

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462229

研究課題名(和文)非侵襲的分子画像を用いたヒト大脳基底核障害における神経回路制御機構の解析

研究課題名(英文)Analysis of the neural network plasticity in the human basal ganglia disease using non-invasive molecular image

研究代表者

笹島 浩泰 (Sasajima, Hiroyasu)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80196188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト大脳基底核疾患における神経回路網の機能的変化をPET検査を用いて可視化し、神経症状の推移と同期させて分析することにより、神経回路制御機構や可塑性を解析した。脳卒中患者においては、亜急性期のみと同側前頭前野や頭頂葉にイノシトールリン脂質代謝の取り込み増強域が確認され、前頭前野や頭頂葉が大脳基底核障害時の神経回路網可塑性に関与している可能性が示唆された。Bobble-head doll syndromeでは、両側線状体におけるドパミン細胞シナプス前部機能の亢進が頭頸部異常運動に関与していることが確認され、大脳基底核での運動抑制障害が異常運動の一因であり、可塑性を示すことが確認された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed a functional change of the neural network and neural plasticity in the human basal ganglia disease using PET from the viewpoint of signal transduction system. In stroke patients, because uptake of DAG was increased to prefrontal and parietal area for only subacute phase and attenuated after symptom improvement, it was estimated that this phenomenon reflected a plasticity mechanism. In two cases of bobble-head doll syndrome known as cranio-cervical dyskinesia, we reviewed that the presynaptic function of dopamine cells in the bilateral striatum was enhanced by fluorodopa-PET study. The suppression of output systems of basal ganglia caused by hyperfunction of the presynaptic dopaminergic cells may play an important role of the occurrence of bobble-head doll movement. The biochemical information obtained by the PET studies contributes to mechanism elucidation of the neural plasticity in the human basal ganglia disease.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：大脳基底核 神経画像診断学 FDG-PET Fluorodopa-PET DAG-PET 神経回路可塑性

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来、ヒト成熟脳には可塑性があっても極めて少ないと考えられており、臨床上的機能回復訓練では積極的な回復を目指すより、能力低下レベルでの代償に重点が置かれる傾向にあった。しかしながら、近年、ヒト成熟脳でも従来考えられていた以上に可塑性を備えていることが臨床上で認識されるようになり、脳卒中片麻痺患者の機能回復訓練においては脳の可塑性を予測して積極的に治療する constraint induced movement therapy が実践されはじめ、良好な成績を示して注目されている。

(2) 大脳基底核障害におけるシナプス可塑性の研究においては、長期増強(LTP)と長期抑圧(LTD)が起こり得るという現象だけが確認されており、詳細な機序についてはいまだ定説がない。さらに、大脳皮質-基底核神経回路網の解析では実験動物または病理解剖による研究がほとんどであり、高次脳機能が顕著に発達したヒトでの in vivo の研究はほとんどみられていないのが実情である。

(3) われわれは大脳基底核における神経回路網の研究として細胞内情報伝達系の一つであるイノシトールリン脂質代謝の分子画像化に成功し、パーキンソン病患者において pallidothalamic system の神経回路活動を視覚化することにより、尾状核および被殻でのイノシトールリン脂質代謝亢進と同側視床の活性抑制がみられることを報告してきた。これによってパーキンソン病患者における視床下核を介する間接路優位の病態が示され、視床下核破壊術の術前適応評価が可能となった。また、独特の頭頸部異常運動として知られ、大脳基底核障害が病因と推定されている bobble-head doll syndrome において ^{18}F -fluorodopa-PET 検査を施行し、線条体におけるドパミン細胞シナプス前部機能の亢進をはじめ確認した。シナプス可塑性における長期増強(LTP)および長期抑圧(LTD)現象には、細胞内情報伝達系の一つであるイノシトールリン脂質代謝回転が深く関与することが知られている。われわれは ^{11}C -diacylglycerol-PET によりイノシトールリン脂質代謝の分子画像化に成功し、脳梗塞後患者と脳外傷患者の亜急性期にイノシトールリン脂質シグナルの増強現象がみられることを報告している。

