

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591854

研究課題名（和文）分子画像を用いたヒト大脳皮質-基底核閉鎖回路障害におけるシナプス可塑性の解析

研究課題名（英文）Analysis of the synaptic plasticity in the human brain cortex-basal ganglia closed circuit disorder using the molecular image

研究代表者

笹島 浩泰（SASAJIMA HIROYASU）

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80196188

研究成果の概要（和文）：ヒト大脳基底核障害における神経回路網の機能的変化を、情報伝達系の観点から PET により非侵襲的にリアルタイム計測して可視化し、大脳基底核回路における機能異常と神経症状の推移を同時解析して神経回路可塑性のエビデンスを *in vivo* で検討し、神経伝達物質画像と脳循環代謝画像を経時的に比較検討することにより、大脳基底核神経回路と大脳皮質・視床・黒質・上丘および橋被蓋などの機能的回路網を巨視的に解析した。脳卒中患者の  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET では、亜急性期に前頭前野に取り込み増強がみられ、症状改善後に減弱することから可塑的機構を反映していると推定された。パーキンソン病患者  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET では単純な運動負荷でも repeatable な反応が現われ、線状体での phosphoinositide turnover が亢進して同側視床の活性が抑制され、視床下核を介する間接路の優位性が示された。頭頸部異常運動として知られる bobble-head doll syndrome の新たな症例において、線状体でのドパミン細胞シナプス前部機能が亢進していることを  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa-PET により再確認した。大脳基底核腫瘍において、脳実質内発育を示す弥漫性腫瘍ではドパミン細胞が腫瘍内に分散化し、実質外発育を示す腫瘍ではドパミン細胞の圧排性集積が確認され、腫瘍の質的診断に寄与することが判明し、治療後にドパミン細胞シナプス前部機能が回復することが確認された。PET 検査で得られた大脳基底核部神経伝達物質代謝の生化学情報を定量解析して既知の神経回路網と対比しながら神経症状の推移を考慮することにより、大脳基底核部における神経回路可塑性のメカニズムが解明されると期待される。

研究成果の概要（英文）：We analyzed a functional change of the neural network in the human basal ganglia disorder using PET from the viewpoint of signal transduction system noninvasively. In  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET of stroke patients, because uptake of  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol was increased to prefrontal area for a sub-acute phase and attenuated after symptom improvement, it was estimated that this phenomenon reflected a plastic mechanism. In  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET of patients with Parkinson's disease, the response was repeatable appeared after the simple exercise test and phosphoinositide turnover in striatum was enhanced. The activity of the ipsilateral thalamus was inhibited, and the superiority of the indirect tract which went through a subthalamic nucleus was shown. In a new case of bobble-head doll syndrome known as craniocervical dyskinesia, we reviewed that the presynaptic function of dopamine cells in the striatum was enhanced by  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa-PET. In basal ganglia tumors, dopamine cells made it dispersion in a tumor for diffuse tumor indicating the growth in the cerebral parenchyma, and the expansive accumulation of dopamine cells was confirmed for tumor indicating the extraparenchymal growth, and it became clear to contribute to the qualitative diagnosis of tumor, and it was confirmed that the presynaptic function of dopamine cells in the basal ganglia recovered after treatment. The biochemical information obtained by the PET studies contributes to mechanism elucidation of the neural plasticity in the basal ganglia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：脳神経外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：神経画像診断学

1. 研究開始当初の背景

(1) 大脳基底核は大脳皮質・視床・黒質などから入力繊維を受けており、それらの情報は再び前頭葉皮質に戻る一連の閉鎖回路の中で多面的に統合処理されている。大脳基底核は脳幹や脊髄などへ出力繊維を投射する重要な神経回路拠点でもあり、運動調節や体性感覚統合および学習や記憶に密接に関与していると考えられているが、その神経回路網の詳細には不明な点が多く、大脳基底核疾患においては治療標的の特定に難渋している。

(2) 従来、ヒト成熟脳には可塑性があっても極めて少ないと考えられており、臨床上で機能回復訓練では積極的な回復を目指すより、能力低下レベルでの代償に重点が置かれる傾向にあった。しかしながら、近年、ヒト成熟脳でも従来考えられていた以上に可塑性を備えていることが臨床上で認識されるようになり、脳卒中片麻痺患者の機能回復訓練においては脳の可塑性を予測して積極的に治療する **constraint induced movement therapy** が実践されはじめ、良好な成績を示して注目されている。

(3) 大脳基底核障害におけるシナプス可塑性の研究においては、長期増強(LTP)と長期抑圧(LTD)が起こり得るという現象だけが確認されており、詳細な機序についてはいまだ定説がない。さらに、大脳皮質-基底核神経回路網の解析では実験動物または病理解剖による研究がほとんどであり、高次脳機能が顕著に発達したヒトでの **in vivo** の研究はほとんどみられていないのが実情である。

(4) われわれは大脳基底核における神経回路網の研究として細胞内情報伝達系の一つであるイノシトールリン脂質代謝の分子画像化に成功し、パーキンソン病患者において **pallidothalamic system** の神経回路活動を視覚化することにより、尾状核および被殻でのイノシトールリン脂質代謝亢進と同側視床の活性抑制がみられることを報告してきた。

これによってパーキンソン病患者における視床下核を介する間接路優位の病態が示され、視床下核破壊術の術前適応評価が可能となった。また、独特の頭頸部異常運動として知られ、大脳基底核障害が病因と推定されている **bobble-head doll syndrome** において **<sup>18</sup>F-fluorodopa-PET** 検査を施行し、線条体におけるドパミン細胞シナプス前部機能の亢進をはじめて確認した。治療後にドパミン細胞シナプス前部機能が低下することから、**bobble-head doll syndrome** は大脳基底核での運動抑制障害が一因であることを報告している。

(4) 以上の学術的背景とわれわれの研究実績を踏まえ、ヒト大脳基底核障害、さらにヒト大脳皮質(前頭葉運動関連領野)障害における神経回路網の変化と可塑性を非侵襲的分子画像によって経時的に解析することが可能であり、これらの解析は大脳基底核神経回路網の基礎研究および臨床治療学の発展において必要不可欠であると考えられる。

2. 研究の目的

(1) これまでの大脳基底核神経回路網の研究は **in vitro** の解析が主体であり、高次脳機能や神経回路可塑性にかかわる神経伝達物質特性には不明な点が多い。本研究の特色は、非侵襲的分子画像(神経伝達物質画像)を用いて、**in vivo** でのヒト前頭葉運動関連領野-大脳基底核障害における神経回路網の機能的変化を治療前後で経時的に解析すると同時に、脳循環代謝を巨視的に捉えて大脳基底核神経回路網と大脳皮質・視床・黒質・上丘および橋被蓋などの機能的回路網を解析する点にある。

(2) PETによる大脳基底核疾患の解析は、パーキンソン病の **<sup>18</sup>F-fluorodopa-PET** を中心に行われているが、大脳基底核神経回路網の研究では至適トレーサの開発が難しく、十分な知見が得られていない。われわれは

$^{11}\text{C}$ -diacylglycerol を用いて細胞内情報伝達系を体外測定できる方法を世界に先駆けて開発してきた(Imahori, et al,1992). Data 取得においては one-point sampling 法など簡便かつ短時間で施行可能な方法論も確立しており、国内外の先端を行く研究と考えている.

(3)  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol は、細胞内情報伝達系の一つであるイノシトールリン脂質代謝測定のトレーサとして  $^{11}\text{C}$ -ethlketene 法により diacylglycerol を  $^{11}\text{C}$  で標識したものであり、このプローブを用いてイノシトールリン脂質シグナルを PET により画像化することは、独創的な方法である.  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol および  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa を単独またはマルチトレーサとして展開することにより、グルタミン酸作動性のシナプス後部機能とドパミン細胞シナプス前部機能の両者を、さらに、神経連絡のリモデリングを同時に定量解析可能となり、画期的な技法である.

