

MRI を用いた海馬回旋の発達評価

学齢期の健常群と知的障害群の比較研究

Morphological Evaluation of Hippocampal Infolding Development Using Magnetic Resonance Imaging

A Comparison Study between Mental Retardation and Normal Children of School Age

吉野 加容子

慶應義塾大学 SFC 研究所上席所員（訪問）
株式会社脳の学校脳環境研究部門

Kayoko Yoshino

Senior Visiting Researcher, Keio Research Institute at SFC

Ph.D., Researcher, Department of Brain Environmental Research, KATOBRAIN Co., Ltd.

加藤 俊徳

株式会社脳の学校脳環境研究部門

Toshinori Kato

M.D., Ph.D., Director, Department of Brain Environmental Research, KATOBRAIN Co., Ltd.

海馬は海馬溝を中心に回旋しながら発達するため、その形態的発達は海馬回旋と呼ばれている。胎児の海馬は在胎週数と比例して回旋が進み海馬溝は狭小化していく。発達障害を有する小児において海馬回旋が不十分もしくは停止していることが報告されている。今回、知的障害を有する小児を対象にして磁気共鳴画像を用いて海馬の形態を測定し、知的発達が正常の小児群と比較検討した。対照健常群と比べて知的障害群の海馬溝は左右ともに有意に開大し、海馬縦厚と有意な相関を示した。以上より、知的障害を有する小児の海馬は、海馬回旋遅滞を反映する海馬溝の狭小化遅滞を伴うことを示唆した。

The hippocampus develops the structure called “hippocampal infolding” that narrows hippocampal fissures in each hemisphere of the human brain in proportion to gestational ages. It has been reported that hippocampal infolding was insufficient or standstill in children with mental retardation. We compared the hippocampal structures between children with mental retardation and normal children in school age using magnetic resonance imaging to investigate the morphologic development of child’s hippocampal infolding. In groups of the mental retardation, the hippocampal fissures were expanded bilaterally, and it correlated with the heights of hippocampus. It was suggested that the hippocampus of children with mental retardation was accompanied with the retardation of narrowing of hippocampal fissures which is reflecting hippocampal infolding retardation.

Keywords: 海馬回旋遅滞、知的障害、海馬溝、MRI

1 背景

左右側頭葉の内側部に位置する海馬は、胎生 11 週に海馬溝の前兆となる切れ込みが、胎生 15 週に海馬溝が形成されていることを病理像で確認できる (Humphrey, 1967)。胎生 24 週までにアンモン角 (Cornu Ammonis1 ~ 4: CA1 ~ CA4) が先行して形成され、歯状回は胎生 24 週以降にも細胞増殖が継続する (Seress et al., 2001)。アンモン角と歯状回から成る海馬に加えて、海馬台や海馬采を含む構造を海馬体 (hippocampal formation) と呼ぶ。

海馬体の体積は生後 1 ~ 2 ヶ月で最大成長率に達し、生後約 2 年間で急速に体積が増加する (Pfluger et al., 1999; Utsunomiya et al., 1999)。海馬体の増加は左側より右側が先行し、小児 (Giedd et al., 1996; Pflieger et al., 1999; Utsunomiya et al., 1999; Thompson et al., 2009) と成人 (Weis et al., 1989; Watson et al., 1992) において左側の海馬体よりも右側の海馬体の方が大きい。海馬は海馬溝を中心に回旋しながら発達するため、その形態的発達は「海馬回旋」と呼ばれている。MRI 脳画像の冠状断面上では、垂直に伸びる「I 型」の形状をしていた海馬が折れ返り、海馬溝が形成され、出生前までに成人の海馬形状に近い「Z 型」の形状に発達することが報告されている (Humphrey, 1967; Kier et al., 1997)。垂直に伸びた未熟な I 型の海馬は、海馬溝の形成にしたがって成人では水平方向に回旋する (Bronen, 1991)。胎児の海馬は在胎週数と比例して回旋が進み、特に 20 週以降で進むことが MRI 脳画像で確認され (Righini et al., 2006)、海馬の発達は発生学的に海馬溝の形成過程と密接に関係することが知られている。

海馬回旋が途中で停止した場合は、下方傾斜した海馬体を海馬の長軸方向に垂直な MRI 冠状断面により診断することができる。Kato ら (2003) は発達障害児の海馬体の傾きを評価し、海馬体の下方傾斜が左側に限局することをはじめて報告した。この海馬回旋遅滞 (hippocampal infolding retardation: HIR) は男児の該当率が女児の 4 倍であり、自閉症スペクトラムの性別比と同等であったことから、HIR が発達障害の認知発達の遅れと関係している

