

論 文 内 容 要 旨

題目 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Glutamate-related Abnormality in Bipolar Disorder

(双極性障害におけるグルタミン酸神経伝達異常に関する MRS 研究)

著者 Hiroko Kubo, Masahito Nakataki, Satsuki Sumitani, Jun-ichi Iga, Shusuke Numata, Naomi Kameoka, Shin-ya Watanabe, Hidehiro Umehara, Makoto Kinoshita, Masatoshi Inoshita, Mai Tamaru, Masashi Ohta, Chiaki Nakayama-Yamauchi, Yasuhiro Funakoshi, Masafumi Harada, Tetsuro Ohmori

平成 28 年 Journal of Affective Disorders に掲載予定

内容要旨

これまでの双極性障害 (BP) の Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) 研究からはグルタミン酸 (Glu) とグルタミン (Gln)、N-アセチルアスパルギン酸 (NAA)、コリン (Cho) といった代謝物の異常が示され、グルタミン酸神経伝達や神経細胞の健全性、膜のターンオーバーの異常とそれぞれ解釈されてきたが、一貫した見解は得られていない。今回、私たちは BP の病態を解明するため、MRS を用いて BP 患者の脳内代謝物濃度の定量を行った。

徳島大学病院通院中の双極性障害患者 (BP 群) 20 名と健常対照者 (HC 群) 23 名を対象に、3T MR 装置を用いて single-voxel 法による 1H-MRS を前部帯状回 (ACC) と左基底核 (ltBG) で施行した。Statistical Parametric Mapping (SPM8) を用いて、voxel 内の灰白質、白質、脳脊髄液の体積を測定し、それぞれの代謝物濃度について体積補正を行った。得られた代謝物濃度を反復測定共分散分析を用いて、BP 群と HC 群で比較した。次に Pearson の相関解析を用いて、薬物 (炭酸リチウム血中濃度、バルプロ酸血中濃度、抗精神病薬のクロルプロマジン換算) とそれぞれの代謝物濃度の関連について検討した。その結果、炭酸リチウム血中濃度と ltBG の Gln/Glu 比、Cho、バルプロ酸血中濃度と ACC の Glu に有意な正の相関を認めたため、炭酸リチウムとバルプロ酸の影響を除くために、それぞれの血中濃度を交絡因子に追加したモデルも検討した。また、BP 群には躁状態、うつ状態、正常気分の患者が含まれているため、BP 群のうち正常気分の寛解状態の患者 14 名のみ限定して、同様の解析を行った。

BP 群では HC 群と比較し、ACC の Glu、Gln、Gln/Glu 比、NAA、クレアチン (Cr)、

様式 (8)

Cho、ItBG の Gln と Cho の有意な上昇を認めた。炭酸リチウムとバルプロ酸の影響を除くと、ACC では BP 群の Gln/Glu 比の上昇がより明らかとなったが、ItBG では両群の差が無くなった。寛解状態の BP 患者に限定した場合でも、結果は変わらなかった。

今回の結果は先行研究の報告をより精密な方法で確認するものとなった。代謝物の変化は気分や服薬の影響から独立しており、特に ACC におけるグルタミン酸神経伝達の過剰な活動は双極性障害の疾患マーカーであることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1305 号	氏名	久保 弘子
審査委員	主査 梶 龍兒 副査 永廣 信治 副査 福井 義浩		

題目 **¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study of
Glutamate-related Abnormality in Bipolar Disorder**

(双極性障害におけるグルタミン酸神経伝達異常に関する MRS 研究)

著者 Hiroko Kubo, Masahito Nakataki, Satsuki Sumitani, Jun-ichi Iga, Shusuke Numata, Naomi Kameoka, Shin-ya Watanabe, Hidehiro Umehara, Makoto Kinoshita, Masatoshi Inoshita, Mai Tamaru, Masashi Ohta, Chiaki Nakayama-Yamauchi, Yasuhiro Funakoshi, Masafumi Harada, Tetsuro Ohmori
平成 28 年 Journal of Affective Disorders に掲載予定

(主任教授 大森 哲郎)

要旨 これまでの双極性障害の Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) 研究からはグルタミン酸 (Glu) とグルタミン (Gln)、N-アセチルアスパルギン酸 (NAA)、コリン (Cho) の異常が示され、グルタミン酸神経伝達や神経細胞の健全性、膜のターンオーバーの異常とそれぞれ解釈されてきたが、一貫した見解は得られていない。申請者は双極性障害の病態を解明するため、MRS を用いて脳内代謝物濃度の定量を行った。

双極性障害患者 (BP 群) 20 名と健常対照者 (HC 群) 23 名を対象に、3T MR 装置を用いて single-voxel 法による ¹H-MRS を前部

帯状回 (ACC) と左基底核 (ltBG) で施行した。得られた代謝物濃度を反復測定共分散分析を用いて、BP 群と HC 群で比較した。次に Pearson の相関解析を用いて、薬物 (炭酸リチウム血中濃度、バルプロ酸血中濃度、抗精神病薬のクロルプロマジン換算値) とそれぞれの代謝物濃度の関連について検討した。

その結果、炭酸リチウム血中濃度と ltBG の Gln/Glu 比、Cho、バルプロ酸血中濃度と ACC の Glu に有意な正の相関を認めたため、それぞれの血中濃度を交絡因子に追加したモデルも検討した。また BP 群のうち正常気分の寛解状態の患者 14 名のみ限定して、同様の解析を行った。

BP 群では HC 群と比較し、ACC の Glu、Gln、Gln/Glu 比、NAA、クレアチン (Cr)、Cho、ltBG の Gln と Cho の有意な上昇を認めた。炭酸リチウムとバルプロ酸の影響を除くと、ACC では BP 群の Gln/Glu 比の上昇がより明らかとなったが、ltBG では両群の差が無くなった。寛解状態の BP 患者に限定した場合でも、結果は変わらなかった。

今回の結果は、先行研究の報告をより精密な方法で確認するものとなった。代謝物の変化は気分や服薬の影響から独立しており、特に ACC におけるグルタミン酸神経伝達の過剰な活動は、双極性障害の寛解期にも認められることを示している。双極性障害の病態の解明に重要な示唆を与える所見であり、学位授与に値すると判定した。