(4) 脳血管性障害や腫瘍性病変による大脳基底核障害、さらに前頭葉運動関連領域障害において本研究を行うことにより、原疾患の治療に加えて神経回路障害における治療標的や機能回復機序が認識され、大脳基底核障害に対する新たな薬物治療や外科治療の開発に寄与することが可能であり、同時に機能的脳神経外科学やリハビリテーション医学、さらに再生医学にも大きく貢献するものと考えられる.

(5) ヒト大脳基底核障害における神経回路網の機能的変化を、情報伝達系の観点から PET により非侵襲的にリアルタイム計測して可視化し、大脳基底核回路における機能異常と神経症状の推移を同時解析して神経回路可塑性のエビデンスを in vivo で検討し、神経伝達物質画像と脳循環代謝画像を経時的に比較検討することにより、大脳基底核神経回路と大脳皮質・視床・黒質・上丘および橋被蓋などの機能的回路網を巨視的に解析したものである.

### 3. 研究の方法

本研究では脳血管性障害や腫瘍性病変およびパーキンソン病などの大脳基底核障害患者、さらに頭部外傷や脳血管性障害、腫瘍性病変などによる前頭葉運動関連領域障害の患者において、非侵襲的高機能探索分子プローブである  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol および  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa を単独またはマルチトレーサとして用いた経時的 PET 検査を施行し、同時期に  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose や  $^{15}\text{O}$ -gas を用いた脳循環代謝も評価することにより、下記の項目を実施した.

(1) ヒト大脳基底核障害、さらにヒト前頭葉運動関連領域障害における神経回路網の機能的変化を、情報伝達系の観点から PET

により非侵襲的にリアルタイム計測して可視化し、運動関連領域-大脳基底核回路における機能異常をシナプス機能の観点から同定する.

(2) 神経症状の推移を記録・解析し、可視化したシナプス機能の推移と retrospective に照合して解析することにより、神経回路可塑性のエビデンスを in vivo で解析する.

(3) 神経伝達物質画像と脳循環代謝画像を経時的に比較検討することにより、運動関連領域-大脳基底核神経回路網と視床・黒質・上丘および橋被蓋などの機能的回路網を巨視的に解析する.

### 4. 研究成果

(1) 脳卒中患者の  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET では、亜急性期に前頭前野に取り込み増強がみられ、症状改善後に減弱することから可塑的機構を反映していると推定された.

(2) パーキンソン病患者  $^{11}\text{C}$ -diacylglycerol-PET では単純な運動負荷でも repeatable な反応が現われ、線状体での phosphoinositide turnover が亢進して同側視床の活性が抑制され、視床下核を介する間接路の優位性が示された.

(3) 頭頸部異常運動として知られる bobble-head doll syndrome の新たな症例において、線状体でのドパミン細胞シナプス前部機能が亢進していることを  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa-PET により再確認した.

(3) 中脳および大脳基底核部腫瘍患者に FDG-PET と  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa-PET を施行し、治療前後でドパミン細胞シナプス前部機能を評価した. 中脳腫瘍の放射線治療後にパーキンソニズムを呈した症例において、腫瘍再発と放射線障害の鑑別に有用な画像情報が得られた. 大脳基底核腫瘍において、脳実質内発育を示す瀰漫性腫瘍ではドパミン細胞が腫瘍内に分散化し、実質外発育を示す腫瘍ではドパミン細胞の圧排性集積が確認され、腫瘍の質的診断に寄与することが判明し、治療後にドパミン細胞シナプス前部機能が回復することが確認された.

(4) PET 検査で得られた大脳基底核部神経伝達物質代謝の生化学情報を定量解析して既知の神経回路網と対比しながら神経症状の推移を考慮することにより、大脳基底核部における神経回路可塑性のメカニズムが解明されると期待される.

