

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15643

研究課題名(和文)水分子の動態解析による特発性正常圧水頭症の病態解明及び画像診断

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiology of iNPH by dynamics analysis of water molecule

研究代表者

鈴木 雄治 (Suzuki, Yuji)

新潟大学・脳研究所・准教授

研究者番号：90529851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、特発性正常圧水頭症(iNPH)における脳内の水分子の動態をPETにて直接評価し病態生理を解明することにある。近年、髄液の産生・吸収に脳のリンパ系とも言える間質流(Interstitial flow)をはじめとするGlymphatic Systemを介した脳髄液調節機構に関心が集まり、それらの調節機能の障害がiNPHの発生に深く関与していることを、PETを用いた解析方法から水分子の動態を分析した。iNPHでは、明らかな皮質から脳室への流れの低下を認め、さらにシャント手術はその流れを改善することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、iNPHの病態に水の動態が大きく関与していることが示唆され、手術などの治療の効果判定や手術時期に関する重要な情報を得ることが期待できる。さらにこの結果は、従来の脈絡叢を中心とした髄液コントロールのメカニズム以外に、Glymphatic Systemによる脳髄液のコントロールシステムが存在することを示唆するものである。今回我々が提唱した脳内の水の動態を観察可能とする新たな解析方法は、今後更なる研究により、iNPHのみならずGlymphatic Systemが関与する様々な疾患の病態解明に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to directly evaluate the dynamics of water molecules in CNS in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) for elucidating the pathophysiology. In recent years, attention has focused on cerebrospinal fluid regulatory mechanisms via the Glymphatic System including Interstitial flow, which can also be called the lymphatic system of the brain for the production and absorption of cerebrospinal fluid. We analyze the dynamics of water molecules from the analysis method using PET that it is deeply involved in iNPH showed a clear reduction in cortex-to-ventricular flow, and shunt surgery proved to improve the flow.

研究分野：画像診断学

キーワード：iNPH 水PET Glymphatic System アクアポリン

1. 研究開始当初の背景

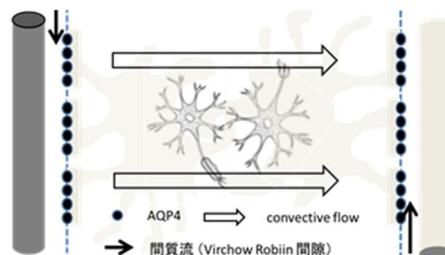
特発性正常圧水頭症 (iNPH) は歩行・排尿・認知障害を3主症状とし、頭部MRIにて特徴的な DESH (disproportionately enlarged subarachnoidspace hydrocephalus) 所見を呈する症候群で、脳室腹腔シャント術をはじめとした外科的治療可能な疾患である。近年、臨床所見及び DESH 所見を重視した診療ガイドラインの改訂がおこなわれ、良好な手術成績を残すようになった。しかしながら、その発症機序はいまだ不明のままであり、正確な診断や手術適応を確立する為の病態解明が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、特発性正常圧水頭症 (iNPH) における脳内の水分子の動態を PET にて直接評価し病態生理を解明することにある。

従来、脳髄液は脈絡叢で産生され、中脳水道・脳底槽を循環し、くも膜絨毛で吸収された後に体循環に戻るとされてきた。しかしながら、近年、脳髄液は脳循環から絶えず流れ込む Virchow Robin 間隙の間質液の自由な移動(間質流)に強い依存があるということが報告され、毛細血管及びアキュアポリンを介した脳髄液調節機構が注目されるようになった (Glymphatic System)。

中枢神経系の特徴の一つは、リンパ系循環をもたないことである。今回注目している間質流と脳髄液循環は、近年、脳におけるリンパ系組織として、脳の老廃物を破棄する役目をなすことが示唆され、睡眠時に顕著な上昇をしめす。間質流は毛細血管を取り巻く Virchow Robin 間隙を流れ、その動態はグリアの AQP4 に依存する。iNPH の病態解明の鍵は、脳髄液の産生・吸収のメカニズムにあると考え、我々は $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -PET を用いて水の流れを直接評価し、iNPH の病態解明を目指すとともに、新たな診断方法を確立することを目的とする。



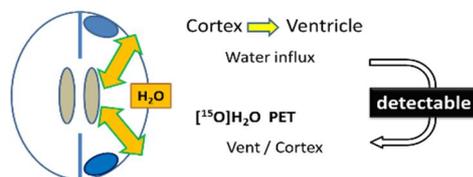
3. 研究の方法

対象

iNPH 患者 5 名、健常ボランティア (60 - 70 歳代) 10 例の測定結果および類縁疾患であるアルツハイマー (AD) 患者 5 名 (60 - 70 歳代) の結果と比較した。さらに iNPH 患者の 3 名で術後の追跡調査を行った。

