

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390305

研究課題名(和文) 微小血管造影法による脳穿通枝および球後性眼微小動脈の病態評価と臨床応用への展開

研究課題名(英文) Development of microangiographic systems to visualize cerebular perforating artery in clinical settings and retrobulbar ophthalmic artery arteries in animal experiments.

研究代表者

盛 英三 (MORI, Hidezo)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90146598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：脳穿通枝の血流障害は大脳皮質下病変を通じて、認知障害、転倒、誤嚥など老年病症状候群と呼ばれる精神・身体疾患に関連する。糖尿病は網膜の微小血管障害を起こすが、一方で球後性眼動脈微小血管にも病変は及び、網膜症治療後もなお進行する視神経障害の原因となる。従来の血管造影では、これらの脳微小血管系を可視化することができなかった。我々は、放射光微小血管造影法と回転セリウム陽極微小血管造影装置を用いて基礎ならびに前臨床研究を行った。放射光装置で細動脈領域(血管系50-200 μ m)の定量的評価を、高輝度化回転セリウム陽極装置で大動物頭部(体厚約20cm)の微小血管造影を実現した。

研究成果の概要(英文)：Conventional angiography can not visualize arterioles with a diameter range of 20-200 micrometer. In other words the conventional system is not appropriate to evaluate cerebral perforating arterie (diameter of 50-300 micrometer) in clinical settings or pathophysiology of arterioles in animal experiments. In the present study, we developed a rotating cerium-anode- microangiographic system as a in-hospital use and synchrotron radiation microangiography for evaluation of pathophysiology of arteiores in animal experiments.

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：放射線・X線・粒子線 循環器・高血圧 脳神経疾患 移植・再生医療

1. 研究開始当初の背景

2025年には全人口の3人に1人が65歳以上となる超高齢化社会を控えてその対策が急務である。大脳皮質下病変の多くは脳の虚血性微小循環障害（脳穿通枝の血流障害）に基づき、認知障害、転倒、誤嚥など老年病候群と呼ばれる精神・身体疾患に関連する。脳穿通枝の臨床評価を実現することは認知症医療の新たな展開の端緒となる。

2. 研究の目的

(1)放射光微小血管造影法を用いた脳微小血管の病態生理学的意義に関する研究：

- ① 撮影システムの構築：高エネルギー加速器研究機構（KEK）AR-BL7から得た白色をシリコン結晶で単色化（33.3KeV）して被写体に照射し、透過X線を高解像度（25 μ m）・超高感度撮像系（撮影視野25mm \times 25mm）等により検出する微小血管造影システムを構築する。
- ② 脳微小血管の描出と血管反応性の定量的評価：ラットにおいて、中大脳動脈から分岐する穿通枝の描出が可能かどうかを検証する。ついでアセチルコリン負荷時の血管拡張反応の定量的評価を実現できるか否かを評価する。
- ③ 糖尿病が脳微小血管の機能・形態に及ぼす影響：II型糖尿病ラットにおいて、同様の実験を行い、糖尿病が脳穿通枝機能および形態に及ぼす影響を検討する。

(2)回転セリウム陽極疑似単色X線診断システムの開発とその前臨床研究：

- ① 撮像系の構築：フラットパネル（視野12cm \times 12cm、空間分解能50 μ m）動画撮影システムおよび高感度シンチレータ・超高感度カメラ撮像システムを構築する。
- ② 次にラットを対象として、上記と同様のラットを用いた血管造影実験をおこない、放射光微小血管造影法の検出能との比較を行う。
- ③ 最後に、麻酔した犬を用いて選択的内頸動脈造影を行い、人体に匹敵する厚い被写体でも脳穿通枝および球後性眼小動脈の描出とそれらの血管反応性の評価が可能かどうかを検証する。

3. 研究の方法

(1)放射光微小血管造影法を用いた脳微小血管の病態生理学的意義の検討：

- ① 放射光微小血管造影システムの構築：今回の研究に用いる放射光はKEK-ARリングのビームライン-7から得た白色放射光をシリコン結晶で単色化（33.3 KeV）して被写体に照射し、透過X線を

高解像度（25 μ m）・超高感度撮像系（撮影視野25mm \times 25mm）等により検出する微小血管造影システムを構築する。

33.3KeVの単色X線は微小血管中の微量ヨード造影剤の検出が可能となる。また、指向性が高く高解像度の撮影に適する。被写体を通過したX線を高解像度・超高感度撮像系で検出する。これにより、血管系50-200 μ mの細動脈領域の微小血管の撮影を実現する。

