

平成22年5月19日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20790883

研究課題名（和文） 3.0 テスラ磁気共鳴画像による細分化脳容量計測と老化

研究課題名（英文） Subdivision brain capacity measurement and the aging with 3.0 T magnetic resonance imaging

研究代表者

後藤 政実（GOTO MASAMI）

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：30375844

研究成果の概要（和文）：年齢と性によって8つのグループに分けられた健康な大人のT1強調の磁気共鳴映像は、脳体積変化を分析するために得られた。ボクセル・ベースの容積測定（VBM）において、より少ない灰白質ボリュームは、40代の女性と比較した50代の女性で、両側の海馬に観察された。しかし、男性での40代対50代、50代対60代、60代対70代の比較、女性での50代対60代、60代対70代の比較で、それを観察することはできなかった。我々の研究の結果は、閉経が海馬ボリューム縮小と関係している可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：T1-weighted magnetic resonance images of healthy adults divided into eight groups by age and gender were obtained to analyze brain volume change. Significantly smaller gray matter volume was observed in the hippocampus bilaterally in females aged in their fifties (fifty one of 59 females were at menopause) compared to females in their forties (the only three of 46 females were at menopause), with voxel-based morphometry (VBM). However, No significant difference were found between the female groups in fifties vs sixties, sixties vs seventies, or the male groups in forties vs fifties, fifties vs sixties, sixties vs seventies. The results of our study suggest that the menopause may be associated with hippocampal volume reduction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	800,000円	240,000円	1,040,000円
平成21年度	500,000円	150,000円	650,000円
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000円	390,000円	1,690,000円

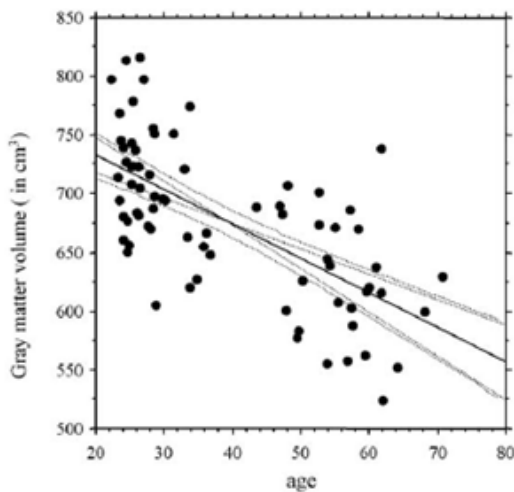
研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI, 3.0T, 老化, VBM, 海馬

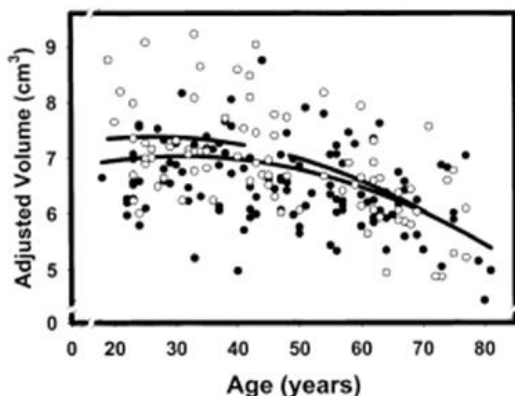
1. 研究開始当初の背景

老化に伴う脳容積について多くの報告があり、年齢との関連、男女差、部位による差、アルコール、タバコ、血圧、血糖などの修飾因子が数多く報告されている。また、海馬容積とエストロゲンの関連を報告した研究は存在するが、生理的閉経と海馬に注目した研究はない。小さな容積変化を検出するには、サンプル数が少ない統計解析では不十分になる可能性が考えられるが、2000 例をこえるサンプル数、3.0 テスラ高空間分解能画像を用いることで、今まで観察できなかった変化を分析することができると考えられる。



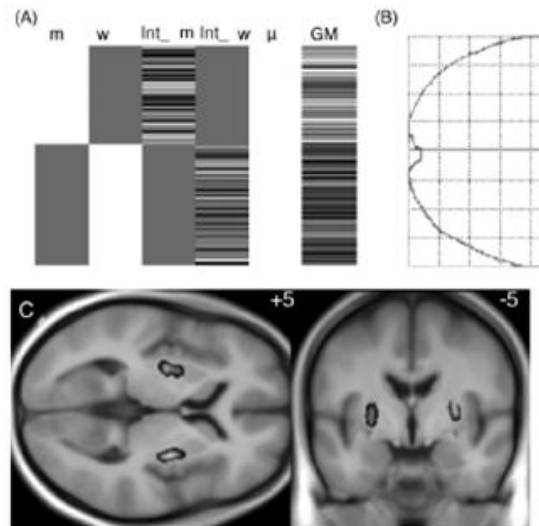
上図は、年齢と灰白質容積を直線近似にて評価しているが、閉経との関連を考慮した研究ではない。(Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. Neurobiology Aging. 2006. Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Kato N, Kato N, Ohtomo K.)

