

令和 2 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10886

研究課題名(和文) PETによるてんかん原性獲得過程の可視化と新たな焦点診断方法の確立

研究課題名(英文) Visualization of epileptogenesis by PET multi-tracer methods

研究代表者

稲次 基希 (Inaji, Motoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00422486

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：PETによる焦点診断では、複数のトレーサーを用いることで高い精度で診断が可能となったが、いずれも統計解析を要した。TSPOは基礎研究では明瞭に描出が可能であり、焦点獲得過程とともに結合の上昇と維持が確認された。グルタミン酸受容体 type5、トリプトファン代謝などをターゲットとし、それぞれモデル動物において有意な結合の上昇を認めた。特にELマウスにおいては、トリプトファン代謝による全脳への取り込みが著明に上昇しており、臨床応用に向けては最も有用なPETトレーサーと考えられている。この代謝はてんかん重責モデルでは変化を見せず、本質的なてんかん原性を示している可能性が高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん外科ではてんかん焦点を切除することで根治が期待できるが、てんかん焦点の明確なイメージングはいまだ困難である。PET、SPECTといった核医学検査は、構造的な異常ではなく、質的な脳機能異常を可視化しうる。また、複数のリガンドを用いることで脳機能を多角的に評価することができ、てんかん原性により本質的な焦点の可視化が期待される。さらには、基礎動物実験からヒト臨床までの共通した診断ツールでもある。てんかん焦点診断のみならず、てんかん原性の機序解明に寄与しうる可能性を持っており、さらなる新規トレーサー開発による本質的な焦点診断が期待される。

研究成果の概要(英文)：PET evaluation with multi-tracers realize the determination of epileptic foci with high accuracy in clinical diagnosis. Because the epileptic foci was expressed as cold lesion, statistical analysis was required. TSPO is hopeful target for PET imaging. TSPO PET imaging clearly visualized the foci in the basic research. Glutamate receptor type5, tryptophan metabolism are also hopeful target for imaging. Actually, significant increasing binding was observed in each model animals. Especially in EL mice, uptake into whole brain by tryptophan metabolism is markedly increased, and it is considered to be the most useful PET tracer for clinical application. This metabolism does not change in the lesion related epilepsy model.

研究分野：脳神経外科

キーワード：epilepsy PET

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

難治性部分てんかんに対する外科治療では、焦点が確実に診断、切除されれば治癒が望める。したがって、焦点の可視化はきわめて重要であるものの、実際にはしばしば困難である。これはてんかん焦点がある種概念的なものであるためであり、現状においては単一のイメージングツールによって可視化することは困難であることも一因である。このために術前の焦点診断は可能な限り多くの検査を組み合わせることで慎重に検討される必要がある。一般的には、発作症候、間欠時および発作時脳波、MRI などの形態学的画像所見、神経心理検査などに PET、SPECT、MEG といった脳機能画像を組み合わせ、てんかん焦点診断を行う。このなかで PET、SPECT といった核医学検査は、適切な放射性薬剤を選択することで脳機能を画像として描出することが可能であり、電気生理学的検査や形態画像検査とは異なる側面から、てんかん焦点を推理することができる。

現在保険診療で認められた FDGPET、IMZ-SPECT は、繰り返すてんかん発作の影響で機能低下を来した部位を検出するので、実際の焦点よりも広く低下域が認められ、過大評価する傾向にあると考えられている。また cold lesion であることから視覚的評価が困難であり、内側側頭葉てんかんで 60%の有効率にとどまるとされている。新たな PET トレーサーによりてんかん焦点を hot lesion として評価が可能となれば、より容易かつ正確にてんかん焦点の診断が可能となると考えられる。また、基礎研究においては、kindling model 動物に応用することで、てんかん焦点の形成過程が可視化可能になると考えられた。この手法が確立すれば、てんかん焦点の形成を抑制する、より本質的な治療開発、評価の一助になりうると考えられる。