ことを示唆した (加藤, 2004)。さらに海馬回旋の停止が、言語発達遅滞を示す脳発達の形態的指標として有効である可能性を指摘した (加藤, 2006)。Okada ら (2003) は、海馬回旋過程の客観的な評価指標として「海馬回旋角」を定義し、てんかんや境界域知能の小児および成人で計測した結果、10 歳頃まで海馬回旋が緩徐に進行し、左側に比べて右側の海馬と海馬尾部の回旋が先行することを明らかにした。

これまで発達障害の海馬に関する知見は、海馬体積の発達を中心に報告されてきた。1500g 以下の低出生体重児で IQ が 84 以下の場合には左側海馬が小さい (Abernethy et al., 2002)、自閉症児において海馬体 (Aylward et al., 1999) や、歯状回と CA4 (Saitoh, 2001) が健常児に比べて有意に小さい、知的障害児の両側海馬傍回、両側紡錘状回、左下側頭回などの皮質が健常群よりも薄い (Zhang, 2011)、などの報告がある。その一方で健常群に比べて、自閉症などの発達障害児の海馬体体積が増加するという報告 (Sparks et al., 2002; Schumann, 2004) や海馬の体積には有意差がないとする報告がある (Piven et al., 1998; Haznedar et al., 2000; Howard et al., 2000)。このように発達障害児の海馬と海馬周辺の体積評価と病態の関係についての研究結果は一致していない。

これまで海馬回旋発達と体積などの大きさの発達の両方を用いて発達障害児の海馬の発達を評価した研究はなく、海馬回旋遅滞による海馬内部の構造への影響についても詳細は、分かっていない。海馬体は複雑に入り組む器官の集合体であることから、海馬内部の形態発達と海馬の大きさの発達の両面から評価する必要があると考えられる。

2 目的

学齢期の知的障害群と健常群の小児の海馬体の形態特徴を MRI 撮影により多角的に定量評価し、両群の海馬の回旋と断面積に差があるかどうかを調べ、海馬体の発達において形態発達上の遅れを示す部位を特定することを目的とした。

3 方法

3.1 対象

対象児は30名(男児19名、女児11名、年齢7～18歳、平均年齢12.3±3.4歳)であった。対象児の研究参加に際しては、株式会社脳の学校研究倫理委員会で承認された文書と手続きに従って、対象児の保護者に研究参加に対する同意と研究成果の報告に関する了承を得た。

対象児を健常群と知的障害群の2群に分類した。健常群は、普通学級に在籍し、神経学的既往のない15名(男7名、女8名、平均年齢13.7±2.6歳)であった。知的障害群は、知的障害の診断を受けた15名(男12名、女3名、平均年齢10.9±3.6歳)で、特別支援学級または特別支援学校の在籍児であった。そのうち4名は、それぞれ自閉症(2名)、てんかん(2名)を合併していた。自閉症とてんかんは、知的障害を伴う場合が知られている。しかし、これらの疾患自体が及ぼす海馬回旋発達への影響は不明である。本研究は、知的障害の有無に基づいた海馬形態の差違を検討することを目的としているため、これらの合併例が含まれている。両群のすべての対象者は、MRI上の海馬にT2高信号を示す異常所見を認めなかった。

3.2 MRIの撮影

MRI撮影は、3テスラMRI装置(健常群15名、知的障害群11名)、または1.5テスラ装置(知的障害群4名)を用いて、水平断T1、T2強調画像、矢状断T1、T2強調画像、冠状断T1、T2強調画像を撮影した。海馬の形態評価は、右海馬長軸方向に対して垂直な冠状断で、皮髄境界が鮮明で海馬内部の構造を区別しやすいT2強調画像を用いた。T2強調画像の撮影条件は、Spin-Echo法、TE:81～113ms、TR:1800～6905msであった。画像サイズは200×200pixel、スライス厚4.0mm、スライス間ギャップ0mmであった。

3.3 海馬の計測手法

3.3.1 計測スライスの同定

海馬の計測スライスの同定は、Okadaら(2003)

と吉野ら(2011)を参照して、海馬長軸に垂直な冠状断で、大脳脚部と上小脳脚部を通る2つの断面像を用いた。大脳脚部は海馬体部の前方、上小脳脚部は海馬体部の後方と、それぞれ同一の断面像に描出される。大脳脚部が複数スライスに渡る場合には海馬采が描出される最前方のスライスを用いた。上小脳脚部が複数スライスに渡る場合には、後方のスライスを用いた。

MRI画像の計測は、AZE WIN version 1.00を用いて行った。図1に海馬の計測に用いた大脳脚部と上小脳脚部の冠状断像を示す。海馬の計測は、アンモン角、海馬台、海馬溝、海馬傍回、側脳室下角、側副隆起を基準とした計測指標を設定した。

