代のNDBであるNDB₃₀, NDB₄₀, NDB₅₀との2群比較では、対照となる群の年齢が高いほどPFCに対応するBrodmann's Areas (BA) 領域、BA 8の一部、BA9, BA 10, BA 11, BA 44, BA 45, BA 46, BA 47のうち、左のBA10においてIMZの取り込みが増加している領域の拡大を認めた(図2)。

NDBの個別データについて大脳皮質領域毎のカウントをSEE法で求め、これをもとに算出した平均カウント比を用いて、Mann-Whitney法により、若年群NDB₂₀₋₃₉と中壮年群NDB₄₀₋₅₉の群間比較を行った。PFC領域で、両側BA10, 11野と左半球BA47野で有意差が認められた(p<.05)(表1)。次に、これらの領域にて、年齢と標準化IMZカウント値の直線回帰分析を行った(図3)。左BA10(r=.689), 11(r=.622), 47(r=.576)で正の相関を示し、右BA10(r=.514), 11(r=.622)で正の相関を示した(表1)。一方、PFC領域ではない、左のBA6(r=-.552)、右の

BA1 ($r = -.731$), 2 ($r = -.692$), 3 ($r = -.658$), 17 ($r = -.509$) では負の相関を示した(表1, 図3).

ALS患者における検討では, 3D-SSP画像において, BA10, BA11を含む前頭葉の一部の領域で, 標準化IMZカウント値のZ値は, NDB₅₀を用いた場合と比較してNDB₂₀を用いた場合の方がより低下し, 反対に右のBA1, 2, 3を含む右頭頂葉の一部領域の標準化IMZ値のZ値は, NDB₅₀を用いた場合と比較してNDB₂₀を用いた場合の方が上昇した(図4). これをSEE解析により確認するとBA10, BA11, BA47(左半球)のZ値はいずれもNDB₅₀を用いた場合よりNDB₂₀を用いた場合の方が低値となり, 左半球のBA6, 右半球のBA1, 2, 3のZ値はNDB₅₀を用いた場合よりNDB₂₀を用いた場合の方が高値となった(表2).

考 察

本研究によって, PFCの一部(両側BA10, 11, 左半球のBA47)において, 全脳で標準化したGABA_A受容体分布が, 20歳から60歳までの間では年齢とともに増加し, 左運動前野・補足運動野(左BA6)と右頭頂葉の一部(右BA1,2,3), 右一次視覚野の一部(右BA17)では低下することが示された. 現在, 一般に使用されているNDBの多くは20歳代のものであり, これを高年齢の患者に適用した場合は, 上記部位での標準化IMZカウント値は, 年齢依存的な差分ずれることになる. よって, これらの部位でのGABA_A受容体分布の評価には, 現在使用されている年齢を考慮しないNDBではなく, 本研究で示した, 年齢依存性変化を考慮するNDBを用いる必要があると考える.

実際, 59歳ALS患者例の評価において, 20歳代で構成されたNDB(日本メジフィジックス株式会社提供)に対応するNDB₂₀を使い評価すると, 50歳代のみで構成されたNDB₅₀を用いた場合よりも両側BA10, 11, 左半球BA47の各領域においてZ値が低くなり, 逆に左半球BA6, 右半球BA1, 2, 3においてはZ値が高くなる. こ

の例は, 中年期以降の被検者では, 年齢調整を行ったNDBを使わないと, GABA_A受容体分布において, PFCを過小評価し, 左運動前野・補足運動野, 右頭頂葉の一部を過大評価する危険性があることを裏打ちする. IMZ-SPECTを神経疾患に応用する際に年齢依存的なNDBを使うことに留意すべきである.

3D-SSPによって解析されたIMZ-SPECTのカウント値が表すものについて考察する. IMZ-SPECTのカウント値では, 全脳に対する相対的GABA_A受容体密度を標準化IMZカウント値としている. これを, 脳の領域内ピクセル毎に表示展開したものをGABA_A受容体分布としている. 本研究において年齢依存性にPFCの標準化IMZカウント値が増加したということは, 年齢増加とともにPFCでGABA_A受容体密度が増加したと解釈できる.

次に, PFCでの, GABA_A受容体密度の年齢依存性の増加のメカニズムに関して考察する. まずGABA_A受容体が, 代償性に増加する可能性を考えた. 実際, 統合失調症のBA10の介在ニューロンでは, そのニューロンでのGABA伝達の低下の代償として, GABA受容体の増加が報告されている⁶⁾. 正常者では, 40歳以降, GABA濃度は前頭葉では減少するため, 同様に代償性にGABA受容体が増加する可能性がある¹⁷⁾.

もう一つの解釈として, 相対的なGABA_A受容体密度の上昇を考えた. 頭頂葉では加齢に伴い神経細胞数は減少する, 一方前頭葉では減少しない¹⁸⁾. よって, 標準化IMZカウント値を使った場合, もし, 頭頂葉だけでなく, 前頭葉以外の脳全体にてGABA_A受容体密度が加齢により低下していれば, 前頭葉でのGABA_A受容体密度は相対的に上昇する. この仮説を証明するためには, 前頭葉以外の部位での神経細胞数の加齢性の変化について, さらに調べる必要がある.

