

氏 名 かわさき ゆかこ
川崎 裕香子

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第82号

学位授与年月日 令和3年11月24日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

**Evaluation of factors affecting brain volume in newborn infants
using Multi-Atlas Labeling on 3D MRI**
(新生児の脳体積に影響を与える因子の検討
～頭部3D MRI画像を用いて～)

論文審査委員

(主査)	教授	中島 彰俊
(副査)	教授	野口 京
(副査)	教授	一条 裕之
(副査)	教授	伊藤 哲史
(紹介教員)	教授	足立 雄一

Evaluation of factors affecting brain volume
in newborn infants using
Multi-Atlas Labeling on 3D MRI

新生児の脳体積に影響を与える因子の検討
～頭部3D MRI画像を用いて～

小児科学教室

氏名 _____ 川崎 裕香子 _____

備考 ① 論文要旨は、2,000字程度とする。

② A4判とする。

〔目的〕

新生児期の脳容量は神経予後と関係することが知られており、古典的には頭囲が脳容量の指標となっている (Ivanovic DM, et al. Neuropsychologia 2004)。しかし、新生児でも特に神経予後が問題となる早産や極低出生体重児では頭囲と脳容量の相関が良くない (Cheong JL, et al. Pediatrics 2008)。そこで、頭部3D-MRIを用いて早産や極低出生体重児の脳容量に影響を与える因子、ならびに新生児における遺伝的な影響について検討した。

脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)は、脳細胞の成長や維持を助けるもので、とりわけ発達期において重要な役割を果たすと考えられている。動物や成人において、BDNFの減少は認知機能の低下や精神疾患と関連があることが示唆されている (Lima Giacobbo B, et al. Mol Neurobiol 2019)。BDNF生成を制御する遺伝子には遺伝子多型があり、BDNF遺伝子の一塩基多型としてコドン 66のバリン (Val)がメチオニン (Met) に置換された Val66Metがある。野性型はVal/Val、変異型がVal/MetとMet/Metとなる。変異型のMet保因者 (Met+) ではBDNF生成量が減ると考えられている。Met保因者は、精神疾患有病率が高く、海馬など局所の脳体積、認知機能が低下するという既報があったが、近年大規模な研究で関連が認められず、結論が出ていない (Harrisberger F, et al. Neurosci Biobehav Rev 2014)。BDNFは発達期において重要な役割を果たしており、成育環境因子を除外するために、新生児脳を用いてBDNF遺伝子多型が脳形態に与える影響を解明することを目的とした。

(研究1)

極低出生体重児における頭囲と脳体積の関連を検討し、脳容積に影響を与える臨床的要因を評価した。

(研究2)

脳容積に対する遺伝的影響を調べるため、脳由来神経栄養因子 (BDNF) を司るBDNFの遺伝子多型が脳容積に与える影響を評価した。

〔方法並びに成績〕

(研究1)

＜方法＞2013年4月から2015年3月に満期相当で頭部3D-MRI画像検査を行った極低出生体重児の脳容積と頭囲との関連を評価し、脳容積と頭囲の係に影響を与える臨床的要因を特定した。脳容積の計測にはROIEditorソフトウェア (www.mristudio.org)を用いた。

＜結果＞対象者は34名で、出生時の平均在胎週数は 29.0週 (23.1-33.8週)、出生時の平均体重は1116g (426-1494g)であった。頭部3D-MRI撮像は、修正週数が平均38.6週の時点で行い、撮像時の平均頭囲は33cm (32.4-36cm)であった。脳容積と頭囲の間には正の相関があった ($r=0.58$ 、 $P=0.000168$)。出生時体重 <600g および長頭症では

頭囲と脳容量との相関は低く ($r=0.38$ 、 $P=0.02$; $r=0.46$ 、 $P=0.006$)、頭囲は脳容積を過大評価する可能性が高いことが分かった。

(研究 2)

<方法> 正常乳児に対して生後早期に頭部3D-MRI画像検査ならびに頬粘膜からのDNA採取を行った。脳の各種容積：海馬、扁桃体、頭蓋内容積 (ICV)、総脳容積、総灰白質および白質容積はMRICloud (<https://braingps.anatomyworks.org>) で測定され、ICVで正規化された。抽出したDNAのBDNF-Val66Met多型の解析にはPCR-RFLP法を用い、Met+とMet-群で各種脳容積の比較を行った。

<結果> 対象者は66名 (Met+ 37名、Met- 29名) であった。対象者のうち50名は混血でありアジア系の割合が多かった。MRIは修正37.9~47.6週でスキャンされた。Met+乳児ではMet-乳児と比較して海馬が小さく ($p = 0.013$)、扁桃体も小さかった ($p = 0.041$)。

[総括]

(研究 1)


極低出生体重児においても頭囲は脳体積の簡便な評価ツールであるが、正常新生児に較べ精度は低下する。特に出生体重が小さい場合や長頭の場合には脳体積を過大評価の可能性があり注意を要する。

(研究 2)

生後早期の評価で、BDNF-Val66Met変異は、海馬および扁桃体の小さな体積と関連していた。神経変性や発達の遅れによる萎縮ではなく海馬および扁桃体の発生・発育に対してMet+遺伝子は負の影響があることを示唆している。

生後早期の脳容積を頭部3D-MRI画像を用いて測定し、脳容積に影響を与える因子を臨床的要因、遺伝的要因の2つの観点から評価した。今後は脳容積の定量化技術を用いて、精神神経発達との関係を検討していきたい。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	川崎 裕香子
論文審査委員	職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授	氏 名 中島 彰俊 野口 京 一條 裕之 伊藤 哲史	
指導(紹介)教員	教 授	足立 雄一	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本文の場合は英訳を付記すること) Evaluation of factors affecting brain volume in newborn infants using Multi-Atlas Labeling on 3D MRI (新生児の脳体積に影響を与える因子の検討 ~頭部3D MRI画像を用いて~)			(判定) 合格
(論文審査の要旨) [研究目的] 新生児期の脳容量は神経予後と関係することが知られており、古典的には頭囲が脳容量の指標となっている。しかしながら、様々な産科的な要因によって生まれた早産出生での新生児には、極低出生体重児が含まれ、神経予後が大きな問題となるものの、極低出生体重児では頭囲と脳容量の相関が良くないことが臨床的課題となっている。一方、脳発達に関わる遺伝子として、脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)は脳細胞の成長や維持に関与しており、とりわけ発達期において重要な役割を果たすと考えられており、動物やヒト成人において、BDNFの減少は認知機能の低下や精神疾患との関連も示唆されている。BDNF生成を制御する遺伝子には多型があり、BDNF遺伝子の一塩基多型としてコドン 66のバリン (Val)がメチオニン(Met)に置換されたVal66Metがあり、変異型のMet保因者 (Met+) ではBDNF生成量が減ると考えられている。それに関連して精神疾患有病率が高く、海馬など局所の脳体積、認知機能が低下するという報告があるものの、その結論には至っていない。そこで、川崎裕香子氏はこれらの課題を解決すべく、二つの研究を行った。 (研究①) 極低出生体重児における頭囲と脳体積の関連を検討し、脳容積に影響を与える臨床的要因を評価すること。 (研究②) 脳容積に対する脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子多型が脳容積に与える影響を評価すること。 [方法] 研究①では、2013年4月から2015年3月で、妊娠40週相当に到達した極低出生体重児に対し、頭部3D-MRI画像検査を行い、脳容積と頭囲との関連を評価し、脳容積と頭囲の関係に影響を与える臨床的要因を特定した。			

脳容積の計測にはROIEditorソフトウェアを用いた。また、研究②では、正常乳児に対して生後早期に頭部3D-MRI画像検査ならびに頬粘膜からのDNA採取を行った。脳の各種容積：海馬、扁桃体、頭蓋内容積 (ICV)、総脳容積 (TBV)、総灰白質および白質容積はMRICloudで測定し、ICVで正規化させた。抽出したDNAのBDNF-Val166Met多型の解析にはPCR-RFLP法を用い、Met+ (変異型でVal/MetおよびMet/Met) とMet-群 (野性型でVal/Val) で各種脳容積の比較を行った。

[結果]

実験①では対象者は34名。出生時の平均在胎週数は 29.0週 (23.1-33.8週)、出生時の平均体重は1116g (426-1494g)、修正週数が平均38.6週の時点で頭部3D-MRI撮像を行った。撮像時の平均頭囲は33cm (32.4-36cm) であり、脳容積と頭囲の間には正の相関を認めた ($r=0.58$ 、 $p=0.000168$)。加えて、脳容積と頭囲をそれぞれZスコアを用いた相関を用いることで、頭囲による推定脳容積が実測値より小さくなる要因を抽出した。その結果、出生時体重 <600g および長頭症では頭囲と脳容量との相関が低いことが明らかとなった ($r=0.38$ 、 $p=0.02$; $r=0.46$ 、 $p=0.006$)。つまり、これらの症例における脳容積評価には、頭囲計測は適していない可能性が高いことが分かった。

実験②における対象者は66名 (Met+ 37名、Met- 29名)。対象者の人種分布は、50名が混血でありアジア系の割合が高かった。対象者の数の関係より、Met+群は変異型であるVal/MetおよびMet/Metを含めた群として解析を行った。MRIは修正37.9-47.6週で撮影された。Met+/Met-間でICV、TBV、灰白質体積に有意な差を認めなかったが、Met+乳児ではMet-乳児に比較し、海馬が小さく ($p=0.013$) 扁桃体も小さかった ($p=0.041$)。生後早期の評価で、BDNF-Val166Met変異は、海馬および扁桃体の小さな体積と関連していることが明らかとなった。

[総括]

本研究は、安静が難しい新生児および研究②では健常児を対象として、生後早期の脳容積を頭部3D-MRI画像を用いて測定し、脳容積に影響を与える因子を臨床的要因、遺伝的要因の2つの観点から評価した点が高く評価できる。その手法を用いて、川崎裕香子氏は神経発達の予測としてこれまで用いられてきた頭囲計測の問題点を抽出し、極低出生体重児および長頭症の児においては、頭囲ではなく頭部MRIを用いることで、脳容積の正確な評価を行えることを明らかにした。これらの異常を早期に検知することで、将来的には早期栄養補充により乳児期での脳発達を促すことができると考えており、臨床的に重要な知見である。さらに、神経変性や発達の遅れは必ずしも後天的原因だけでなく、Met+遺伝子による先天的海馬および扁桃体の萎縮が一因となり得ることも明らかにした。この研究に参加した新生児は、MRI画像で定期的にフォローアップされているとのことで、類似の報告も少なく新規性が高く臨床発展性も期待される。以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。