3.3.2 計測方法

成人の海馬回旋の形態特徴を調べた先行研究(吉野ら, 2011)を参照し、小児の海馬回旋の形態特徴を調査するため、以下に示す(1)～(8)の指標を用いた。(1)～(7)は海馬回旋発達の特徴を調べる指標、(8)は海馬の大きさの発達を調べる指標であった。

長さの指標として、(1)海馬横厚、(2)海馬縦厚、(3)海馬台厚、(4)海馬溝幅、(5)側副隆起幅の5指標(図2a)、海馬回旋の角度指標として、(6)海馬回旋角、(7)白質下端角の2指標(図2b)、面積指標として、(8)海馬体断面積(図2c)を設定した。なお、(1)はHIRの傾向が強いほど計測値が小さくなる。(2)～(7)は、HIRの傾向が強いほど計測値が大きくなる。

- (1) 海馬横厚: 海馬体の水平方向の厚みを示す指標は、海馬の側副隆起内縁と海馬台の最内側部の幅とした。
- (2) 海馬縦厚: 海馬体の垂直方向の厚みを示す指標として、海馬の上縁と海馬台下縁の最大長を海馬縦厚とした。
- (3) 海馬台厚: 海馬台の肥厚を示す指標として、海馬台の最大厚を計測した。海馬縦厚には、海馬体の厚みと、海馬台の厚みが含まれる。そのため、海馬縦厚の肥厚の要因を調べる目的で、海馬台厚の計測を行った。
- (4) 海馬溝幅: 海馬溝の開大具合を示す指標は、

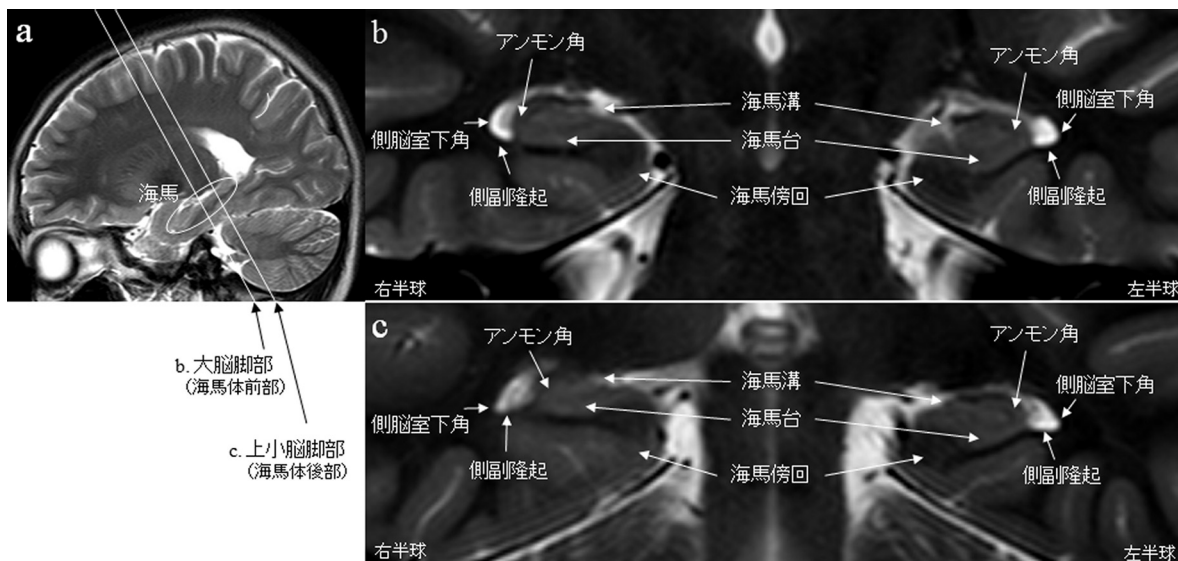


図1 小児海馬のMRI画像

a. 海馬の矢状断像、b. 海馬体前部の冠状断像（大脳脚部通過スライス）、c. 海馬体後部の冠状断像（上小脳脚部通過スライス）を示す。それぞれの画像におけるアンモン角、海馬台、海馬溝、海馬傍回、側脳室下角、側副隆起の位置を矢印で示した。

