京都大学	博士（　　医　　学）	氏　名	久保田　学
論文題目	Thalamocortical Disconnection in the Orbitofrontal Region Associated With Cortical Thinning in Schizophrenia.（統合失調症における眼窩前頭領域の視床皮質経路結合性低下は皮質の菲薄化と関連する）		

（論文内容の要旨）

【背景】視床皮質経路の機能不全は、統合失調症の病態の根幹をなすと考えられている(Andreasen et al., 1998)。過去の神経生理学的研究などから、視床前頭皮質経路の障害が示唆され、さらに死後脳研究からは、視床から前頭皮質の特定の層に投射する線維の病理的変化が示唆されている（Lewis, 2000)。一方、過去の MRI 研究により、統合失調症における灰白質の変化、特に前頭前野や側頭葉領域の皮質の菲薄化が報告されている(Kubota et al., 2011)。また、拡散テンソル画像を用いた研究では、前頭葉と側頭葉を結ぶ線維や内包線維など複数領域にて、白質結合性の指標である Fractional Anisotropy (FA)の低下が報告されている(Kubicki et al., 2007)。しかし、統合失調症でこれら灰白質と白質の病理が関連するという少数の報告は存在するものの、視床皮質経路におけるそれらの病理の関連を、生体内で詳細に検証した研究はみられない。

そこで今回の研究では、統合失調症の視床皮質経路における、白質線維の結合性変化と皮質の菲薄化との関連を、MRI を用いて生体内において探索した。

【方法】統合失調症患者 37 名と、年齢・性別・教育年数をマッチさせた健常被験者 36 名を対象とし、MRI にて T1 強調画像と拡散強調画像を撮像した。T1 強調画像については解析ソフト FreeSurfer を用い、Surface-based approach により皮質厚を全脳に渡り算出した。また皮質を左右半球の全体、および外側前頭皮質・内側前頭皮質・眼窩前頭皮質という関心領域に分割し、視床の関心領域も分割した。拡散強調画像については解析ソフト FSL を用い、視床と上述の各皮質関心領域とをつなぐ視床皮質経路を、確率論的トラクトグラフィーにより描出した。統計解析に関しては、まず各視床皮質経路の白質線維の平均 FA を算出し、群間比較を行った。次に、FA の群間差が出た経路については、FreeSurfer を用いた全脳解析により、患者群・健常群それぞれにおいて、FA と皮質厚が相関する皮質領域を探索した。最後に、この皮質領域の皮質厚の群間差を調べた。

【結果】視床皮質経路の FA の群間比較では、患者群における右の視床眼窩前頭皮質経路の FA 値の低下がみられた。他の視床皮質経路では群間差はみられなかった。次に、FA と皮質厚との相関解析では、患者群においてのみ、右の視床眼窩前頭皮質経路の平均 FA が、右前頭極および外側眼窩前頭皮質の皮質厚と正の相関を示した。さらに、これら右前頭極および外側眼窩前頭皮質では、患者群において皮質厚の減少がみられた。

【考察】本研究において、統合失調症患者では、局所の視床前頭皮質経路の白質線維結合性低下と、その線維が直接結合する領域の皮質の菲薄化が関連を示すことが、はじめて示された。今回の結果は、統合失調症において想定されている重要な仮説や過去の死後脳研究の結果が、生体内で実際に生じていることを支持するものであり、また、視床前頭皮質経路における白質と皮質の病理をともに巻き込むような神経基盤が存在することを、強く示唆するものである。

（論文審査の結果の要旨）

視床皮質経路の異常は、統合失調症の病態に深く関わると考えられているが、生体内で詳細に調べた研究はない。本研究では、統合失調症において、視床皮質経路の白質線維結合性と皮質厚との関連を、MRI を用いて探索した。統合失調症患者 37 名と、年齢・性別・教育年数をマッチさせた健常被験者 36 名を対象とし、MRI にて T1 強調画像と拡散強調画像を撮像した。Surface-based approach により、皮質厚を算出した。確率論的トラクトグラフィーにより各視床皮質経路を描出し、線維結合性の指標である Fractional Anisotropy (FA)を算出して群間比較を行った。FA の群間差が出た経路については、全脳解析により、各群において FA と皮質厚が相関する領域を探索し、その領域の皮質厚の群間差も調べた。結果、患者群では右の視床眼窩前頭皮質経路の FA 低下がみられた。患者群においてのみ、この経路の FA が、右前頭極および外側眼窩前頭皮質の皮質厚と正の相関を示した。さらに、これらの皮質では、患者群において皮質厚の減少がみられた。本研究において、統合失調症では局所の視床前頭皮質経路の白質線維結合性低下と、その線維が直接結合する皮質の菲薄化が関連を示すことが、はじめて示された。

以上の研究は、視床前頭皮質経路内の白質・皮質をともに巻き込む神経病理の解明に貢献し、統合失調症の病態解明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２５年２月８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