- ② 脳微小血管の描出と血管反応性の定量的評価：実験対象として、週齢20-25週齢のLETO（対照）ラット20匹を用いる。総頸動脈に留置したカテーテルを介して造影剤を注入しつつ脳微小血管造影を行う。中大脳動脈から分岐する穿通枝の描出が可能かどうかを検証する。ついでアセチルコリンの投与下で造影を行い、血管拡張反応の定量的評価を実現できるか否かを評価する。造影剤を注入しつつ、頭部に単色放射光を照射し超高解像度撮像システムで脳微小血管の撮影を行なう。アセチルコリン投与量は 3.28×10^{-11} mol/kg/minとし、脳穿通枝の反応性を細動脈レベルで定量的に評価する。
- ③ 糖尿病が脳微小血管の機能・形態に及ぼす影響：週齢20-25週齢のII型糖尿病（OLETF）ラット20匹を用い、平成23年度と同様の脳微小血管撮影実験を行い、糖尿病が脳穿通枝の機能および形態に及ぼす影響を検討する。麻酔下で外頸動脈から総頸動脈に逆行性に挿入したカテーテルにより造影剤を注入しつつ、頭部に単色放射光を照射し超高解像度撮像システムで脳微小血管の撮影を行なう。安静時とアセチルコリン投与下（ 3.28×10^{-11} mol/kg/min）で微小血管造影を繰り返し、脳穿通枝の血管の反応性を細動脈レベルで定量的に評価する。

(2)回転セリウム陽極疑似単色X線診断システムの開発：

撮影システムの完成

平成20-22年度の基盤研究(B)では5MHUのCT用X線発生装置と接続させて高輝度回転セリウム陽極疑似単色線源を開発した。本研究ではまずこのX線源に空間分解能50 μ mのフラットパネル検出器系と空間分解能25 μ mの高感度シンチレーター・超高感度カメラ系の二つの撮影システムを組み合わせ、以降の動物実験に供する。

脳微小血管の描出能に関する放射光法との比較研究：実験対象として、週齢20-25週齢のLETOラット20匹を用いる。

初年度の放射光微小血管造影法で実施した実験に準じて脳微小血管造影を行う。ただし、回転セリウム陽極疑似単色X線発生装置由来のX線を線源としてラット頭部に照射し、透過したX線をフラットパネル検出器および高感度シンチレーター・超高感度カメラ系で撮像する。まず LETO ラットでは、中大脳動脈から分岐する穿通枝の描出が可能かどうかを検証する。安静時の撮影だけでなく、アセチルコリンの投与下でも造影を行う。これらの結果を放射光微小血管造影法と比較し、回転セリウム陽極疑似単色X線診断システムが脳微小血管の描出と血管拡張反応の定量的評価に応用できるか否かを評価する。

ヒトに準じた大動物を用いて本装置の前臨床研究を実施する。麻酔したビーグル犬4頭を実験対象とする。外頸動脈から逆行性に挿入したカテーテルを総頸動脈に留置しつつ造影剤を注入し、脳穿通枝撮影を行なう。安静時の撮影を終了後 20 分の休憩をはさんでアセチルコリン投与下 (3.28×10^{-11} mol/kg/min) で微小血管造影を繰り返す。

4. 研究成果

(1) 放射光微小血管造影法を用いた脳微小血管の病態生理学的意義の検討：

- ① 放射光微小血管造影システムの構築：
KEK-ARリングのビームライン-7から得た白色放射光をシリコン結晶で単色化 (33.3KeV) して被写体に照射し、透過X線を解像度 (25 μ m)・超高感度撮像系 (撮影視野25mm \times 25mm) 等により検出する微小血管造影システムで高解像度の撮影に成功した。これにより、血管系50-200 μ mの細動脈領域の微小血管の撮影を実現した。
- ② 脳微小血管の描出と血管反応性の定量的評価：総頸動脈に留置したカテーテルを介して造影剤を注入しつつ脳微小血管造影を行った。中大脳動脈から分岐する穿通枝の描出を確認した。ついでアセチルコリンの投与下で造影を行い、脳穿通の血管の反応性を確認できた。
- ③ 糖尿病が脳微小血管の機能・形態に及ぼす影響：週齢20-25週のII型糖尿病 (OLETF) ラット20匹を用い、初年度と同様の脳微小血管撮影実験を行い、糖尿病が脳穿通枝の機能および形態に及ぼす影響を検討した。安静時とアセチルコリン投与下で微小血管造影を繰り返し、脳穿通枝の反応性を細動脈レベルで定量的に評価することができた。

