

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：18001

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650168

研究課題名(和文) 中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法

研究課題名(英文) Diagnosis and Treatment of Cognitive Deficit Caused by Radiation in Patients with Brain Tumors

研究代表者

石内 勝吾 (ISHIUCHI, SHOGO)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10312878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：放射線の副作用を海馬歯状回の神経新生機能の低下としてとられる視点から細胞、動物モデルによる基盤解析及びヒトを対象に高気圧酸素療法(HBO)を併用することで認知能低下、脳機能保護への影響を捉えることを目的とし研究を実施した。臨床症例の解析からは放射線4Gy-12Gy相当の海馬被爆によりfMRI(GE Health Care 3T MRI Discovery 750) lure taskで解析したパターン分離能によって神経新生能の著しい機能低下が示唆された。HBO併用により白質髄鞘線維の被覆形成が促進された。今後ヒト海馬機能の評価法を確立する事で臨床的な海馬機能モニタリングが可能になると思われる。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy is an important treatment option for central nervous system malignancies, however, cranial radiation induces hippocampal dysfunction and white matter injury, which concomitantly induced higher cognitive dysfunction, resulted in reduced quality of life (QOL) in the patients of brain disorders. We found that impaired hippocampal network of pattern separation ability detected by functional magnetic resonance imaging, and white matter damage by diffusion tensor imaging was main cause of higher cognitive dysfunction in patients with radiotherapy as well as animal models. Establishment of the therapy to facilitate the restration of hippocampal function, white matter integrity may bring improvement of executive function in the patients receiving cranial radiation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：放射線障害 認知機能 海馬 神経新生 高次脳機能

1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫に対する治療成績は改善の傾向を示し、神経膠芽腫では生存平均期間で見ると18ヶ月、2年生存率では40%程度である。Temozolomideを用いた放射線化学療法が標準治療となり従来と比較して5年以上の長期生存者の出現も認められている一方で根治は依然困難であり、また治療後の患者の高次機能障害の評価および生活の質に関しては生命予後を優先し十分に解析されていないのが現状である。当施設では、腫瘍の放射線治療抵抗性の克服を目的に高気圧酸素療法(Hyperbaric Oxygenation Therapy:HBO)を併用した臨床第II相試験を施行している(小川、石内、吉井ら。Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011)。HBO併用治療による安全性は確立しているものの、高次脳機能に対する影響に関しては不明である。近年、放射線による高次脳機能障害の原因として、海馬歯状回の神経新生能との関連が示唆されている(Monjeら。Nature Med. 2002, Science 2003)。本研究では、HBO併用放射線化学療法施行患者の海馬神経新生能および高次脳機能に着目して解析を行い、HBOの放射線治療脳における認知と情動、神経新生に対する作用を解析したい。

2. 研究の目的

本研究課題では、このような背景を踏まえて、臨床における脳腫瘍患者の高次機能診断の実際とその評価、放射線治療経過に伴う高次機能障害の特徴、放射線が誘発する高次機能障害と海馬歯状回の神経新生との関連について臨床症例と動物モデルを用いて解析を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

ヒト全脳照射施行例における認知行動機能の解析および海馬機能の画像解析 臨床研究の重要なポイントは(1)患者の認知機能の変化を時間軸から正確に捉えること、(2)海馬とくに歯状回機能を反映する鋭敏な心理テストを開発すること、(3)海馬機能を反映するバイオマーカーの探索である。具体的には

【既存テストによる認知機能の評価】認知機能と照射量、照射形式(照射野を含む)、現疾患との関連を評価する。また治療前から治療終了後2年まで経時的に心理テストを行い追跡調査する。

【海馬歯状回の機能評価】functional magnetic resonance imaging(fMRI)にてpattern separation task (Science 2008 319:1640-1642)を行い海馬歯状回の機能を評価する。

【海馬形態の評価】海馬の形態変化の評価をMRI Spoiled Gradient Echo(SpGR)撮像法にてthin slice 冠状断で、hippocampal

angle の測定を行い海馬の形態を計測する(Magn Reson Med Sci, 2009, 8,33-38)。歯状回の形態は3T装置(GE社、Discovery MR 750 3.0T)によりT2 thin slice 冠状断撮像して解析する。

【神経新生の評価】海馬新生機能の評価をproton magnetic resonance spectroscopy(MRS)にて両側海馬を対象に1.28 ppmの幹細胞マーカーのスペクトルをsingle value decomposition法

にて同定する(Science, 2007,318,980-985)。NAA/Cr, Neural pronenitor maker(1.28ppm)/Crから海馬における神経幹細胞の割合を算出し新生能評価indexとする。