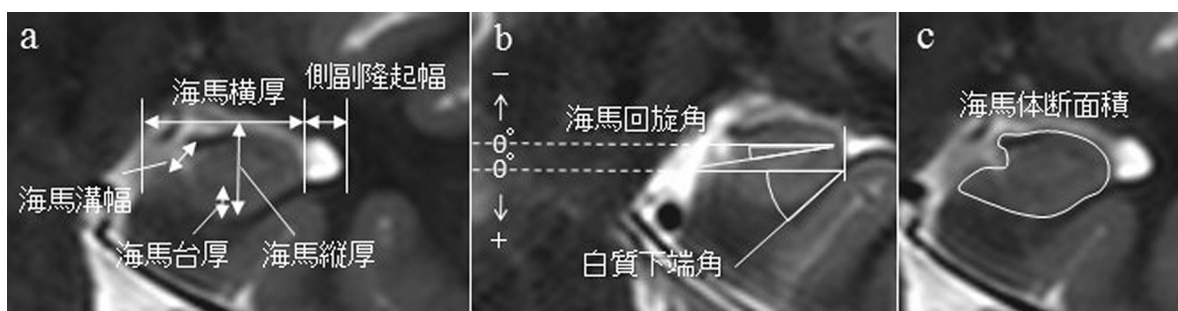


図2 海馬の計測指標

計測に用いた8指標を示す。便宜上、3枚の画像に分けて計測指標を示したが、実際の計測では1スライスごとに左右の海馬で、それぞれ8指標の計測を行った。白色点線(b)は、正中を示す垂線に対して90度を示し、各角度指標において0°を示すラインとした。

- 海馬溝入口の上部（海馬采）と下部（海馬台）の最短距離を計測した。
- (5) 側副隆起幅：側副隆起の外縁と内縁の水平ラインの幅とした。
- (6) 海馬回旋角：アンモン角外縁と海馬台の内側上縁を結ぶラインと、水平ラインとが成す角とした。数値が大きいほど、海馬体の下方傾斜を示す。
- (7) 白質下端角：側副隆起内側縁を示す垂直の補助線と海馬傍回白質の交点と、白質の下端縁

- を結ぶラインと水平ラインが成す角とした。(6) 海馬回旋角と (7) 白質下端角が水平ラインより上方に傾いている場合には、便宜上、負の値を用いて計測した。
- (8) 海馬体断面積：海馬傍回の白質より上方にある海馬体の面積を計測した。

3.3.3 統計処理

健常群 (n=15) と知的障害群 (n=15) の群間の差異を調べるため、計測指標ごとに群間の Mann-

Whitney の U 検定を行った。次に群間で有意差が顕著だった指標と相関性のある指標を調べた。両群 (n=30) の計測値を用いて、同部位における指標同士の相関係数 (スピアマンの順位相関係数) と有意確率を求めた。

4 結果

4.1 両群の海馬形態の比較

両群の比較の結果を表 1 に示す。群間の差異があった指標は、海馬溝幅のみであった。知的障害群の海馬溝幅は海馬体前部において右側が 1.1mm、左側が 1.1mm、左側の海馬体後部で 0.9mm、とそれぞれ健常群に比べて有意に大きかった (P = 0.008, 0.009, 0.010)。

4.2 指標の相関性

4.1 において群間で有意差があった海馬溝幅と他指標との相関性を、群を区別せずに調べた (表 2)。その結果、海馬体前部では、右側に海馬縦厚との正の相関があった (r=0.39, P=0.034)。左側では、海馬縦厚 (r=0.52, P=0.003)、側腹隆起幅 (r=0.47, P=0.010)、白質下端角 (r=0.38, P=0.037) にそれぞれ正の相関があった。

