

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670637

研究課題名(和文) PETによる脳血管障害患者の運動負荷脳血流とオピオイド受容体反応の計測

研究課題名(英文) PET measurement of cerebral blood flow and opioid ligand during the exercise of patients with CVD.

研究代表者

成相 直(Nariai, Tadashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：00228090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳主幹動脈閉塞患者5名に対し安静時、運動開始3分後、開始13分後、終了後2分後に0-15標識水を用いたPETによる脳血流定量を行った。健常者に同等の計測を行い対比した。患者群も健常者も運動中は下肢運動野や小脳に血流上昇がある以外は全脳血流は安定していた。正常者では運動終了後に血流低下部位が見られたが患者群では低下が見られなかった。

C-11 Carfentanilを用いたPET μ オピオイド計測を正常被験者にて行った。運動時に辺縁系で結合能の低下を示し内因性オピオイド系の活性化が示唆された。変化量は気分変化と有意な相関を認めた。

これら結果はいずれも世界で初のものであり今後の研究継続を計画している。

研究成果の概要(英文)：We conducted PET researches to establish optimum exercise protocol for patients with CVD. 5 patients with occlusion of cerebral major arteries were recruited. CBF was quantitated by 0-15 water PET during resting state, 3 min and 13 min after the initiation of cycling exercise, and 2 min after its cessation. Result was compared with that of normal controls. There was no difference between patients' and control's CBF response during exercise. Instead, CBF decrease after the cessation of exercise not in patients but in controls. Another PET study to measure the activation of brain opioid system during exercise was conducted in normal subjects. C-11 carfentanil, a ligand to measure μ opioid receptor, was injected in resting condition and after exercise. Significant reduction of binding potential was observed mainly among limbic system presumably reflecting activation of endogenous opioid system. Reduction rate significantly correlated with the degree of reduction in depression score.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：PET 有酸素運動 脳血流 もやもや病 脳梗塞 0-15 水 オピオイド受容体 辺縁系

1. 研究開始当初の背景

心血管系の研究成果によるエビデンスに基づく心疾患の予防や心臓手術後リハビリテーションに関しては確立された運動指針が存在し、生理学的に客観的に規定された運動療法が推奨されている。一方、脳血管障害においても有酸素運動を適切な負荷で実施することは、患者の運動機能の維持に必要なことであるが、主に呼吸循環応答に焦点が置かれるのみであり、脳血管反応性に異常をかかえるはずの患者において脳循環動態への影響や脳機能自体の変化をとらえた計測は行われていない。さらに脳血管障害患者の機能訓練時には患者の心理的な変化も大きく作用すると予測され、特にうつ状態を克服して効果的な運動を行うためには運動自体やそれによる機能回復を多幸感に結びつけるという心理的側面の操作が有用なのでは無いかとの仮説が考えられる。

我々は東京都健康長寿医療センター研究所において健常被験者での運動負荷中の脳血流とオピオイド受容体結合能計測を行い成果がまとまりつつある段階に至った。

この健常者研究の結果を踏まえ、脳血管障害患者で同じプロトコルの運動時の脳血流とオピオイド受容体計測を行う事を計画した。

2. 研究の目的

脳主幹動脈閉塞患者からのボランティアを募り、本研究開始までに継続していた健常者研究と同様の計測を行う。患者選択は、日常診療における臨床的 150 gas PET により血行力学的脳血流不全が元々軽度な患者や血行再建術の効果で安定した脳循環動態に回復していると判断される患者を選択し安全性を担保した上での研究計画を立てた。

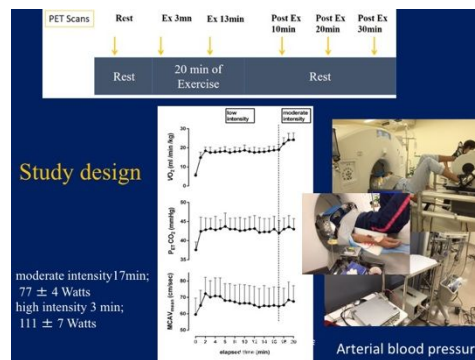
主要研究目的はこれまで行われたことの無かった脳主幹動脈閉塞症患者の運動時の脳血流計測を行う事にある。それにより脳血管

