

氏 名 うだ さとし
宇多 聡

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 富生命博甲第65号

学位授与年月日 平成26年9月26日

専攻名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第3項該当

学位論文題目 Normal development of human brain white matter from
infancy to early adulthood : a diffusion tensor imaging
study
(乳児期から成人早期における脳白質構造の発達変化：
拡散テンソル画像による検討)

論文審査委員
(主査) 教授 鈴木 道雄
(副査) 教授 足立 雄一
(副査) 教授 西条 寿夫
(副査) 教授 森 寿

指導教員 准教授 松井 三枝

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

乳幼児期においてヒトの精神運動機能は急速に発達することが知られている。近年、ヒトの脳発達過程の検討のために、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) により脳部位間をつなぐ神経線維束の異方性が調べられるようになってきた。DTI によって、大脳白質の神経線維の周囲に多く存在する水分子の動きを捉え、神経線維の走行状態を解析することができる。その際、脳神経線維の拡散異方性の強さなどを表現するパラメータで神経線維の構築とその微細構造を表すことができる。

DTI に関するいずれの先行研究においても、乳児期を含む成人早期までの幅広い年齢を対象とされてきていないが、臨床および脳の機能的な視点を取り入れる場合、年齢に伴う神経線維構造の発達を考慮することは重要である。本研究では、乳児期から成人早期に渡る健全な脳白質構造を定量化し、年齢による発達的变化を明らかにすることを目的とした。さらに、主要な神経線維束の発達の差異の有無について、性差と半球差を含めて検討した。

〔方法〕

参加者は生後 2 ヶ月から 25 歳 (平均年齢 \pm S.D. = 8.8 ± 6.9) までの日本人 52 人 (男性 21 人, 女性 31 人) であった。参加者ないしその保護者いずれか全員に目的や研究の手順を説明した後、参加者が 18 歳以上の場合は本人から、18 歳未満の場合は参加者の保護者から書面によるインフォームドコンセントを得た。なお、本研究は富山大学の倫理委員会によって承認されている。

参加者全員に対して DTI の撮像を行った。撮像装置は 1.5-Tesla Magnetom Vision scanner (Siemens 製, ボクセル解像度は $1 \times 1 \times 5$ mm) を用いた。得られた DTI データについて関心領域 (region of interest ; ROI) 法を用いて、4 つの主要な神経線維束 (脳梁, 海馬帯状束, 下縦束, 上縦束) に着目し、全 9 つの ROI (脳梁は全体と膝と膨大, 他は左右各々) を設定した。5 名が独立して全ての ROI を計測し、FA (fractional anisotropy) について評価者間の信頼性 (ICC) の検討を行った。結果、全ての神経線維束に対して ICC は 0.80~0.99 の範囲内にあったことを確認し、信頼のおける一人の評価者が全データの解析を行った。

画像解析ソフト Analyze 11.0 を用いて、神経線維束の DTI パラメータ (神経線維の拡散異方性 (FA), 軸方向の拡散係数 (axial diffusivity : AD), 放射拡散係数 (radial diffusivity : RD), および見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : ADC (= $(AD+2*RD)/3$)) を求めた。次に、各々のパラメータに対して局所重み付き多項式回帰法 (locally weighted scatterplot smoothing : LOESS) を用いて各月齢の近似値と発達率をそれぞれ算出した。神経線維束, 年齢, 半球及び性の要因の効果を調べるために分散分析を行った。

〔結果〕

各 DTI パラメータと年齢との関連を検討したところ、男女とも各々の神経線維束で FA 値は 0 歳から 6 歳頃にかけて年齢とともに増大し、ADC、AD、RD 値はともに、それぞれ減少し、6 歳頃を過ぎると全パラメータはほぼ横ばいになることが明らかになった。各パラメータの月ごとの発達率は本研究の年齢範囲において、FA と RD で出生直後に顕著に大きく、6 歳頃を境にその後ほぼ 0%になることが明らかになった。

神経線維束の FA 値の差異が認められ、脳梁、上縦束、下縦束、海馬帯状束の順に高かった。神経線維束の FA 値が最大値の 90%に達した時の年齢は脳梁、海馬帯状束、上縦束、下縦束の順に低かった。いずれの値においても性の主効果は見られなかった。半球差について、右半球の神経線維束の方が左半球の神経線維束に比べて FA 値が有意に大きかった。脳梁では膨大の方が膝に比べて FA、ADC、AD が大きく RD が小さかった。

〔考察〕

年齢とともに FA 値が増大し、ADC、AD、RD 値が減少していた。このことは、発達に伴い神経線維束の径が太くなること (Giorgio et al., 2010)、神経線維束の髄鞘化、および水分含量が減ること (Yoshida et al., 2013) などの要因が考えられる。

神経線維束の発達を見る場合、FA の重要性に加えて、乳幼児期における RD の発達率が大きい。また、みかけの拡散係数 (ADC) は、RD の方が AD に比べて 2 倍のインパクトがあることを考慮すると、RD の変化は AD の変化よりも神経線維束の発達を捉える上でより鋭敏であると考えられる。

FA 値では神経線維束による差異 (脳梁>上縦束>下縦束>海馬帯状束) があつた。このことは、脳梁の FA 値は出生直後に急速に増加し、連合線維は脳梁よりも遅れて発達する (Hermoye et al., 2006)。また白質は中心から外側 (peripheral) へ向かって発達し (Gao et al., 2009)、乳児の FA 値の増加率は外側の白質神経線維束よりも中心の神経束の方が大きい (Provenzale et al., 2007) という知見と合致していた。

本研究でいずれの DTI パラメータについても性差は示されなかった。性差に関する先行研究結果では一貫性が示されていない (Lebel et al., 2012)。左右差については右半球の FA が有意に高かった。このことは、脳体積のこれまでの報告で右半球の方が大きいという知見と関係があるかもしれない。

今後は本解析を発達障害や精神疾患などの DTI にも適用可能と考える。DTI データは自閉症スペクトラム障害 (Travers et al., 2012) や統合失調症 (Fitzsimmons et al., 2013) などの精神疾患で神経線維束の異常が報告されており、補助診断的臨床応用として期待される。

【論文審査の結果の要旨】

【目的】

ヒトの精神運動機能は乳幼児期において急速に発達し、その後も長期に及ぶ発達・成熟が生じる。これらの背景にある脳の発達的变化については磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging : MRI）などの脳画像診断を用いた研究が行われ、近年では拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging : DTI）を用いて、脳部位間をつなぐ白質の神経線維束の発達に伴う変化についても検討されつつある。DTIは、水分子の拡散運動が神経線維の走行により異方性（anisotropy）を持つことを利用し、組織中の水分子の拡散の方向や大きさに関する情報を定量的に画像化するものである。これまでのDTIによる脳の発達過程に関する先行研究は、比較的限られた年齢幅において検討したものばかりであったが、脳白質の健常発達過程の全容を明らかにするためには、乳児期から成人早期までの幅広い年齢を対象とすることが重要である。

本研究で宇多 聡君は、乳児期から成人早期に渡る健常人を対象に、脳白質構造の主要な神経線維束におけるDTIのパラメータの年齢による発達的变化について、性差と半球差を含めて検討した。

【方法と結果】

研究について学内倫理審査委員会の承認を得た上で、本人または保護者から書面による同意を得た生後2ヶ月から25歳（平均年齢 8.8 ± 6.9 (SD)歳）の健常者52人（男性21人、女性31人）を対象に、1.5テスラのMRIスキャナーによりDTIを撮像した。得られたDTIデータを、画像解析ソフトAnalyze 11.0を用いて解析した。4つの主要な神経線維束（脳梁、海馬帯状束、上縦束、下縦束）を描出して関心領域（region of interest : ROI）とし、各神経線維束について4つのDTIパラメータ、すなわち①拡散異方性（fractional anisotropy : FA）、②軸方向の拡散係数（axial diffusivity : AD）、③放射拡散係数（radial diffusivity : RD）、④見かけの拡散係数（apparent diffusion coefficient : ADC）を求めた。それぞれのパラメータについて、局所重み付き多項式回帰法（locally weighted scatterplot smoothing : LOESS）により発達曲線を描き、各月齢の近似値と発達変化率を算出した。神経線維束、年齢、半球および性の要因の効果を調べるために分散分析を行った。

いずれの神経線維束においても、0歳から6歳頃にかけてFAの値は急速に増大し、ADC、AD、RDの値は急速に減少した。6歳頃を過ぎると、脳梁と海馬帯状束ではいずれのパラメータもほぼ横ばいとなったが、上縦束と下縦束ではその後も緩やかな変化を示した。FA値が最大値の90%に達した時の年齢は、脳梁、海馬帯状束、上縦束、下縦束の順に低かった。各パラメータの発達変化率は、いずれの神経線維束においても出生直後に大きく（FAとRDでより顕著）、6歳頃にはほぼ0%～低値となった。

脳梁、上縦束、下縦束、海馬帯状束の順に、FA値が高く、AD、RD、ADCの値が低かった。

いずれのパラメータにおいても性による違いはなかったが、FA 値は右半球の方が左半球より大きかった。脳梁膨大では脳梁膝に比べて、FA、ADC、AD が大きく、RD が小さかった。

【総括】

本研究で宇多 聡君は、健常者における大脳白質の主要な神経線維束について、乳児期から成人早期に及ぶ幅広い年齢範囲における発達的变化を明らかにした。すなわち、0 歳から 6 歳頃にかけて神経線維束の拡散異方性は急速に増大し、それ以降の変化は緩やかであること、交連線維より連合線維において、また脳中心部より外側の白質神経線維束において発達的变化が遷延することを示した。また神経線維束の発達的变化を捉えるのに、FA とともに RD が鋭敏な指標であることを示した。

本研究は、DTI を用いて、大脳白質神経線維束の発達的变化を、単一の研究としては初めて、乳児期から成人早期に及ぶ幅広い年齢範囲においてほぼ満遍なく詳細に検討した点で新規性がある。また、神経線維束の増大や髄鞘化などを反映する発達的变化の特徴や部位による差異を明らかにした点で医学における学術的重要性が高い。さらに、神経発達障害や精神疾患などにおいて、DTI を補助診断として臨床応用する可能性を示した点で臨床的発展が期待できると考えられる。

以上より本審査委員会は、本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。