

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462204

研究課題名(和文)慢性脳低灌流における血液脳関門物質輸送能とアミロイド蓄積：脳機能障害との関連

研究課題名(英文)Changes in BBB functions and accumulation of amyloid beta in chronic cerebral hypoperfusion

研究代表者

加藤 弘樹 (Kato, Hiroki)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20448054

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)：慢性脳低灌流状態においては認知症や神経機能障害の発症頻度が上昇する。このような病態を明らかにするために、実験動物において、生きた状態での脳血流、脳酸素代謝の評価が必要である。我々はラットの脳低灌流モデルに関して認知機能、神経細胞、グリア細胞の組織学的変化と併せて、0-15 PETを用いて脳血流、脳酸素代謝の時系列的な変化を明らかにした。

臨床においては、脳慢性低灌流の評価はSPECTを用いて行われることが多い。我々は近年導入されているSPECT/CT装置を用いることで、従来装置と比して精度が高い脳血流評価が可能であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：Cerebral hypoperfusion rat model by occlusion of bilateral common carotid arteries is a representative animal model for investigation of chronic cerebral hypoperfusion. Cerebral metabolic rate of oxygen in relation to cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume has not yet been clarified in the animal models. We clarified cerebral perfusion and oxygen metabolism in the cerebral hypoperfusion rat model in the acute and the chronic phases under anesthesia by 0-15 PET based on steady-state method. SPECT is one of the important modalities for evaluation of CBF in the patients with cerebral hypoperfusion. We clarified CT-based reconstruction method by using recently developed integrated SPECT/CT significantly improved detectability of CBF reduction in the patients.

研究分野：核医学

キーワード：PET SPECT

## 1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈狭窄・閉塞による脳慢性低灌流は脳梗塞の発症リスクであるとともに認知症発症の原因のひとつであることが知られている。また、アルツハイマー病理との合併が多くアルツハイマー病の増悪因子ととらえられている。バイパス術などの血行再建が重要であり、手術適応は脳梗塞発症リスクに関して血管造影や脳酸素代謝 PET、脳血流 SPECT などの機能画像による血行力学的な評価に基づいて行われる。

小動物モデルでは、慢性低灌流状態で神経の変性が徐々に進行し、その結果として認知機能が低下する。小動物モデルおよびヒトの慢性脳低灌流症例においてアミロイド (A $\beta$ ) 蓄積が生じるとの報告がある。アルツハイマー病では血液脳関門 (BBB) 物質輸送能が低下しこれが A $\beta$  蓄積の主な原因の一つとして示唆されている。小動物の慢性低灌流モデルにおける認知機能障害の進行と、脳血流、脳酸素代謝の変化との関連に関しては、未だ明らかにされていない。

また、臨床での脳血流評価に関しては、近年導入が進んでいる SPECT/CT 装置を用いることで、さらに精度良く脳血流評価ができる可能性がある。しかし、脳血流評価に必須である脳画像統計解析に関してはこの点に関して明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

### (1) 脳慢性低灌流モデルによる評価

当研究では、特にラット慢性低灌流モデルにおいて、認知機能、脳血流、脳酸素代謝、神経線維、グリア細胞の形態に関する時系列的変化の関係を明らかにすることを目的とした。

### (2) hybrid SPECT/CT による脳血流評価の精度評価

近年導入された SPECT/CT によって CT を用いた吸収補正を行うことで、脳血流の臨床評価

の精度が向上することを示す。

## 3. 研究の方法

(1) 10 週齢の雄 Wistar ラットの両側総頸動脈を結紮し、その 1 週間後に Y 字迷路を用いて認知機能評価として主に作業記憶の測定を行う。また、MRI にて脳梗塞の有無を評価する。明らかな脳梗塞を同定しなかった個体を評価の対象とする。さらに、0-15 CO<sub>2</sub> PET にて脳血流量を、0-15 O<sub>2</sub> PET によって脳酸素代謝を、0-15 CO PET にて脳血液量を測定する。その後、モデル動物の脳組織を KB 染色 (神経細胞)、抗 GFAP 抗体 (アストロサイト活性) にて免疫組織学的な評価を行う。術後 6 週後のモデル動物に対しても同様に、認知機能検査、MRI、0-15 PET、免疫組織学的な評価を施行する。

同様の評価を Sham 動物に対しても施行する。

### (2)

健常者および慢性期脳梗塞患者の I-123 IMP SPECT データを SPECT/CT 装置にて収集。従来の CT を用いない吸収補正法および、CT による吸収補正法の両者によって画像を再構成する。再構成後の画像に対して、健常者データと患者のデータとを統計画像解析法を用いて解析。同解析による脳血流低下指標である Z スコアを比較することにより、SPECT/CT 装置による精度を評価する。

## 4. 研究成果

### (1)

術後 1 週間では、両側総頸動脈結節モデル (BCAO) では Sham と比して明らかな認知機能の低下を認めなかった。0-15 PET による評価では、BCAO では Sham に比して、大脳において有意に脳血流量の有意な低下を認めた ( $p=0.009$ )。また、脳酸素摂取率は BCAO で有意に上昇していた ( $p=0.009$ )。脳酸素代謝、および脳血液量に有意な差は認められな

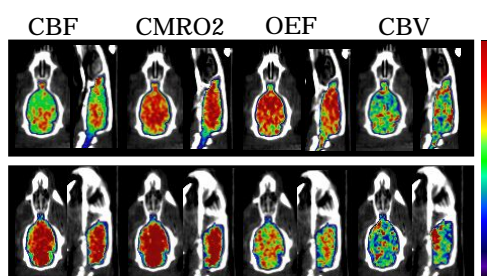
った。組織学的な変化としては、BCAO で神経線維の脱落は明らかではなかった。一方、BCAO において有意なレベルのアストロサイトの活性化が認められた。