一方、海馬体後部では、右側、左側ともに海馬溝幅に有意に相関する指標はなかった。

4.3 MRI 画像所見

本研究で新たに指摘できた HIR の所見を示す画像を図 3 に示した。本研究で検出された海馬溝の開

表 1 両群の海馬形態の比較

部位	指標	右側海馬			左側海馬		
		知的障害群	健常群	P 値	知的障害群	健常群	P 値
海馬体前部	1. 海馬横厚 (mm)	14.2 (2.3)	15.1 (1.9)	0.202	12.6 (2.3)	13.8 (2.1)	0.217
	2. 海馬縦厚 (mm)	6.9 (0.9)	6.9 (1.0)	0.624	7.8 (1.2)	7.4 (0.8)	0.305
	3. 海馬台厚 (mm)	1.9 (0.5)	1.9 (0.3)	0.621	2.3 (0.6)	2.2 (0.4)	0.838
	4. 海馬溝幅 (mm)	3.3 (1.1)	2.4 (0.8)	0.008*	3.9 (1.3)	2.8 (0.5)	0.009*
	5. 側副隆起幅 (mm)	3.1 (2.3)	3.0 (1.5)	0.653	4.3 (2.1)	3.7 (1.4)	0.486
	6. 海馬回旋角 (degree)	5.5 (11.4)	9.1 (8.6)	0.148	8.0 (7.1)	13.7 (10.0)	0.106
	7. 白質下端角 (degree)	18.2 (15.4)	23.9 (10.1)	0.285	35.1 (14.1)	37.7 (12.5)	0.486
	8. 海馬体断面積 (mm ²)	76.4 (7.4)	81.0 (12.2)	0.345	77.3 (15.3)	78.1 (11.3)	0.567
海馬体後部	1. 海馬横厚 (mm)	14.8 (1.6)	14.7 (1.8)	0.624	13.2 (2.2)	14.9 (1.8)	0.074
	2. 海馬縦厚 (mm)	6.0 (0.9)	6.1 (0.6)	0.512	6.6 (1.0)	6.2 (1.1)	0.870
	3. 海馬台厚 (mm)	1.9 (0.4)	2.0 (0.4)	0.806	2.1 (0.6)	2.3 (0.5)	0.305
	4. 海馬溝幅 (mm)	3.0 (1.5)	2.2 (0.5)	0.106	3.4 (1.3)	2.5 (0.6)	0.010*
	5. 側副隆起幅 (mm)	3.5 (2.1)	3.7 (2.0)	0.806	5.1 (3.1)	4.5 (1.7)	0.967
	6. 海馬回旋角 (degree)	-5.5 (7.3)	-4.8 (3.9)	0.967	-2.2 (7.9)	-0.4 (8.3)	0.967
	7. 白質下端角 (degree)	6.0 (7.8)	9.3 (10.6)	0.436	20.8 (14.5)	20.5 (14.4)	0.567
	8. 海馬体断面積 (mm ²)	62.9 (8.9)	67.9 (9.5)	0.367	63.9 (9.5)	68.7 (8.7)	0.325

Mean, (SD), *P<0.05

表 2 海馬溝幅との相関性

		右側海馬		左側海馬	
		相関係数	P 値	相関係数	P 値
海馬体前部	海馬縦厚	0.39	0.034*	0.52	0.003*
	側副隆起幅	0.05	0.808	0.47	0.010*
	白質下端角	0.12	0.538	0.38	0.037*
海馬体後部	海馬縦厚	-0.14	0.451	0.22	0.234
	側副隆起幅	0.13	0.483	0.32	0.082
	白質下端角	-0.19	0.328	0.04	0.844

*P<0.05

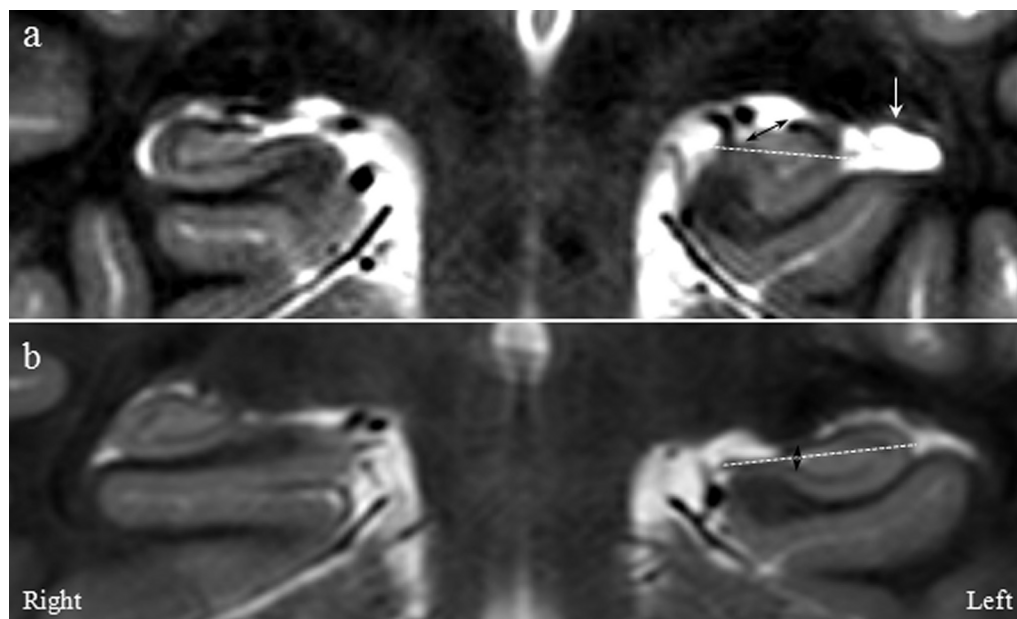


図3 事例のMRI画像

a. 知的障害児（男児、11歳）、b. 健常児（女児、11歳）。海馬溝幅を黒色矢印、海馬体の傾きを白色点線で示す。a. には左側副隆起幅の拡大を白色の下方矢印で示した。