### 2. 研究の目的

臨床研究では、従来の FDGPET、FMZ-PET による焦点診断における、より高い精度での診断方法の確立。および新たに焦点診断可能となるトレーサーの開発。

chemical kindling model における複数の新規 PET トレーサーによる評価。

### 3. 研究の方法

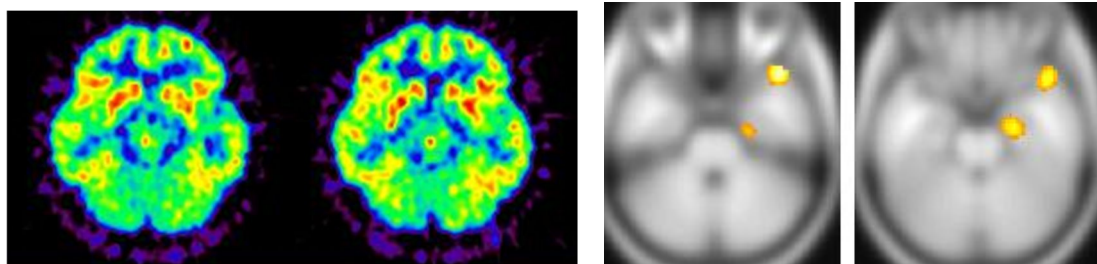
側頭葉てんかん患者に FDGPET、FMZPET を投与し、統計解析手法による診断率向上を図る アデノシン A1 受容体をターゲットとした MPDX-PET を施行し、焦点診断の有用性を検討する

遺伝性てんかんモデルである EL マウスと、ピロカルピンによるてんかん重積モデルにて 1-methyl-tryptophan(1MT)PET を施行し、両者での比較検討を行う。

chemical kindling モデルである PTZ ラットなどを用いて、Ac5216PET にて TSPO の評価を行い、てんかん焦点診断の可能性を評価した。

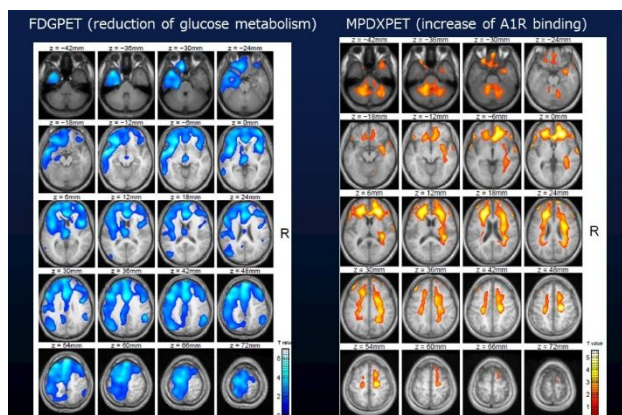
### 4. 研究成果

SPM (Statistical Parametric Mapping) 解析の手法を用いて、健常人データベースと比較して有意な糖代謝低下部位を表現した。この方法は主観的な判断を排除し、かつ明確な焦点の描出を可能として診断率を向上させる。内側側頭葉てんかんの焦点診断率は、視覚評価のみでは 65%程度であるものが、95%程度まで上昇した。