測定方法

陽電子を放出して崩壊する放射性同位元素である ^{15}O は、従来、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -PET として脳血流の定量測定に用いられてきた。今回の機能画像における $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ は、水の分子イメージングのリガンドとして用いること

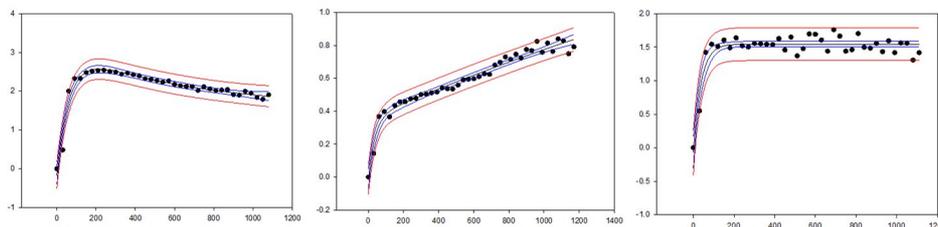
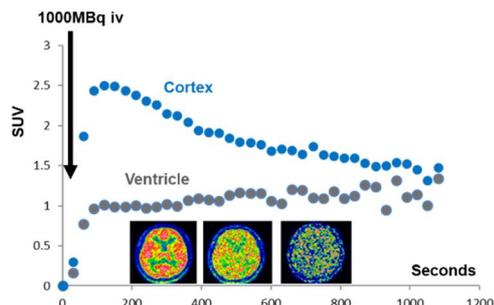


で、それぞれのボクセルのリガンド量を経時的に追跡し、図に示すように水分子の動態を直接解析することを可能にする。

今回の撮像では、1000MBq の $[^{15}O]H_2O$ を静脈経由で投与し、30 秒毎に 15 分間測定した。画像は $2.0 \times 2.0 \times 3.27mm$ ($128 \times 128 \times 47$ matrix) のボクセルサイズで、3D-OSEM (2 iterations, 28 subsets) で再構成した。

解析方法

CT 及び PET 画像は、Xeleris 2.0 workstation (GE Healthcare) に転送し、脳室及び皮質における時系列データを、投与量と体重で標準化した SUV (g/ml) 値にてプロットした。皮質から脳室への水の流れを評価する目的で、脳室と皮質の SUV 値の比を時系列毎にプロットし、iNPH, AD, 健常ボランティア間の相違を評価した。さらに、各々の ROI (皮質及び脳室) における時系列データを指数関数にてフィッティングし水の動態の解析をおこなった。脳室は測定時間内では皮質からの input が主な要素となるが、皮質は input/output の要素が混在しているため、それぞれ以下に示す 3 パラメータ ($y(t) = y_0 + ae^{-bt}$) もしくは 5 パラメータ ($y(t) = y_0 + ae^{-bt} + ce^{-dt}$) による指数関数でフィッティングした (SigmaPlot 14.0)。



Equation: Exponential Decay, Single, 5 Parameter

$$y(t) = y_0 + ae^{-bt} + ce^{-dt}$$

3 Parameter

$$y(t) = y_0 + ae^{-bt}$$

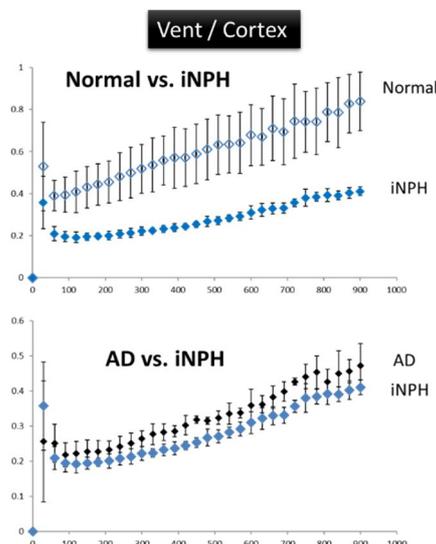
しかしながら、iNPH, AD, では脳室への流入に異常 (相違) が認められるため、input 要素が複雑なものとなり、パラメータの要素を固定せずフィットする指数関数を探索した。このパラメータのうち y_0 成分を使用して、下記の水動態のインデックス Influx Ratio (IR) を定義し、水動態の定量化を行った。

