

論文審査の結果の要旨

氏名 阿部 欣史

動物モデル（マウスとラット）を用いて頭部への放射線照射の認知機能に対する影響を調べる fMRI 評価法の開発を行った。この開発結果に基づき、頭部へ放射線治療を受けたがん患者の fMRI 研究を共同研究にて実施した。本論文は 5 章より構成されている。第 1 - 2 章には、ラットを用いた研究法の開発と、その方法を用いた認知機能に対する放射線影響に関する研究結果が記載されている。第 3 - 4 章には、マウスを用いた研究法の開発と、その方法を用いた認知機能に対する放射線影響に関する研究結果が記載されている。特に 3 章において、マウスを用いた fMRI 研究を実施するための装置開発に関する記載がある。最終章である 5 章では、動物の結果をヒトの健康福祉に活かしていくべく、頭部へ放射線治療を受けたがん患者の fMRI 共同研究の結果が記載されている。

頭部への放射線照射により認知機能障害が見られる際、海馬において発生する新生ニューロンに対する障害を原因とする説に注目が寄せられている。幹細胞は、放射線照射に対する感受性が高いことから、頭部位において、海馬ニューロン新生が最も感受性が高く放射線の影響を受けていると考えられている。海馬ニューロン新生の動態を非侵襲的に評価するために、脳内ネットワークの状態を非侵襲的に計測する方法のひとつである安静時 fMRI を研究方法として採用した。頭部への放射線照射によって、海馬新生ニューロンが関わる神経ネットワークが影響を受け、この変化を受けて脳全域のネットワークに巨視的な変化がもたらされると仮定した。従来、fMRI の研究はヒトを対象とした研究が多かったが、fMRI 技術の発展に伴いラット及びマウスなどの小動物における fMRI 研究も可能となった。

ラットを用いた放射線照射による認知機能障害と海馬ネットワーク変化の解析として、放射線照射 6 週間後では新生ニューロン数が減少し認知機能障害が起こる事から、この時点における海馬ネットワークの変化に着目し、海馬神経活動の変化を fMRI により解析した。新生ニューロンは海馬 DG 部位に発生するニューロンであり、海馬 CA3 部位に神経信号を伝達する。放射線照射により新生ニューロンが減ることにより、DG と CA3 間におけるネットワークの強さが低下すると仮定した。そこで、rsfMRI を用いて、DG

と CA3 間の結合性を調べた。その結果、放射線照射により DG と CA3 のコネクションが減少している事が認められた。

人においても応用可能な評価法を開発するために、全脳レベルでのネットワーク解析を可能にする MRI 装置の開発を行い、マウスを用いて全脳ネットワーク解析を行った。既存の超高磁場 NMR 磁石に合わせ、傾斜磁場コイルと radio frequency (RF)コイルを設計・製作し、マウス用 fMRI 装置を開発した。この装置を用いて、頭部に 10 Gy を照射したマウスの照射 6 週間後の rsfMRI 計測を行った。放射線照射により DG と CA3 のコネクションの強さが減少することを確認した。次に、全脳レベルの rs-fMRI 解析を行ったところ、DG と前頭前野のネットワークが減少する事を見出した。前頭前野は海馬と共に認知機能に関与している領域であり、海馬との間に相互に神経連絡があることが知られている。以上より、マウス頭部への放射線照射によって、全脳レベルでもネットワークが変化している事がわかり、ヒトにおいても検証可能な結果を得ることができた。

頭部への放射線治療を受けたガン患者の全脳ネットワーク解析を行うために、本研究では上咽頭ガン (Nasopharyngeal Carcinoma; NPC)患者を高雄医科大学との共同研究によりリクルートし、放射線治療前後の rs-fMRI 解析を実施した。上咽頭ガン患者では、放射線照射領域が海馬に及ぶ事から、海馬新生ニューロンへの影響が予測できる。本研究では、16 名の NPC 患者の協力を得、放射線治療前 (pre)、放射線治療 (1 日 2 Gy の照射を 35 回約 7 週間かけて行う)の終了後 1 ヶ月 (1mo)、ならびに 4 ヶ月後 (4mo)の計 3 回 MRI 撮像を行った。本解析では、海馬に ROI を置き、全脳レベルでのコネクション解析を行った。その結果、治療 1 ヶ月後 (1mo) では海馬と前頭前野のコネクションが一過性に減少していることを認めた。海馬ニューロン新生が回復していると思われる治療 4 ヶ月後では、コネクションの低下も回復傾向にあった。

以上、本研究の結果から、放射線の脳機能への影響を評価するにあたり、海馬新生ニューロンへの影響に着目した全脳レベル rs-fMRI 解析が有効な方法であることが認められた。放射線被曝の人体への影響は、がん患者の治療時における副作用の問題だけではなく、環境からの放射線被曝における健康管理の上でも重要な事項である。本研究で開発された方法を活用することにより、これらの問題への対処法が見出されていくことが期待できる。このため、本論文は、博士(生命科学)を与えるにふさわしいと判断された。