Hippocampus

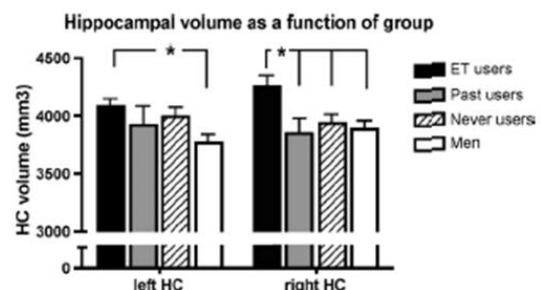


上図は、年齢と海馬容積を2次近似にて評価しているが、閉経との関連を示唆することはできていない。(Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry

of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging. 2004 Mar;25(3):377-96. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD.)



上図は男女差について研究した報告だが、閉経と海馬に関しての知見は述べられていない。(Accelerated aging of the putamen in men but not in women. Neurobiol Aging. 2007. Nunnemann S, Wohlschlagel AM, Ilg R, Gaser C, Etgen T, Conrad B, Zimmer C, Muhlau M.)



上図は、エストロゲン治療と海馬容積の関連を示した結果。しかし、生理的閉経との関連に関しては述べられていない。(Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: A possible window of opportunity effect. Neurobiol Aging. 2006. Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC.)

2. 研究の目的

この研究は、閉経と海馬萎縮との関連を証明することを目的とする。この知見により、閉経時期にエストロゲン療法を行うことで、アルツハイマー型認知症の発症を遅らせたり、病因解明への情報提供が可能となるかも

しれない。また、男性ホルモンに関しても老化との関係が予想され、MRI でそれを観察することが可能となれば、治療方法の確立や病因解明へと役立たせることが可能となるかもしれない。

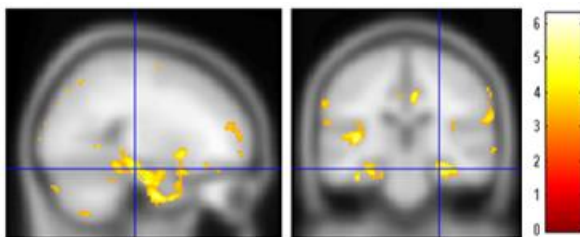
### 3. 研究の方法

検証対象は、東京大学医学部附属病院で2006年11月から2008年までにMRIを撮像した40歳から80歳の健常人。ただし、頭蓋内腫瘍がある場合、白質病変がFazekas'sGrade2以上の場合、Mini-Mental State Examinationが26点以下の場合には検証対象から除外する。MRIの撮像は、GE社製Signa EXCITE HDx 3.0T, 8ch brain coilを使用。three-dimensional fast spoiled-gradient recalled acquisition in the steady state (3D-FSPGR) を使用し、repetition time/echo time/inversion time = 5.3/1.8/450 ms; flip angle = 15° ; field of view = 24 cm; number of excitations = 1; 256 × 256 pixel matrix; slice thickness=1mm; imaging section=sagittal; ASSET factor=2にて撮像を行う。撮像した3D-T1WIをSPM5にて、灰白質、白質、脳脊髄液に分離する。このデータを用いて以下の検討を行う。

(モデル1) 平均年齢が同じとなる、既閉経群と未閉経群の海馬容積を比較する。(モデル2) 40代既閉経群と50代既閉経群での海馬容積変化量と40代未閉経群と50代未閉経群での海馬容積変化量を比較する。(モデル3) 40代女性群と50代既閉経群での海馬容積変化量、40代女性群と50代未閉経群での海馬容積変化量を比較する。(モデル4) 10代ごとの男女にグループ分けした8グループ間の海馬容積を比較する。これら、いくつかのモデルで検討することにより、サンプル化するさいのフィルターによる影響を変えた検討が可能と考える。ボクセル・ベースの容積測定での有意水準は、familywise error rate  $p < 0.05$  とした。さらに、関心領域法を用いた定量解析を加え、ボクセル・ベース脳容積評価のサブ解析を行う。

