

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 5 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22659256

研究課題名（和文）酢酸を用いた可逆的神経機能障害核医学解析と局所麻酔下脳血管バイパス術の開発

研究課題名（英文）Analysis of reversible neuronal damage by using positron emission CT with fluoroacetate and cerebral revascularization under local anesthesia

研究代表者 菊田 健一郎 (Kikuta Kenichiro)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：90332725

研究成果の概要（和文）：健常ラットを用いて ^{14}C -酢酸 PET を撮像し、グリア細胞エネルギー代謝を測定した（現在投稿準備中）。さらにラット中大脳動脈閉塞モデルを作成し同様に PET を行い可逆的神経機能障害が評価可能かを検討しつつある。 [^{64}Cu]Diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) (^{62}Cu -ATSM)を用いて虚血性脳血管障害患者 10 症例と 7 名の健常成人ボランティア(14 大脳半球)を対象に脳循環代謝評価を行った。 ^{62}Cu -ATSM および ^{15}O -gas PET を撮像し、比較したところ、CBF と ^{62}Cu -ATSM PET 早期 SUV、CMRO2 と ^{62}Cu -ATSM PET 後期 SUV、OEF と ^{62}Cu -ATSM PET 後期/早期比がそれぞれ相関し、脳循環代謝測定に有用であることを示すことができた (Isozaki M, Kikuta K, Okazawa H et al : Feasibility of (^{62}Cu)-ATSM PET for evaluation of brain ischaemia and misery perfusion in patients with cerebrovascular disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:1075-1082, 2011)。局所麻酔下バイパスに関しては申請者が画像技術を用いてレシピエントを同定する Target bypass 法を報告しこれを応用する形で研究を進めていたが (Kikuta K et al: Neurosurgery. 2008 62(6 Suppl 3):1434-1441)、郭らが 2012 年に完成させ報告したため研究を終了した (Kaku Yet al, J Neurosurg. 2012 117(2):288-94)。

研究成果の概要（英文）：We have already finished measurement of glial metabolism by using ^{14}C -fluoroacetate PET in the brain of normal rats and are preparing the measurement of glial metabolism in the ischemic brain in the same way by using rat middle cerebral artery occlusion models. We reported that [^{64}Cu] Diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) (^{62}Cu -ATSM) PET was available to evaluate cerebral blood flow and metabolism by comparison study between normal volunteers and patients with cerebrovascular occlusive disease (Isozaki M, Kikuta K, Okazawa H et al : Feasibility of (^{62}Cu)-ATSM PET for evaluation of brain ischaemia and misery perfusion in patients with cerebrovascular disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:1075-1082, 2011). As for the bypass under local anesthesia, we finish the study. Kaku et al reported the way of it (Kaku Yet al, J Neurosurg 117:288-294, 2012)

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	0	1,000,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	540,000	3,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

閉塞性脳血管障害に対して脳血流を増加させる外科的治療である脳血管バイパス術は、Japan EC-IC bypass Trial (JET study)において脳梗塞予防効果が示されたが、高齢化社会を迎えより低侵襲で施行できる脳手術が求められる。申請者らはナビゲーション技術を用いてピンポイントの開頭で脳血管バイパス術を行う方法(Target bypass)を開発してきた。また特に高齢者では閉塞性脳血管障害患者の高次脳機能（認知機能）が問題となっているが、現在施行されているSPECTや¹⁵O-gas PETによる脳循環代謝評価ではこれらを検査するには不十分であった。

2. 研究の目的

上記の背景をふまえ、本研究では Target bypass 法を応用し、高齢者にも安全に施行できる局所麻酔下バイパス術を開発すること、および福井大学高エネルギー医学研究センターに導入されている¹⁴C-酢酸 PET や Cu-ATSM PET による閉塞性脳血管障害における有用性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では内頸動脈、中大脳動脈閉塞および高度狭窄症を有し¹⁵O-gas PETにて脳循環代謝が障害された74歳以上の高齢者を対象に、ナビゲーションを用いた局所麻酔脳血管バイパス術を開発し施行する。脳血管バイパス術の前後で¹⁵O gas PETならびに¹⁴C-酢酸 PET および高次脳機能検査を施行する。¹⁵O-gas PET および¹⁴C-酢酸 PET の変化についてデータを収集する。高次脳機能障害と¹⁵O-gas PET および¹⁴C-酢酸 PET 所見との関係を解析し、その可逆性と局所麻酔脳血管バイパス術効果について検討する。

