

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591429

研究課題名（和文） 頭部外傷における神経脱落とリハビリテーション効果の予測について

研究課題名（英文） The relationship between the effect of rehabilitation and loss of neuronal integrity in patients with brain injury.

研究代表者

志賀 哲 (SHIGA TOHRU)

北海道大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：80374495

研究成果の概要（和文）：動物用 PET/SPECT/CT を用いた C-11FMZ PET の撮像および画像解析方法に関する検討を行い Binding Potential 値を求めることに成功した。再構成を工夫することによりラットにおいても局所解析につながる高画質な定量画像を得られた。頭部外傷患者を対象とし、C-11 FMZ を用いた分子イメージングの撮像および 0-15 標識の酸素を用いた局所の酸素代謝画像の測定を行なったが、リハビリ後においても経時的検討では大きな変化は認めることができなかった。SPECT 製剤である I-123 IMZ と PET 用製剤である C-11 FMZ との所見の対比検討を行い I-123 IMZ においてはコントラストが低下するが、所見はほぼ同様であることが解明された。

研究成果の概要（英文）：One of the aims was to analyze the sequential and spatial change of benzodiazepine receptor density, metabolism, neuronal integrity using molecular imaging such as SPECT and PET. To clarify the sequential change, we investigate the reconstruction and analyzing method for animal C-11 flumazenil using animal PET/SPECT/CT. We developed a new method for analyzing binding potential of C-11 flumazenil using rat model. Another aim was to investigate the relationship between effect of rehabilitation and neuronal integrity in patients with brain injury. First we studied the relationship between C-11 flumazenil PET findings and I-123 Iomazenil SPECT findings. Our study indicated that although IMZ SPECT has slightly lower contrast than FMZ PET, IMZ SPECT could detect loss of neuronal integrity as almost same as FMZ PET. Second, we investigate the relationship among metabolic change, loss of neuronal integrity and effect of rehabilitation. However, we could not find the relationship among those parameters.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学（PETを含む）、頭部外傷

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本では毎年、主に交通事故により約100万人の患者が頭部外傷を負っている。迅速で効果的救急治療の普及により年々その頭部外傷を受けながら生存する人の割合が増えている。頭部外傷は四肢の麻痺などの身体的機能低下を引き起こすのみならず認知機能や感情障害などの高次脳機能障害も引き起こし患者の社会復帰に大きな支障となっている。

(2) 頭部外傷患者の中にはMRI等の画像所見が軽微であるにもかかわらず、高次脳機能の障害がおきることがある。そのような症例の中には局所神経細胞脱落を呈する症例があることベンゾジアゼピンレセプターPET imagingを用いて明らかにした。

(3) 我々は分子イメージング学的手法を用いて動物やヒトでの疾患とベンゾジアゼピン分布との関係を明らかにしてきた。

(4) 頭部外傷において神経細胞脱落が起こる過程が明らかになれば、ベンゾジアゼピンレセプターイメージングを用い、1) 外傷後の脳機能障害の客観的な指標となり、2) リハビリテーション治療における指針となりうると考えられる

2. 研究の目的

(1) 頭部外傷モデルラット、マウスを用い、外傷後におけるベンゾジアゼピンレセプター分布、代謝、神経細胞密度等の変化をPET, SPECTを用いた分子イメージング法により時間的・空間的に解析し軽微な頭部外傷での神経脱落とベンゾジアゼピンレセプターとの関係を明らかにすること

(2) MRIに異常所見がない、あるいは極軽微な頭部外傷患者を対象としC-11 flumazenil, F-18 FDG PET(又は0-15 gas PET), MRI等により局所脳神経細胞代謝、局所ベンゾジアゼピン受容体を測定し、WAIS-R, MMSE score、等の高次脳機能検査を施行し、その関連性を解析する。1年のリハビリテーションとその結果に基づき、リハビリテーションによる高次脳機能の改善と画像所見とを比較検討すること

これらの結果を基に頭部外傷患者の分子イメージング学的手法の高次脳機能改善予測における有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 頭部外傷モデルにおける研究：

- ①頭部外傷モデルの作成
- ②機能評価：神経学的スケールの測定
- ③脳代謝と分子イメージング：動物用PET/SPECT、オートラジオグラフィ法により以下の脳機能諸量の測定。
①F-18 FDGによる脳代謝量測定

②神経受容体機能 (I-123/125 Iomazenil / C-11 flumazenil による中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定)

③組織パラメータを測定し分子イメージと比較

(2) ヒトにおける研究：

① MRI撮像：同意が得られた患者にまず頭部MRI (FLAIR, T2WI, T2*WI等)を施行する。

② 脳代謝と分子イメージング：F-18 FDG PETまたは0-15ガスPETによる脳代謝測定、受容体機能測定：C-11 Flumazenil PETによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定

