

（様式4）

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

氏 名 茂木 智和 印

（学位論文のタイトル）

Glutamine+glutamate level predicts the magnitude of microstructural organization in the gray matter in the healthy elderly.

（健常高齢者において、グルタミン+グルタミン酸濃度は灰白質の微細構造変性を予測する）

（学位論文の要旨）2,000字程度、A4判

【研究の背景と目的】

組織内水分子の拡散異方性を測定する技術である拡散テンソルイメージング（Diffusion tensor imaging：DTI）は、白質（white matter：WM）または灰白質（gray matter：GM）の微細構造を非侵襲的に評価するために広く使用されている。拡散異方性指標の一つである平均拡散能（mean diffusivity：MD）の増加が、白質においては神経線維変性を、灰白質においては細胞外空間拡大を示すマーカーとみなされている。またMDは加齢、軽度認知障害、アルツハイマー病で増加する。最近では、構造形態指標よりも皮質におけるMDの増加によって、アルツハイマー病を早期に判別できるとの報告もある。しかし皮質MDの報告は白質MDの報告に比べ少なく、皮質MDと同一領域内の他の生物学的因子、例えば代謝産物との関係についての報告はわずかである。

また磁気共鳴スペクトロスコピー（magnetic resonance spectroscopy：MRS）の先行研究では、 γ -アミノ酪酸（ γ -aminobutyric acid：GABA）やグルタミン+グルタミン酸（glutamine + glutamate：Glx）濃度減少が、内側前頭前野（medial prefrontal cortex：mPFC）と後部帯状回（posterior cingulate cortex：PCC）について報告されている。しかしこれまで、大脳皮質を関心領域として、同一被験者について皮質MDとMRS所見の両者を測定し、その関連を検討した研究はわずかである。

そこで本研究では、mPFCとPCCを対象領域として、皮質MDとGlx濃度・GABA濃度の関係を検討した。

【方法】

33人の健康な高齢者[50～77歳（平均63.8±7.4歳）、11人の男性と22人の女性]を被験者とした。本研究は群馬大学臨床研究部倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者は説明の上で同意書に署名した。

MEGA-PRESS法を用いたMRS、DTIを使用し、mPFCとPCCを対象領域として、GABA濃度・Glx濃度、皮質MDを測定した。

【結果】

皮質MDは、GABA濃度とは相関を示さなかったが、Glx濃度とはmPFCとPCCのいずれにおいても有意な負の相関を示した。これらの指標は、神経心理学機能とは相関はなかった。

【考察】

先行研究において、神経変性に伴いGlx濃度低下を認めることが示されており、皮質MDの増加は、灰白質の微細構造変性による影響が考えられている。これらの報告を考慮すると、本研究で示されたmPFCおよびPCCの皮質MDとGlx濃度の有意な負の相関は、皮質MDの増加に反映される、健常高齢者の上記灰白質領域における微細構造変性が、Glx濃度低下を引き起こしている可能性を示唆している。

また以前のMRS研究では、Glx濃度と同様に、GABA濃度も減少することが示されており、さらに、認知機能障害とGABA濃度の減少が関連していることが報告されている。これらは、GABA濃度も加齢に伴う神経変性を反映していることを示唆しているが、本研究ではmPFCとPCCのどちらの領域においても、GABA濃度と皮質MDに有意な相関を認めなかった。グルタミン酸作動性ニューロンの終末とシナプスは、GABA作動性ニューロンのものと異なり、初期のアルツハイマー病で主に影響を受けるとの報告があり、この加齢に伴う変性の差が、本研究でのGABA濃度に関する結果に寄与している可能性が考えられる。

本研究では健常高齢者のみを対象としており、軽度認知障害やアルツハイマー病といった加齢に伴う神経変性疾患の被験者のデータが不足しているため、今後追加で検討することでより疾患との関連が解明されると考える。

【結論】

本研究では、mPFCとPCCのいずれにおいても、興奮性神経伝達を反映するGlx濃度と皮質MDが負の相関を示した。この結果は、健常高齢者のmPFCとPCCの灰白質において、皮質MDの増加に反映される灰白質微細構造変化が、Glx濃度低下に反映される生化学的な変化を伴っていることを示すものである。今後はさまざまな年齢の被験者や神経変性疾患での研究を進めることで、加齢に伴う灰白質微細構造変化と代謝産物との関連が解明され、疾患の早期発見や病状評価ができることを目指していく。