$$IR = y_0(\text{ventricle}) / y_0(\text{cortex})$$

4. 研究成果

iNPH の水の動態は対照群と異なるのか

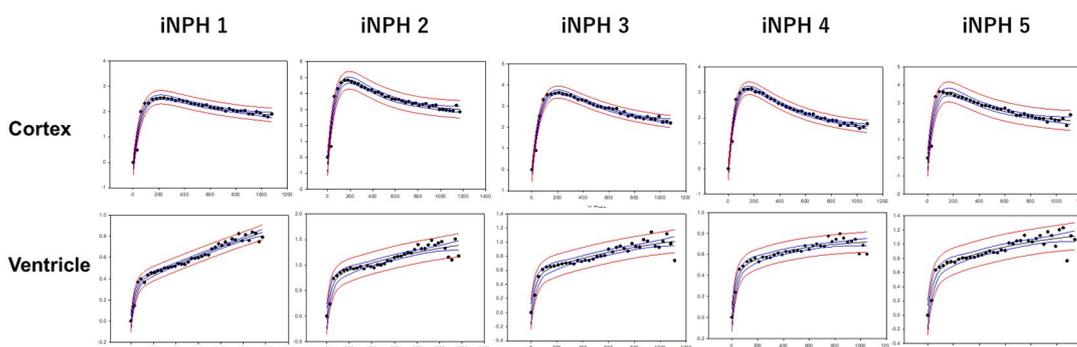
$[^{15}O]H_2O$ -PET で測定した各部位 (脳室、皮質) における SUV 値の変化を時間毎 (30 秒) に測定し、皮質から脳室に流れ込む水の動態を評価するためにそれぞれの SUV 値の比 (脳室/皮質) をプロットした。図に示すように iNPH においては明らかに健常ボランティアに比べ低下していることが示された (600 秒時点: 0.31 ± 0.02 , 0.68 ± 0.15)。また、類縁疾患の AD との比較においても低下し



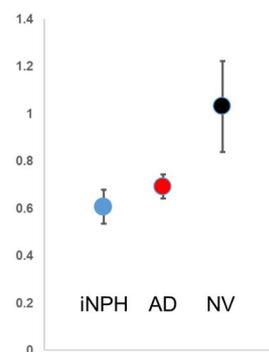
ていることが示された (600 秒時点 : 0.31 ± 0.02 、 0.38 ± 0.04)

iNPH の水動態の定量化

下図で示すように、各部位における時系列変化におけるフィッティングを行った。しかしながら、健常ボランティアと iNPH では、特に脳室における明らかに異なるパターンを示した。健常ボランティアでは、3 パラメータ ($ce^{-dt} = 0$ に相当) による指数関数 $y(t) = y_0 + ae^{-bt}$ にて良好なフィッティングが認められたが、iNPH 及び AD では、 $y(t) = y_0 + ae^{-bt} + ce^{-dt}$ といったもう 1 項の追加が必要になった (5 パラメータ)。このことは、iNPH、AD において脳室への移行の低下といった水の動態異常を示唆している。

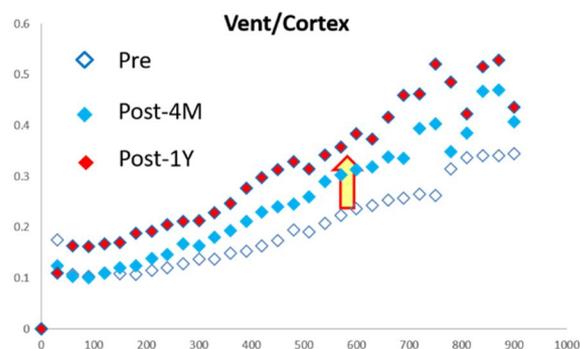
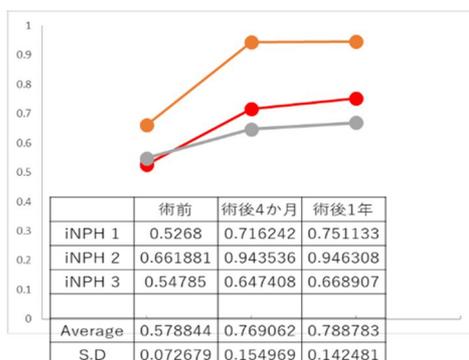


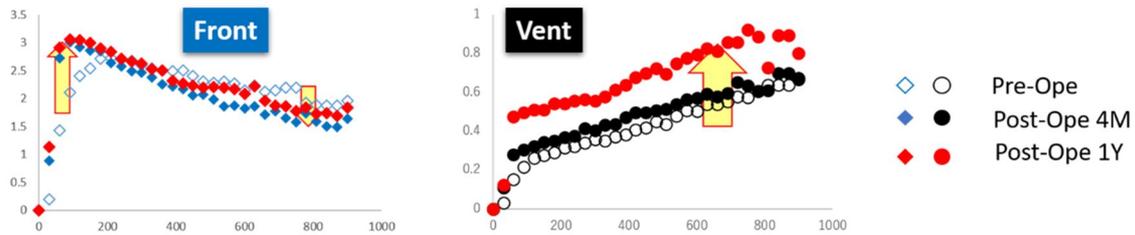
さらに、水動態のインデックス Influx Ratio (IR)を用いて定量化を行った。右図に示すように iNPH 5 例の結果は 0.607 ± 0.072 で、同様の症状を呈する AD 5 例 0.692 ± 0.051 と比較しても低値を示し、iNPH の特徴的な所見といえる。健常ボランティアにおいては、異なるパラメータであったため参考値となるが (3 パラメータ) 1.031 ± 0.192 と優位な相違を認めた。