(2) 回転セリウム陽極疑似単色X線診断システムの開発：撮影システムの完成

本研究ではまずこのX線源に空間分解能50 μ mのフラットパネル検出器系と空間分解能25 μ mの高感度シンチレーター・超高感度カメラ系の二つの撮影システムを組み合わせ、以下の動物実験に供した。

脳微小血管の描出能に関する放射光法との比較研究：実験対象として、週齢20-25週齢のLETOラット20匹を用い、放射光微小血管造影法で実施した実験に準じて脳微小血管造影を行った。まずLETOラットでは、中大脳動脈から分岐する穿通枝の描出が可能かどうかを検証した。安静時の撮影だけでなく、アセチルコリンの投与下でも造影を行った。これらの結果を放射光微小血管造影法と比較し、回転セリウム陽極疑似単色X線診断システムが脳微小血管の描出と血管拡張反応の定量的評価に応用できるか否かを評価した。

ヒトに準じた大動物を用いて本装置の前臨床研究を実施した。麻酔したビーグル犬4頭を実験対象とした。外頸動脈から逆行性に挿入したカテーテルを総頸動脈に留置しつつ造影剤を注入し、脳穿通枝撮影を行った。安静時の撮影を終了後 20 分の休憩をはさんでアセチルコリン投与下 (3.28×10^{-11} mol/kg/min) で微小血管造影を繰り返した。放射光法にはおよばないが、通常の血管造影法よりも2-3分枝末梢の微小血管の観察が可能であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

- (1) T. Shizuma, H. Mori, N. Fukuyama: Protective effect of tryptophan against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. : The Turkish Journal of Gastroenterology. 2013; Vol. 24 No. 1: 30-35 (査読あり) DOI: 10.4318/tjg.2013.0558
- (2) Y. Ikeya, N. Fukuyama, W. Kitajima, Y. Ogushi, H. Mori: Comparison of eicosapentaenoic acid concentrations in plasma between patients with ischemic stroke and control subjects: Nutrition. 2013; Volume 29, Issue 1: 127-131 (査読あり) DOI: 10.1016/j.nut.2012.05.003
- (3) A. Yoshida, H. Asanuma, H. Sasaki, S. Sanada, S. Yamazaki, Y. Asano, Y. Shinozaki, H. Mori, A. Shimouchi,

