

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592143

研究課題名(和文) 脳主幹動脈閉塞による慢性虚血脳における低酸素細胞の存在とその可逆性に関する研究

研究課題名(英文) Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia because of unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease

研究代表者

小笠原 邦昭(Ogasawara, Kuniaki)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：00305989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：、18F-FRP170の集積比はOEFと正の相関をしめした。さらに、低酸素細胞の存在をしめす18F-FRP170の高集積は12%のROIに認められ、これらの部位ではCBFの低下、OEFの上昇、CMRO2の中等度低下を示した。これらの結果から、低酸素環境下の生存細胞は脳主幹動脈慢性閉塞性病変による慢性脳虚血に存在し、その存在条件は貧困灌流かつ脳酸素代謝量の中等度低下であることが示された。

研究成果の概要(英文)：(18)F-FRP170 PET was performed, and cerebral blood flow and metabolism were assessed using (15)O-gas PET in 20 healthy subjects and 52 patients. A region of interest (ROI) was automatically placed in 3 segments of the middle cerebral artery territory in both cerebral hemispheres with a 3-dimensional stereotaxic ROI template using SPM2, and each PET value was determined in each ROI. The ratio of values in the affected versus contralateral hemispheres was calculated for the (18)F-FRP170 PET image.

The specificity and positive-predictive value for a combination of an elevated oxygen extraction fraction and a moderately reduced cerebral oxygen metabolism for detection of an abnormally elevated (18)F-FRP170 ratio (19 ROIs: 12%) were significantly greater than those for the individual categories (elevated oxygen extraction fraction, moderately reduced cerebral oxygen metabolism, or reduced cerebral blood flow).

研究分野：脳神経外科学

キーワード：低酸素細胞 貧困灌流 慢性脳虚血

1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血においては、脳血流量の低下、脳代謝量の低下をきたし、認知機能が低下することが知られている。これらの状態に対し、外科的血行再建術を行うと脳血流量の改善、脳代謝量の改善、大脳皮質神経受容体機能の改善とともに、認知機能が改善することをわれわれは見出した。これらの事実から、われわれは、「脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血においては、生存してはいるが機能を停止している神経細胞が存在し、これらは低酸素の環境にいたるのではないかと」の仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

ヒトで低酸素細胞を画像化できる FRP-170 positron emission tomography (PET) を用い、脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血における低酸素細胞の存在の有無、および血行再建術後の変化と認知機能変化の有無との関係について検討することにある。

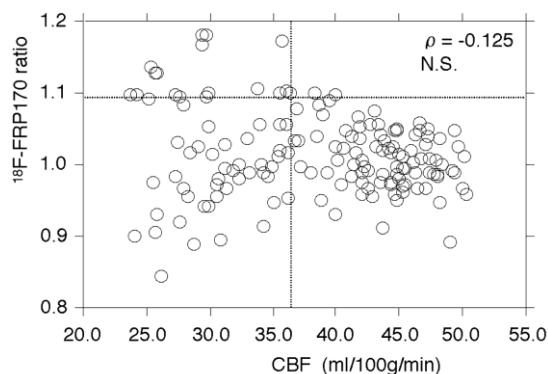
3. 研究の方法

脳主幹動脈の慢性閉塞症例 25 例を対象とする。各々の症例に PET を用い、脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、脳酸素代謝量 (CMRO<sub>2</sub>)、脳酸素接種率 (OEF) を測定する。さらに、iomazenil SPECT を用い大脳皮質神経受容体機能を測定する。最後に FRP-170 PET にて脳低酸素細胞を測定する。認知機能検査として、WAIS-R、WMS、Rey test を行う。血行再建術後に再度同様の検査をすべて繰り返す。

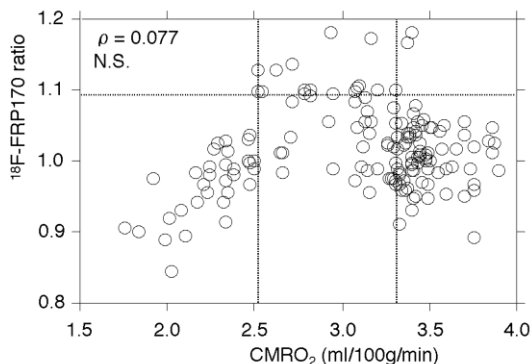
PET、SPECT のデータを SPM を用いて標準化する。また、術前後の認知機能データから認知機能の改善の有無を決定する。