【脳代謝の評価】海馬機能の判定にはMRSおよび¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission computed tomography(FDG-PET)を用いて非侵襲的に画像解析を行う。Proton MRSにてN-acetyl-aspartate(NAA)のpeakの変動とFDG-PETよりFDGの取り込み率(SUV)を算定し認知機能との相関性を解析する。

⑥【海馬評歯状回の神経新生機能を反映する心理テストの開発】既存のテストによる認知機能の評価を踏まえ、照射が海馬歯状回の神経新生機能に与える影響を反映するあらたな心理テストを開発する。

4. 研究成果

本研究では放射線の副作用を海馬歯状回の神経新生機能の低下として捉える視点から細胞、動物モデルによる基盤解析及びヒトを対象に高気圧酸素療法(HBO)を併用することで認知能低下、脳機能保護への影響を捉えることを目的とし琉球大学倫理委員会の許諾を得て研究を実施した。その結果、放射線を2Gy 5回全脳照射したマウスおよび動物用チェンバーを用いて高気圧酸素2気圧20分100%酸素を併用(HBO併用)した群との比較解析では放射線はDoublecortin陽性神経前駆細胞の発育・増生を選択的に障害する事が判明した。さらにHBO併用群では神経前駆細胞の発育が保護されている所見を得た。又両群ともより未分化の神経幹細胞は保持されていた。これら動物モデルによる基盤解析から臨床的に放射線障害により誘発される海馬機能障害を阻止するためには神経幹細胞の増殖と同時に神経前駆細胞への分化を促進する事が治療法の確立につながるものと考えられた。

臨床症例の解析からは放射線4Gy-12Gy相当の海馬被爆によりfMRI(GE Health Care 3T MRI Discovery 750) lure taskで解析したパターン分離能によって評価される神経新生能の著しい低下が示唆され今後ヒトにおける海馬機能の評価法を確立する事で臨床

的な海馬機能モニタリングが可能になると
思われる。

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 18 件)

Effect of caffeine contained in a cup of
coffee on microvascular function in
healthy subjects. Noguchi K, Matsuzaki T,
Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T,
Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J,
Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi
S, Ohya Y, Tsutsui M.

J Pharmacol Sci. 2015 Feb;127(2):217-22.

査読有 DOI:10.1016/j.jphs.2015.01.003

-Oryzanol Protects Pancreatic
-Cells Against Endoplasmic Reticulum
Stress in Male Mice.Kozuka C, Sunagawa S,
Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C,
Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M,
Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S,
Shimabukuro M, Masuzaki H.

Endocrinology. 2015 Apr;156(4):1242-50.

査読有 DOI:10.1210/en.2014-1748.

Progression of cerebellar chronic
encapsulated expanding hematoma during
late pregnancy after gamma knife
radiosurgery for arteriovenous
malformation.Watanabe T, Nagamine H,
Ishiuchi S.Surg Neurol Int. 2014 Dec

30;5(Suppl 16):S575-9.査読有

DOI:10.4103/2152-7806.148054

Identification of a novel
cell-penetrating peptide targeting human
glioblastoma cell lines as a cancer-homing
transporter.Higa M, Katagiri C,
Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M,
Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo
E, Matsushita M.Biochem Biophys Res Commun.

2015 Feb 6;457(2):206-12.査読有

DOI:10.1016/j.bbrc.2014.12.089

Development of an experimentally useful
model of acute myocardial infarction: 2/3
nephrectomized triple nitric oxide
synthases-deficient mouse.

Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira
Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H,
Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K,
Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita
M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y,
Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y,
Tamura M, Tsutsui M.J Mol Cell Cardiol.
2014 Dec;77:29-41.

査読有 DOI:10.1016/j.yjmcc.2014.9.021

Usefulness of the apparent diffusion
coefficient (ADC) for predicting the
consistency of intracranial meningiomas.
Yogi A, Koga T, Azama K, Higa D, Ogawa K,
Watanabe T, Ishiuchi S, Murayama S.

Clin Imaging. 2014 38:802-7.査読有

DOI:10.1016/j.clinimag.2014.06.016

Enhanced expression of proapoptotic and
autophagic proteins involved in the cell
death of glioblastoma induced by synthetic
glycans.Faried A, Arifin MZ, Ishiuchi S,
Kuwano H, Yazawa S.

J Neurosurg. 2014 120:1298-308. 査読有

DOI:10.3171/2014.1.JNS131534.

渡邊 孝, 菅原健一, 長嶺英樹, 石内勝
吾; 神経膠芽腫に対する Akt を標的とした分
子標的療法。琉球医学会雑誌 33 (1~3) 1~
8, 2014 査読有

Watanabe T, Ohtani T, Aihara M, Ishiuchi
S. Enhanced antitumor effect of YM872 and
AG1296 combination treatment on human
glioblastoma xenograft models. J
Neurosurg 118: 838-845, 2013.査読有
DOI:10.3171/2012.11.JNS12362.

Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S,
Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S. Old
but new methods in radiation

oncology:hyperbaric oxygen therapy. Int J Clin Oncol 18: 367-370, 2013. 査読有
DOI:10.1007/s10147-013-0537-6.

Watanabe T, Ohtani T, Aihara M, Ishiuchi S. Enhanced antitumor effect of YM872 and AG1296 combination treatment on human glioblastoma xenograft models. J Neurosurg. 2013 Jan 11. April 118 838-45. 査読有
DOI:10.3171/2012.11.JNS12362.

Ito K, Yonaha H, Kai Y, Hokama Y, Nagamine H, Miyagi T, Watanabe T, Ishiuchi S. Hyperperfusion syndrome after stent placement for subclavian artery stenosis. Neurol Med Chir (Tokyo). 52: 902-5, 2012. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269046>

akima H, Isa K, Anegawa T, Kokuba K, Nakachi K, Goya Y, Tokashiki T, Ishiuchi S, Ohya Y. Transcranial Doppler ultrasonography using a micro convex probe with b-flow imaging for extracranial internal carotid artery dissection. J Stroke Cerebrovasc Dis. 21: 912.e5-7, 2012. 査読有
DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.12.005.

石内勝吾 粒子線治療の脳腫瘍への臨床応用と将来展望 Japanese Journal of Neurosurgery Vol.22 no.2 2013. 査読有
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcns/22/2/22_117/_article/-char/ja/

Obara G, Toyohira Y, Inagaki H, Takahashi K, Horishita T, Kawasaki T, Ueno S, Tsutsui M, Sata T, Yanagihara N. Pentazocine inhibits norepinephrine transporter function by reducing its surface expression in bovine adrenal medullary cells. J Pharmacol Sci. 121 138-47 2013 査読有
DOI:10.1254/jphs.12164FP

Sasahara T, Yayama K, Matsuzaki T,

Tsutsui M, Okamoto H Na(+)/H(+) exchanger inhibitor induces vasorelaxation through nitric oxide production in endothelial cells via intracellular acidification-associated Ca²⁺(+) mobilization Vascul Pharmacol 58: 319-25, 2013. 査読有
DOI:10.1016/j.vph.2012.11.004.

Tsutsui M, Yamada T, Sugo Y, Sato T, Akazawa T, Sato N, Yamashita K, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. Comparison of continuous cardiac output measurement methods: non-invasive estimated CCO using pulse wave transit time and CCO using thermodilution Masui 61: 1011-7, 2012 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012842>

Satoh N, Toyohira Y, Itoh H, Zhang H, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K, Yanagihara N. Stimulation of norepinephrine transporter function by fasudil, a Rho kinase inhibitor, in cultured bovine adrenal medullary cells. Naunyn Schmiedebergs 385: 921-31, 2012 査読有
DOI:10.1007/s00210-012-0773-8.

[学会発表](計26件)

Katagiri C, Matsushita M, Ishiuchi S. Hyperbaric oxygenation treatment improves radioresponse in glioblastoma xenograft mouse model. The 5th International Society of Radiation Neurobiology Conference, 2015、高崎シティギャラリー(群馬県・高崎市)

田村貴光、神経線維腫症1型に合併した椎骨動静脈瘻の治療1例～再発なく長期経過良好な治療例～、第30回日本脳神経血管内治療学会学術総会、2014年12月、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、長嶺英樹、

外間洋平、宮城智央、田村貴光、渡邊 孝、石内勝吾、「先天性第XI因子欠損症を合併した中心前回膠芽腫の一例」、第32回日本脳腫瘍学会学術集会、2014年11月30日、シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県・浦安)

石内勝吾、シンポジウム中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法、第73回日本脳神経外科学会学術総会、2014年10月10日、グランドプリンスホテル高輪(東京都・港区)

宮城智央、小林繁貴、金城雄生、長嶺英樹、外間洋平、西村正彦、田村貴光、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾、「3次元CG支援による脳神経外科」、第73回日本脳神経外科学会学術総会、2014年10月10日、グランドプリンスホテル高輪(東京都・港区)

石内勝吾、特別講演、脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして、第8回奈良脳腫瘍研究会、2014年10月3日、スイスホテル南海大阪(大阪府・大阪市)

田村貴光、Balloon occlusion test in carotid body tumors、第73回日本脳神経外科学会学術総会、2014年10月、グランドプリンスホテル高輪(東京都・港区)

石内勝吾、シンポジウム「放射線神経生物学の夜明け」、「中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及びその予防法」、第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会合同年会、2014年9月30日、奈良県新公会堂(奈良県・奈良市)

石内勝吾、特別講演第16回、ブレインサイエンス研究会「分子を基盤とした神経機能と病態」、「神経幹細胞とグリオーマ遺伝子から疾患までの垂直的統合研究」、2014年6月28日、沖縄かりゆしアーバンリゾート・ナハ(沖縄県・那覇市)

石内勝吾、記念講演、脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして、Development of neurological surgery based on brain

science一、群馬大学医学部脳神経外科同門会講演、2014年6月21日、マーキュリーホテル(群馬県・前橋市)

石内勝吾、公開シンポジウム-倫理が育む健康・福祉に貢献する研究-招待講演、Neurological surgery based on brain science 2014年3月8日、OIST(沖縄県・恩納村)

石内勝吾、長嶺英樹、西村正彦、「線維筋痛症の1例」、第3回沖縄てんかん研究会、2014年2月14日、沖縄県立南部医療センター(沖縄県・南風原町)

石内勝吾、第28回医療法人陽心会医療福祉問題研究会(招待講演)脳神経外科学領域におけるニューロリハビリテーションの展望 2014年1月24日、沖縄都ホテル(沖縄県・那覇市)

石内勝吾、HBO 併用放射線療法の脳高次機能への影響について、第72回日本脳神経外科学会学術総会、2013年、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

石内勝吾、テーマ：ロボットスーツHALの可塑性と世界展開、第2回日本脳神経HAL研究会教育講演「脳腫瘍とHAL」、2013年12月21日、福大メディカルホール(福岡県・福岡市)

石内勝吾、「イオン型グルタミン酸受容体GRIA1とGRIA2-遺伝子から疾患まで」、琉球大学大学院セミナー、2013年11月29日、琉球大学大学院セミナー室(沖縄県・西原町)

石内勝吾、「中心前溝AVMの摘出術について」、第106回沖縄県医師会脳神経外科学術研究会(通称 四金会)、2013年9月6日、沖縄県医師会会館(沖縄県・南風原町)

石内勝吾、特別講演「抗てんかん薬と脳神経外科疾患」、沖縄県薬剤師学術講演、2013年7月17日、沖縄日航ホテル那覇グランドキャッスル 首里(沖縄県・那覇市)

石内勝吾、特別講演「内分泌・代謝機能と脳高次機能」、第4回九州HPA研究会、2013年6月8日、ホテルレオパレス博多(福岡県・福岡市)

石内勝吾、「百寿者の脳をみる」第36回日本基礎老化学会市民公開講演会、2013年6月6日、大阪大学中之島センター（大阪府・大阪市）

⑲石内勝吾、科学を基盤とする脳神経外科学教室の発展をめざして、第3回国際放射線神経生物学会大会（招待講演）、2013年01月26日、万国津梁館（沖縄県・名護市）

⑳石内勝吾、脳腫瘍とロボットスーツHAL、第9回福岡脳脊髄疾患治療懇話会（招待講演 2013年01月12日、福大メディカルホール（福岡県・福岡市）

㉑石内勝吾、脳科学に基づいた脳腫瘍・脳血管障害の治療戦略、第27回熊本脳神経外科懇話会（招待講演）、2012年11月17日、熊本テルサ（熊本県・熊本市）

㉒石内勝吾、傑出脳と疾患脳の神経幹細胞分子イメージング、社団法人日本脳神経外科学会第71回学術総会、2012年10月18日、大阪リーガロイヤルホテル（大阪府・大阪市）

㉓石内勝吾、細胞生物学に基づいた脳腫瘍の外科治療、第58回千葉脳神経外科研究会（招待講演）、2012年06月08日、京成ホテルミラマーレ（千葉県・千葉市）

㉔石内勝吾、粒子線治療の脳腫瘍への臨床応用と将来展望、第32回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）、2012年05月11日、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

〔図書〕（計1件）

石内勝吾、中山書店、脳腫瘍の治療 病理診断の治療 癌診断指針のための病理診断プラクティス脳腫瘍、2012、9

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：海馬機能の評価値算出方法、海馬機能の評価値算出システム、海馬機能の評価方法およびテストアイテムセット

発明者：石内 勝吾

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2014-074112

出願年月日：2014年3月31日

国内外の別：国内

取得状況（計1件）

名称：がん治療用の遊走阻害剤

発明者：石内 勝吾

権利者：同上

種類：特許

番号：特許第 5435461 号

取得年月日：2013年12月20日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石内 勝吾 (ISHIUCHI SHOGO)

琉球大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10312878

(2) 研究分担者

富永 大介 (TOMINAGA DAISUKE)

琉球大学・その他部局等・その他

研究者番号：00112160