iNPH の水の動態はシャント手術により変化するのか

5 名の iNPH 患者のうち、3 名で術後の追跡を行った。シャント手術後の経過は全例良好で、我々の提唱する $[^{15}O]H_2O$ -PET を用いた測定法により導き出された IR (Influx Ratio) は、iNPH 患者においては明らかに間質流の低下を示していたが (0.579 ± 0.073)、シャント手術後は 3 例と

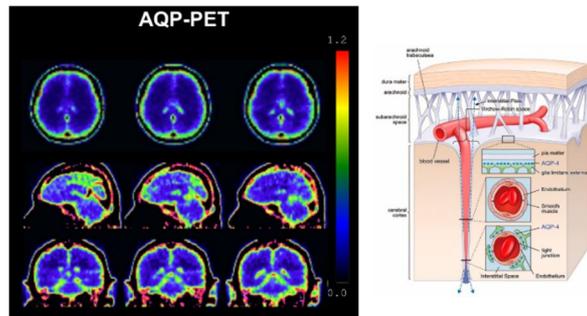




も改善傾向を示し (0.769 ± 0.155)、1年後においても保たれていた (0.789 ± 0.142)。時系列上では、図で示すような水の動態の変化があり、シャント手術により皮質から脳室への水の移動が改善されていることが確認された。

本研究にて、iNPHの水の動態は健常ボランティアのみならず同様の症状を呈するADとも異なり、明らかな皮質から脳室への流れの低下が認められた。さらに定量的な解析により、シャント手術はその流れを改善することが示された。このことは、iNPHの病態にGlymphatic Systemの障害が深く関与することが明らかとなり、我々の $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -PETを用いた定量解析法は今後の臨床現場において有用な情報を与えることが示唆されるが、症例数が少ないため、手術後の症状が悪化した際の検査値や手術適応のカットオフ値の決定には至らなかった。しかしながら、今回我々が行った研究結果は、今まで不明であったiNPHの病態解明につながることを期待でき、今後更なる症例の追加に加え臨床症状の変化の際における解析を行うことが必要と考える。

今回、Glymphatic Systemのメカニズムに深く関与しているアクアポリン(AQP)の発現異常がiNPHの発症に関与しているかを検証する目的で、世界に先駆けて独自に開発したAQP-PETを用いた像解析を併せて行った。iNPH患者においてその発現量に個人差が大きく、明らかな発現異常を示唆する結果は得られなかった (iNPH; 0.399 ± 0.129 , 健常ボランティア; 0.351 ± 0.065)。これは、AQPの発現する部位に比べてPET画像の空間解像度が大きすぎるため、正確な情報を得ることができなかったことが起因していると思われる。今後、PET装置の技術的な進歩がこの問題点を解決することが期待される。



今回の研究で、iNPHの病態に水の動態が大きく関与していることが示唆され、手術などの治療の効果判定や手術時期に関する重要な情報を得ることが期待できる。我々が提唱した脳内の水の動態を観察可能とする新たな解析方法は、今後更なる研究により、iNPHのみならずGlymphatic Systemが関与する様々な疾患の病態解明に繋がることが期待される。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

鈴木雄治, Glymphatic system の機能画像、Clinical Neuroscience、査読無、37 巻、2019、46-48

Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, Aquaporin PET differentiates between grade III and IV human astrocytoma. Neurosurgery. 2018;82(6):842-6, 査読あり
doi: 10.1093/neuros/nyx314.

Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for regional Cerebral Blood Flow and Glymphatic Flow. Int. J. Mol. Sci. 2017 Aug; 18(8): 1798. 査読あり
doi:10.3390/ijms18081798.

[学会発表] (計 1 件)

Suzuki Y. Relationship between reduction of water influx into CSF and senile plaque formation (β -amyloid). Society for Neuroscience, Washington DC, 2017

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：藤井 幸彦

ローマ字氏名：Fujii Yukihiko

所属研究機関名：新潟大学

部局名：脳研究所

職名：教授

研究者番号 (8 桁) : 40283014

研究分担者氏名：中村 亨弥

ローマ字氏名：Nakamura Yukimi

所属研究機関名：新潟大学

部局名：脳研究所

職名：特任助教

研究者番号 (8 桁) : 70377208

研究分担者氏名：山田 謙一

ローマ字氏名：Yamada Kenichi

所属研究機関名：新潟大学

部局名：脳研究所

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 70436773