4. 研究成果

一側性脳主幹動脈慢性閉塞性病変をもつ 52 症および正常者 20 名に対し、150-gas PET を行い脳血流量 (CBF)、脳酸素代謝量 (CMRO<sub>2</sub>)、脳酸素摂取率 (OEF) を算出、さらに 18F-FRP170 PET を行い、18F-FRP170 の脳内の集積を算出した。さらに、SPM02 を用いて中大脳動脈域を 3 つに分けた関心領域 (ROI) を設定し、各パラメータの関連性を検討した。その結果、18F-FRP170 の集積比は OEF と正の相関をしめした。さらに、低酸素細胞の存在をしめす 18F-FRP170 の高集積は 12% の ROI に認められ、これらの部位では CBF の低下、OEF の上昇、CMRO<sub>2</sub> の中等度低下を示した。これらの結果から、低酸素環境下の生存細胞は脳主幹動脈慢性閉塞性病変による慢性脳虚血に存在し、その存在条件は貧困灌流かつ脳酸素代謝量の中等度低下であることが示された。

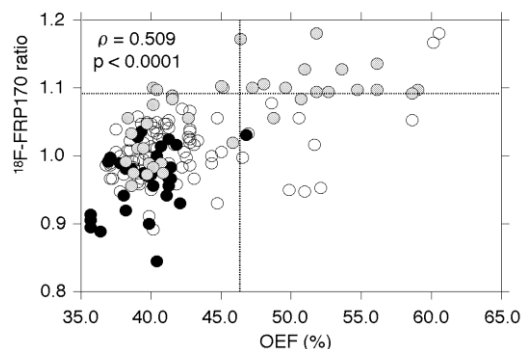


Correlation between cerebral blood flow (CBF) and 1-(2-<sup>18</sup>F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy)methyl-2-nitroimidazole (<sup>18</sup>F-FRP170) ratio in patients. The dashed horizontal line denotes mean + 2 standard deviations (SD) of <sup>18</sup>F-FRP170 ratios obtained in healthy subjects. The dashed vertical line denotes 35.9 ml/100 g/min, which represents mean - 1.5 SD (for region-of-interest of the frontal cortex perfused by the middle cerebral artery [ROI<sub>f-MCA</sub>] and region-of-interest of the parietal cortex perfused by the middle cerebral artery [ROI<sub>p-MCA</sub>]) or mean - 1.8 SD (for region-of-interest of the temporal cortex perfused by the middle cerebral artery [ROI<sub>t-MCA</sub>]) of CBF obtained in healthy subjects.

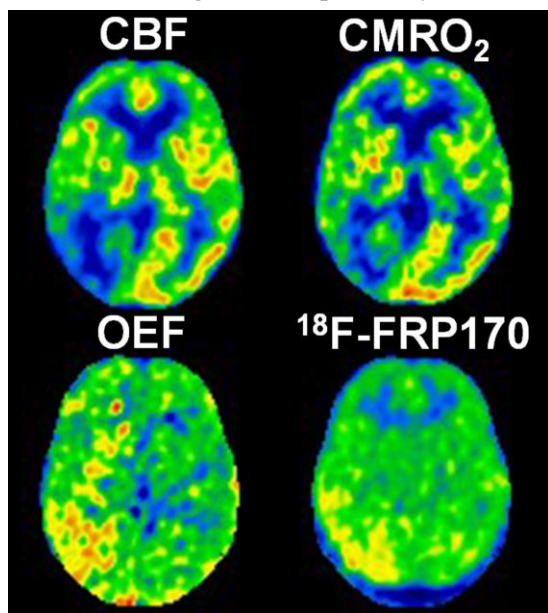


Correlation between cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) and <sup>18</sup>F-FRP170 ratio in patients. The dashed horizontal line denotes mean + 2 SD of <sup>18</sup>F-FRP170 ratios obtained in healthy subjects. The right and left dashed vertical lines

denote 3.31 ml/100 g/min and 2.51 ml/100 g/min, respectively. The former represents mean - 0.4 SD (for ROI<sub>SF-MCA</sub>) or mean - 0.6 SD (for ROI<sub>Sp-MCA</sub> and ROI<sub>St-MCA</sub>) of CMRO<sub>2</sub> obtained in healthy subjects; the latter represents mean - 2.4 SD (for ROI<sub>SF-MCA</sub> and ROI<sub>St-MCA</sub>) or mean - 2.0 SD (for ROI<sub>Sp-MCA</sub>) of CMRO<sub>2</sub> obtained in healthy subjects.



Correlation between oxygen extraction fraction (OEF) and <sup>18</sup>F-FRP170 ratio in patients. The dashed horizontal line denotes mean + 2 SD of <sup>18</sup>F-FRP170 ratios obtained in healthy subjects. The dashed vertical line denotes 46.3%, which represents mean + 1.6 SD (for ROI<sub>SF-MCA</sub>) or mean + 1.3 SD (for ROI<sub>Sp-MCA</sub> and ROI<sub>St-MCA</sub>) of OEF obtained in healthy subjects. Open, half-tone and closed circles denote CMRO<sub>2</sub> > 3.31 ml/100 g/min, between 3.31 ml/100 g/min and 2.51 ml/100 g/min, < 2.51 ml/100 g/min, respectively.



Positron emission tomography (PET) images from a 63-year-old woman with symptomatic right middle cerebral artery occlusion. CBF is severely reduced,

CMRO<sub>2</sub> is moderately reduced, and OEF is elevated in the right temporal cortex when compared with the left cerebral hemisphere. That region exhibits relatively high accumulation of <sup>18</sup>F-FRP170.

#### 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4件)

1. Saura H, Ogasawara K, Beppu T, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Takai Y, Ogawa A. Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia because of unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease. *Stroke*. 2015;46:1250-6.
  2. Oshida S, Ogasawara K, Saura H, Yoshida K, Fujiwara S, Kojima D, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A. Does preoperative measurement of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in addition to preoperative measurement of cerebral blood flow at the resting state increase the predictive accuracy of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy? Results from 500 cases with brain perfusion single-photon emission computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55:141-8.
  3. Sato Y, Ogasawara K, Yoshida K, Sasaki M. Preoperative visualization of the marginal tentorial artery as an unusual collateral pathway in a patient with symptomatic bilateral vertebral artery occlusion undergoing arterial bypass surgery: A 7.0-T magnetic resonance imaging study. *Surg Neurol Int*. 2014;5:157.
  4. Yoshida K, Ogasawara K, Saura H, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Fujiwara S, Ogawa A. Post-carotid endarterectomy changes of cerebral glucose metabolism on <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography associated with postoperative improvement and impairment in cognitive function. *J Neurosurg*, in press.
- [学会発表] (計4件)
1. 佐浦宏明、小笠原邦昭：脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性脳虚血における低酸素組織の存在：<sup>18</sup>F-FRP 170 による

検討. 第73回日本脳神経外科学会総会.  
2014年10月, 東京

2. 佐浦宏明、小笠原邦昭：脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性脳虚血における低酸素組織の存在：18F-FRP 170 による検討. 第26回日本脳循環代謝学会総会.  
2014年11月, 岡山
3. 佐浦宏明、小笠原邦昭：閉塞性病変による慢性脳虚血における低酸素組織の存在：18F-FRP 170 による検討. 第40回日本脳卒中学会総会. 2015年3月, 広島
4. 小笠原邦昭：ダイアモックス注射薬の副作用問題にどう対応するか. 第38回日本脳神経 CI 学会総会. 2015年2月, 名古屋

〔図書〕 (計0件)

〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等:なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小笠原 邦昭 (OGASAWARA, Kuniaki) 岩手医科大学・医学部脳神経外科学講座・教授  
研究者番号： 00305989