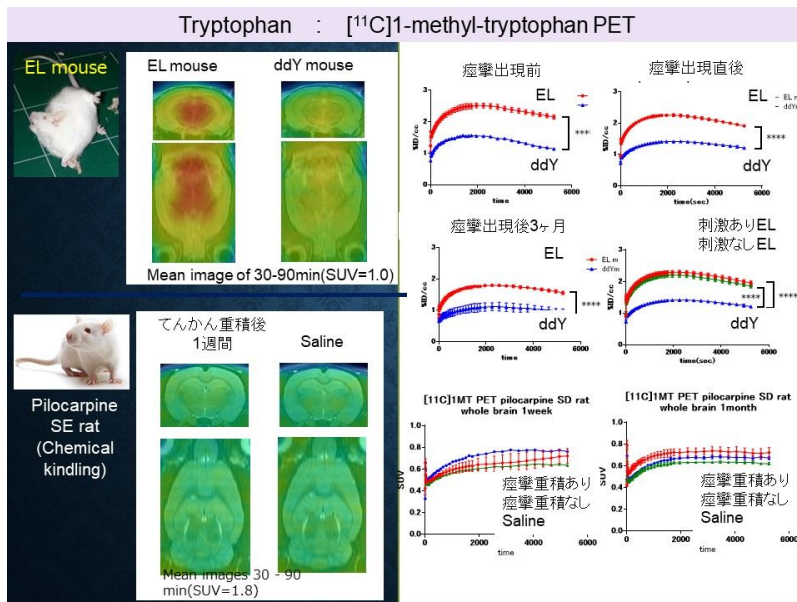
(左) FDGPET (右)SPM 統計解析による、Boxel において  $p < 0.01$  で低下した部位を示す

MPDX-PET では焦点では明らかな変化を認めず、焦点周囲の前頭葉などで上昇を認めた。

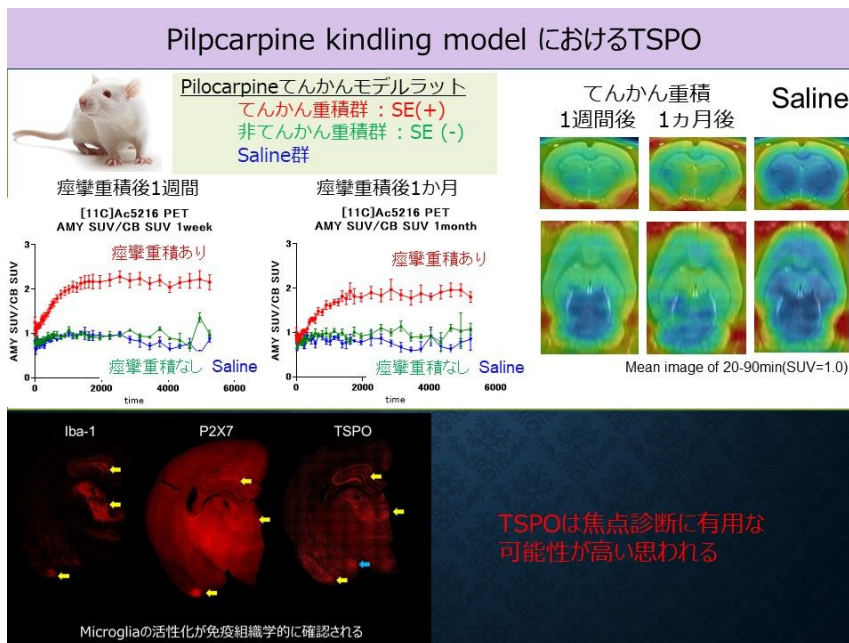


これはアデノシン受容体のてんかん発作の広がりを抑制する機能、脳保護効果を反映していると思われた。これは外傷や脳虚血と同様の結果であった (Hayashi, Inaji et al. 2018)。

EL マウスではトリプトファン代謝の上昇を認めたが、これはけいれんを認める前より上昇していた。一方でピロカルピンによるてんかん重積モデルでは、重積後にも代謝の亢進は認めなかった。この結果は、1MTPET では、むしろてんかん素因を示すものであると思われる、臨床において[11C]AMT が結節性硬化症や皮質形成異常において、てんかん焦点での取り込みの上昇を示していることと一致していると思われる。



