

氏名・(本籍)	村 下 淳 (京都府)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第253号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成11年6月29日
学位論文題目	Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by ^{31}P MR-spectroscopy (リン-31磁気共鳴スペクトロスコピーを用いたヒト脳の光刺激による代謝反応の加齢変化について)
審査委員	
主査 教授	可 児 一 孝
副査 教授	木 村 宏
副査 教授	犬 伏 俊 郎

論文内容の要旨

【目 的】

これまでにリン-31磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いることにより、骨格筋に運動負荷を加えたときのエネルギー代謝の研究がなされ、クレアチンリン酸 (PCr) の減少、無機リン酸 (Pi) の増加、細胞内 pH の低下が報告されている。一方、脳についても光刺激を用いた賦活により、そのエネルギー代謝の研究が行われており、光刺激中の PCr の減少と細胞内 pH の上昇傾向が報告されているが、変化を認めない報告もあり、一致した見解が得られていない。これは5例から9例という対象数の少なさと、年齢の影響を考慮していないためかもしれない。本研究の目的は、対象数を25例に増やすと共に、20歳代から60歳代までの年齢層において測定を施行し、脳エネルギー代謝の加齢変化を調べることにある。

【方 法】

対象は書面にてインフォームドコンセントが得られた本学の附属病院職員、学生などであり、23歳から69歳に及ぶ平均年齢 37.0 ± 14.0 歳の25例 (女性13名、男性12名) である。また本研究の施行に際しては、本学倫理委員会の承認を得た。

測定には本学附属病院放射線部の GE 社製 SIGNA 1.5 tesla MR 装置を用いた。同社製の ^1H 用表面コイルを用いて矢状断の T_1 強調画像を撮像し、形態学的な異常がないことを確認した。筋肉からのリン信号が混入しないように ^{31}P -MRS 測定のための関心領域を後頭葉視覚皮質を含む、5 cm 厚の矢状断面スライスに設定した。その後、 ^{31}P 用表面コイルに置き変えて、repetition time 3 秒にて信号を100回加算し、DRESS 法により ^{31}P -MRS 測定を行った。1回の測定時間は6分間である。得られたデータはフーリエ変換した後に位相補正を行い、リン酸モノエステル (PME)、Pi、リン酸ジエステル (PDE)、PCr、 γ 、 α 、 β -ATP の計7つのピーク面積をSIMPLEX 法により自動計算し、全ピーク面積に対する各々の面積比をデータとした。また細胞内 pH については PCr と Pi の化学シフトの差から算出した。

光刺激については10Hzで点滅する光刺激装置を自作し、光ファイバーによりMR室内にいる被検者の眼前に導入するようにした。眼前での光の照度は5500luxである。 ^{31}P -MRS測定は、光刺激前に1回、光刺激の12分間に2回、光刺激終了後の18分間に3回の合計6回の測定を行った。測定中はMR室内の照明を消し、被検者には測定終了まで開瞼しているように説明した。

【結 果】

25名の被検者からのデータに対し repeated measures ANOVA を施行したところ、細胞内 pH に対する光刺激の有意な効果を認めた ($F=3.0$, $p<0.05$)。また、細胞内 pH については光刺激と年齢との間に有意な相互作用が得られた ($F=4.6$, $p<0.005$)。PCr についても同様の傾向がみられた ($F=2.0$, $p<0.07$)。他のピークについては光刺激の効果は認められなかった。

光刺激と年齢の相関をより明確にするために、被検者群を8名の40歳以上の群 (54.4 ± 10.5 歳、男性3名、女性5名：以下、壮年群) と17名の40歳以下の群 (28.9 ± 4.9 歳、男性9名、女性8名：以下、若年者群) に二分したところ、壮年群では光刺激前 (13.8 ± 2.3) に比し、光刺激6分 (11.4 ± 1.4 , $p < 0.05$) で有意な PCr の減少を認めたが、若年者群では同様の変化は認められなかった。また壮年群では光刺激前 (7.00 ± 0.12) に比し、光刺激直後 (7.22 ± 0.32) に細胞内 pH が上昇傾向となったが、若年者群ではこのような変化は得られなかった。光刺激前の PCr は、壮年群 (13.8 ± 2.3) では若年者群 (11.6 ± 1.9 , $p < 0.05$) に比し、有意に高かった。また光刺激前の細胞内 pH は壮年群 (7.00 ± 0.12) では若年者群 (7.11 ± 0.06 , $p < 0.01$) に比し有意に低かった。

【考 察】

本研究では、細胞内 pH について光刺激と年齢の間に有意な相関が得られ、PCr についても同様の傾向がみられた。壮年群では PCr が光刺激中に減少し、細胞内 pH は光刺激後に上昇傾向を示した。前頭葉においては加齢に伴う局所脳血流量や酸素利用の低下が報告されている。これらの報告においては後頭葉では加齢の影響がないとされていることから、本研究でみられた年齢依存性の PCr や細胞内 pH の変化には異なる生物学的要因があると思われる。

壮年群では光刺激前の PCr が若年者群に比し有意に高く、光刺激により若年者群とほぼ同値に減少していた。このことから PCr と年齢との関係には、加齢に伴うエネルギー需要の減少か、あるいはエネルギー供給の効率の増加のいずれかが関与しているものと思われる。

【結 論】

^{31}P -MRS 測定に際して光刺激賦活を取り入れることにより、正常被検者において脳エネルギー代謝と細胞内 pH の反応に加齢変化が認められた。

論文審査の結果の要旨

脳エネルギー代謝の加齢変化を非侵襲的に調べる研究は最近、急速な進展がみられるものの、まだ一定の見解を得るに至っていない。本研究では、光刺激という新しい賦活法を用いるリン-31磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) 測定法により、ボランティア被検者について安静時の脳エネルギー代謝の応答を詳細に分析し、考察を加えたものである。

被検者を壮年と若年の二軍に分け、次の項目をリアルタイム測定し解析したところ、次の結果が得られている。

1. クレアチンリン酸

刺激前では、壮年群は若年群よりも高値

壮年群では、光刺激により低下傾向

若年群では、光刺激による変化なし

2. 細胞内 pH

刺激前では、壮年群は若年群よりも低値

壮年群では、光刺激により上昇傾向

若年群では、光刺激による変化なし

以上の結果は、正常被検者の脳エネルギー代謝は加齢につれ変化するという一般的な概念を、科学的かつ定量的に裏付けたばかりでなく、外的刺激に対する脳の応答性に関する病的加齢の促進要因を、リアルタイム MRS により検索しようとする先端技術の基礎を提供したものである。

したがって本研究は、光刺激リン-31 MRS 測定法が、精神科診断および治療効果判定に適応可能な新技術となりうることを示した点において、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認められた。

なお、学術関連の試問は平成11年5月18日に行い、合格と認められた。