### 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 5 件)

① Inoue Y, Aoki I, Mori Y, Kawai Y, Ebisu

T, Osaka Y, Houru T, Mineura K, et al, Detection of necrotic neural response in super-acute cerebral ischemia using activity-induced manganese-enhanced (AIM) MRI, NMR Biomed, 査読有, vol23, 2010, 304-312

- ② 立澤和典、笹島浩泰、大和田敬、峯浦一喜、高齢者下垂体腺腫に対する外科治療、Geriatric Neurosurgery, 査読無、21 巻、2009、187-191
- ③ Tatsuzawa K, Ohwada K, Sasajima H, Yamada K, Mineura K, Surgical strategy of brain tumors adjacent to the optic radiation using diffusion tensor imaging-based tractography, Oncology Let, 査読有, vol1(10), 2010, 1005-1009、DOI:10.3892/ol.2010.177
- ④ 笹島浩泰、大和田敬、立澤和典、峯浦一喜、PET による分子画像の潮流、日本臨床、68 巻、査読無、2010、273-278
- ⑤ 後藤幸大、笹島浩泰、会田和泰、古野優一、大和田敬、立澤和典、井上靖夫、峯浦一喜、脳腫瘍および脳室内出血を呈した虚偽性障害 Munchausen 症候群、脳神経外科、査読有、39 巻 4 号、2011、381-386

[学会発表] (計 6 件)

- ① Mineura K, Ohwada K, Miyamoto J, Tatsuzawa K, Furuno Y, Aita K, Goto Y, and Sasajima H. Hemodynamic evaluation in the treatment of chronic occlusive cerebrovascular diseases. Joint Neurosurgical Convention 2010. 2010 Jan. 25; Hawaii, USA.
- ② Taniyama I, Sasajima H, Tatsuzawa K, Owada K, Mineura K. Occipital transtentorial approach for superomedial cerebellar lesions. The 8th Cino-Japanese Friendship Neurosurgery Seminar. 2010 Jun. 19. Chengdu, Sichuan, Republic of China.
- ③ Tatsuzawa K, Sasajima H, Mineura K. Surgical treatment of pituitary adenoma in elderly patients. The 8th Cino-Japanese Friendship Neurosurgery Seminar. 2010 Jun. 19. Chengdu, Sichuan, Republic of China.
- ④ Mineura K, Ohwada K, Miyamoto J, Tatsuzawa K, Furuno Y, Aita K, Goto Y, and Sasajima H. MR imaging in carotid angioplasty with stenting. The 8th Cino-Japanese Friendship Neurosurgery Seminar. 2010 Jun. 19. Chengdu, Sichuan, Republic of China.

- ⑤ 笹島浩泰、特別講演、京都で学んだ脳神経外科手術、第 42 回秋田大学脳神経外科カンファレンス、2011 年 7 月、秋田市
- ⑥ 笹島浩泰、特別講演、すぐれた視認性の術野で手術を遂行するために、第 3 回滋賀医科大学脳神経外科カンファレンス、2011 年 9 月、大津市

[図書] (計 3 件)

- ① 大和田敬、笹島浩泰、峯浦一喜、シナジ一、脳腫瘍および非腫瘍性病変の PET、小川 彰 (編)、脳神経検査のグノーティ・セアウトン、2010、104-107
- ② 笹島浩泰、立澤和典、大和田敬、峯浦一喜、山田 恵、編集室なるにあ、Fiber tracking 画像を用いた皮質脊髄路および視放線近傍部病変に対する外科治療戦略、原岡 襄 (編)、脳腫瘍の外科 - Science, Art and Technology -、2010、62-71
- ③ 笹島浩泰、立澤和典、大和田敬、峯浦一喜、山田 恵、ミック大阪、すぐれた視認性の術野で脳腫瘍を摘出するために、大畑健治 (編)、脳腫瘍の外科 - 社会が望む脳腫瘍外科 -、2011、202-209

[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

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/neuro/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹島 浩泰 (SASAJIMA HIROYASU)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80196188

(2)研究分担者

峯浦 一喜 (MINEURA KATSUYOSHI)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号：70134103

(3)連携研究者

大和田 敬 (OWADA KEI)  
京都府立医科大学・医学研究科・助教  
研究者番号：80332948