京都大学	博士（医学）	氏名	笹本 彰彦
論文題目	Global Association Between Cortical Thinning and White Matter Integrity Reduction in Schizophrenia (統合失調症では皮質菲薄化と白質統合性低下が全脳で関連する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景】統合失調症の脳形態に関する知見は、近年の脳画像研究の発展にともなって飛躍的に蓄積されてきた。同疾患では灰白質皮質の体積や厚みが複数の領域で減少していることが一貫して示されている (Honea et al., 2005; Kubota et al., 2011)。また白質微細構造が複数の主要な白質線維束で異常があることが明らかにされている (Kubicki et al., 2007)。近年、統合失調症の遺伝子研究や神経病理学的知見から灰白質・白質双方の病理に関わる遺伝子の存在やシナプス形成異常が示唆されているが (Benett et al., 2011; Höistad et al., 2009)、灰白質・白質の構造的な異常がどのように相互に関連するかはほとんど調べられていない。</p> <p>本研究では、統合失調症において、全脳レベルで灰白質と白質の構造異常とが疾患特異的な関連性を有しているかを検討した。</p> <p>【方法】35名の統合失調症患者と、年齢・性別・教育年数をマッチさせた同数名の健常者を対象とし、3テスラMRIスキャンを用いた撮像を行なった。1) 灰白質形態の指標として皮質厚を用いた。皮質厚の測定は T1 強調核磁気共鳴画像を画像解析ソフト FreeSurfer 上で処理し、脳表面を多角形に分割し各頂点と灰白質・白質境界部分の最短距離を算出した。全脳で疾患群が健常群よりも皮質厚が減少している領域を検出した。また疾患群と健常群の両半脳での平均皮質厚を算出し、統計解析ソフト SPSS を用いて群間比較を行った。2) 白質線維微細構造の指標には異方性比率 (fractional anisotropy: FA) を用いた。81 方向拡散強調傾斜磁場をかけた拡散テンソル画像 (DTI) を画像解析ソフト FSL 上で解析し、tract-based spatial statistics (TBSS) 法により主要な白質線維束において FA が疾患群で低下している領域を検出した。また主要な白質線維束の平均 FA 値の群間比較を行った。3) 各被験者群内で平均皮質厚と平均 FA 値の相関を検討した。</p> <p>【結果】1) 灰白質の皮質厚は、健常対照群と比較して疾患群で前頭葉・側頭葉を含む複数の領域で減少していた。各半球の平均皮質厚は疾患群で有意に減少していた。2) 白質の微細構造の指標である FA は、疾患群において白質線維束の広い領域で FA が低下していた。平均 FA 値は疾患群で有意に低下していた。3) 疾患群では、平均皮質厚と平均 FA 値は有意に相関した。一方健常者対照群では同様の相関を認めなかった。</p> <p>【考察】本研究によって、統合失調症において全脳レベルで灰白質と白質の構造異常が相互に関連していることが初めて示された。この結果、灰白質と白質双方の病理に関連する疾患特異的な神経基盤が存在することが示唆された。これは近年の統合失調症における遺伝学的研究や microscopic な知見 (Takahashi et al., 2011) に矛盾しないものであり、本疾患の病因・病態の解明につながるものと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

統合失調症では脳形態に異常があり、灰白質の体積や厚みが複数の領域で減少しており、白質微細構造が複数の主要な線維束で異常を来していることが示されている。このような灰白質と白質の異常が疾患特異的に密接な相互関連がある可能性がある。本研究では、統合失調症患者において、全脳レベルで灰白質と白質の構造異常が相互にどのように関連しているかを検討した。35名の統合失調症患者と、年齢・性別・教育年数をマッチさせた同数名の健康対照群を対象とした。T1 強調核磁気共鳴画像を用いて大脳皮質厚を算出し、疾患群と対照群の平均皮質厚を比較し、疾患群で有意に低下している領域を検出した。また拡散テンソル画像を用いて白質線維微細構造を反映する異方性比率 (FA) を算出し、主要白質線維束の平均 FA 値を比較し、疾患群で有意に低下している領域を検出した。そして平均皮質厚と平均 FA 値の相関を検討した。結果、疾患群では皮質厚が複数の領域で減少し、白質の FA 値も広い領域で低下していた。疾患群において平均皮質厚と平均 FA 値は有意な正の相関を認めた。対照群では同様の相関を認めなかった。本研究において、統合失調症の神経基盤の1つとして、灰白質と白質の構造異常が全脳レベルで疾患特異的な相互関連を持っていることが、初めて示された。

以上の研究は統合失調症における神経基盤の解明に貢献し本疾患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26年2月25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