

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592089

研究課題名(和文) 難治性てんかんの発作焦点検出のための画像診断法の開発

研究課題名(英文) Development of diagnostic imaging for detection of epileptogenic foci

研究代表者

加藤 弘樹 (Kato, Hiroki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20448054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：難治性てんかんでは発作焦点の同定が治療方針決定において不可欠である。低侵襲で焦点診断精度の高い画像診断法の開発が期待される。これに関して我々は中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージングであるI-123イオマゼニルSPECTとMRIを融合した画像処理の有用性をパイロット試験で予測していた。当研究では、多数例の臨床画像の解析によって、その有用性と必要性を確立するに至った。また、てんかんや脳血管障害に対する新たな画像診断法を開発するための基礎となる、疾患モデル小動物のPETおよびMRIイメージングの実験系を構築した。これに基づき脳循環代謝、神経炎症のin vivo評価を行った。

研究成果の概要(英文)：Detection of epileptogenic foci in intractable epilepsy is most important for planning of operative therapy. Development of low-invasive and accurate method for diagnostic imaging is expected. We suggested, based on a previous pilot study conducted in a small number of patients, that MRI-based partial volume effect correction (PVC) in I-123 iomazenil brain SPECT improves the detectability of cortical epileptogenic foci. In the present study, the effectiveness of MRI-based PVC in I-123 iomazenil brain SPECT in improving the detection of cortical epileptogenic foci was established by the investigation conducted on a relatively large sample size. In addition, we established experimental environment to develop PET and/or MRI imaging methods for small animal models of cerebrovascular disease or epilepsy. We made chronic cerebral hypoperfusion model rats, and evaluated their cerebral blood flow, cerebral oxygen metabolism, and brain inflammation by using these imaging modalities.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：脳神経外科学

キーワード：脳・神経 分子イメージング PET SPECT てんかん 脳血管障害

## 1. 研究開始当初の背景

難治性てんかんでは、発作焦点の同定が治療方針決定において不可欠である。低侵襲で焦点診断精度の高い画像診断法の開発が期待される。この目的で PET、SPECT 製剤として中枢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドが用いられている。また、神経炎症性疾患ではグリアの活性の評価が診断へ寄与することが期待される。このために C-11 酢酸や TSPO リガンド製剤が有用であることが示唆されている。これらの製剤の集積特性や撮像装置の特性を明らかにし、精度の高い画像診断法を開発する必要がある。

てんかん、脳血管障害では組織像として灰白質における錐体細胞の減少、変性が見出される一方でグリア細胞の増殖が認められる。近年の研究 (in vitro、ex vivo) によって、てんかんにおいて神経細胞の抑制性機能が低下している一方で、ミクログリア活性化、アストログリオシスの遷延が認められることが示唆されている。ミクログリアは神経変性に強く関与しており、アストロサイトは血管との間のイオンチャンネルを変化させ、細胞外のカリウム濃度を高く保ったり、グルタミン酸濃度を高めたりする働きによって神経障害が起こりやすい条件を作り出していると考えられている。これ等の基礎的病態を in vivo で評価するためには小動物における PET あるいは MRI による画像評価法の発展が望まれる。

## 2. 研究の目的

(1) 臨床におけるてんかん焦点検索、神経炎症評価のための in vivo 画像診断法の開発、精度向上のための解析法を確立する。

(2) 新たに導入した PET/CT あるいは PET/MRI を用いた、脳血管障害やてんかんなどに関する疾患モデル小動物の in vivo 評価のための実験系を構築する。

## 3. 研究の方法

(1) 中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度分

布を評価する目的で、中枢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドである I-123 iomazenil SPECT の健常者画像データベースの解析を行う。この解析ではまず被験者の MRI 画像データを用いて灰白質密度の分布を評価する。次に SPECT 画像を MRI 画像に正確に位置合わせし、我々が開発した方法を用いて Voxel 単位で画像処理 (部分容積効果補正) を行うことによって単位灰白質当たりの受容体結合度を算出する。これによって、単位体積当たりの中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合密度の正常分布を明らかにする。

さらに、多数の難治性てんかん症例の I-123 iomazenil SPECT 画像、および MRI 画像に対しても同様の処理を行い、中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合密度画像を再構成する。この画像を従来の SPECT 画像と独立に評価し、てんかん病巣診断能を比較する。