大を黒矢印で示した。点線で示すように、従来のHIRの特徴である海馬体の下方傾斜を示さない事例を認めた。

5 考察

5.1 海馬回旋遅滞の形態特徴

健常群に比べ、知的障害群では、右側海馬体の前方と、左側海馬体の前方と後方で海馬溝が開大していることが明らかになった。海馬溝は海馬回旋の発達過程で形成され、海馬溝の狭小化が進むが、知的障害群では海馬溝の狭小化が遅延しているHIRを示したと考えられる。従来のHIRの形態特徴であった海馬体の下方傾斜には、群間に有意差がなかった。今回は従来型のHIRではなく、海馬溝の狭小化が遅延している新たなタイプのHIRが見つかった。研究対象とした学齢期では、HIRは海馬体の下方傾斜よりも海馬溝の開大が、より海馬の形態発達の遅れを示す画像所見であることを示唆した。

この結果から、従来の海馬回旋角による評価だけでは、海馬発達を十分に評価できないことを示した。今回、海馬回旋角がHIRの有効な指標とならなかつ

た要因の1つとして、先行研究（Okada et al., 2003; Kato et al., 2003）では就学前の幼児の対象数が多かったのに対し、本研究では学齢期を対象とした点が考えられる。Okadaら（2003）は10歳代まで海馬回旋が継続することを指摘しており、対象児が低年齢であれば海馬体の下方傾斜がより大きいために、海馬回旋角が指標として有効であったと考えられる。すなわち、HIRのメカニズムとして、年齢に従って徐々に海馬体の回旋が進行した場合でも、海馬溝の狭小化遅滞が遺残する可能性を示した。

本研究では海馬の海馬回旋発達と、断面積を同部位で調べたが、断面積には群間の差異がなかった。加えてHIR所見と断面積との相関性もなかった。海馬回旋発達と海馬の大きさの発達が、学齢期ではそれぞれ独立的に進行することを示唆した。すなわち、従来のように、海馬の大きさを評価するだけでは、海馬の発達を十分に捉えることができないことを示している。しかし発達過程では、海馬回旋発達が海馬体積に影響する時期があることも想定されるので、両者の関係はさらに検討が必要である。

5.2 海馬回旋遅滞の側方性

HIR は、左側海馬に限局的に起こる片側性タイプと、左右海馬に生じる両側性タイプが指摘されてきた(加藤, 2006)。今回、知的障害児群では、両側に海馬溝の開大所見があり、両側の海馬形成の遅れを指摘できた。しかし海馬溝開大は、左側では海馬体の前後にあったのに対し、右側では海馬体前部でのみ見つかったことから、左側の海馬発達がより遅れることを示した。この結果は、左側海馬前部の海馬回旋発達が、右側や海馬尾部より遅れて発達するという Okada ら (2003) の知見と一致した。

海馬溝の開大は、海馬体前部において、右側で海馬縦厚の肥厚と、左側で海馬縦厚の肥厚、側腹隆起幅の拡大、白質下端角の拡大とそれぞれ相関することを示した。すなわち海馬溝の狭小化遅滞による形態特徴は、左側の海馬体前部でより出現しやすいことを示した。

これまで学齢期では IQ と左側の下側頭回の皮質厚が相関するという報告 (Shaw et al., 2006) や、知的障害児の海馬傍回皮質が薄いという報告 (Zhang, 2011) がある。成人でも左側海馬体部や尾部の体積と知能検査の記憶性課題得点が相関するという知見 (Travis et al., 2012) があることから、左半球側頭葉や左側海馬の形態発達が、知的発達と関連していることが示唆される。左側海馬体の発達遅滞が知的障害群で観察された本結果と従来の報告は一致している。

また左海馬前部で海馬溝幅と側腹隆起幅の拡大との相関が認められ、先行研究における左側海馬体の体積減少の要因に関連する結果が得られた。これまで海馬体体積は左側より右側が大きいという知見 (Pfluger et al., 1999; Utsunomiya et al., 1999; Thompson et al., 2009) や、低 IQ 児で左側海馬が小さい (Abernethy et al., 2002) という知見が主流であった。これらの知見が海馬回旋の側方性を反映したものであるかどうかは明らかでなく、今後の研究課題である。今後は海馬構造を複数の指標で多角的に分析していくことで、海馬の発達機序がより明らかになるだろう。

