

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462228

研究課題名(和文)水のターンオーバーからみた髄液産生吸収機構の解明と非侵襲的水頭症診断への応用

研究課題名(英文)Water turnover in brain and ventricles in normal volunteers and patients with idiopathic NPH: dynamic PET study using H2150

研究代表者

間瀬 光人(Mase, Mitsuhiro)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60238920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳実質及び側脳室内の水分子の拡散について検討した。11人の正常ボランティアと2例のiNPH H<sub>2</sub>O-L-P shut術前後に、H<sub>2</sub>150を含む生食5mlを静脈内にbolus投与しdynamic PET dataを収集した。ROIは内頸動脈、大脳灰白質、白質、側脳室に設置、relative radio activity(RRA)の経時的变化を比較した。灰白質、白質のRRAピークは内頸動脈のピークから42秒、147秒で徐々に低下した。側脳室のRRAは測定終了まで増加を続け、8分後には脳全体RRAの27%に達した。iNPH患者では脳室内のRRAが術前後で増加する傾向が見られた。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the origin and turnover of water molecules in CSF, dynamic PET study was performed using H<sub>2</sub>150. Normal volunteers (n=11) and patients with definite idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH, n=2) were included. Dynamic PET data were obtained for 8 minutes after intravenous bolus injection of H<sub>2</sub>150 (500MBq) in saline. Voxels of interest (VOI) were set in the internal carotid artery (ICA), cortical gray matter (GM), white matter (WM) lateral ventricle (LV) based on MR T1 (3D) images. The time and relative radio activity (RAA) curves of each VOI were analyzed. The activities in the whole brain structures decreased gradually. On the contrary, the activity of LV increased gradually until the end of the measurement {27% of the whole brain parenchyma (GM+WM) activity at 8 minutes}. The RRA of LV in iNPH tended to be lower compared to the normal control. This study showed very fast movement of water molecules from artery to brain parenchyma and ventricular CSF.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：髄液 産生吸収 水頭症 H<sub>2</sub>O PET ヒト 水

### 1. 研究開始当初の背景

髄液は脳室内の脈絡叢で産生され、中脳水道を通して脳表のくも膜下腔に流れ、くも膜顆粒で吸収されると長い間信じられてきた。しかしながら髄液の産生吸収機構はそのような単純なものではなく、多くの産生部位と吸収経路が報告され、再検討を要する時期にきている。またこれまで行われてきた髄液産生吸収に関する研究の問題点は、そのほとんどが動物実験や非生理的環境下での検討であり、生理的状态におけるヒトでの検討はほぼない。髄液の代謝機構が明らかとならないもう一つの理由は、産生・吸収それぞれに多くの部位が関与しているため、局所的産生・吸収障害があっても他の部位で代償されてしまうことが考えられる。したがって髄液の産生吸収機構を理解するには頭蓋脊髄腔全体での水のターンオーバーという観点も必要である。最近、髄液の産生吸収が脳実質内の毛細血管で主に行われているという仮説が提唱された(Oreskovic & Klarica: Brain Res Rev, 2010)。この仮説は髄液と脳実質細胞外液(組織液)がほぼ同一の組成で互いに自由に交通できることに基づいており、水のターンオーバーという観点からは非常に魅力的であるが、髄液産生吸収機構の全てを説明するには無理がある。たとえば急性閉塞性水頭症がなぜ起こるか説明できない。髄液の産生吸収に関して、コンセンサスの得られた機序は現時点ではまだない。

### 2. 研究の目的

水分子の移動・拡散について PET と MRI を用いて測定し、頭蓋脊髄腔の水のターンオーバーを検討することにより、正常および種々の原因の水頭症患者の頭蓋内の水の起源と部位別代謝を明らかにし、正常および病的状態の髄液産生吸収機構を解明することが本研究の目的である。

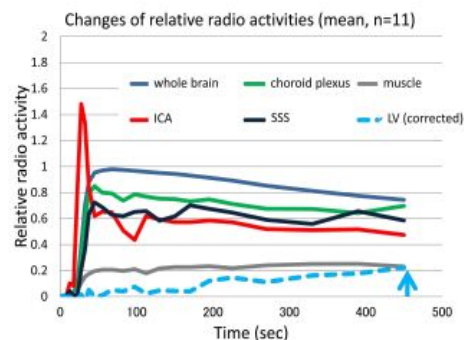
### 3. 研究の方法

正常ボランティア(50才代から80才代、

n=11)と特発性正常圧水頭症患者2名を対象とした。正常ボランティアには再現性を検証するために2回、水頭症患者には術前後に各1回、 $H_2O^{15}$ 静注によるPETおよびMRIによるdelta ADC撮像を行った。PETのROI(関心領域)はMRI T2強調画像の信号強度より自動的に設定(一部マニュアル補正)し、内頸動脈、上矢状洞、脈絡叢、大脳灰白質、大脳白質、側脳室、胸鎖乳突筋に置いた。減衰補正を行った相対的放射線活性(relative radio activity: RRA)の経時変化を比較した。

