

京都大学	博士（医学）	氏 名	大 久 保 豪 祐
論文題目	The relationship between Aging and T1 relaxation time in deep gray matter: A voxel-based analysis (深部灰白質における加齢と T1 緩和時間の相関関係：ボクセルベース解析)		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>深部灰白質は、運動の協調や認知機能、情動といった脳の活動に重要な役割を果たす構造である。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患で深部灰白質は障害され、鉄沈着をきたすが、これは正常の加齢性変化でも生じる。MRI で計測される緩和時間（T1、T2、T2*）は脳組織の微小環境を反映する。T1 値は主に神経線維の髄鞘を反映するが、鉄沈着によっても変化する。これまでに深部灰白質を対象に、ボクセル単位で加齢性変化の研究はなく、これを検討することが本研究の目的である。</p> <p>Magnetization prepared 2 rapid acquisition gradient echoes（MP2RAGE）撮像法により、短時間に 3 次元での高解像度 T1 値画像が得られる手法であり、ボクセルごとに全脳を評価できる。本研究では、この撮影法を用いて深部灰白質における年齢と T1 値との関係を、voxel-based analysis (VBA)と region of interest (ROI)解析とで検討した。</p> <p>健常ボランティア 70 名（男性 50 名、女性 20 名）を対象として、3 テスラ MRI 装置を用いて MP2RAGE の撮影を行った。得られた T1 値画像を、SPM12 を用いて標準脳へ変換した。VBA では平滑化（半値幅 3mm）を適用した画像を、ROI 解析ではこれを適用しない画像を対象とした。VBA では年齢を説明変数として、深部灰白質および白質を対象に線形回帰分析を行った（voxel レベル $p<0.005$, cluster レベル $p<0.05$, false discovery rate）。ROI 解析では、被殻・淡蒼球・尾状核頭・側坐核・視床・黒質に ROI を設定し、代表的な白質として前頭葉深部白質・脳梁膝部にも ROI を設定した。ROI 内の T1 値の平均を計測して目的変数とし、年齢を説明変数として線形回帰分析と 2 次曲線による回帰分析を行った。多重比較補正を行い、$p<0.0031$ を有意とした。</p> <p>結果、VBA では両側視床内部の腹側領域に加齢に伴う線形の T1 値上昇が、両側被殻の腹尾側・側坐核・扁桃体にその低下が検出された。深部白質と内包では T1 値の有意な上昇があり、左側の側頭葉白質には有意な低下が認められた。ROI 解析では、側坐核の T1 値は加齢によって低下し、有意な線形回帰を示した（$p=0.0016$）。視床（$p<0.0001$）、淡蒼球（$p<0.0001$）、黒質（$p=0.0003$）では 2 次曲線に有意に回帰し、いずれも対象年齢区間の前半では減少し、30 才から 50 才を最小値としてその後上昇に転じた。被殻・尾状核頭では、線形回帰・2 次曲線による回帰分析ともに有意な結果は得られなかった。前頭葉深部白質および脳梁膝部では、線形回帰・2 次曲線による回帰のいずれも有意であった。</p> <p>VBA を用いた本研究により、年齢と T1 値との関係は深部灰白質の部位および各構造内部の区域で異なることが示された。T1 値は、加齢によって生じる鉄沈着によって低下するのに対し、脱髄では上昇する。深部灰白質の部位によって鉄沈着や髄鞘の状態が異なることが、T1 値の加齢による変化の違いに反映されていると推察された。多くの変性疾患は加齢により頻度が増加するが、こうした疾患における T1 値の変化を検討する際に、健常者における加齢性変化は基礎データとして必要となり今回の研究の成果が役立つと考えられる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
深部灰白質は運動の協調や認知、情動に関与する重要な構造である。神経変性疾患では、部位により鉄沈着をきたすが、正常の加齢性変化でも深部灰白質に鉄沈着が生じることが知られている。それに伴いMRI で観察される T1 値が変化するが、T1 値は髄鞘の状態も反映して変化する。本研究では、正常の加齢に伴う T1 値の変化をボクセルベース解析（VBA）と Region of interest（ROI）解析で検討した。70 名の健常ボランティアを対象としてMP2RAGE 法を用いて T1 値画像を撮像して、SPM12 により標準脳に変換した。VBA では、年齢を説明変数として、深部灰白質および白質を対象に線形回帰分析を行った。ROI 解析では、深部灰白質と代表的な白質に ROI を設定して年齢との間で線形回帰分析と 2 次曲線による回帰分析を行った。結果、多重比較補正後において、VBA では両側視床内部の腹側領域に加齢に伴う線形の T1 値上昇が、両側被殻の腹尾側、側坐核、扁桃体にその低下が検出された。ROI 解析では、側坐核の T1 値は加齢によって低下し、有意な線形回帰を示した。視床、淡蒼球、黒質では 2 次曲線に有意に回帰した。年齢と T1 値の関係は深部灰白質の部位によって異なることが示された。
以上の研究は、深部灰白質における T1 値の加齢性変化の解明に貢献し、今後の疾患を対象とした T1 値変化の研究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 29 年 2 月 20 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