

京都大学	博士 (医学)	氏 名	上田 敬太
論文題目	Investigating association of brain volumes with intracranial capacity in schizophrenia. (統合失調症における脳体積と頭蓋内容積との相関の研究)		
(論文内容の要旨) 【背景】 神経画像研究が前提とする仮定の一つに、脳の局所体積がその部位の機能と相関するというものがある。しかしながら、この局所体積として、体積の絶対値を用いるべきなのか、あるいは全脳体積を考慮した値を用いるべきなのかはいまだ統一された見解はない。統合失調症の研究においては、頭蓋内容積自体が統合失調症の生物学的 marker であると示唆する研究も存在する (Buckley et al., 2002)。しかしその一方で、多くの統合失調症研究では、局所脳体積を全脳体積で補正した値を用いて研究を行っており、全脳体積が疾患特異的に局所脳体積に影響を与えるかどうかについては、検証されてこなかった。今回の研究では、全脳体積が統合失調症得的に灰白質、白質の全体積、あるいは局所脳体積に与える影響について検討した。 【方法】 63 人の統合失調症患者と、年齢、性別、教育年数をマッチさせた健常者 60 人を対象とした。3 テスラ MRI にて高解像度 (0.94×0.94×1.0mm) の頭部 3 次元 T1 強調画像 (3D-MPRAGE) を撮像した。得られた画像データを脳画像解析ソフトウェア SPM5 を用いた voxel-based morphometry (VBM) 法により解析し、segmentation により gray matter (GM), white matter (WM), cerebrospinal fluid (CSF) の体積を算出した。GM, WM, CSF の体積の和を intracranial volume (ICV) とし、さらに manual tracing 法を用いて (Eritaia et al., 2000) 頭蓋内容積を算出し、segmentation で得られた値の妥当性を確認した。WM, GM に対する ICV, 疾患の主効果および交互作用を SPSS12.0 を用いて検討し、さらに局所に対する ICV および疾患、さらにはその相互作用項の関係について、VBM5 を用いて検討した。 【結果】 1) manual tracing 法による頭蓋内容積と segmentation によって得られた頭蓋内容積は強い相関を示し ($\gamma=0.96, p<0.001$)、segmentation で得られた値は妥当であると考えられた。2) 頭蓋内容積自体に対する集団の主効果はなかった。3) 灰白質体積に対しては、疾患および頭蓋内容積の主効果を認めたが、その交互作用は認めなかった。4) 白質体積に対しては、疾患および頭蓋内容積の交互作用を認めた。5) VBM を用いて、疾患と頭蓋内容積の交互作用を認める部位を検出したところ、灰白質では主に前頭葉皮質に、白質では主に後頭葉から側頭葉にかけての深部白質に cluster が検出された。確認のため、最も大きな cluster の eigenvariate を取り出し、集団ごとに頭蓋内容積との関係を検索したところ、同様の交互作用を認めた。 【考察】 これまで統合失調症研究では、頭蓋内容積は疾患に特異的なものとしては扱われず、むしろその影響を除いて統計処理をされるべきものと考えられてきた。しかし、今回の研究で、頭蓋内容積が疾患特異的に白質体積、および局所灰白質体積、局所白質体積に相関することが確認された。今後の統合失調症の脳体積研究においては、頭蓋内容積を covariate of no-interest としてのみ扱わず、covariate of interest として確認を行う必要性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

多くの統合失調症研究では、局所脳体積を頭蓋内容積で補正した値を用いて研究を行っているが、頭蓋内容積の疾患特異的な白質・灰白質体積への影響については、検証されていない。本研究では、頭蓋内容積の全灰白質・白質体積、局所体積に与える疾患特異的影響を検討した。63 人の統合失調症患者と、年齢、性別、教育年数をマッチさせた健常者 60 人を対象に、3 テスラ MRI を用いて得られた脳画像について voxel-based morphometry (VBM) 法により頭蓋内容積を算出し、manual tracing 法を用いて値の妥当性を確認した。頭蓋内容積・疾患の主効果および交互作用を、全白質・灰白質体積に対しては SPSS12.0 を用いて、局所体積に対しては VBM 法を用いて検討した。結果、VBM 法によって得られた頭蓋内容積の値は妥当で、頭蓋内容積に対する疾患の主効果は認めなかった。全灰白質体積に対しては疾患および頭蓋内容積の主効果のみを認めたが、全白質体積に対しては交互作用も認めた。局所体積については、灰白質では前頭葉皮質領域に、白質では後頭葉から側頭葉にかけての深部白質領域に頭蓋内容積の疾患特異的影響を認めた。統合失調症の脳体積研究では頭蓋内容積の影響は考慮されてこなかったが、本研究で、頭蓋内容積が統合失調症特異的に全白質体積、および局所灰白質・白質体積に影響することがはじめて確認された。

以上の研究は、統合失調症の脳体積の特徴の解明に貢献し、統合失調症の構造画像研究の方法論に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 5 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降