術後 6 週間では BCAO で有意なレベルの作業記憶低下を認めた。0-15 PET による評価の結果、BCAO では Sham に比して脳血流量 ( $p=0.016$ )、脳酸素代謝 ( $p=0.016$ ) の有意な低下を認めた。また、脳血液量は有意に増大していた ( $p=0.016$ )。脳酸素摂取率には明らかな差を認めなかった。組織学的には BCAO で脳梁の有意な菲薄化が認められた ( $p=0.009$ )。また、BCAO ではアストロサイトの活性化が有意なレベルで認められた。

ラット慢性脳低灌流モデルにおける認知機能障害の進行と、脳血流、脳酸素代謝の変化との関連が、急性期から慢性期 (術後 6 週) までの期間で明らかになった。

( 2 )

健常者の脳血流データを用いて 2 通りの吸収補正法で画像統計解析用の正常データベースを作成。この正常データベースを用いて正常者および慢性期脳梗塞患者の脳血流データを解析した。その結果、正常者を対象とした解析によって、CT 吸収補正を用いた場合に、統計画像解析の特異度が上昇することが明らかになった。また、患者を対象とした解析によって、CT 吸収補正を用いた場合に統計画像解析の感度が上昇することが明らかになった。脳血管障害、認知症などに関する脳血流の評価において、hybrid SPECT/CT を用いることで、その診断精度が向上する可能性を示唆する結果を得た。



0-15 PET によるラットの脳循環代謝評価  
上段 : BCAO、下段 : Sham

## 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 6 件 )

1. Kato H, Shimosegawa E, Fujino K, Hatazawa J. CT-Based Attenuation Correction in Brain SPECT/CT Can Improve the Lesion Detectability of Voxel-Based Statistical Analyses. PloS one. 2016;11(7):e0159505. Epub 2016/07/22. 査読有

2. Kato H\*, Watanabe S\*, (\* equal contribution) Shimosegawa E, Hatazawa J. Genetic and Environmental Influences on Regional Brain Uptake of 18F-FDG: A PET Study on Monozygotic and Dizygotic Twins. J Nucl Med. 2016;57(3):392-7. Epub 2015/11/21. 査読有

3. Kato H\*, Takata K\*, (\* equal contribution) Shimosegawa E, Okuno T, Koda T, Sugimoto T, Mochizuki H, Hatazawa J, Nakatsuji Y. 11C-acetate PET imaging in patients with multiple sclerosis. PloS one. 2014;9(11):e111598. Epub 2014/11/05. 査読有

4. Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, Isohashi K, Ishibashi M, Tatsumi M, Kitagawa K, Fujinaka T, Yoshimine T, Hatazawa J. Paradoxical reduction of cerebral blood flow after acetazolamide loading: a hemodynamic and metabolic study with (15)O PET. Neuroscience bulletin. 2014;30(5):845-56. Epub 2014/08/07. 査読有

5. Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, Isohashi K, Ishibashi M, Hatazawa J. CBF/CBV maps in normal volunteers studied with (15)O PET: a possible index of cerebral perfusion pressure. Neuroscience bulletin. 2014;30(5):857-62. Epub 2014/08/03. 査読有

6. 加藤弘樹. MRI との融合による脳 SPECT 画像の部分容積効果補正. 臨床放射線. 2014;59(13):1795-804.

[ 学会発表 ] ( 計 8 件 )

1. Kato H. SNMMI '16 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (June 11-15, 2016 in San Diego/USA). Pharmacokinetic parameters of I-123 iomazenil can predict the risk of ischemic stroke

2. Kato H. The 56th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine (JSNM2016) (November 3-5, 2016 in Nagoya/Japan)

I-123 iomazenil SPECT can evaluate the risk of cerebral ischemia

3. Kato H.

日本脳循環代謝学会 (BRAIN Japan 2016)  
(11/11,12, 2016, in Tokushima/Japan)

A dynamic parameter of I-123 iomazenil SPECT can be an indicator of the risk of cerebral ischemia

4. Kato H.

EANM'15 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

(October 10-14,2015 in Hamburg/Germany).

Attenuation correction by CT can improve detectability of lesions by voxel based statistical analysis of brain

SPECT

5. Kato H.

The 55th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine (JSNM2015) (November 5-7, 2015 in Tokyo/Japan)

Pharmacokinetic parameters of I-123 iomazenil in chronic cerebrovascular hypoperfusion

慢性脳低灌流における I-123 イオマゼニル SPECT の動態

6. Kato H.

Japanese Society of Nuclear Medicine (JSNM2014) (November 6-8, 2014 in Osaka/Japan)

Altered astrocyte activity in multiple sclerosis patients can be detected by C-11 acetate PET

7. Kato H.

SNMMI'16 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

(June 7-11, 2014, St. Louis, MO, USA).

Detection of altered astrocyte activity in multiple sclerosis patients with C-11 acetate PET

8. Kato H.

日本脳循環代謝学会 (BRAIN Japan 2016)  
(11/21,22, 2014, in Okayama/Japan)

CT吸収補正導入による脳血流 SPECT 統計画像解析精度への影響

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

加藤 弘樹 (KATO, hiroki)

大阪大学大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20448054

### (2)研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA, jun)

大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70198745