Ac5216PET では、kindling が成立したラットにおいて TSPO 結合が有意に上昇し、長期にわたり持続することが確認され、臨床診断においても有用な可能性が示唆された。この結合部位は病理診断で、活性化されたミクログリアが主であるものと予想された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 HASHIMOTO Satoka, INAJI Motoki, NARIAI Tadashi, KOBAYASHI Daisuke, SANJO Nobuo, YOKOTA Takanori, ISHII Kenji, TAKETOSHI Maehara	4. 巻 59
2. 論文標題 Usefulness of [ <sup>11</sup> C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High Grade Astrocytoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 176 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2018-0287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Shoko, Hori Masaaki, Ueda Ryo, Hayashi Shihori, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Maehara Taketoshi, Ishii Kenji, Aoki Shigeki, Nariai Tadashi	4. 巻 28
2. 論文標題 Unraveling Specific Brain Microstructural Damage in Moyamoya Disease Using Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 澤柳 文菜、前原 健寿、壽美田 一貴、田中 洋次、唐鎌 淳、工藤 琢巳、田村 郁、菅原 貴志、稲次 基希、成相 直	4. 巻 47
2. 論文標題 テクニカル・ノート 遠位部前大脳動脈瘤の部位、親動脈を同定するためのカラードップラーエコーの有用性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 321 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Shoko, Hori Masaaki, Inaji Motoki, Maehara Taketoshi, Aoki Shigeki, Nariai Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Regression of White Matter Hyperintensity after Indirect Bypass Surgery in a Patient with Moyamoya Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ci.2018-0088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Shoko, Hori Masaaki, Murata Syo, Ueda Ryo, Tanaka Yoji, Inaji Motoki, Maehara Taketoshi, Aoki Shigeki, Nariai Tadashi	4. 巻 49
2. 論文標題 Microstructural Damage in Normal-Appearing Brain Parenchyma and Neurocognitive Dysfunction in Adult Moyamoya Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 2504 ~ 2507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.118.022367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karakama Jun, Nariai Tadashi, Hara Shoko, Hayashi Shihori, Sumita Kazutaka, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Wagatsuma Kei, Ishii Kenji, Nemoto Shigeru, Maehara Taketoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Unique Angiographic Appearances of Moyamoya Disease Detected with 3-Dimensional Rotational Digital Subtraction Angiography Imaging Showing the Hemodynamic Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 2147 ~ 2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara S., Tanaka Y., Ueda Y., Hayashi S., Inaji M., Ishiwata K., Ishii K., Maehara T., Nariai T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Noninvasive Evaluation of CBF and Perfusion Delay of Moyamoya Disease Using Arterial Spin-Labeling MRI with Multiple Postlabeling Delays: Comparison with 150-Gas PET and DSC-MRI	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 696 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Baba Shimpei, Sugawara Yuji, Moriyama Kengo, Inaji Motoki, Maehara Taketoshi, Yamamoto Toshiyuki, Morio Tomohiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 341 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2016.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama Jiro, Nariai Tadashi, Mukawa Maki, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Maehara Taketoshi	4. 巻 105
2. 論文標題 Case of Familial Moyamoya Disease Presenting 10 Years After Initial Negative Magnetic Resonance Screening in Childhood	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1035.e1 ~ 1035.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.06.