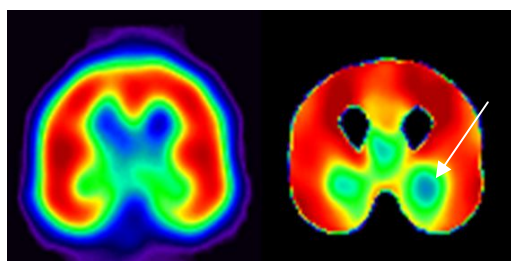
(2) 小動物用 PET、PET/CT、PET/MRI に関して、撮像装置の設定、性能の確認を行った後、正常ラットあるいはマウスを用いて PET 撮像および MRI 撮像を行う。収集された画像に関して異種モダリティ同士の融合処理を行う。さらに、非線形画像変換を用いて解剖学的標準化する方法を検討する。

雄性 wistar ラットの総頸動脈を両側で永久結紮することによって、慢性的な脳低灌流モデルラットを作成する。上記小動物用撮像装置を用いて、慢性脳低灌流モデルラットに対して、我々の施設で開発した方法で 0-15 gas PET 撮像を行い、脳血流、脳酸素代謝、脳血液量の測定を行う。さらに、脳低灌流モデルラットに TSPO リガンドである F-18 DPA714 を静注後、PET 撮像を行い神経炎症 (グリア活性) の評価を行う。

## 4. 研究成果

(1) 健常者を対象に撮像された SPECT および MRI データベースに対して画像処理 (部分

容積効果補正)を行い受容体結合密度画像を作成。その結果、補正前では老年健常者で前頭葉に有意な集積低下が検出されたが、補正後では加齢に伴う有意な集積低下は検出されなかった。受容体結合密度の加齢に伴う変化はないことが明らかにされた。中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度は加齢による有意な局所的減少が認められないとの報告が多い。I-123 iomazenil SPECT による中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合の評価に関して部分容積効果補正の画像処理の必要性が明らかになった。



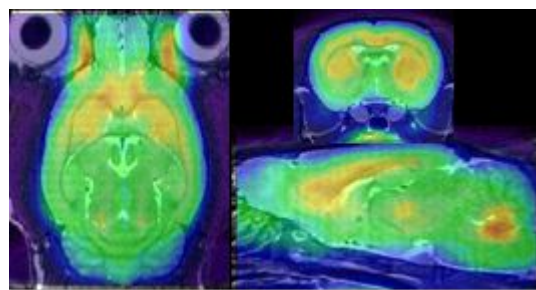
補正前

補正後

発作焦点切除術を施行した難治性てんかん患者連続症例のうち、MRI 上粗大な異常所見を認めないこと、2 年以上の経過観察にて予後良好であることを条件として選ばれた 75 例の I-123 iomazenil SPECT 画像に対して MRI 画像を用いて部分容積効果補正を行い受容体結合密度画像を作成。補正前後の SPECT 画像をブラインド読影によって比較検討した結果、補正後すべての組織型において視察的焦点診断での精度の改善が認められた。我々が以前に行った pilot 研究で示唆した様に、当研究では I-123 iomazenil SPECT に対して MRI に基づく画像処理を行うことによって、その発作焦点検索能力を改善する方法が確立された。

(2) 研究開始当初使用していた高分解能小動物用 PET 撮像装置、小動物用 PET/MRI 装置の評価を行ったところ、高分解能小動物用

PET 撮像装置に関しては使用が困難であったため、新たに小動物用 PET/CT 装置 (Inveon : Siemens 社) を導入した。この装置に対して所定の設定を行った後、F-18 FDG PET 撮像を施行。散乱線補正や吸収補正に加え、CT との画像融合が正しく行えることを確認した。また、脳情報通信融合研究センター (CiNet) に設置された 11.7T MR 撮像装置を用いてラット、マウスの撮像を行った。これらの画像を reslice し、自動的に voxel 単位で融合させるプロトコルを構築した。また、解剖学的標準化を行うことによって、個体間の差異を解消して voxel 単位の機能画像比較が可能な Imaging Charter を確立した。



PET と超高磁場 MRI との画像融合

慢性脳低灌流ラットの作成および 0-15 gas PET 撮像を行った。術後の 0-15 gas PET 撮像は侵襲が比較的大きいことから、当初はモデルラットの死亡例が非常に多く十分な脳循環代謝評価が困難であった。週齢や 0-15 gas PET 撮像中の全身管理方法を改良することによって、より安定したモデル作成および脳循環代謝測定系が構築できた。さらに慢性脳低灌流モデルラットに対して F-18 DPA714 PET を施行することによって神経炎症あるいはグリア活性の評価が可能であることを確認した。上記の基づき、今後多くの例数による系統的な in vivo 評価が可能になると考えられる。