### 4. 研究成果

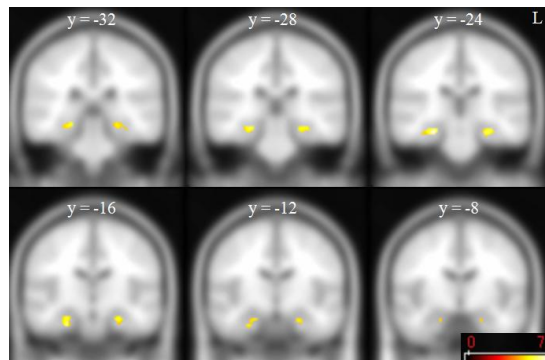
モデル1の解析を行った結果、グループ分けの規制により対象となるサンプル数が減ったため有意水準を満たす違いを観察する



ことはできなかった。

モデル2の解析を行った結果(上図)、閉経後の女性において、海馬容積の有意な減少が観察された。年齢を共変量として考慮しているため、老化の萎縮による影響は排除されていることから、閉経による影響を強く疑うことができる。右海馬における有意水準とその座標は、(T value = 5.26, P value = 0.001), MNI座標 = 28, -26, -18。左海馬における有意水準とその座標は、(T value = 5.08, P value = 0.001), MNI座標 = -30, -20, -20。

モデル3の解析においては、50代未閉経者の数が少なく統計解析を行うことができなかった。



モデル4の解析結果(上図)では、より少ない灰白質ボリュームは、40代の女性と比較した50代の女性で、両側の海馬に観察された。右海馬における有意水準とその座標は、(T value = 6.96, P value = 0.001), MNI座標 = 26, -24, -18。左海馬における有意水準とその座標は、(T value = 6.16, P value = 0.001), MNI座標 = -28, -22, -18。しかし、男性での40代対50代、50代対60代、60代対70代の比較、女性での50代対60代、60代対70代の比較で、それを観察することはできなかった。この結果は、女性の閉経後のグループにおける海馬萎縮の加速を示唆すると考えた。

#### female

group	bilateral ROI (%)	Bonferroni/Dunn p value
forties	0.0996±0.0050	} 0.0001 } 0.0161 } 0.2693
fifties	0.0951±0.0059	
sixties	0.0924±0.0054	
seventies	0.0906±0.0076	

#### male

group	bilateral ROI (%)	Bonferroni/Dunn p value
forties	0.0958±0.0047	} 0.0108 } 0.1195 } 0.0001
fifties	0.0935±0.0049	
sixties	0.0920±0.0072	
seventies	0.0849±0.0092	

上図は、関心領域法により 8 グループに分けた解析を行った結果である。40 代女性と 50 代女性間に有意な海馬容積の変化を観察することができた。これは、ボクセル・ベースの容積測定と一致した結果であり、閉経と海馬容積の関連を示唆している。しかし、60 代男性と 70 代男性の間にも有意差が存在しており、ボクセル・ベースの容積測定の結果とこの点では不一致となった。しかし、ボクセル・ベースの容積測定における統計解析対象が  $0.008m^1$  であるのに対し、関心領域法では数  $m^1$  の容積であるため、関心領域法で有意差が生じやすくなり、両者の結果に不一致が生じたと考えられる。