障害患者のリハビリテーションや回復後の運動療法指導を行う際の確固たるエビデンスを構築することを目指した。

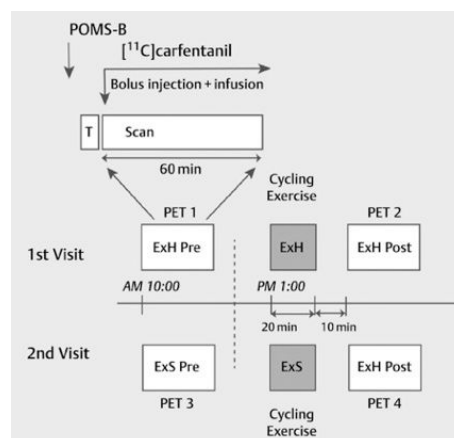
3. 研究の方法

運動中の主幹脳動脈閉塞症患者で脳血流定量を 150 水を用いた PET 計測にて行なった。計測は自転車エルゴメーターを使用した運動負荷を用いて行なった。健常ボランティア (12名) 患者 (5名) とともに同様呼気ガス分析装置および非侵襲性心拍出量計を用いて最大酸素摂取量 (VO_{2max})、無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold : AT)、ピーク時心拍出量などの生理学的指標の変化を全て経時的に計測した。

血流計測は運動開始前、開始後 3 分、開始後 13 分、終了後 2 分に行った。解析は、定量脳血流マップを用いて、個々の患者での関心領域の脳血流反応を定量するとともに患者群と健常者群との比較解析は SPM を用いて行なった。



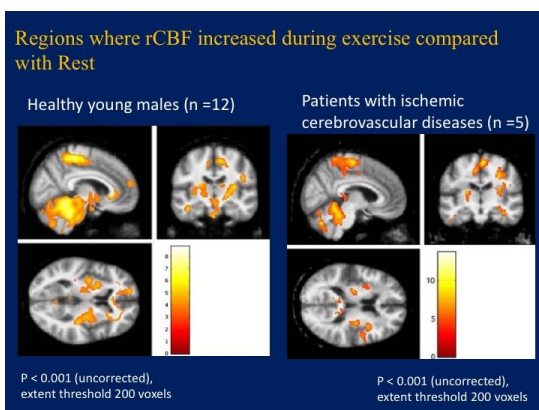
μ オピオイド受容体結合能計測は健常者 7 名での計測が完了した。安静時と運動強度を 2 種類に設定した運動後に ^{11}C -Carfentanil を投与しその結合能を PET 計測した。



4. 研究成果

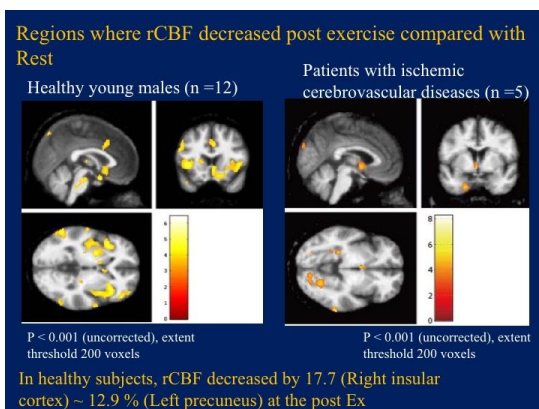
運動負荷脳血流は5名の脳主幹動脈閉塞症患者で行い、12名の正常被験者の計測と比較することを完了し統計解析を行うことが出来た。

運動中の血流増加部位をSPM解析した結果を示す。左が正常者、右が血管閉塞症患者である。



運動中は下肢の運動野や小脳など運動に関係する部の血流は有意に上昇するが脳全体ではあまり安静時と変わらない事がよく示されている。そして注目すべきは患者での計測でも健常者と殆ど変わりがないことである。

運動と血圧に関しては運動中は上昇方向に変化するのは当然だが運動後に低下しそれが血管イベントと関連する可能性が指摘されている。そこで運動終了後の計測も行った。

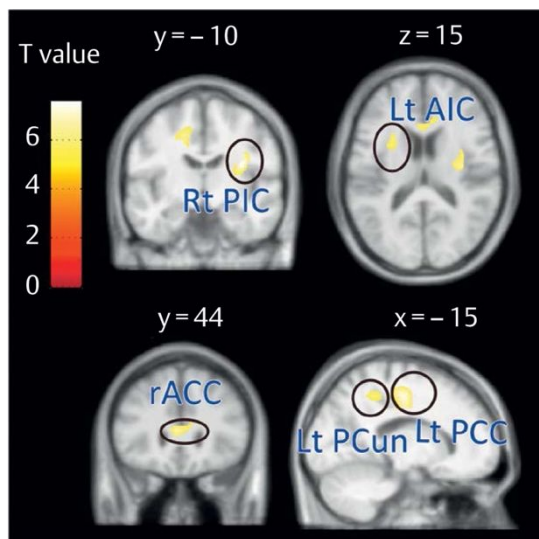


上図は運動後血流の安静時に比較しての有意な減少部位を示したものであるが確かに健常者(左)では血流低下を示す部が見られるが、患者(右)では却って低下部位が目立

たないという興味深い結果であった。これは患者の法が運動停止後の血圧低下が目立たなかったことによる。血管閉塞症患者の何らかの代償機構を示している可能性がある。

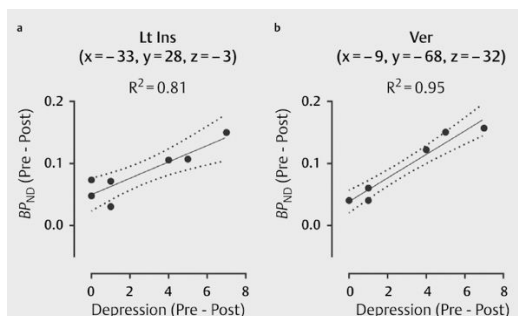
次に健常試験車のオピオイド受容体計測結果を示す。当初の計画では健常者での結果を早期に出版し患者の計測に入る予定だったが。計測法、解析法に関し多くの指摘を受け被験者を増やしての再計測、再解析が必要となったため研究期間には正常者計測までの成果を得たまでとなった。

結果を示すと、適度な運動中は帯状回や島皮質などの辺縁系で運動時の結合脳低下すなわち内因性のオピオイド結合の上昇が見られるという興味深い結果を得た。



更に運動強度を変えることで被験者にはうつつの尺度にばらつきが生じるがそのうつ尺度が運動により低下する度合いと結合能の変化に島皮質と小脳で強い正の相関が見られるという注目すべき結果を得た。

これはこのPET計測が確かに内因性オピオ



イド系の活性化を見ているという仮説を強くサポートするデータであった。

今回の脳血管閉塞症患者での運動時脳血流計測、健常者での運動時内因性オピオイド系の活性化の画像化はいずれも世界で始めて示した画期的なものであった。被験者を増やしての継続を計画している。

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3件)(全て査読有り)

Hiura M, Sakata M, Ishii K, Toyohara J, Oda K, Nariai T, Ishiwata K. Central mu-Opioidergic System Activation Evoked by Heavy and Severe-Intensity Cycling Exercise in Humans: a Pilot Study Using Positron Emission Tomography with ¹¹C-Carfentanil. Int J Sports Med. 38:19-26, 2017. 10.1055/s-0042-114779

Yoshiike T, Nishida M, Yagishita K, Nariai T, Ishii K, Nishikawa T. Altered Sleep Spindles in Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning. J Clin Sleep Med. 12:913-5, 2016. 10.5664/jcsm.5900

Hiura M, Nariai T, Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K. Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 34:389-96, 2014. 10.1038/jcbfm.2013.220

[学会発表](計 12 件)

日浦幹夫、成相直、牟田光孝。脳血管障害後のリハビリテーションにおける有

酸素運動の神経生理学的背景について：¹⁵O H₂O を用いた PET 研究の知見より。第 8 回日本ニューロリハビリテーション学会。富山国際会議場、富山市、富山県。2017 年 4 月 22 日。

日浦幹夫、牟田光孝、成相直、坂田宗之、我妻慧、豊原潤、石橋賢士、石井賢二。虚血性脳血管障害の既往のある患者群における運動負荷時脳血流の検討-PET を用いた研究-。Stroke 2017. 大阪国際会議場、大阪市、大阪府。2017 年 3 月 16-19 日。

牟田光孝、日浦幹夫、成相直。提供度定常負荷運動の初期および後期における中大脳動脈支配領域の局所脳血流および中大脳動脈平均脳血流速度の比較検討。第 27 回日本臨床スポーツ医学会学術集会。幕張メッセ、千葉市、千葉県。2016 年 11 月 5-6 日。

日浦幹夫、牟田光孝、成相直。虚血性脳血管障害の症例における有酸素運動に伴う脳血流量変化について。第 27 回日本臨床スポーツ医学会学術集会。幕張メッセ、千葉市、千葉県。2016 年 11 月 5-6 日。

Muta A, Hiura M, Nariai T, Maehara T, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Regional cerebral blood flow during post exercise hypotension following a single bout aerobic exercise by PET and TCD. OHBM 2016. Geneva, Switzerland. June 26-30, 2016.

日浦幹夫、高橋勝美、坂田宗之、石井賢二、織田圭一、豊原潤、牟田光孝、成相直、石渡喜一。第 26 回日本臨床スポーツ医学会学術集会。神戸国際会議場。神戸市、兵庫県。2015 年 11 月 7-8 日。

日浦幹夫、成相直、石井賢二、他。¹⁵O H₂O PET を用いた有酸素運動負荷後における局所脳血流変化の検討。第 55 回日本核医学会学術総会。ハイアットリージェンシー東京。東京。2015 年 11 月 5-7 日

成相直。教育講演。脳振盪の正しい理解とマネージメントのために。日本カイ

ロブラクティック徒手医学会第17回学術集会。品川区民会館きゅりあん。品川区東京。2015年10月12日。

Hiura M, Nariai T, Ishii K, et al. Decreased regional cerebral blood flow evoked by dynamic exercise: A positron emission tomography study. Brain & Brain PET 2015. Vancouver, Canada. June 27-30, 2015.

Hiura M, Takahashi K, Sakata M, Ishii K, Oda K, Toyohara J, Nariai T, Ishiwata K. Comparison of cerebral blood flow and oxygenation in frontal cortex during exercise. OHBM 2015. Honolulu, USA. June 14-18, 2015.

日浦幹夫、成相直、石井賢二ら。運動に伴う気分変化の発現機構の検討-大脳辺縁系におけるオピオイド受容体の関与について。第54回日本核医学会総会。大阪国際会議場、大阪市、大阪府。2014年11月6日-8

Hiura M, Nariai T, et al. Exercise-induced positive activated affect is dependent on work intensity and modulated by opioid receptor system distributed in the mesolimbic pathway. A positron emission tomography study. Society for Neuroscience. Washington, D.C., USA. Nov 15-19, 2014.

〔図書〕(計5件)

Hiura M, Nariai T. Changes in cerebral blood flow during steady-state exercise. In: Watson R, editor. Physical activity and the aging. Effect of exercise on neurological function. London: Elsevier; 2017. p. 77-84.

成相直. 脳神経外科の研究と臨床のためのPET分子イメージング. Labcab. 12:23-4, 2015.

成相直. PET 脳循環定量計測による閉塞性脳血管障害患者の血管反応性の検討-血管拡張不全と収縮不全の解離-. In: 小笠原邦昭, editor. 脳卒中における脳医循環代謝画像のすべて. 東京: ニューロン社; 2015. p. 19-24.

成相直. PET の基本. In: 三國信啓, 深谷親, editors. 脳神経外科診療プラクティス 6 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識. 東京: 文光堂; 2015. p. 161-3.

成相直. PET でわかる脳機能. In: 三國信啓, 深谷親, editors. 脳神経外科診療プラクティス 6 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識. 東京: 文光堂; 2015. p. 164-6.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成相直 (NARIAI, Tadashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号: 00228090

(2) 研究分担者

石井賢二 (ISHII, Kenji)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号: 10231135

(3) 研究分担者

日浦幹夫 (HIURA, Mikio)

法政大学・スポーツ健康学部・教授

研究者番号: 10327918