

In vivo ¹H MRS による新生児脳内 GABA レベルの測定 [大会長賞記録]

富安もよこ^{1,3}, 相田典子^{1,3}, 柴崎 淳⁴, 佐藤公彦^{1,5},
草切孝貴^{1,5}, 鈴木悠一^{1,5}, 村本安武^{1,5}, 野澤久美子^{1,3},
清水栄司², 小畠隆行^{1,3}, 辻 比呂志¹

¹放射線医学総合研究所重粒子医科学センター ²千葉大学子どものこころの発達教育研究センター
³神奈川県立こども医療センター放射線科 ⁴同新生児科 ⁵同放射線技術科

背景と目的

γ -アミノ酪酸 (GABA) は脳において主要な抑制性脳内神経伝達物質である^{1,2)}。しかし、新生児期における *in vivo* GABA 濃度についての報告はこれまでになされていない。磁気共鳴スペクトロスコピーの差分法 (edited-MRS) により *in vivo* GABA 信号を検出することは可能であり³⁾、クレアチン (Cr) や N-アセチルアスパラギン酸、水などを基準 (分母) として相対評価されている。しかしこれら基準物質の濃度や T₁, T₂ は成長とともに変化するため^{4,5)}、新生児と他の年代との GABA 信号の比較時に、分母の値が異なるため間違った情報を提供してしまう可能性がある。

本研究は、臨床用 3T MR 装置を用いた edited-MRS 法で、健常と思われる新生児脳の基底核および小脳において、正確な *in vivo* GABA+レベルを調べることを目的とした。なお edited-MRS 法で検出された GABA 3 ppm ピークには高分子ピークの寄与も考えられるため、GABA+と表記した。

対象と方法

対象は健常と思われる新生児 29 名である。

また、健常児童 8 名 (10.3±3.5 歳) を対照児童群とした。すべての MR データは、3T MR 装置 (Siemens) により、32 チャンネルヘッドコイルを用いて行った。Edited-MRS データの収集にはプロトタイプの MEGA-PRESS シーケンス (TE/TR=69/1500 ms) を用いた。データ処理は Gannet ソフトウェア⁶⁾ および開発したプログラムを用いて解析を行った。領域ごとの GABA+レベルは、ピーク面積比 GABA+/Cr に Cr 濃度を掛け合わせ、新生児の基底核 GABA+の平均値を 1.0 とし正規化を行った。Cr 濃度は、PRESS MRS データ (TE/TR=30/5000 ms) から求めた。すべての統計解析は、IBM SPSS (USA) を用いて行った。

結 果

新生児の小脳では対照児童より GABA+/Cr が有意に高かった (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$, Fig. 1)。一方、Cr 濃度は (基底核、新生児 7.7 ± 1.0 mM ; 児童 8.3 ± 0.6 mM, 小脳、新生児 6.6 ± 2.8 mM ; 児童 11.4 ± 1.5 mM) であり、小脳領域において新生児が有意に低かった ($p < 0.01$)。正規化した GABA+レベルは、新生児 GABA+レベルは両領域に

キーワード GABA, MRS, neonate, brain

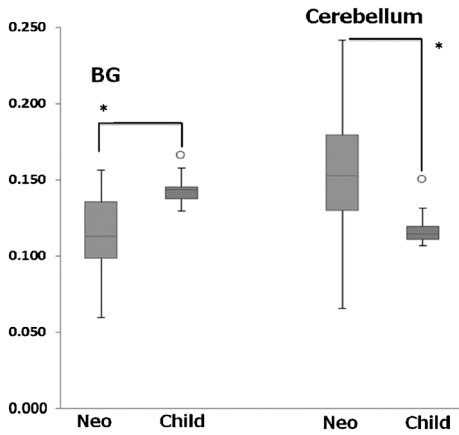


Fig. 1. GABA +/Cr levels. * < 0.05.