最後にGABA_A受容体に富む樹状突起数の加齢による変化の違いによる可能性を考えた. 一般に, GABA_A受容体は, 神経細胞樹状突起に多数存在するため, 樹状突起数と, その密度は相関すると考える. 神経細胞樹状突起数は40歳までに減少

し、その後は変わらない¹⁹⁾。また、前頭葉では、錐体細胞は、PFC以外の領域と連絡を持つ錐体細胞とPFC内で局所的な線維連絡を持つ錐体細胞がある。このうち、上側頭皮質と連絡を持つ錐体細胞の先端樹状突起の長さや体積は、加齢に伴い減少する²⁰⁾。これに対し、PFC内で局所的な線維連絡のみを持つ錐体細胞では、加齢による変化は認めない^{20) 21)}。特にBA10の錐体細胞は、他領域との線維連絡は乏しく、局所的な線維連絡を持つ²²⁾。よって、樹状突起の加齢による減少が認められないため、GABA_A受容体密度が、他の部位に比して相対的に増加する。

本研究の年齢層毎の被験者数は少ない事から、本研究の結果は現時点では限定的に解釈する必要がある。普遍化するためには、今後サンプル数を増やし、対象年齢層をより高齢者に広げた検討が必要と考えられる。しかし、年齢依存的なGABA_A受容体分布を考慮して正確にIMZ-SPECTを使うことは、神経学的疾患や精神医学的疾患の診断や病態評価のための選択肢となる可能性があり、臨床的に重要と考える。

謝 辞

今回の研究に際し御指導賜りました新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野小野寺理教授、国立病院機構新潟病院中島孝院長、並びに新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳機能脳神経学分野鈴木雄治准教授に厚く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Szczepanski SM and Knight RT: Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*; 83: 1002-1018, 2014.
- 2) Bannai H, Lèvi S, Schweizer C, Inoue T, Launey T, Racine V, Sibarita JB, Mikoshiba K and Triller A: Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dynamics. *Neuron*; 62: 670-682, 2009.
- 3) Fukuchi K, Hashikawa K, Seike Y, Moriwaki H, Oku N, Ishida M, Fujita M, Uehara T, Tanabe H, Kusuoka H and Nishimura T: Comparison of iodine-123-iomazenil SPECT and technetium-99m-HMPAO-SPECT in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*; 38: 467-470, 1997.
- 4) Lloid CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A and Leigh PN: Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand [(11)C]flumazenil. *Brain*; 123: 2289-2296, 2000.
- 5) Suzuki Y, Higuchi S, Aida I, Nakajima T and Nakada T: Abnormal distribution of GABA_A receptors in brain of duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle & Nerve*; 55: 591-595, 2017.
- 6) Benes FM, Vincent SL, Marie A and Khan Y: Up-regulation of GABA_A receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Neuroscience*; 75: 1021-1031, 1996.
- 7) Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T and Nutt DJ: Decreased brain GABA_A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 55: 715-720, 1998.
- 8) Pinborg LH, Videbaek C, Hasselbalch SG, Sørensen SA, Wagner A, Paulson OB and Knudsen GM: Benzodiazepine receptor quantification in Huntington's disease with [123I]iomazenil and SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 70: 657-661, 2001.
- 9) Odano I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N and Ikuta F: A potential use of a 123I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: comparisons with 14C-labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Commun*; 16: 443-446, 1995.
- 10) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL and Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*; 36: 1238-1248, 1995.
- 11) Tsang CC, Speeg Jr. KV and Wilkinson GR: Aging and benzodiazepine binding in the rat cerebral cortex. *Life Sci*; 30: 343-346, 1982.
- 12) Calderini G, Bonetti AC, Aldinio A, Savoini G, Di Perri B, Biggio G and Toffano G: Functional interaction between benzodiazepine and GABA recognition sites in aged rats. *Neurobiol Aging*;

- 2: 309-313, 1981.
- 13) Zobrist RH, Komiskey HL, Murray TF and Hayton WL: Aging: effects on β -carboline binding in hippocampal subfields. *Neurobiol Aging*; 5: 49-53, 1984.
- 14) Kato H, Shimosegawa E, Isohashi K, Kimura N, Hazui H and Hatazawa J: Distribution of cortical benzodiazepine receptor binding in right-handed healthy humans: a voxel-based statistical analysis of iodine 123 iomazenil SPECT with partial volume correction. *AJNR Am J Neuroradiol*; 33: 1458-1463, 2012.
- 15) Suhara T, Inoue O, Kobayashi K, Suzuki K, Itoh T and Tateno Y: No age-related changes in human benzodiazepine receptor binding measured by PET with [^{11}C]Ro 15-4513. *Neurosci Lett*; 159: 207-210, 1993.
- 16) Mizumura S¹, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M and Kumazaki T: Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med*; 17: 289-295, 2003.
- 17) Grachev ID and Apkarian AV: Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an *in vivo* 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem*; 76: 582-593, 2001.
- 18) Terry RD, DeTeresa R and Hansen LA: Neocortical cell counts in normal human adults aging. *Ann Neurol*; 21: 530-539, 1987.
- 19) Jacobs B, Driscoll L and Schall M: Life-span dendric and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol*; 386: 661-680, 1997.
- 20) Duan H, Wearne SL, Rocher AB, Macedo A, Morrison JH and Hof PR: Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex*; 13: 950-961, 2003.
- 21) Kabaso D, Coskren PJ, Henry BI, Hof PR and Wearne SL: The electronic structure of pyramidal neurons contributing to prefrontal cortical circuits in macaque monkeys is significantly altered in aging. *Cereb Cortex*; 19: 2248-2268, 2009.
- 22) Ramnani N and Owen AM: Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*; 5: 184-194, 2004.

(平成31年1月9日受付)