#### 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6件)

加藤弘樹, 畑澤順  
脳機能と核医学イメージング,  
PETジャーナル, 21, 2013, 39-40  
anesthetized rats: 150-labeled gas  
inhalation PET with MRI Fusion, J Nucl Med,  
査読有, 54, 2013, 283-290

Shimosegawa, E. Fujino, K. Kato, H.  
Hatazawa, J., Quantitative CBF  
measurement using an integrated SPECT/CT  
system: validation of three-dimensional  
ordered-subset expectation maximization  
and CT-based attenuation correction by  
comparing with O-15 water PET, Ann Nucl Med,  
査読有, 27, 2013

加藤弘樹, 若年性脳血管障害: 核医学画像  
診断 成人病と生活習慣病, 42, 1439-1445

Kato H, Shimosegawa E, Isohashi K, Kimura  
N, Kazui H, Hatazawa J. Distribution of  
cortical benzodiazepine receptor binding  
in right-handed healthy humans: A  
voxel-based statistical analysis of  
iodine 123 iomazenil spect with partial  
volume correction. AJNR Am J Neuroradiol.  
査読有, 33, 2012, 1458-1463

Kato H, Matsuda K, Baba K, Shimosegawa E,  
Isohashi K, Imaizumi M, Hatazawa J. Mr  
imaging-based correction for partial  
volume effect improves detectability of  
intractable epileptogenic foci on iodine  
123 iomazenil brain spect images: An  
extended study with a larger sample size.  
AJNR Am J Neuroradiol., 査読有, 33, 2012,  
2088-2094

〔学会発表〕(計8件)

Kato H, Ishibashi M, Isohashi K, Tatsumi  
M, Shimosegawa E, Naka S, Kanai Y, Watabe  
H, Hatazawa J, Difference in detectability  
of brain SPECT count reduction by  
voxel-based statistical analysis  
depending on attenuation correction  
methods., SNMMI 2013 Annual Meeting,  
2013.6.8-2013.6.12, Vancouver, BC, Canada

加藤弘樹, 形態画像を用いた核医学画像解  
析 脳: MRを用いた部分容積効果補正, 第53  
回日本核医学会総会, 2013.11.8-2013.11.10,  
福岡

加藤弘樹, 11C-acetate PET による多発性硬  
化症における活性化アストロサイトの in  
vivo評価, 第25回日本脳循環代謝学会総会,

Watabe, T. Shimosegawa, E. Watabe, H.  
Kanai, Y. Hanaoka, K. Ueguchi, T.  
Isohashi, K. Kato, H. Tatsumi, M. Hatazawa,  
J., Quantitative evaluation of cerebral  
blood flow and oxygen metabolism in normal  
2013.11.1-2013.11.2, 札幌

加藤弘樹, 虚血性脳血管障害の核医学診断,  
第39回脳卒中学会総会,  
2014.3.13-2014.3.15, 大阪

加藤弘樹, 磯橋佳也子, 石橋愛, 渡部直史,  
金井泰和, 下瀬川恵久, 畑澤順, SPECT/CT 導  
入による脳血流 SPECT の血流低下検出能への  
影響, 第43回日本神経放射線学会,  
2014.3.21-2014.3.23

Kato H., Difference in voxel count  
variations in brain SPECT normal database  
depending on attenuation  
correction methods, SNM 2012 Annual  
Meeting, 2012.6.9-2012.6.13, Miami,  
Florida, USA

加藤弘樹, 統計画像解析による脳 SPECT の集  
積低下検出感度に関する吸収補正法の影響  
について, 第52回日本核医学会学術総会,  
2012.10.11-2012.10.13, 札幌市

Kato H, Shimosegawa E, Imaizumi M. Hatazawa  
J. Lateral asymmetry of benzodiazepine  
receptor binding in right-handed healthy  
human cortices: Partial volume correction  
for voxel based statistical analysis of  
I-123 iomazenil SPECT. SNM 2011 Annual  
Meeting, 2012.6.4-2012.8, San Antonio,  
Texas, USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 弘樹 (KATO, hiroki)  
大阪大学大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 20448054

### (2) 研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA, jun)  
大阪大学大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 70198745