③ 脳機能評価：WAIS-R score, MMSE score、RBMT score等の高次脳機能検査を施行する。

④ リハビリテーションの開始：リハビリ科にてリハビリテーションを開始する。

⑤脳代謝と分子イメージング：リハビリ開始1年後に再度脳代謝、ベンゾジアゼピンレセプターの測定をする。

⑥脳機能評価：⑤と同時期にWAIS-R score, MMSE score、RBMT score等の高次脳機能検査を再び施行し変化を把握する。

4. 研究成果

(1) 同一個体を用いることにより一層時間的・空間的变化が明瞭となるため、動物用PET/SPECT/CTを用いたC-11フルマゼニルPETの撮像および画像解析方法に関する検討を行った。モデルラットのダイナミックPET画像を撮像し、再構成方法を変化させて医療的指標であるBinding potential (BP)を評価した。従来のFBP再構成法では局所のBPは評価が難しかったが、新しい再構成法であるMAP法を用いる事によりノイズを抑え定量値が安定する事がわかった。再構成を工夫することによりラットにおいても局所解析につながる高画質な定量画像を得られることがわかった。

(2) 同研究のもう一つの目的であるヒトにおける頭部外傷患者の分子イメージング学的手法の高次脳機能改善予測に対する有用性を明らかにするためリハビリテーション前の頭部外傷患者を対象とした研究を開始した。MRIで異常がない、あるいは軽微な頭部外傷患者を対象とし、C-11フルマゼニルを用いた分子イメージングの撮像および0-15標識の酸素を用いた局所の酸素代謝画像の測定を行なったが、リハビリ後においても経時的検討では大きな変化は認めることができなかった。

また、頭部外傷患者においてSPECT用中枢性ベンゾジアゼピンレセプター製剤である

I-123 Iomazeil と PET 用製剤である C-11 Flumazenil との所見の対比検討を行った。I-123 IMZ SPECT では C-11 FMZ PET 所見の 90%程度描出する事が可能であった。対健常側比を用いた検討でも I-123 IMZ おいては 10%コントラストが低下していた。SPECT 製剤である I-123 IMZ でも C-11 FMZ PET と比較しコントラストは低下するが、所見はおおむね同様に Detect 可能であることが解明された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Okamoto S, Shiga T, Hattori N, Kubo N, Takei T, Katoh N, Sawamura Y, Nishijima, K, Kuge Y, Tamaki N. Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. Ann Nucl Med. 2011 Apr;25(3):213-20. 査読有
- ② Shiga T, Morimoto Y, Kubo N, Katoh N, Katoh C, Takeuchi W, Usui R, Hirata K, Kojima S, Umegaki K, Shirato H, Tamaki N. A new PET scanner with semiconductor detectors enables better identification of intratumoral inhomogeneity. J Nucl Med. 2009 査読有
- ③ Asahina N, Shiga T, Egawa K, Shiraishi H, Kohsaka S, Saitoh S. [(11)C]flumazenil positron emission tomography analyses of brain gamma-aminobutyric acid type A receptors in Angelman syndrome. J Pediatr. 2008 Apr;152(4):546-9, 549. 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ① 志賀 哲、生駒 一憲、臼居礼子、平田健司、服部直哉、加藤千恵次、久下祐司、玉木長良：頭部外傷患者における IMZ SPECT と FMZ PET との比較第 50 回日本核医学会総会平成 22 年 11 月 11 日-13 日 大宮
- ② 志賀 哲、生駒 一憲、臼居礼子、平田健司、服部直哉、加藤千恵次、久下祐司、玉木長良：頭部外傷患者における IMZ SPECT と FMZ PET との比較第 122 回日本医学放射線学会 北日本地方会平成 22 年 6 月 25 日 仙台

- ③ Tohru Shiga, Katsunori Ikoma, Reiko Usui, Kenji Hirata, Naoya Hattori, Yuji Kuge, Satoshi Terae, Nagara Tamaki; I-123 IMZ SPECT may detect loss of neuronal integrity in patients with traumatic brain injury. The 57th Annual Meeting, Society of nuclear medicine. 平成 22 年 6 月 5 日-9 日 Salt lake city

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

志賀 哲 (SHIGA TOHRU)
北海道大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：80374495

(2) 研究分担者

生駒 一憲 (IKOMA KATSUNORI)
北海道大学・北海道大学病院・教授
研究者番号：70202918

寺江 聡 (TERAE SATOSHI)
北海道大学・北海道大学病院・准教授
研究者番号：40240634

加藤 千恵次 (KATOH CHIETSUGU)
北海道大学・大学院保健科学研究院・准教授

研究者番号：10292012

久下 裕司(KUGE YUJI)
北海道大学・アイソトープ総合センター・
教授
研究者番号：70321958

(3)連携研究者
なし