5.3 今後の課題

本研究において、海馬溝開大すなわち、海馬溝の狭小化遅滞が、HIR の特徴を示す新たな画像所見となり得ることが示唆された。今回、知的障害群で観察された海馬溝開大は、アルツハイマー患者でも指摘されており (Bastos et al., 2006)、海馬溝開大が記憶や学習に影響することを示唆している。しかし、海馬溝開大がそれらの認知機能に影響を及ぼすメカニズムは明らかになっていない。海馬には、海馬溝を経由する多シナプス経路 (空間記憶やエピソード記憶に関与) があるため (高橋, 2001)、今後、このような海馬のネットワークに着目して、HIR と病態との関連性についてさらに調べていくことが必要である。

今回、海馬体の下方傾斜を伴わない海馬溝の開大が認められた。海馬の白質下端角と海馬溝幅には相関性が認められており、HIR を伴う海馬が、どのように発達していくかという点についても今後の課題である。HIR はこれまで成人でも見つかったので (Barsi et al., 2000; Bajic et al., 2008; 2009; Gamss et al., 2009; Raininko et al., 2010、吉野ら, 2011)、海馬回旋の詳細な発達経過を小児から成人を通して観察する必要がある。また本研究で用いた画像は 3 テスラと 1.5 テスラを含んでおり、画像法の違いによる結果への影響の程度は不明である。この点も合わせて、今後、海馬と海馬周囲の構造をより鮮明に描出できる 3 テスラ MRI 画像を用いて、対象児の年齢層を統制した大規模研究を行うことが必要である。

参考文献

- 加藤 俊徳「PDD における海馬回旋遅滞症」、『BRAIN MEDICAL』、16、2004 年、pp.307-17。
 加藤 俊徳「小児医療最近の進歩、脳画像からみた広汎性発達障害」、『小児科』、46、2005 年、pp.363-73。
 加藤 俊徳「海馬回旋遅滞症」、『Annual Review 神経』、2006 年、pp.340-348。
 高橋 昭喜『脳 MRI 1. 正常解剖』、秀潤社、2001 年、pp.160-165。
 吉野 加容子・加藤 俊徳「3 テスラ MRI を用いた海馬回旋の発達スペクトラムの形態評価」、『KEIO SFC JOURNAL』、11(2)、2011 年、pp.115-128。