関心領域法により定量した海馬容積と年齢の関係を相関解析した結果を示す。

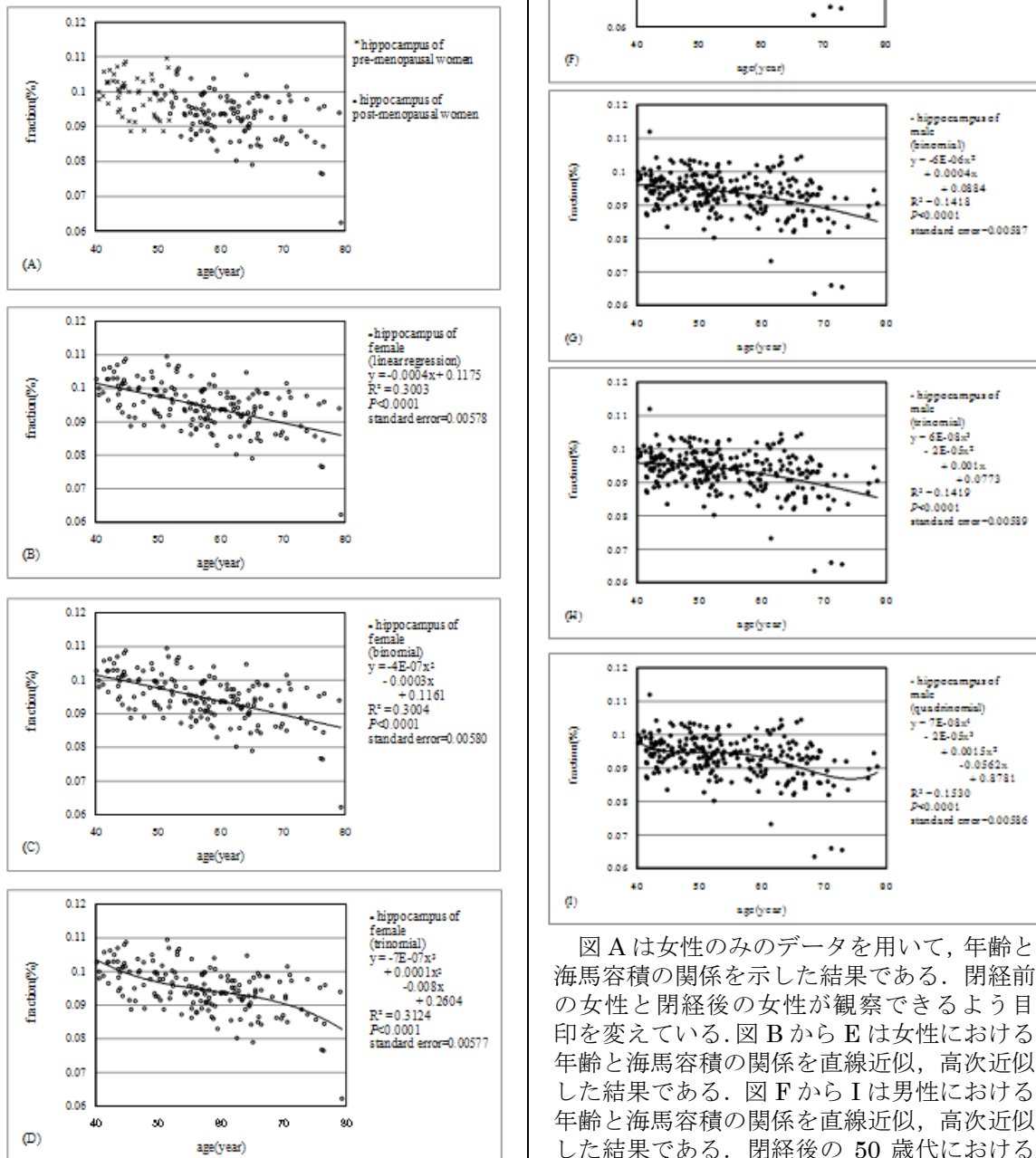


図 A は女性のみのデータを用いて、年齢と海馬容積の関係を示した結果である。閉経前の女性と閉経後の女性が観察できるように目印を変えている。図 B から E は女性における年齢と海馬容積の関係を直線近似、高次近似した結果である。図 F から I は男性における年齢と海馬容積の関係を直線近似、高次近似した結果である。閉経後の 50 歳代における海馬容積の変化が、男性に比較し、女性で急

峻であることが視覚的に判断できるが、その統計的有意差を検証することはできなかった。

いくつかの解析法により、閉経と海馬容積の関係を調査した結果、閉経が海馬ボリューム縮小と関係している可能性を統計学的有意差を持って証明することができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

1. The menopause may be associated with hippocampal volume reduction, ISMRM 17<sup>TH</sup> Scientific meeting & Exhibition, 2009 年 4 月 22 日

2. Evaluation of the image intensity non-uniformity correction power in voxel-based morphometry, ISMRM 17<sup>TH</sup> Scientific meeting & Exhibition, 2009 年 4 月 22 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 政実 (GOTO MASAMI)

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師  
研究者番号：30375844

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし