| 京都大学 | 博士（工学） | 氏名 | 山 本　詩 子 |
|---|---|---|---|
| 論文題目 | Fiber Tracking and Tractography with Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging for Quantitative Evaluation of Schizophrenia<br>(統合失調症の定量評価のための MR 拡散テンソル画像法に基づく神経線維追跡とトラクトグラフィ手法に関する研究) | | |

（論文内容の要旨）

ヒトの大脳の脳実質には大きく分けて灰白質と白質がある。灰白質はいわゆる大脳皮質でそこに存在する神経細胞が主に外界から得た情報を処理し、身体の動きの制御や感覚・運動情報の統合などに関与している。一方，白質は主にこの神経細胞の出力である軸索（脳神経線維）で構成されており、皮質間を繋いで情報伝達の役割を果たす。脳に取り込まれた情報はこの脳神経線維を介して複数の皮質部位で処理されることにより、人間の高次脳機能が実現されているのである。したがって特定の皮質部位に異常が発生した場合、その皮質が司る脳機能が障害されることは言うまでもないが、皮質に問題が無くても、情報を伝達する脳神経線維に異常が発生した場合、正常に処理された情報の伝達が障害され、結果的に高次脳機能障害を引き起こすと考えられている。高次脳機能障害の一つである精神疾患の中でも、患者数が多く日常生活に深刻な影響を与えるとされる統合失調症において、脳神経線維の異常が提唱されてきた。神経線維の情報を定量化し、正常な場合と比較することで神経線維に生じた異常を検出できるのではないかと期待されている。神経線維の異常を検出し定量的に評価することは、疾患の早期診断や早期治療にとって重要である。ここで，生体内に多量に存在する水の原子核（プロトン）の磁気共鳴現象を利用して生体を非侵襲的に計測し、画像として生体組織のコントラストを得る MRI という技術がある。MRI 技術を応用して生体内にある水分子の拡散現象を画像化する MR-DTI という計測手法が近年開発され、その拡散画像を利用して脳神経線維の走行方向を推定し 3 次元的に再構成する神経線維追跡手法が普及し始めた。そこで、本研究では統合失調症患者の脳神経線維異常を定量的に評価することを目指し、MR-DTI 技術によって撮像された画像を用いて脳神経線維の情報を定量化する神経線維追跡手法の開発を行なった。本論文は６章からなっており、その構成は次のとおりである。

第１章は序論であり、本論文で述べる研究に至る一般的な導入と従来の研究について述べている。

第２章では、研究背景、本論文で用いた磁気共鳴画像法(MRI)、拡散強調画像法(MR-DWI)、拡散テンソル画像法(MR-DTI)、神経線維追跡について述べている。

第３章では、関心領域の設定を手動で行なうことにより統合失調症患者と健常者を対象として神経線維追跡を実施し、神経線維を特徴づけるために導入した複数の指標について患者と健常者の群間と大脳半球間で比較した。統合失調症患者 14 名および健常者 21 名から MR-DTI を用いて脳画像を取得し、大脳の前部と後部を結ぶ連合線維束の中で代表的な上縦束、下縦束、および下前頭後頭束を対象に、神経線維追跡を行なった。それぞれの追跡のための関心領域は、正中線上の断面における脳梁の位置を基準に、目視で設定した。追跡開始面と終了面は脳の前後方向に直交する断面上に、四角い領域で設定した。追跡で通った軌跡上にある点の画像情報を数値化し、線維束を特徴づける指標として用いた。具体的には、水分子の拡散の異方性の強さを表す FA 値、方向に依らない拡散の大きさを表す MD 値、関心領域内で追跡された線維束の太さに相

| 京都大学 | 博士（工学） | 氏名 | 山 本　詩 子 |
|---|---|---|---|

当するＳを求め、FA 値および MD 値については追跡線維一本の中で平均と標準偏差を計算し、それぞれを指標とした。各指標について、患者群と健常者群、また左半球と右半球を比較するため、ANOVA および t 検定を用いた統計解析を行なった。その結果、上縦束ではＳに、下縦束ではＳと MD の標準偏差に、下前頭後頭束ではＳと MD の平均および標準偏差において、患者群と健常者群を判別できる可能性のある特徴が見出された。

第４章では、被験者の脳を標準脳に位置合わせし、標準脳の解剖学的な脳組織の配置に基づいて区画分けされた情報を元に、関心領域を自動的に設定することにより神経線維追跡を行なった。第３章で取得した患者および健常者の MR-DTI 画像を標準脳に位置合わせした後、矢状層および上縦束で神経線維追跡を行なった。矢状層は下縦束と下前頭後頭束が隣接して走行する後頭寄りにある線維束を指す。標準脳への位置合わせには MR-DTI に関する画像処理ソフトウェア MRI Studio を用い、本ソフトウェアに付属の標準脳に合わせて作成された解剖学的な脳組織の位置を表す 3 次元画像を、関心領域の設定に利用した。本 3 次元画像から区分けされた組織の空間座標を特定できるため、脳梁の位置座標を元に開始面と終了面を決定し、開始面内における開始領域は各対象線維束が存在する座標内に限定した。追跡された軌跡上の点から FA 値と MD 値に加えて、軌跡の曲率を表す Cu 値および連続した追跡の方向ベクトルの内積 DA 値を、追跡線維を特徴づける指標として求め、それらの一本の追跡軌跡内での平均と標準偏差、およびそれらの片半球内で追跡された全追跡軌跡の平均と標準偏差を求めた。また、線維束の太さ S も求めた。各評価指標について群間および半球間で統計解析を行なったところ、各線維束ともに、複数の指標において患者群と健常者群を判別できる可能性が見出され、関心領域の設定手法が統合失調症を判別することに適している可能性が示された。

第５章では、神経線維追跡を行なう際に問題となる神経束の交叉部での追跡エラーに対処するため、追跡の補間方法について検討を行なった。神経線維追跡を行なう際に問題となるのが、複数の神経線維束が交叉する領域にさしかかった時の追跡エラーである。追跡対象とする線維束が他の線維束と交叉している領域では、拡散の異方性が低下し線維束が継続しているにも関わらず追跡が終了したり、拡散の方向が交叉線維によるものの方が優位な場合は追跡が交叉線維束に移ってしまったりする。この問題に対処するため、追跡途中に拡散の異方性が低下し交叉領域にさしかかったと考えられる場合に、交叉領域の反対側に続く対象線維束上の軌跡を探索する手法を提案した。交叉領域を B-スプライン曲線によって補間し、対象線維束上の軌跡として尤もらしい軌跡を、軌跡の曲率および捩率を用いて判断した。本手法をヒト脳の複数の神経線維束を模して作成したシミュレーション画像に適用し、追跡された本数を用いて評価することによって、その有効性を示した。

第６章は結論であり、第３～５章についての総括的な考察および今後の発展について述べ、本論文で得られた成果について要約している。

| 氏　名 | 山本　詩子 |
| --- | --- |

（論文審査の結果の要旨）

磁気共鳴画像法(MRI)等の非侵襲生体イメージング技術の発展と共に、高次脳機能障害の画像診断を目指した研究が盛んに行われている。中でも精神疾患の一つである統合失調症は発症率が高く症状が生活に与える影響が深刻で、発症に環境要因も関係していることから、画像を用いた早期診断が期待されている。近年，MRI を用いて生体内の水分子の拡散異方性を計測する磁気共鳴拡散テンソル画像法(MR-DTI)が開発され、それを用いた神経線維追跡という手法が知られている。本論文では、この神経線維追跡手法を用いた統合失調症の定量評価に関して検討を行ない、以下に示す３つの結果を得ている。

(1) 統合失調症を定量評価する指標を見出すために、統合失調症患者と健常者の MR-DTI データを用いて連合線維束である上縦束、下縦束および下前頭後頭束を対象に神経線維追跡を行ない、得られた指標について統計解析を行なった。その結果、各線維束において、線維束の太さや拡散異方性の大きさに群間で有意な差があることを明らかにした。

(2) 神経線維追跡を行なう際の作業量の低減と再現性の向上を目指し、自動的な関心領域の設定手法について検討を行なった。また、線維追跡から得られる指標についても検討を行なった。統合失調症患者と健常者の矢状層および上縦束を対象に神経線維追跡を行なったところ、大幅な作業量の低減を実現し、各線維束において、線維束の太さや拡散異方性の強さと大きさに加えて、追跡線維の形状に由来する指標においても群間で有意な差があるという知見を得た。

(3) 神経線維束の交叉部がある場合でも神経線維追跡によって線維束の特徴を抽出することを目的として、線維束交叉部を補間する手法を提案した。実データをモデル化したシミュレーションデータに提案手法を適用し、交叉部が曲線的な場合に有効であることを示した。

以上のように、本論文では MR-DTI に基づく神経線維追跡によって統合失調症を定量評価できる可能性を示し、また神経線維追跡を行なう際の作業量と追跡エラーに関する問題を解決する手法を提案・実証している。これらの研究成果は統合失調症を始めとする高次脳機能障害の診断支援に役立つことが期待できる。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成２５年２月２２日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。