

氏 名（本籍）	佐 藤 和 則
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 3 3 7 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 17 年 9 月 14 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 57 年 3 月 山形大学理学部 卒業
学 位 論 文 題 目	日 本 人 脳 MR 画 像 データベースの構築とその 解 析－日 本 人 標 準 脳 の 作 成－

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 福 田 寛	教 授 高 橋 昭 喜
	教 授 伊 藤 正 敏	

論文内容要旨

目 的

ある集団の代表的な形態を有する脳の形態画像、いわゆる「標準脳」は、空間的標準化のテンプレートや診断時の参照画像として利用されている。標準脳は、これまで西欧人の脳をもとに作られたものしかなかったが、人種・民族による形態の差が指摘されており、日本人をもとにした標準脳の作成が期待されている。一方、標準脳の作成には多くの被験者の脳画像収集が必要であるが、脳画像を背景情報とともにデータベース化し、研究者が共有するシステムを作ることで、標準脳作成以外にも様々な解析が可能となり、脳研究の進展に寄与するものと考えられる。本研究の目的は、1,000例を超える大量の健常被験者の脳MR画像をデータベース化し、脳研究のためのデータ環境を構築すること、構築したデータベースを用いて日本人標準脳を作成すること、の2点である。

方 法

被験者の募集を行い、電話あるいは面接による予備問診により、あらゆる部位の悪性腫瘍、頭部外傷、脳血管障害、てんかん、意識消失発作、その他の神経・精神疾患の既往を有する者を除外し、応募時の本人の申告により日常生活を支障なく行っている者、及び面接時の会話や問診に対する反応から特に問題のない者を健常被験者とした。脳MR画像は、T1強調像、T2強調像、プロトン密度強調像を撮像した。生年月日、年齢、性別、身長、体重、飲酒歴、喫煙歴、既往歴、血圧等の項目を問診または実測した。撮像した脳画像は、複数の経験豊かな放射線科医が読影して異常の有無を判定し、問診結果等と合わせて背景情報データベースとした。脳画像と背景情報からデータベースを構築する過程はスクリプトとして記録し、データの保守性を高めた。データベースは脳画像研究ネットワークに接続し、画像解析ワークステーションからアクセスできる環境を構築した。また、年齢、性別等を検索キーとしてデータベースを検索し、被験者リストの表示や画像ファイルのリンクを行う検索プログラムを開発した。

構築したデータベースから、20歳代～70歳代の男性被験者各50例（70歳代は20例）のT1強調像を無作為に選択し、年代別標準脳の作成に用いた。各年代内でアフィン変換で最適化した脳（標準脳1）、各年代内で弾性変換で最適化した脳（標準脳2）、加齢変化を表現する変形ベクトル場で変形した脳（標準脳3）の3種類を作成した。これらの標準脳について、脳長短指数（脳が前後に長いか、それとも丸い脳かを表す指数）、側脳室容積、脳灰白質比（脳灰白質容積＋脳白質容積に対する脳灰白質容積の割合）を計算し、被験者群との比較を行った。

結 果 ・ 考 察

1,157 例の脳 MR 画像データベースを構築した。データ容量は 73 GB であった。20 歳代から 60 歳代まで、男女ともに 80 例以上の被験者が均等に分布し、加齢研究に適したデータベースが完成した。70 歳以上の被験者数はこれに比べて小さく、今後、高齢群のデータ整備が必要である。検索プログラムが条件検索に要する時間は 1 秒以内であった。

3 種類の標準脳を作成し、比較した。画像の視覚的な観察では、標準脳 1 は加齢に伴う側脳室の拡大が年代によって逆転する場合があった。標準脳 2 では年齢に伴う側脳室の拡大が連続的に観察された。標準脳 3 では側脳室の拡大は連続的であったが、脳溝の拡大が反映されなかった。脳長短指数で比較すると標準脳 2 が標本集団の平均に最も近かった。側脳室容積は、標準脳 3 以外では、平均値よりも過小評価されたが加齢に伴う容積の拡大をよく反映した。脳灰白質比はいずれの標準脳においても標本集団の平均を反映せず、本研究で用いた弾性変換プログラムでは、脳灰白質領域のような小さなサイズの空間を局所変形する能力がないことが示唆された。より高精度の弾性変換プログラムの開発が必要である。

被験者の脳長短指数を計測した結果では、高齢群ほど長頭傾向にあり、30 歳代が最も短頭であった。これは、最近の人類学の結果と一致していた。

審査結果の要旨

本研究では、まず健常な日本人を対象として約 1,200 例の脳 MR 画像（T1 強調画像，T2 強調画像，プロトン密度強調画像の 3 種類）を収集し，被験者の年齢・性・血圧・高血圧・高脂血症の有無などの背景データとともに，条件に適合する脳画像の検索および画像表示が可能なデータベースを構築した。本データベースは，20 歳代から 70 歳代まで各年齢区分，性別毎の被験者数が多く（50～100 例），しかも比較的均等に分布しており（70 歳代のみ 20 例），脳の加齢研究に適したものとなっている。これだけの大規模脳画像データベースは国内では唯一，世界的にも有数のものであり，価値が大きいと判断される。

構築したデータベースの中から，20～70 歳代各群の男性被験者 50 例の T1 強調画像を無作為に選択し，以下の 3 種類の年代別標準脳の作成を行った。1) 各年代内でアフィン変換を用いた解剖学的標準化により最適化した 50 人の平均脳（標準脳 1），2) 各年代内で弾性変換を用いた解剖学的標準化により最適化した 50 人の平均脳（標準脳 2），3) 基準となる 30 歳代の脳を他の年代の脳へ弾性変換により変形するための平均変形ベクトル場を求め，若年脳にこの変形ベクトル場を適用することによって求めた脳（標準脳 3）。得られた各群の標準脳が，それぞれの標本集団の平均値とどれだけ一致しているかを評価するために，脳長短指数（脳前後径と左右径の比），側脳室容積，および脳灰白質比（頭蓋腔容積に占める脳灰白質の割合）を求めている。視覚的観察では，3 種類の標準脳のうち，標準脳 2 が，加齢に伴う脳室の拡大および脳溝の拡大を良く表現していた。脳長短指数は標準脳 2 が最も標本集団の平均値に近かった。側脳室容積は絶対値は過小評価になっているものの，標準脳 1, 2 は加齢に伴う脳室容積の増大を反映していた。標準脳 3 は全年代の値がほとんど一定であった。脳灰白質比はいずれの標準脳においても，標本集団の値を反映しなかった。以上より，標準脳 2 が最も標本集団の平均値を反映していることが示された。

以上，日本人を対象として，しかも若年から高齢者まで初めて標準脳を作成した本研究は極めて独創性が高い。また，得られた標準脳はヒトを対象とする脳科学の基盤データとなるのみならず，脳疾患の客観的画像診断のための基準となる可能性があり有用である。この研究分野の背景の深い理解に基づく研究の設定とこれを達成するための独創的な方法，結果，及び考察など，学位論文に十分値する内容であると判断する。

よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。