(4) 以上の学術的背景とわれわれの研究実績を踏まえ、ヒト大脳基底核障害、さらにヒト大脳皮質(前頭葉運動関連領域)障害における神経回路網の変化と可塑性を非侵襲的分子画像によって経時的に解析することが可能であり、これらの解析は大脳基底核神経回路網の基礎研究および臨床治療学の発展において必要不可欠であると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 大脳基底核は大脳皮質・視床・黒質などから入力繊維を受けており、その情報は再び

前頭葉皮質に戻る一連の閉鎖回路の中で多面的に統合処理されている。大脳基底核は脳幹や脊髄などへ出力繊維を投射する重要な神経回路拠点でもあるが、その神経回路網の詳細には不明な点が多く、大脳基底核疾患では治療標的の特定に難渋している。ヒト大脳基底核疾患におけるシナプス機能制御機能を非侵襲的分子画像を用いて経時的に把握し、その神経制御機構や可疎性を解析して大脳基底核の機能を解明する研究である。

(2) 脳血管性障害や腫瘍性病変による大脳基底核障害、さらに前頭葉運動関連領域障害において本研究を行うことにより、原疾患の治療に加えて神経回路障害における治療標的や機能回復機序が認識され、大脳基底核障害に対する新たな薬物治療や外科治療の開発に寄与することが可能であり、同時に機能的脳神経外科学やリハビリテーション医学、さらに再生医学にも大きく貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

脳血管性障害、脳腫瘍、頭部外傷等により CT または MRI で大脳基底核部または運動関連領域に障害が確認され、その他の部位に異常が認められず、治療前後で経時的 PET 検査が可能な全身状態を有する患者を本研究の対象とした。神経伝達物質標識ポジットロン化合物である ^{11}C -diacylglycerol および ^{18}F -fluorodopa を用いた経時的 PET 検査を施行し、同時期に ^{18}F -fluorodeoxyglucose や ^{15}O -gas を用いた脳循環代謝も評価することにより、下記の項目を実施した。

(1) ヒト大脳基底核障害における神経回路網の機能的変化を、情報伝達系の観点から PET により非侵襲的にリアルタイム計測して可視化し、運動関連領域-大脳基底核回路における機能異常をシナプス機能の観点から同定した。

(2) 神経症状の推移を記録・解析し、可視化したシナプス機能の推移と retrospective に照合して解析することにより、神経回路可塑性のエビデンスを in vivo で解析した。

(3) 神経伝達物質画像と脳循環代謝画像を経時的に比較検討することにより、運動関連領域-大脳基底核神経回路網と視床・黒質・上丘および橋被蓋などの機能的回路網を巨視的に解析した。

4. 研究成果

(1) 脳卒中患者においては、亜急性期のみと同側前頭前野や頭頂葉にイノシトールリン脂質代謝の取り込み増強域が確認され、前頭前野や頭頂葉が大脳基底核障害時の神経回路網可塑性に関与している可能性が示唆された。しかしながら、イノシトールリン脂質代謝の取り込み増強域には患者ごとに多様性がみられ、症例をかさねて検討する必要がある。

(2) Bobble-head doll syndrome では、両側

線状体におけるドパミン細胞シナプス前部機能の亢進が頭頸部異常運動に関与していることが確認され、治療後に異常運動が消失するとドパミン細胞シナプス前部機能が低下していた。大脳基底核での運動抑制障害が異常運動の一因と考えられ、鞍上部くも膜嚢胞および合併する水頭症を原因とする本疾患では、治療により神経回路異常が回復することが確認された。

(3) 脳腫瘍患者(悪性リンパ腫, 神経膠腫)では、腫瘍代謝に応じて DAG および FDG-PET での腫瘍局所取り込み増強がみられたが、治療前後で神経回路可塑性を示す有益な情報は確認されなかった。

(4) 非侵襲的高機能探索分子プローブを用いた経時的 PET 検査により、大脳基底核障害時の神経回路可塑性のメカニズムが解明される可能性が示唆された。

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5件)

1) Goto Y, Furuno Y, Kawabe T, Ohwada K, Tatsuzawa K, Sasajima H, Hashimoto N. Treatment of a skull-base giant cell tumor with endoscopic endonasal resection and denosumab: case report. J Neurosurg Published online, 2016; DOI: 10.3171/2016.3.JNS152802. (査読有)