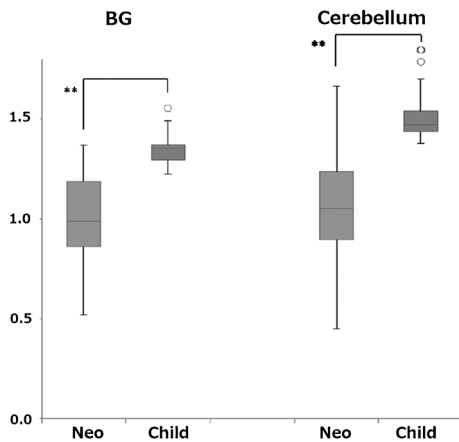


Fig. 2. Normalized GABA + levels. ** < 0.01.

において小児よりも有意に低かった ($p < 0.01$, Fig. 2).

考 察

新生児脳における GABA + レベルは、基底核および小脳共に児童よりも有意に低かった。脳脊髄液および検体細胞内の研究でも、GABA 濃度の年齢による有意な増加が報告されてい

る^{7,8)}。本研究における新生児小脳領域での GABA +/Cr 高値は、児童と比較して有意に低い Cr 濃度が影響していると考えられた。

結 論

Edited MRS 法を用いて *in vivo* 新生児脳の GABA + レベルが得られた。基底核および小脳の両領域において、新生児の GABA + レベルは児童よりも有意に低く、既に報告されている *in vitro* データと傾向が一致していた。新生児と異なった年齢間での GABA +/Cr 値の比較の際には対象者の Cr 濃度に注意が必要である。

文 献

- 1) Kilb W : Development of the GABAergic system from birth to adolescence. *Neuroscientist* 2012 ; 18 : 613-630
- 2) Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, et al. : The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist* 2012 ; 18 : 467-486
- 3) Puts NA, Edden RA : *In vivo* magnetic resonance spectroscopy of GABA : a methodological review. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2012 ; 60 : 29-41
- 4) Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B, et al. : Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative *in vivo* ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2002 ; 48 : 949-958
- 5) Tomiyasu M, Aida A, Endo M, et al. : Neonatal brain metabolite concentrations : an *in vivo* magnetic resonance spectroscopy study with a clinical MR system at 3 tesla. *PLoS One*, 2013 ; 8 : e82746
- 6) Edden RA, Puts NA, Harris AD, et al. : Gannet : a batch-processing tool for the quantitative analysis of gamma-aminobutyric acid-edited MR spectroscopy spectra. *J Magn Reson Imaging* 2014 ;

- 40 : 1445-1452
- 7) Brooksbank BW, Atkinson DJ, Balázs R : Biochemical development of the human brain. III. Benzodiazepine receptors, free gamma-aminobutyrate (GABA) and other amino acids. *J Neurosci Res* 1982 ; 8 : 581-594
- 8) Casado M, Moiero M, Sierra C, et al. : Analysis of cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Electrophoresis* 2014 ; 35 : 1181-1187

GABA Level Estimation in Neonatal Brains using Edited MR Spectroscopy [Presidential Award Proceedings]

Moyoko TOMIYASU^{1,3}, Noriko AIDA^{1,3}, Jun SHIBASAKI⁴,
Masahiko SATO^{1,5}, Kouki KUSAGIRI^{1,5}, Yuichi SUZUKI^{1,5},
Yasutake MURAMOTO^{1,5}, Kumiko NOZAWA^{1,3}, Eiji SHIMIZU²,
Takayuki OBATA^{1,3}, Hiroshi TSUJI¹

¹*Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences
4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555*

²*Research Center for Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Chiba University*

³*Department of Radiology, Kanagawa Children's Medical Center*

⁴*Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center*

⁵*Department of Radiation Technology, Kanagawa Children's Medical Center*

In vivo neonatal brain γ -aminobutyric acid (GABA) levels were investigated during neonatal period and were compared with those levels in children. Using clinical edited magnetic resonance spectroscopy (MRS) at 3T, we studied 29 normal neonates and 8 normal children as controls. In both the basal ganglia and the cerebellum regions, significantly lower levels of neonatal GABA were observed compared to those levels in children; the findings were consistent with the previous *in vitro* data.