- M. Sano, M. Asakura, T. Minamino, S. Takashima, M. Sugimachi, N. Mochizuki, M. Kitakaze: H2 Mediates Cardioprotection Via Involvements of KATP Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs: Cardiovasc Drugs Ther (2012) 26:217-226 (査読あり) DOI: 10.1007/s10557-012-6381-5
- (4) T. Shizuma, C. Tanaka, H. Mori, N. Fukuyama: Investigation of Bacteremia due to Aeromonas Species and Comparison with That due to Enterobacteria in Patients with Liver Cirrhosis: Gastroenterology Research and Practice (2011), Article ID 930826, 4 pages (査読あり) DOI: 10.1155/2011/930826
- (5) Shizuma T, Nagano M, Fujii A, Mori H, Fukuyama N.: Therapeutic effects of four molecular-weight fractions of Kurozu against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis: Turk J Gastroenterol 2011; 22 (4): 376-381 (査読あり) DOI: 10.4318/tjg.2011.0239
- (6) Shizuma T, Ishiwata K, Nagano M, Mori H, Fukuyama N: Protective effects of fermented rice vinegar sediment (Kurozu moromimatsu) in a diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma animal model: J Clin Biochem Nutr. 2011 July; 49(1): 31-35. (査読あり) DOI: 10.3164/jcfn.10-112.
- (7) Toru Shizuma; Kazuo Ishiwata; Masanobu Nagano; Hidezo Mori; Naoto Fukuyama: Protective effects of Kurozu and Kurozu moromimatsu on dextran sulfate sodium - induced experimental colitis: Dig Dis Sci. 2011 May;56(5):1387-92. (査読あり) DOI: 10.1007/s10620-010-1432-x
- [学会発表] (計 19 件)
- (1) Hidezo Mori, Kikue Todoroki, Yoshimori Ikeya, Etsuro Tanaka, Naoto Fukuyama: THE ANALYSIS OF THE RISK OF CARDIOEMBOLISM IN THE ELDERLY IN GROUP HOME: 29th International Conference of Alzheimer's Disease International 3 May 2014
- (2) 盛 英三: Concepts and Limitations of Coronary Flow Reserve to Evaluate Myocardial Ischemia: 第 78 回日本循環器学会学術集会 (JCS2014) 東京国際フォーラム 2014/3/21
- (3) 榎木喜久江、池谷義守、田中越郎、福山直人、盛英三: グループホーム入居高齢者における多価不飽和脂肪酸値と心機能の解析: 第 91 回 日本生理学会大会 鹿児島大学郡元キャンパス 2014/3/18
- (4) H. Mori: Visual approaches to vascular cognitive impairment by synchrotron radiation microangiography of perforating branches of cerebral arteries: ECR 2014, March 6 Austria Center Vienna
- (5) 榎木喜久江、池谷義守、福山直人、田中越郎、盛英三: グループホームにおける心原性脳梗塞リスクの解析: 第 29 回日本静脈経腸栄養学会学術集会 パシフィコ横浜 2014/2/28
- (6) 榎木喜久江、池谷義守、田中千陽、若菜宣明、本間和宏、田中越郎、福山直人、盛英三: グループホームに入居する認知症高齢者における脳梗塞リスクの解析: 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 大阪国際会議場 2013/6/6
- (7) 福山直人、田中千陽、盛英三: 在宅およびグループホームにおけるターミナルケアに関する研究-2005年7月~2013年1月までの34例-: 第55回日本老年医学会学術集会. 2013 大阪国際会議場 2013/6/5
- (8) H. Mori, C. Tanaka, Y. Ikeya, T. Fujii, T. Shizuma, N. Fukuyama: Angiographic visualization of perforating branches of cerebral arteries toward pathophysiological evaluation of vascular cognitive impairment: The 7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) Istanbul, Turkey, on April 13, 2013.
- (9) Chiharu Tanaka, Yoshimori Ikeya, Toru Shizuma, Naoto Fukuyama, Hidezo Mori: The evaluation for intracranial small vessels by X-ray radiographic system using a rotating cerium-anode: ECR 2013 - March 7 Austria Center Vienna
- (10) 静間徹、石渡一夫、田中千陽、盛英三、長野正信、福山直人: 肝細胞癌動物モデルを用いた、黒酢もろみ末の抗腫瘍効果: 第 16 回日本病態栄養学会年次学術集会 国立京都国際会館 2013/1/12
- (11) 盛 英三: UNSOLVED ISSUES OF CORONARY CIRCULATION LEFT BY THE CLASSICS OF SYSTEM PHYSIOLOGY: 第 46 回 河口湖心臓討論会 宮城蔵王ロイヤルホテル 2013/8/4
- (12) 盛 英三: 次世代光源を用いた糖尿病性微小循環障害の低侵襲・早期診断法の開発: 第 2 回コンパクト ERL サイエンスワークショップ 高エネルギー加速器研究

- 機構 研究本館小林ホール 2012/7/31
- (13) 田中千陽、福山直人、盛英三：回転セリウム陽極微小血管造影法を用いた心筋貫通枝および脳穿通枝の描出：第54回日本老年医学会学術集会 東京国際フォーラム 2012/6/29
- (14) 福山直人、田中千陽、盛英三：グループホームにおける生活能力拡大志向型介護法の介入効果に関する前向き研究：第54回日本老年医学会学術集会 東京国際フォーラム 2012/6/28
- (15) H. Mori, C. Tanaka, Y. Ikeya, T. Fujii, T. Shizuma, N. Fukuyama: Development of in-hospital x-ray radiographic system using rotating cerium anode for coronary and cerebral microangiography: ECR 2012 March 1 Austria Center Vienna
- (16) Shizuma T, Ishiwata K, Tanaka C, Mori H, Nagano M, Fukuyama N: Tryptophan ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in an animal model: 33rd ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism 2011. (Gothenburg, September 2011) 2011/9/3
- (17) T. Fujii, N. Fukuyama, Y. Ikeya, Y. Shinozaki, T. Tanabe, K. Umetani and H. Mori: Fingertip Synchrotron Radiation Angiography for Prediction of Diabetic Microangiopathy: 5th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2011/6/20
- (18) 田中千陽、盛英三、福山直人：糖尿病性微小血管障害の診断～指尖部放射光血管造影法を用いて～：第53回日本老年医学会学術集会 京王プラザホテル 2011/6/17
- (19) 田中千陽、盛英三、福山直人：在宅診療における医療に関する研究：第53回日本老年医学会学術集会 京王プラザホテル 2011/6/16

[図書] (計0件)

[産業財産権]

該当なし

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

盛 英三 (MORI HIDEZO)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90146598

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし