

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 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22613001

研究課題名（和文）脳梗塞患者における経神経性神経細胞変性の病態に関する分子イメージング研究

研究課題名（英文） Pathophysiology of transneuronal degeneration in patients with cerebral infarcts investigated with molecular imaging methods

研究代表者 山内 浩（YAMAUCHI HIROSHI）

滋賀県立成人病センター（研究所）・画像研究部門・副所長

研究者番号：40360812

研究成果の概要（和文）：

脳主幹動脈閉塞性疾患により脳梗塞を呈した患者において、神経細胞障害を反映する中枢性ベンゾジアゼピン受容体（cBZR）低下が、脳梗塞のない領域に認められるか検討した。病変側の大脳皮質領域と視床で、BZR 密度の低下が認められ、視床では経神経性の神経細胞障害が原因と考えられた。認知機能との相関は、大脳皮質領域で統計学的に有意であったが、視床では有意ではなかった。

研究成果の概要（英文）：

We measured the central benzodiazepine receptors (cBZR) using positron emission tomography in patients with major cerebral artery disease and cerebral infarction. Neuronal damage manifested as a decrease in the cBZR was found not only in the non-infarcted cerebral cortex, possibly through primary ischemia, but also in the thalamus, possibly through transneuronal degeneration. A decrease in the cBZR in the cerebral cortex showed a statistically significant correlation with cognitive dysfunction but that in the thalamus did not.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 2012 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：脳梗塞、分子イメージング、ポジトロンCT、中枢性ベンゾジアゼピン受容体

1. 研究開始当初の背景

脳に虚血がおこると、脳虚血による一次的障害（脳梗塞および虚血性神経細胞障害）に加えて、脳梗塞巣と神経連絡のある虚血にさらされていない領域に二次的選択的神経細胞障害（経神経性神経細胞変性）が生じることが、動物実験により証明されている。しか

し、ヒトの脳梗塞臨床例における二次的神経細胞障害の病態に関しては、生体での評価の方法論的な困難さから、極めて情報が少ない。

私たちは、脳梗塞に伴う遠隔部の脳循環代謝の変化（小脳、大脳半球）についてポジトロンCT(PET)を用いて明らかにしてきた。さらに、形態画像(MRI)を用いた脳萎縮の評価

を加えて、脳梗塞例で、1) 横断的検討により、脳萎縮(脳梁)と脳代謝の低下および高次脳機能低下とに関連があり、2) 縦断的検討により、脳梗塞が新たに生じなくても、脳萎縮(脳梁)と脳代謝低下とが並行して進行することも示してきた。このような高次脳機能低下と広範な脳代謝低下の原因として、神経連絡を介する二次的神経細胞障害による大脳領域間のネットワークの障害が考えられ、その病態解明のために、より直接的な二次的神経細胞障害の評価法を確立する必要性がでてきた。

近年、ほとんどの神経細胞表面に存在する中枢性ベンゾジアゼピン受容体を画像化することにより、神経細胞障害のヒト生体でのより直接的な評価ができる可能性が開かれた。神経細胞死がおこると中枢性ベンゾジアゼピン受容体は減少する。私たちは、PETを用いた先行研究で、脳梗塞のほとんどない脳主幹動脈閉塞症において、形態画像上異常のない大脳皮質における中枢性ベンゾジアゼピン受容体低下を示し、脳虚血による一次的障害としての虚血性神経細胞障害の病態を明らかにした。この結果から、中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージングにより、神経細胞障害の評価が十分可能であると考えに至った。

2. 研究の目的

脳梗塞患者において、PET用の中枢性ベンゾジアゼピン受容体トレーサー(^{11}C 標識のフルマゼニール)を使用し神経細胞障害を評価し、PET上の脳循環代謝パラメータや高次脳機能検査所見との関連性について検討し、脳梗塞により神経連絡を介しておこる二次的神経細胞障害(経神経性神経細胞変性)の病態を明らかにする。脳梗塞患者に生じる経神経性神経細胞変性の程度、および、その臨床症状および脳代謝低下との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

脳主幹動脈閉塞性疾患により、中大脳動脈領域の脳梗塞を呈した患者を対象とし、PETおよび ^{15}O 標識の一酸化炭素ガス、二酸化炭素ガス、および酸素ガスを用いて、脳血液量、脳血流量、酸素摂取率、および酸素代謝率を、 ^{11}C 標識のフルマゼニールを用いて中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度を測定する。

MRIを用いて、通常の脳虚血性変化を評価する撮像に加えて、3次元T1強調画像を撮像し、MRI画像とPET画像をパーソナルコンピュータと画像解析ソフトを用いて重ね合わせて部位の確認を行ない解析する。

中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度の計算に関しては、健常者における検討から確立した、橋を基準領域とした計算法により計算

し、中枢性ベンゾジアゼピン受容体の結合能の評価を行う。

同時に評価した臨床症状や高次脳機能検査およびMRI画像所見とPET所見の変化を比較検討し、脳梗塞により神経連絡を介しておこる二次的神経細胞障害(経神経性神経細胞変性)の病態を明らかにする。

4. 研究成果

内頸あるいは中大脳動脈に狭窄または閉塞を有する患者を対象とし、PETおよび ^{15}O 標識のガスを用いて、脳血液量、脳血流量、酸素摂取率、および酸素代謝率を、 ^{11}C 標識のフルマゼニールを用いて中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度を測定した。大脳機能評価として、ウィスコンシンカード分類テスト(WCST)を施行し、その成績とBZR密度の関連を検討した。その結果、病変側の大脳皮質領域に加えて、脳主幹動脈病変により脳虚血を生じないと考えられる視床で、中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度と酸素代謝の低下が認められ、両者の低下は並行しており、経神経性の神経細胞障害が酸素代謝低下の原因と考えられた。WCSTの成績低下とBZR低下との相関は、大脳皮質領域では統計学的に有意であったが、視床では有意ではなかった。

神経連絡を介する視床の二次的神経細胞障害(経神経性神経細胞変性)は大脳機能障害(遂行機能障害)への関与は少ない可能性がある。

横断的検討であること、および、脳梗塞後の比較的早期の評価であることが問題点であり、経神経性神経細胞変性の臨床的意義の解明には、長期の経過観察による縦断的検討が必要であると考えられた。

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10件)

- ① Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M. Chronic hemodynamic compromise and cerebral ischemic events in asymptomatic or remote symptomatic large-artery intracranial occlusive disease. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 査読有 34:2013 Published online before print March 7, 2013 10.3174/ajnr.A3491
- ② Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 査読有 135:2012, 2515-2526
- ③ Shiino A, Yamauchi H, Morikawa S,

- Inubushi T. Mapping of cerebral metabolic rate of oxygen using DSC and BOLD MR imaging: a preliminary study. Magn Reson Med Sci 査読有 11:2012, 109-15, 2012
- ④ Otsuka Y, Yamauchi H, Sawamoto N, Iseki K, Tomimoto H, Fukuyama H. Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive leukoaraiosis. American Journal of Neuroradiology 査読有 33:2012, 726-732
- ⑤ Yamauchi H. Ischemic cortical neuronal damage and cognitive impairments in atherosclerotic occlusive disease of the major cerebral artery: a PET study. Brain Nerve 査読無 63; 2011, 945-953
- ⑥ 山内 浩, 西井 龍一, 東 達也, 加川 信也, 福山 秀直 脳主幹動脈閉塞性疾患における大脳皮質中枢性ベンゾジアゼピン受容体低下と遂行機能障害との関連 脳循環代謝 査読無 22:2011, 51-56
- ⑦ Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Selective neuronal damage and Wisconsin Card Sorting Test performance in atherosclerotic occlusive disease of the major cerebral artery J Neurol Neurosurg Psychiatry 査読有 82:2011, 150-156
- ⑧ Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H. Silent cortical neuronal damage in atherosclerotic disease of the major cerebral arteries J Cereb Blood Flow Metab 査読有 31:2011, 953-961
- ⑨ Asada T, Takaya S, Takayama Y, Yamauchi H, Hashikawa K, Fukuyama H. Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. Intern Med 査読有 49:2010, 150-156
- ⑩ Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, Hallet M, Fukuyama H. Gait disturbance associated with white matter change: a gait analysis and blood flow study. Neuroimage 49:2010, 1659-1666

[学会発表] (計 10 件)

- ① 山内 浩 ほか, 症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者では経過観察中血圧と脳卒中再発の関係は灌流圧低下の有無により異なる. 第 38 回日本脳卒中学会総会、2013 年 3 月 21 日、東京
- ② 山内 浩 ほか、無症候性頭蓋内主幹動脈

閉塞性疾患における脳循環障害と脳虚血イベント、第 24 回日本脳循環代謝学会総会、2012 年 11 月 9 日、広島

- ③ 山内 浩 ほか、PET は進歩した近年の内科治療下でも症候性脳主幹動脈閉塞症における脳梗塞再発を予測できるか?、第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、札幌
- ④ 山内 浩 ほか、症候性脳主幹動脈閉塞症における貧困灌流と脳卒中再発の関連、第 52 回日本神経学会総会、2012 年 5 月 24 日、東京
- ⑤ 山内 浩 ほか、症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞症患者における両側性無症候性基底核ラクナ梗塞と脳卒中再発の関連、第 37 回日本脳卒中学会総会、2012 年 4 月 27 日、博多
- ⑥ 山内 浩 ほか、PET を用いた脳循環動態評価に基づいた治療方針決定下での症候性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の予後の変遷、第 23 回日本脳循環代謝学会総会、2011 年 11 月 5 日、東京
- ⑦ 山内 浩 ほか、無症候性アテローム硬化性内頸あるいは中大脳動脈疾患における大脳皮質神経細胞障害、第 36 回日本脳卒中学会総会、2011 年 7 月 30 日、京都
- ⑧ 山内 浩 ほか、アンジオテンシン受容体阻害薬を内服している脳主幹動脈閉塞性疾患患者は大脳皮質神経細胞障害の程度が軽い、第 52 回日本神経学会総会、2011 年 5 月 20 日、名古屋
- ⑨ 山内 浩 ほか、脳主幹動脈閉塞性疾患における大脳皮質中枢性ベンゾジアゼピン受容体低下と遂行機能障害との関連、第 22 回日本脳循環代謝学会総会、2010 年 11 月 27 日、大阪
- ⑩ 山内 浩 ほか、アテローム硬化性中大脳動脈閉塞性疾患における線条体動脈領域梗塞と脳循環障害の関係、第 51 回日本神経学会総会、2010 年 5 月 20 日、東京

[図書] (計 2 件)

- ① 山内 浩 脳血管障害 健康長寿学大辞典 西村書店、p310-318、2012
- ② 山内 浩 貧困灌流症候群 症候群ハンドブック 中山書店、p13、2011

[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

<http://www.pref.shiga.lg.jp/e/seijin/index.html>

報道関連

滋賀県民の脳卒中再発予防に寄与 脳PET検査の効果検証、科学新聞 2012年6月22日掲載

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 浩 (YAMAUCHI HIROSHI)

滋賀県立成人病センター（研究所）・画像
研究部門・副所長

研究者番号：40360812

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

東 達也 (HIGASHI TATSUYA)

滋賀県立成人病センター研究所・画像研究
部門・総括研究員

加川信也 (KAGAWA SHINYA)

滋賀県立成人病センター研究所・画像研究
部門・研究員