- Abernethy L.J., Palaniappan M, Cooke RWI, "Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight," *Arch Dis Child*, 87, 2002, pp.279-283.
- Aylward E.H., Minshew N.J., Goldstein G., Honeycutt N.A., Augustine A.M., Yates K.O., Barta P.E., Pearlson G.D., "MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults," *Neurology*, 53, 1999, pp.2145-2150.
- Bajic D., Wang C., Kumlien E., Mattsson P., Lundberg S., Eeg-Olofsson O., Raininko R., "Incomplete inversion of the hippocampus—a common developmental anomaly," *Eur. Radiol.*, 18, 2008, pp.138-142.
- Bajic D., Kumlien E., Mattsson P., Lundberg S., Wang C., Raininko R., "Incomplete hippocampal inversion— is there a relation to epilepsy?" *Eur. Radiol.*, 19, 2009, pp.2544-2550.
- Bastos-Leitea A.J., Waesberghe J.H., Oenc A.L., Flied W.M., Scheltens P., Barkhof F., "Hippocampal Sulcus Width and Cavities: Comparison Between Patients with Alzheimer Disease and Nondemented Elderly Subjects," *AJNR*, 27, 2006, pp.2141-2145.
- Barsi P., Kenez J., Solymosi D., Kulin A.Á., Halász P., Rásonyi G., Janszky J., Kalóczkai A., Barcs G., Neuwirth M., Paraicz E.Á., Siegler Z., Morvai M., Jerney J., Kassay M., Altmann A., "Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity?" *Neuroradiology*, 42, 2000, pp.339-345.
- Bronen A.R., Cheung G., "MRI of the Normal hippocampus," *Magnetic Resonance Imaging*, 9, 1991, pp.497-500.
- Corkin S., Amaral D., González R.G., Johnson K., Hyman B., "H. M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging," *The Journal of Neuroscience*, 17 (10), 1997, pp.3964-3979.
- Gamss R.P., Slasky S.E., Bello J.A., Miller T.S., Shinnar S., "Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 30 (8), 2009, pp.1571-1573.
- Giedd J.N., Vaituzis A.C., Hamburger S.D., Lange N., Rajapakse J.C., Kaysen D., Vauss Y.C., Rapoport J.L., "Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4–18 years," *J. Comp. Neurol.*, 366, 1996, pp.223-230.
- Haznedar M.M., Buchsbaum M.S., Wei T.C., Hof P.R., Cartwright C., Bienstock C.A., Hollander E., "Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging," *Am. J. Psychiatry*, 157, 2000, pp.1994-2001.
- Howard M.A., Cowell P.E., Boucher J., Brooks P., Mayes A., Farrant A., Roberts N., "Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism," *NeuroReport*, 2000, pp.2931-2935.
- Humphrey T., "The development of the human hippocampal fissure," *J. Anat.*, 101 (4), 1967, pp.655-676.
- Jack C.R., Petersen R.C., Xu Y., O'Brien P.C., Smith G.E., Ivnik R.J., Boeve B.F., Tangalos E.G., Kokmen E., "Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD," *Neurology*, 55, 2000, pp.484-489.
- Kato T., Ohkoshi Y., Wada K., Michiko M., Yamada K., Suzuki Y., "Assessment of clinical characteristics with unilateral hippocampal infolding retardation using MR imaging," *Radiology (suppl.)*, 268, 523PD, 2003, Radiological Society of North America, 82th Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, USA.
- Kier E.L., J.H. Kim, Fulbright R.K., Bronen R.A., "Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology," *American Journal of Neuroradiology*, 18 (3), 1997, pp.525-532.
- Okada Y., Kato T., Iwai K., Iwasaki N., Ohto T., Matsui A., "Evaluation of hippocampal infolding using magnetic resonance imaging," *NeuroReport*, 14, 2003, pp.1405-1409.
- Pfluger T., Weil S., Weis S., Vollmar C., Heiss D., Egger J., Scheck R., Hahn K., "Normative volumetric data of the developing hippocampus in children based on magnetic resonance imaging," *Epilepsia*, 40(4), 1999, pp.414-423.
- Piven J., Bailey J., Ranson B.J., Arndt S., "No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals," *J. Autism Dev. Disord*, 28, 1998, pp.105-110.
- Raininko R., Bajic D., "Hippocampal Malrotation" : No Real Malrotation and Not Rare," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2010.
- Righini A., Zirpoli S., Parazzini C., Bianchini E., Scifo P., Sala C., Triulzi F., "Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging," *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 10, 2006, pp.2093-2097.
- Saitoh O., Karns C.M., Courchesne E., "Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism," *Brain*, 124, 2001, pp.1317-1324.
- Schumann C.M., Hamstra J., Goodlin-Jones B.L., Lotspeich L.J., Kwon H., Buonocore M.H., Lammers C.R., Reiss A.L., Amaral D.G., "The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages," *J. Neurosci.*, 24(28), 2004, pp.6392-6401.
- Scoville W.B., Milner B., "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 20, 1957, pp.11-21.
- Seress L., Abraham H., Tornoczky T., Kosztolanyi G.Y., "Cell formation in the human hippocampal formation from mid-gestation to the late postnatal period," *Neuroscience*, 105(4), 2001, pp.831-843.
- Shaw P., Greenstein D., Lerch J., Clasen L., Lenroot R., Gogtay N., Evans A., Rapoport J., Giedd J., "Intellectual ability and cortical development in children and adolescents," *Nature*, 440(30), 2006, pp.676-679.
- Sparks B.F., Friedman S.D., Shaw D.W., Aylward E.H., Echelard D., Artru A.A., Maravilla K.R., Giedd J.N., Munson J., Dawson G., Dager S.R., "Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder," *Neurology*, 59(2), 2002, pp.184-192.
- Thompson D.K., Wood S.J., Doyle L.W., Warfield S.K., Egan G.F., Inder T.E., "MR-Determined Hippocampal Asymmetry in Full-Term and Preterm Neonates," *Hippocampus*, 19(2), 2009, pp.118-123.
- Travis S., Huang Y., Fujiwara E., Carter R., Seres P., Malykhin N., "High field magnetic resonance imaging reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus," 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 841, Beijing, China.

- Utsunomiya H., Takano K., Okazaki M., Mitsudome A.,
“Development of the temporal lobe in infants and
children: Analysis by MR-based volumetry,” *AJNR Am. J.
Neuroradiol.*, 20, 1999, pp.717-723.
- Watson C., Andermann F., Gloor P., Jonesgotman M.,
Peters T., Evans A., Olivier A., Melanson D., Leroux
G., “Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal
volume measurement by magnetic resonance imaging,”
Neurology, 42(9), 1992, pp.1743-1750.
- Weis S., Haug H., Holoubek B., Orun H., “The cerebral
dominances: quantitative morphology of the human
cerebral cortex,” *Int. J. Neurosci.*, 47(12), 1989, pp.165-8.
- Zhang Y., Wu Y., Zhu M., Wang C., Wang J., Zhang Y., Yu
C., Jiang T., “Reduced Cortical Thickness in Mental
Retardation,” *PLoS ONE*, 6(12), 2011, e29673(pp.1-5).

〔受付日 2012. 7. 26〕

〔採録日 2012. 12. 17〕