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Shihori, Inaji Motoki, Nariai Tadashi, Oda Keiichi, Sakata Muneyuki, Toyohara Jun, Ishii Kenji, Ishiwata Kiichi, Maehara Taketoshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Increased Binding Potential of Brain Adenosine A1 Receptor in Chronic Stages of Patients with Diffuse Axonal Injury Measured with [1-methyl-11C] 8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine Positron Emission Tomography Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2017.5006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wagatsuma Kei, Oda Keiichi, Miwa Kenta, Inaji Motoki, Sakata Muneyuki, Toyohara Jun, Ishiwata Kiichi, Sasaki Masayuki, Ishii Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of a novel tungsten-impregnated rubber neck shield on the quality of cerebral images acquired using 150-labeled gas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 422 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-017-0414-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirai Sakyō, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Hara Shoko, Nariai Tadashi, Maehara Taketoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Correlation between Clinical Presentations and Hemodynamic Parameters Measured by Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging in Adult Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 2814 ~ 2820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karakama Jun, Nariai Tadashi, Hara Shoko, Hayashi Shihori, Sumita Kazutaka, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Wagatsuma Kei, Ishii Kenji, Nemoto Shigeru, Maehara Taketoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Unique Angiographic Appearances of Moyamoya Disease Detected with 3-Dimensional Rotational Digital Subtraction Angiography Imaging Showing the Hemodynamic Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本 貴道、稲次 基希、前原 健寿、川合 謙介、Werner K. Doyle	4. 巻 46
2. 論文標題 連載 機能的脳神経外科最新の動向 (3)難治性てんかんに対する発作感知型デバイスによる新たな治療選択肢-AspireSR & RNS System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 247 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 永森千寿子、原恵子、太田克也、赤座実穂、前原健寿、稲次基希、角勇樹
2. 発表標題 MST前後の術中脳波における高周波律動解析を行った一例
3. 学会等名 第11回日本てんかん学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲次基希、橋本聡華、林志保里、我妻慧、豊原潤、石井賢二、前田純、樋口真人、前原健寿
2. 発表標題 Detection of Epileptogenic lesion using PET with multitracers.
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前原健寿、橋本聡華、清水一秀、稲次基希、池田昭夫、柿田明美、井上有史、渡辺裕貴、岩崎真樹、白水洋史、福田敦夫、小泉修一、岡田元宏、大野行弘
2. 発表標題 基礎と臨床の包括的研究の重要性
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲次基希、橋本聡華、石井賢二、豊原潤、前田純、樋口真人、前原健寿 新規PETトレーサーを用いた焦点診断の試み
2. 発表標題 新規PETトレーサーを用いた焦点診断の試み
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本聡華、前田純、稲次基希、熊田勝志、張明栄、須原哲也、前原健寿、樋口真人
2. 発表標題 モデルマウスを用いたトリプトファン代謝のてんかん病態への関与の検討
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中谷光良、井内盛遠、十川純平、村井智彦、小林勝哉、人見健文、橋本聡華、稲次基希、白水洋史、金澤恭子、渡辺裕貴、白井直敬、井上有史、前原健寿、池田昭夫
2. 発表標題 多施設共同研究における発作時DC電位・HF0の記録および解析の標準化案
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 稲次基希、橋本聡華、林志保里、石井賢二、樋口真人、前原健寿
2. 発表標題 てんかんにおける核医学検査の現状-脳神経外科の立場から
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hashimoto,S., Maeda,J., Kumata,K., Takado,Y., Inaji,M., Ming-Rong Zhang, Suhara,T., Maehara,T., Higuchi,M.
2. 発表標題 Altered tryptophan metabolism can accelerate epileptogenesis
3. 学会等名 American Epilpsy Society Annual Meeting 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉村優里、原恵子、赤座実穂、稲次基希、永森千寿子、橋本聡華、太田克也、角勇樹、前原健寿
2. 発表標題 HF0検出ソフト2種類を用いた発作時脳波解析結果の比較
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲次基希、原恵子、前原健寿
2. 発表標題 EMUにおける医師の役割
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本聡華、稲次基希、原恵子、前原健寿
2. 発表標題 多彩な発作型を呈した左側頭葉島皮質てんかんの一例
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲次基希、山本貴道、川合謙介、前原健寿、Werner Doyle
2. 発表標題 New York UniversityにおけるResponsive Neurostimulation
3. 学会等名 第41回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永森千寿子、原恵子、赤座実穂、前原健寿、稲次基希、角勇樹
2. 発表標題 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者の海馬切除術前後の側頭葉外側皮質脳波変化
3. 学会等名 第41回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲次基希、林志保理、我妻慧、豊原潤、石井賢二、成相直、前原健寿
2. 発表標題 てんかん焦点診断における、[18F]FDGPET、[11C]flumazenil-PET SPM統計画像解析
3. 学会等名 第41回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲次基希
2. 発表標題 てんかんの画像診断
3. 学会等名 第41回日本てんかん外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 稲次基希、原田裕美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 てんかんの薬物治療 頻用される新規薬 プレインナーシング 第33巻12号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----