4. 研究成果

¹⁴C-酢酸 PET はまだヒトに応用するには基礎データが不足しており、健常ラットを用いて¹⁴C-酢酸 PET を撮像し、グリア細胞エネルギー代謝を測定できるかを検討した（現在投稿準備中）。さらにラット中大脳動脈閉塞モデルを作成し同様に PET を行い可逆的神経機能障害が評価可能かを検討しつつある。すでに基礎データを作成した [⁶⁴Cu]Diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) (⁶²Cu-ATSM)w を用いた PET では虚血性脳血管障害患者 10 症例と 7 名の健常成人ボランティア(14 大脳

半球)を対象に脳循環代謝評価を行った。⁶²Cu-ATSM および¹⁵O-gas PET を撮像し、比較したところ、CBF と⁶²Cu-ATSM PET 早期 SUV、CMRO2 と⁶²Cu-ATSM PET 後期 SUV、OEF と⁶²Cu-ATSM PET 後期/早期比がそれぞれ相関し、脳循環代謝測定に有用であることを示すことができた(Isozaki M, Kikuta K, Okazawa H et al : Feasibility of (62)Cu-ATSM PET for evaluation of brain ischaemia and misery perfusion in patients with cerebrovascular disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:1075-1082, 2011)。局所麻酔下バイパスに関しては申請者が画像技術を用いてレシピエントを同定する Target bypass 法を報告しこれを応用する形で研究を進めていたが(Kikuta K et al: Neurosurgery. 2008 62(6 Suppl 3):1434-1441)、郭らが 2012 年に完成させ報告したため研究を終了した (Kaku Yet al, J Neurosurg. 2012 117(2):288-94)。

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 8 件)

以下全て査読有り

1. Sawada T, Yamamoto A, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Kasahara S, Miyamoto S, Takahashi JC, Fukuyama H, Togashi K. Diagnosis of moyamoya disease using 3-T MRI and MRA: value of cisternal moyamoya vessels. *Neuroradiology*. 2012 Oct;54(10):1089-97. doi:10.1007/s00234-012-1020-1
2. Isozaki M, Kiyono Y, Arai Y, Kudo T, Mori T, Maruyama R, Kikuta K, Okazawa H. Feasibility of ⁶²Cu-ATSM PET for evaluation of brain ischaemia and misery perfusion in patients with cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jun;38(6):1075-82. doi: 10.1007/s00259-011-1734-z
3. Arai Y, Matsuda K, Isozaki M, Nakajima T, Kikuta K. Ruptured intracranial aneurysms associated with moyamoya disease: three case reports. *Neurol Med Chir(Tokyo)*. 2011;51(11):774-6. <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.51.774>
4. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta

K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Kriscsek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoyadisease and its possible role in vascular development. PLoS One. 2011;6(7):e22542. doi: 10.1371/journal.pone.0022542

5. Takagi Y, Kikuta K, Moriwaki T, Aoki T, Nozaki K, Hashimoto N, Miyamoto S. Expression of thioredoxin-1 and hypoxia inducible factor- α in cerebral arteriovenous malformations: Possible role of redox regulatory factor in neoangiogenic property. Surg Neurol Int. 2011;2:61. doi: 10.4103/2152-7806.80356

6. Imamura H, Ohta T, Tsunetoshi K, Doi K, Nozaki K, Takagi Y, Kikuta K. Transdifferentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into the smooth muscle cell lineage mediated by transforming growth factor- β . Atherosclerosis. 2010 Jul;211(1):114-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.040

7. Isozaki M, Arai Y, Kudo T, Kiyono Y, Kobayashi M, Kubota T, Kikuta K, Okazawa H. Clinical implication and prognosis of normal baseline cerebral blood flow with impaired vascular reserve in patients with major cerebral artery occlusive disease. Ann Nucl Med. 2010 Jun;24(5):371-7. doi: 10.1007/s12149-010-0367-9

8. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N. Early regrowth of juvenile cerebral arteriovenous malformations: report of 3 cases and immunohistochemical analysis. World Neurosurg. 2010 Feb;73(2):100-7. doi: 10.1016/j.surneu.2009.07.008

[学会発表] (計 46 件)

1. 菊田健一郎 (特別講演) : Bypass surgery and application to the treatment of complicated aneurysms: Kyoto and Fukui experience. Special lecture for CCMH, The 13th Asian Australian Congress of Neurosurgeons, 2011/12/2, Taipei (Taiwan)
2. 菊田健一郎 (招待講演) : Surgical outcome of high-grade AVMs and intraoperative imaging study ~ Fukui experience. The 13th Asian Australian Congress of Neurosurgeons, 2011/12/2, Taipei (Taiwan)
3. 菊田健一郎 (特別講演) 「Microsurgery 教育とバイパス術」第15回脳疾患研究会プログラム 2011/11/26 ロイヤルパークホテル
4. 菊田健一郎 (特別講演) 「バイパス手術の現状と未来」第98回大阪脳神経外科研究会 2011/11/15 ホテルアウイーナ大阪
5. 菊田健一郎 (特別講演) 「脳血管障害のリスク管理と外科的治療」脳卒中勉強会 2011/11/1 ユアーズホテル福井
6. 菊田健一郎 (特別講演) 「AVM の病理と手術」ATIS Stroke Seminar 2011/10/20 京都ホテルオークラ
7. 菊田健一郎 「AVM の外科的治療における術中支援」イブニングセミナー 2011/10/13 第70回日本脳神経外科学会学術総会 パシフィコ横浜
8. 菊田健一郎、山内貴寛、根石拓行、常俊頭三、松田謙、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、新井良和、竹内浩明、佐藤一史: (ビデオシンポジウム) 「High grade AVM の手術治療と術後神経症状回復の検討」 2011/10/12 第70回日本脳神経外科学会学術総会 パシフィコ横浜
9. Kikuta K (特別講演) : Bypass and complicated aneurysm. 2011/10/5 65th Anniversary of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics and 30th Anniversary of Institute of Surgery, Irkutsk Russia
10. 菊田健一郎 (特別講演) 「マイクロサージェリーのピットフォール」第7回姫路脳梗塞フォーラム 2011/9/30 ホテル日航姫路
11. Kikuta K and Neishi H: Pathology and surgery of cerebral AVM. 2011/8/20 The 2nd Kyrgyz Neurologists and Neurosurgeons Congress with international participation, Kyrgyz
12. Kikuta K (特別講演) : Indications, techniques, and results of EC-IC bypass and application for the treatment of complicated aneurysms. 2011/8/20 The 2nd Kyrgyz Neurologists and Neurosurgeons Congress with international participation, Kyrgyz
13. 菊田健一郎 (座長) バイパス術 モニタリング&周術期管理 2011/7/31 Stroke 2011 京都国際会館
14. 菊田健一郎、小寺俊昭、山内貴寛、常俊頭三、細田哲也、松田謙、有島英孝、北井隆平、新井良和、竹内浩明: Evaluation of postoperative neurological events by 3-tesla MRI including ASL in surgery for moyamoya disease. 2011/7/31 Stroke 2011 京都国際会館
15. Kikuta K: Postoperative 3t MR study

