

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591741

研究課題名(和文) 脳内セロトニントランスポーター機能異常と頭部外傷後の高次脳機能障害

研究課題名(英文) Serotonin transporter dysfunction after traumatic brain injury.

## 研究代表者

服部 直也(Hattori, Naoya)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任准教授

研究者番号：30568499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：頭部外傷後の慢性期に見られる高次脳機能障害の発生機序としてはセロトニントランスポーターの障害が示唆されている。我々はC-11 DASBとポジトロン断層撮影装置、及び脳血流SPECTを用いることによって非侵襲的に評価を試みた。C-11 DASBの定量解析には90分間のダイナミック撮影が必要であり、このことが実際の頭部外傷患者におけるPET検査では施行困難となる可能性が示された。一方脳血流SPECTでは通常の画像で異常を呈さない患者でも局所脳血流の低下が認められ、高次脳機能と関連することが判明した。また20ヶ月以上の長期観察で改善を認めない症例においても小脳の血流が改善していることを解明した。

研究成果の概要(英文)：Serotonin transporter dysfunction may explain higher cognitive dysfunction after traumatic brain injury. We investigated cerebral serotonin transporter binding potential using modern positron-emission tomography and C-11 DASB, to compare cerebral blood flow using I-123 IMP SPECT. The quantitative analysis of C-11 DASB requires 90 min dynamic acquisition which might limit the use of this technique for the patients with higher cognitive dysfunction. On the other hand, I-123 IMP SPECT demonstrated regional cerebral blood flow changes even in patients without anatomical damages. In addition, it also demonstrated recovery of cerebellar blood flow in chronic patients who were stable in cognitive dysfunction without recovery even with cognitive rehabilitation.

研究分野：放射線医学

キーワード：頭部外傷 セロトニントランスポーター ポジトロンCT 脳血流SPECT 高次脳機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 頭部外傷後の慢性期に見られる高次脳機能障害は、解剖学的な異常との関連が乏しく、客観的な評価は機能画像を用いても依然困難である。

(2) 頭部外傷後慢性期の高次脳機能障害はしばしば PTSD や鬱症状を合併していることから、その発生機序としてセロトニントランスポーターの機能障害が示唆されている。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、頭部外傷患者にみられる高次脳機能障害の発現において脳内セロトニントランスポーター機能異常の関与を最先端の PET 装置を用いて明らかにすることである。

(2) 脳内セロトニントランスポーター機能と高次脳機能障害との関連や脳内セロトニントランスポーターの機能異常を局所糖代謝や局所脳血流と関連づけ一般的な臨床用画像診断装置を用いて高次脳機能障害を客観的に評価できるようにする。

## 3. 研究の方法

(1) 脳内のセロトニントランスポーターの機能は C-11 DASB とポジトロン断層撮影装置を用いることによって非侵襲的に定量的評価することが可能である。

(2) 本研究で解明される脳内セロトニントランスポーターの機能異常を局所糖代謝や局所脳血流と関連づけ、高次脳機能障害の程度を一般的な臨床用画像診断装置を用いて客

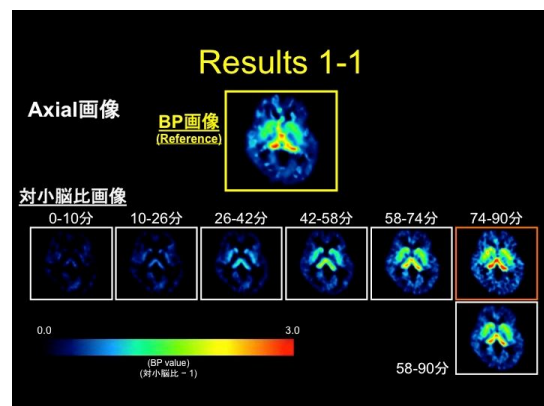
観的に評価できるようにする。

また、頭部外傷にともなう高次脳機能障害の治療としてもちいられる SSRI や SNRI が、セロトニン作動性ニューロンに作動することから、治療薬の効果予測や効果判定について検討を加える

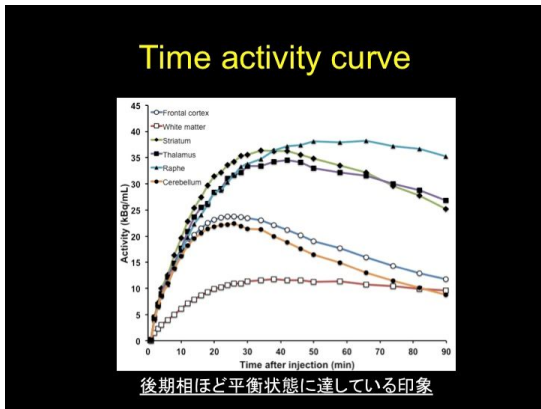
## 4. 研究成果

(1) 我々は C-11 DASB の合成に成功、製剤学的検討および動物実験による安全性の評価を経て、平成 23 年にヒトへの使用が本学倫理委員会に認可された。

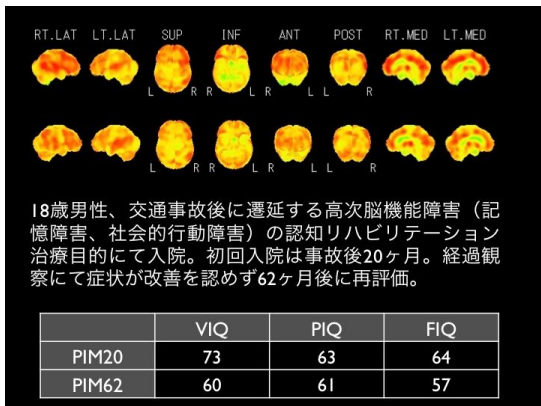
(2) ヒト健常者において薬剤の純度と安全性を確認すると共に、ヒトにおけるセロトニントランスポーター機能評価のための PET 撮像プロトコルを確立、解析方法について検討した。DASB は脳幹部、視床、基底核領域に相対的に多く分布しており、臨床用の PET の装置でも視覚的にトランスポーターの分布を確認することが可能であった。



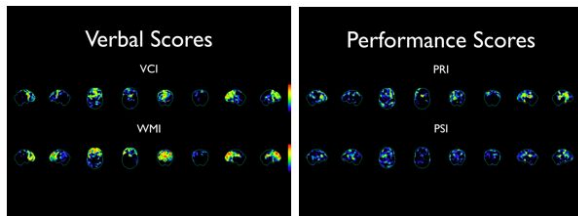
ただし、定量解析のためには90分間のダイナミック撮像が必要であり、このことが実際の頭部外傷患者における PET 検査では施行困難となる可能性があると考えられた。



(3)一般的な臨床用画像診断 SPECT 装置を用いて局所脳血流について行った検討では、頭部外傷患者における高次脳機能障害は、20ヶ月以上の長期経過観察で症状の改善を認めない症例においてもテント下の血流が改善していることを解明した。



(4)CT や MRI など、解剖学的なイメージングで異常を呈さない瀰慢性の頭部外傷患者でも局所脳血流の分布に低下が認められ、高次



Reduced perfusion in patients with abnormal score in each index. The lower verbal scores (VCI & WMI) were associated with perfusion abnormalities in medial frontal cortices. The lower performance scores (PRI & PSI) were associated with perfusion abnormalities in posterior cingulate cortices.

脳機能と関連することが判明した。

## 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)

[学会発表](計 4 件)

1. 服部直也, 生駒一憲, 真鍋治, 小林健太郎, 志賀哲, 玉木長良:びまん性頭部外傷後の脳血流とウェクスラー式知能検査指数との局所相関について. 第 54 回日本核医学会学術総会, 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市), 2014.11.8-10
2. Naoya Hattori, Katsunori Ikoma, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Tohru Shiga, and Nagara Tamaki. Brain perfusion SPECT demonstrated brain regions responsible for lower processing speed in patients with diffuse traumatic brain injury. SNMMI, St. Louis Convention Center (St. Louis, USA), 2014.6.7-11
3. 服部直也, 生駒一憲, 真鍋治, 小林健太郎, 志賀哲, 玉木長良:頭部外傷後の慢性期における高次脳機能障害に見られる脳血流の経時的変化. 第 53 回日本核医学会学術総会, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市), 2013.11.8-10
4. 孫田恵一, 服部直也, 小林健太郎, 真鍋治, 平田健司, 志賀哲, 久下裕司, 玉木長良:11C-DASB PET における対小脳比画像の最適な短時間収集時間の検討. 第 53 回日本核医学会学術総会, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市), 2013.11.8-10

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

服部 直也 (HATTORI Naoya)  
北海道大学・大学院医学研究科・  
特任准教授  
研究者番号：30568499

### (2) 研究分担者

生駒 一憲 (IKOMA Kazunori)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70202918

志賀 哲 (SHIGA Tohru)  
北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：80374495