2) Furuno Y, Sasajima H. Medical comics as tools to aid in obtaining informed consent for stroke care. Medicine 94: 1-4, 2015. (査読有)

3) Furuno Y, Sasajima H, Goto Y, Taniyama I, Aita K, Owada K, Tatsuzawa K, Mineura K. Strategies for Prevention of Positioning-Related Complications Associated with the Lateral Suboccipital Approach. Journal of neurological surgery J Neurol Surg B 75:35-40, 2014 (査読有)

4) 古野優一, 笹島浩泰, 会田和泰, 後藤幸大, 川邊拓也, 大和田敬, 立澤和典, 峯浦一喜. 80歳以上の高齢者前庭神経鞘腫における外科治療戦略. Geriatric Neurosurgery 27: 41-45, 2014 (査読無)

5) 会田和泰, 川邊拓也, 佐藤学, 古野優一, 大和田敬, 立澤和典, 笹島浩泰, 山本昌昭, 峯浦一喜. 比較的大型の転移性脳腫瘍に対する二期的ガンマナイフ. 定位的放射線治療 18:1-7, 2014 (査読無)

[学会発表](計5件)

1) 後藤幸大, 笹島浩泰, 大和田敬, 立澤和典, 橋本直哉. 小児巨大脳腫瘍の手術. 第20回関西脳神経外科手術研究会, 2015年12月19日, 毎日新聞ビルオーバルホール, 大阪.

2) 笹島浩泰, 立澤和典, 大和田敬, 川邊拓也, 会田和泰, 古野優一, 後藤幸大, 峯浦一喜.

前庭神経鞘腫の外科治療成績と治療戦略. 社団法人日本脳神経外科学会 第73回学術総会, 2014年10月10日, グランドプリンスホテル新高輪, 東京.

3) Furuno Y, Sasajima H, Aita K, Kawabe T, Owada K, Tatsuzawa K, Mineura K. Non-linguistic approach in informed consent for stroke patient's family. Twenty-third Meeting of The European Neurological Society. 2013 Jun 8-11; Barcelona, Spain.

4) Furuno Y, Sasajima H, Aita K, Kawabe T, Owada K, Tatsuzawa K, Mineura K. Informed consent using medical comics for a stroke patient's family. XXII European Stroke Conference. 2013 May 28-31; London, UK.

5) 笹島浩泰, 立澤和典, 大和田敬, 川邊拓也, 会田和泰, 古野優一, 後藤幸大, 峯浦一喜. 前庭神経鞘腫の外科治療成績と治療戦略. 社団法人日本脳神経外科学会 第72回学術総会, 2013年10月18日. パシフィコ横浜, 横浜.

[図書](計5件)

1) 笹島浩泰. 毛様細胞性星細胞腫. 脳外科医の欲する脳神経画像診断. 戸村則昭(編). (株)映像情報メディカル, 東京, 2015, 100-104.

2) 笹島浩泰. 神経鞘腫. 脳外科医の欲する脳神経画像診断. 戸村則昭(編). (株)映像情報メディカル, 東京, 2015, 170-176.

3) 笹島浩泰. 血管芽腫. 脳外科医の欲する脳神経画像診断. 戸村則昭(編). (株)映像情報メディカル, 東京, 2015, 214-219.

4) 笹島浩泰. 顔面痙攣. 脳外科医の欲する脳神経画像診断. 戸村則昭(編). (株)映像情報メディカル, 東京, 2015, 250-254.

5) 後藤幸大, 笹島浩泰. 正常圧水頭症. 脳外科医の欲する脳神経画像診断. 戸村則昭(編). (株)映像情報メディカル, 東京, 2015, 260-264.

[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〕

ホームページ等

京都府立医科大学 脳神経外科学教室ホームページ：

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/neuro/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

笹島 浩泰 (SASAJIMA, Hiroyasu)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80196188

(2)研究分担者

大和田 敬 (OWADA, Kei)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：80332948

(3)研究分担者（平成25年度～26年度まで）

峯浦 一喜 (MINEURA, Katsuyoshi)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：70134103