### 4. 研究成果

灰白質、白質、脳全体(灰白質+白質)のRRAピークは内頸動脈のピークから $42.0 \pm 8.3$ 秒、 $147.3 \pm 17.2$ 秒、 $48.0 \pm 10.4$ 秒後(mean  $\pm$  SE)であった。いずれのRRAもそのpeak後は徐々に低下した。これに対し側脳室内髄液のRRAは測定終了まで増加を続け、8分後には脳全体RRAの27%に達した。内頸動脈のRRAはfirst peakの後は上矢状洞と同様になった。脈絡叢のRRA曲線は脳全体の約80%で平行に推移した。



iNPH患者はn=2と少ないため正常例との比較は行っていないが、脳室内のRRAが術前に比べ術後、増加する傾向が見られた。

動脈内から脳実質への水のextractionはsingle passで85-90%とされる。脳全体のRRA peakがわずかに遅れるのは、水がさらに脳組織内をdiffusionするためと考えられる。また脳室内への水の動きもきわめて速いことが示された。しかし本研究から脳室内の水の

起源が脳実質内毛細血管と脈絡叢のどちらであるかは分からなかった。

#### 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 0 件)

[学会発表](計 7 件)

間瀬光人, 林 絵美, 山田紘史, 大島 望, 青山公紀, 伊藤由磨, 飯田昭彦, 日比野新, 宮地利明, 森 悦朗, 山田和雄: Dynamic PET による頭蓋内の水のターンオーバーの解析: 正常例と iNPH. 第 17 回日本正常圧水頭症学会. 平成 28 年 3 月 19 日, 山形テルサ(山形県・山形市)

間瀬光人, 林 絵美, 山田紘史, 大島 望, 青山公紀, 伊藤由磨, 飯田昭彦, 日比野新, 宮地利明, 森 悦朗, 山田和雄: Dynamic PET による頭蓋内の水のターンオーバーについて: 正常例と iNPH. 第 8 回日本水頭症脳脊髄液学会(シンポジウム 4). 平成 27 年 11 月 22 日, 順天堂大学(東京都・文京区)

間瀬光人, 林 絵美, 青山公紀, 山田紘史, 大島 望, 伊藤由磨, 飯田昭彦, 日比野新, 宮地利明, 森 悦朗, 山田和雄: Dynamic PET による脳実質および脳室内の水のターンオーバー解析. 一般社団法人・日本脳神経外科学会第 74 回学術総会. 平成 27 年 10 月 15 日, ロイトン札幌(北海道・札幌市)

間瀬光人, 林 絵美, 青山公紀, 山田紘史, 大島 望, 伊藤由磨, 飯田昭彦, 宮地利明, 森 悦朗, 山田和雄: H2150. dynamic PET による脳実質および脳室内の水のターンオーバーの解析. 第 16 回日本正常圧水頭症学会. 平成 27 年 2 月 28 日, 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

間瀬光人, 林 絵美, 青山公紀, 山田紘史, 飯田昭彦, 宮地利明, 森 悦朗, 山田和雄: H2150. dynamic PET を用いた脳実質および脳室内の水のターンオーバーの解析. 第 7 回日本水頭症脳脊髄液学会. 平成 26 年 10 月

26 日, 東京医科大学(東京都・新宿区)

Mase M, Hayashi E, Aoyama K, Yamada H, Iida A, Miyati T, Mori E, Yamada K: Water turnover in brain and ventricles estimated by dynamic H2150 PET. Japan-Cambridge Hydrocephalus Study Group Meeting, (oral). 2014/09/09. Cambridge (UK).

Mase M, Hayashi E, Aoyama K, Yamada H, Iida A, Miyati T, Mori E, Yamada K: Water turnover in brain parenchyma and ventricles estimated by dynamic PET using H2150. The 6th Meeting of the international Society of Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephal 2014), (oral). 2014/09/06, Bristol (UK).

[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]

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学ホームページ  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/noge.dir/index.html>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

間瀬 光人 (MASE Mitsuhiro)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・  
准教授  
研究者番号: 60238920

(2)研究分担者

森 悦朗 (MORI Etsuro)  
東北大学・医学(系)研究科・教授  
研究者番号：30368477

宮地 利明 (MIYATI Toshiaki)  
金沢大学・保健学系・教授  
研究者番号：80324086

青山 公紀 (AOYAMA Kiminori)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・  
助教  
研究者番号：10597818

(3) 連携研究者

山田 和雄 (YAMADA Kazuo)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・  
教授  
研究者番号：90150341