

論文審査の結果の要旨

氏名 陳 揚

脳梗塞モデル動物の脳機能障害とその機能回復に関して、MRI 画像解析法の一つである拡散 MRI を用いて研究を行いその内容をまとめた論文である。論文は2章から構成されており、第1章ではサルの脳梗塞モデルを用いた研究の結果が、また第2章ではラットの脳梗塞モデルを用いた研究の結果が述べられている。

脳梗塞後の感覚運動機能ならびに認知記憶機能の障害とその回復について、神経再生の観点から大きな関心が集まっている。しかしながらそれらの障害と回復のプロセスやメカニズムについては未だ多くのことがわかっていない。これらの事を理解する上で、梗塞後の脳内の組織を実際に観察することは非常に有効な手段であり、非侵襲的なイメージング技術である核磁気共鳴画像法 (MRI) に期待が寄せられている。すでに、脳梗塞後のMRI 画像診断として、水分子の組織内での拡散現象に着目した拡散MRIを用いて、超急性期の脳組織変化を鋭敏に検出する方法が開発され、臨床の現場で広く用いられている。拡散MRI 解析では、主に二つの指標を用いて脳梗塞後の脳内変化が評価されている。一つは、水分子の拡散の方向性を示すfractional anisotropy (FA) である。一般的に、多くの組織では拡散は全ての方向におよそ均一になされるものだが、神経線維が密集する脳の白質では拡散の方向は制限される。FA値は0から1の間をとり、1に近い程方向性が強い。このFA値を調べることによって白質の統合性を知ることができる。二つ目は、拡散の大きさを示すmean diffusivity (MD) である。MD値は、1秒あたりの水の拡散面積を表す。例えば、細胞膨張が起これ、細胞外のスペースが狭くなると、水が自由に拡散できるスペースが相対的に小さくなるため、MD値は減少する。このMD値解析により線維構造を持たない灰白質の状態も評価することができる。

第1章においては、サルのラクナ梗塞モデルを用いた。サルの内頸動脈からマイクロビーズを注入し血管を閉塞させるモデルであり、軽度な感覚運動機能障害が生じるが、この機能障害は長期的にみると回復する。カニクイザルに手術を施した後、感覚運動機能障害の評価と拡散 MRI による白質(運動路)の解析を並行して行った。MRI は Siemens 社の 3T 装置を使用した。感覚運動機能は徐々に回復し、6 週間にはほとんど障害はみら

れなくなった。この拡散 MRI から得られたデータを、汎用されているソフトウェアである dTV を用いて FA 値の解析を行った。その結果、運動路の FA 値の減少は 7 日後にピークを迎えるが、この減少は 6 週間にはほとんど回復していたことがわかった。サルの脳梗塞後の感覚運動機能の回復と、白質の FA 値の変化に関連性があることが考えられる。ラクナ梗塞後の白質は一過的な傷害を経て自己修復が行われる可能性を示唆した。

第 2 章においては、ラット脳梗塞後における感覚運動機能回復と拡散 MRI データの関連性に関する研究データがまとめられている。MRI は、Varian 社の小動物用 4.7 T 装置を使用した。感覚運動機能では、1 週間と比較して 3 週間、2 ヶ月後は有意な回復が見られた。白質（脳梁）の FA 値を解析したところ、同様に 1 週間で一過的な値の減少が見られたものの、3 週間と 2 ヶ月後では対照群と同程度の値を示した。なお、ラットの解析においては世界において汎用されているソフトウェアである DTIstudio を用いて、そのデータ解析を行った。本研究において特記すべきは、感覚運動機能と異なり慢性期においても記憶障害の回復が見られなかったという点である。そこで、空間記憶を司る海馬における変化を捉えるために、海馬の拡散 MRI 解析を行った。海馬は灰白質で線維構造に乏しいため、FA 値ではなく MD 値を用いて調べた。梗塞側の海馬において、MD 値の有意な減少が見られた。長期のタイムポイントでも値の回復は見られなかった。さらに、より客観的な解析方法として Statistical Parametric Mapping (SPM) を利用した集団解析も実施し、海馬における梗塞半球側海馬における MD 値の減少を確認した。

以上のように、サルのラクナ梗塞モデルならびにラット MCAO モデルにおいて、拡散 MRI から得られる指標は脳機能障害と連動していることが見出された。特に、FA 値は、白質の傷害と修復に関連しており、または海馬 MD 値の変動は空間記憶機能と連動していることが推察された。本研究は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1930 字