The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease
Author(s)	服部, 憲明
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43688
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	服部憲明（はっとりのりあき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16869　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease （アルツハイマー病におけるグルタミン酸／グルタミンの3テスラプロトンMRスペクトロスコピーによる検討）
論文審査委員	（主査） 教　授　佐古田三郎 （副査） 教　授　武田　雅俊　　教　授　吉峰　俊樹

論文内容の要旨

【目的】

in vivo proton MR spectroscopy（MRS）は、非侵襲的に脳内のN-acetyl group（NA）、creatine+phosphocreatine（Cr）、*myo*-inositol（mI）、choline-containing compounds（Cho）などを測定することができる。MR装置の静磁場強度の上昇によりMRSのスペクトルの感度、分解能は向上し、3テスラMR装置を用いることでglutamate+glutamine（Glx）も十分な感度で検出することができる。我々は、GlxがADにおける神経変性の指標となる可能性についてMRSを用いて検討した。

【方法】

対象は9名のprobable AD患者（平均年齢［±S.D.］、71.8±5.5歳、罹病期間、2.7±1.8年）と年齢を一致させた12名の健常対照者（平均年齢、67.1±5.0歳）とした。AD群にはMini-Mental State Examination（MMSE）を施行し、平均スコアは16.7（9-27）であった。3テスラMR装置を用いて、T_1強調画像を撮像後、灰白質、白質の2箇所に8 ml（2x2x2cm）の関心領域を設定し、MRSを測定した。灰白質の関心領域は、早期より病理学的変化がみられ、positron emission tomographyでは糖代謝の低下が報告されている後部帯状回および楔前部を中心に設定した。白質の関心領域は左側脳室後角周囲の深部白質とした。MRSはpoint resolved spectroscopy（PRESS）法（繰り返し時間／エコー時間、6秒/25ミリ秒）により測定し、Crを内部基準として、NA、Glx、mI、Choの濃度をCrの濃度に対する比として求めた。各代謝物質の濃度比をAD群と対照群との間でt検定により比較した。また、AD群における代謝物質それぞれの濃度比間の相関、および代謝物質の濃度比とMMSEのスコアとの相関をPearsonの相関係数により解析した。さらに、AD群を罹病期間が3年以上の群と3年以下の群に分け、2群間での代謝物質の濃度比をt検定により比較した。いずれの解析でも$p<0.05$を有意とした。

【成績】

AD群の灰白質ではNA/Cr比とGlx/Cr比が有意に低下していた（$p<0.01$、$p<0.005$）。白質ではNA/Cr比のみが有意に低下していた（$p<0.05$）。また、AD群の灰白質において、NA/Cr比とGlx/Cr比との間に有意な相関を認めた（$r=0.722$、$p<0.05$）。さらに、罹病期間が3年以上のAD群では、3年以下のAD群に比べ、灰白質での

Glx/Cr 比の低下がより著明であった（$p<0.05$）。MMSE と代謝物質の濃度比との間には有意な相関は認められなかった。

NA は N-acetylaspartate と N-acetylaspartylglutamate が主な構成要素であり、いずれも中枢神経系では神経細胞にほぼ限局して存在し、NA の減少は神経細胞の脱落または機能異常を反映すると考えられている。今回、AD 群の灰白質、白質の両方で NA/Cr 比の減少を認めたことは、神経細胞、軸索の両方で脱落または機能異常が起きていることを示していると考えられた。AD 群の灰白質において、Glx/Cr 比が減少しており、さらに、NA/Cr 比と Glx/Cr 比との間に有意な相関を認めたことから、Glx も NA と同様に AD において障害されることが明らかになった。白質では有意な Glx/Cr 比の減少を認めなかった理由として、グリア細胞の増生が Glx の減少を補っている可能性なども考えられた。また、罹病期間の長い群で Glx/Cr 比の減少が著しいことから、Glx が AD の進行の指標になる可能性が示唆された。

【総括】

AD 群において、NA/Cr 比の減少を灰白質および白質で認め、灰白質では Glx/Cr 比の減少と NA/Cr 比と Glx/Cr 比との間の有意な相関も認めた。NA と同様に、分布や機能が大きく異なる Glx の代謝が AD の比較的病早期から障害されること、また、Glx の代謝変化は灰白質でより強いことが示唆され、MRS が AD の早期の病態解明に有用であることを示した。

論文審査の結果の要旨

MR スペクトロスコピーは非侵襲的に脳内代謝物質の濃度を測定することができ、種々の神経疾患の診断への応用が期待されている。アルツハイマー病の研究においても多くの研究者が注目し、N-アセチルアスパラギン酸などの変化について報告されているが、病態との関連は詳細に検討されていない。

本研究では、3 テスラの超高磁場 MR 装置を用いることにより、アルツハイマー病患者から高感度・高分解能のスペクトルを定量的に測定することに成功した。具体的には、生体にとって重要なアミノ酸でありながら、これまで十分に検討できていなかったグルタミン酸・グルタミン（Glx）について、後部帯状回を中心とした領域においてアルツハイマー病の比較的早期の段階から減少していることを明らかにした。さらに Glx の減少は罹病期間を反映しており、Glx の測定は N-アセチルグループなど他の代謝物質と比較してもアルツハイマー病の病態把握に有用であることを示した。これらの知見は、今後のアルツハイマー病の非侵襲的な珍断、病態の研究に大きく寄与するものであり、学位に値すると考えられる。