

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 井上 秀之

本研究は、統合失調症の前駆期から初発期にかけての前頭・側頭皮質の進行性体積減少の要因として想定されつつあるグルタミン酸神経伝達異常を検討する目的で、3テスラMRSを用いて、統合失調症の臨床病期別に前部帯状皮質におけるグルタミン酸関連代謝産物濃度の計測を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 1変量分散分析を用いて統合失調症の前駆期群・初発期群・慢性期群と健常対照群のグルタミン酸濃度の比較を行った結果、有意差を認めた ( $F=2.95$ ,  $p=0.036$ )。下位検定の結果、前駆期群では健常対照群と比較して有意にグルタミン酸が上昇し (平均値の差 $=-1.08$ ,  $p=0.022$ )、慢性期群では有意に低下していた (平均値の差 $=0.79$ ,  $p=0.037$ )。
2. 1. と同様の1変量分散分析によるNAA濃度の比較を行った結果、有意差を認めた ( $F=3.93$ ,  $p=0.010$ )。下位検定の結果、慢性期群では健常対照群と比較して有意にNAA濃度が低下していた (平均値の差 $=1.20$ ,  $p<0.001$ )。
3. 代謝産物濃度に群間差を認めたグルタミン酸及びNAA濃度について、各疾患群における症状の重症度と関連がないか検定した。その結果、前駆期群においてグルタミン酸とPANSSの陽性症状に正の相関を有意に認めた (Pearson  $r=0.56$ ,  $p=0.025$ )。
4. VBM (voxel-based morphometry) を用いた脳体積の検討を追加で行った結果、両側前部帯状皮質、両側島皮質、両側視床、右前頭眼窩野、左上側頭回、左下前頭回を含む領域に統合失調症診断の主効果を認めた (uncorrected  $P<0.001$ , peak coordinate at  $[x, y, z]: [2, 49, 0]$ ,  $F[3, 127]=7.95$ , cluster size 20以上)。すなわち、先行研究を追試する形で統合失調症診断と関連した体積減少を関心領域を設置した前部帯状皮質を含むこれらの部位で示した。

以上、本論文は、その形態異常が発症のリスクマーカーとも考えられている前部帯状皮質のグルタミン酸が前駆期において上昇し、その値が臨床症状の重症度を反映していることを、我々の知る限り初めて示した。また、前駆期を含む臨床病期と対応したグルタミン酸およびNAA濃度の変化 (ARMS群: グルタミン酸の上昇、慢性期群: グルタミン酸及びNAAの低下) を同一条件下において初めて報告した。これらの結果から、MRSによるグルタミン酸濃度計測が発症予測、病態進行のマーカー開発につながることを期待され、さらには、創薬を目指したヒトと動物のトランスレーション研究における有用な中間表現型となる可能性があり、学位の授与に値するものと考えられる。