- for early evaluation of surgery for moyamoya disease. 2nd International Moyamoya Meeting, 2011/7/21-22 Zurich, Switzerland
16. 菊田健一郎 (シンポジウム) 研修医教育-破裂脳動脈瘤^ER 手術室 周術期管理「破裂脳動脈瘤に対する ER 対応、初期治療における福井大学の取り組み」第 14 回日本病院脳神経外科学会 2011/7/16 ひめぎんホール 松山
 17. 菊田健一郎、小寺俊昭、山内貴寛、常俊顕三、細田哲也、松田謙、有島英孝、北井隆平、新井良和、竹内浩明: Reconstruction of cervical carotid artery by using radial artery graft with external shunt 2011/6/17 第 23 回日本頭蓋底外科学会
 18. 菊田健一郎 (特別講演)「マイクロサージェリーのピットフォール」第 11 回呉西地区脳神経外科講演会 2011/6/3 ホテルニューオータニ高岡
 19. 菊田健一郎 (特別講演)「AVM の病理と外科的治療」第 13 回脳外科フォーラム 2011/5/13 ANA インターコンチネンタルホテル東京
 20. 菊田健一郎 (教育講演)「脳幹部海綿状血管腫の手術」第 31 回日本脳神経外科コンgres総会 ES 2011/5/4 パシフィコ横浜
 21. 菊田健一郎 (教育講演)「脳動脈瘤、脳動静脈奇形の手術治療のレビュー」第 9 回脳神経外科勉強会 2011/5/1 藤田保険衛生大学病院
 22. 菊田健一郎 (座長) イーケプラ発売記念講演会 ホテルフジタ福井 2011/2/17
 23. 菊田健一郎 (特別講演)「脳血管バイパス術の現在と未来」第 7 回埼玉脳外科シンポジウム 2011/3/26 大宮ソニックシティー
 24. 菊田健一郎 (特別講演)「マイクロサージェリーのピットフォール」第 6 回 Stroke Management Forum in Chiba 2011/2/4 ホテルスプリングス幕張 千葉
 25. 菊田健一郎 (シンポジウム、同座長)「脳内出血の臨床的特徴と今後の展開: clinical features of primary intracerebral hemorrhage and recent therapeutic advances」第 16 かい日本脳神経外科救急学会 ウェスティン名古屋キャッスルホテル 2011/1/29
 26. 菊田健一郎 (特別講演)「専門医に相談すべき脳卒中の初期症状」第 38 回筑豊脳血管障害研究会 2010/11/26 のがみプレジデントホテル飯塚 九州
 27. 菊田健一郎 (特別講演)「Surgery for AVMs : From Pathology to Surgery」2010/11/24 第 80 回富山脳神経外科医会講演会
 28. 菊田健一郎 (特別講演)「脳血管外科の Pit fall」第 13 回岐阜県脳卒中・血管内治療懇話会 2010/11/20 岐阜都ホテル
 29. 菊田健一郎 (特別講演)「CEA v. s. CAS : Patient selection」第 2 回福井脳梗塞学術懇話会 2010/10/22 ホテルフジタ福井
 30. 菊田健一郎 (特別講演)「一見簡単に見えて困難であった脳血管外科手術」第 61 回関東脳神経外科懇話会 2010/11/6 大手町サンスカイルーム東京
 31. 菊田健一郎 (ビデオシンポジウム)「Surgery for cerebellar AVMs: Recovery from neurological deficits」第 69 回日本脳神経外科学会総会 2010/10/28 福岡国際会議場 九州
 32. 菊田健一郎 (教育講演)「Bypass」第 69 回日本脳神経外科学会総会モーニングセミナー 2010/10/28 福岡国際会議場 九州
 33. 菊田健一郎 (特別講演)「Surgery for AVMs : From Pathology to Surgery」Fighting Vascular Events in Morioka 2010/11/5 ホテルメトロポリタン盛岡
 34. 菊田健一郎 (一般口演)「Comparison of two types of therapeutic strategies for craniopharyngioma」第 15 回日本脳腫瘍の外科学会 2010/10/1 中之島公会堂 大阪
 35. 菊田健一郎 (特別講演)「Surgery for AVMs : From Pathology to Surgery」金沢医大講演 2010/10/07 金沢医科大学
 36. 菊田健一郎 (シンポジウム)「コントロールシー CEA v. s. CAS : Patient selection」第 58 回日本心臓病学会 2010/9/17 東京フォーラム
 37. 菊田健一郎 (特別講演)「Surgery for AVMs : From Pathology to Surgery」第 66 回筑波脳神経外科手術カンファレンス 2010/9/10 筑波国際会議場
 38. 菊田健一郎 (特別講演)「脳血管障害の病理と慢性期管理」舞鶴医師会学術講演会 2010/8/10
 39. 菊田健一郎 (教育講演)「脳神経外科手術の実際と必要とされる工学技術」北陸経済連合会講演会 2010/8/3 福井県立病院
 40. 菊田健一郎「「How-I-do-it」 EC-IC bypass」5th European-Japanese Joint Conference on Stroke Surgery 2010/7/11 Dusseldorf University, Germany
 41. 菊田健一郎「Evaluation of

perioperative symptoms with 3T MRI ~ Application of ASL imaging」 5th European-Japanese Joint Conference on Stroke Surgery 2010/7/9 Dusseldorf University, Germany

42. 菊田健一郎 (教育講演) 「脳卒中の予防的手術について～未破裂動脈瘤手術は怖くない」福井大学公開講座、2010/6/19 福井大学文京キャンパス
43. 菊田健一郎 (特別講演) 「脳動静脈奇形の外科的治療」 静岡脳神経外科ビデオカンファレンス 2010/6/5 パティシオ静岡
44. 菊田健一郎 (教育講演) 「脳血管障害の手術と合併症」メディカ出版看護セミナー 2010/5/30 建築会館 (東京三田)
45. 菊田健一郎 (招待講演) 「EC-IC バイパス術の基本と工夫」第 30 回日本脳神経外科コンgresイブニングセミナー 2010/5/6 パシフィコ横浜
46. 菊田健一郎 (一般口演)、竹内浩明、新井良和、北井隆平、小寺俊昭、有島英孝、橋本智哉、細田哲也、常俊顕三、東野芳史「未破裂脳動脈瘤手術における術中評価：ICG angiography を中心として」 2010/4/17 Stroke 2010 盛岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊田 健一郎(Kikuta Kenichiro)
(福井大学・医学部・教授)
研究者番号：90332725

(2) 連携研究者

岡沢 秀彦(Okazawa Hidehiko)
(福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授)
研究者番号：50360813
重見 研二(Shigemi Kenji)
(福井大学・医学部・教授)
研究者番号：00206088