

頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する基礎的検討 【脳室, くも膜下腔の脳脊髄液運動の可視化】

分担研究者 松前光紀 東海大学医学部外科学系脳神経外科領域

A. 研究目的

頭蓋内を循環する髄液流の非侵襲的な測定方法の確立に向けて, 我々はMRIを用いた手法を提案し, 基礎的検討を続けている. 平成21年度までに, Phase Contrast法(PC法)を用いた, 1心拍内の脳脊髄液(CSF)運動の可視化を報告した. 昨年度までに確立された手法に基づき, より純粋な脳脊髄液運動を評価する事を目的に検討を行った.

B. 研究目的・方法

正常ボランティアにて第三脳室を含み脳底部脳槽を含む範囲に撮像範囲を決め, 昨年度までに確立された方法で, PC法を用いたデータ収集を行い,それぞれのPhase画像より運動ベクトルを算出し, 重畳して可視化した. また同時に撮影した, 同一スライスのT2強調画像を用いて, 高信号領域をマスクとして抽出し, PC法にて撮像された画像から差分を行って, 関心領域としてのCSF腔を決定した. さらに, 脳神経外科医により, 血管構造と考えられる領域を意図的に削除させ, よりCSF運動範囲を意図的に選択した. 画像化する際に, ベクトル解析の手法を用い, 圧力勾配, 発散, 回転についての画像化も行った.

C. 研究結果

T2強調画像を用いた関心領域の設定により, 解剖学的構造上に認めるノイズを消去でき, より視覚的な把握が改善された. また, 血管周囲に存在すると考える大きなベクトル(おそらく血流情報)が, 意図的な関心領域の選択によって削除する事で, 各脳室内, 大槽, 脳底部脳槽でのCSF運動が明

瞭となった. 可視化された頭蓋内の髄液流は, モンロー孔, 中脳水道で速い流れが観測され, 一方側脳室体部ではゆっくりした流れが観測された(図1). 鞍上部や橋前槽では, 流れの速い乱流が観測された. 特筆すべき結果として, 第三脳室の内部で髄液の特徴的な回転が観測された. よって第三脳室内部では, その他の脳室系と異なった乱流が存在することが判明した(図2). 圧力勾配については, 中脳水道の流入部と流出部, 第四脳室の出口付近, および鞍上部と橋前槽で, 顕著な圧力勾配が観察された(図3). 発散については, 顕著な所見を観察し得なかった(図4).

D. 考察

血管構造を意図的に削除する事で, 1心拍内でのCSFの運動がより明確に描出された. しかし, 運動の駆動力源を検証していく為に, より厳密に血流情報を削除しCSF運動の評価を行う方法の確立を目指す方針である. PC法による頭蓋内髄液循環の解析は, 髄液循環に伴う流れの速さを定量化することができる. よって, 脳室拡大を呈する患者の髄液循環を定量的に, グルーピングすることが可能である. 今後この手法を用い, 正常ボランティアにおける髄液循環動態を年齢別に解析し, データベースを構築する. 次に, 特発性水頭症患者, 脳血管障害や外傷後の二次性水頭症患者, 中脳水道狭窄症に合併する脳室拡大患者, アルツハイマー病患者, パーキンソン病患者など, 各々の病態における髄液循環動態を明らかとし, 本法を治療法選択の一助とする方針である.



図1 ボランティアにおける髄液のベクトル表示



図3 ボランティアにおける髄液の圧勾配表示

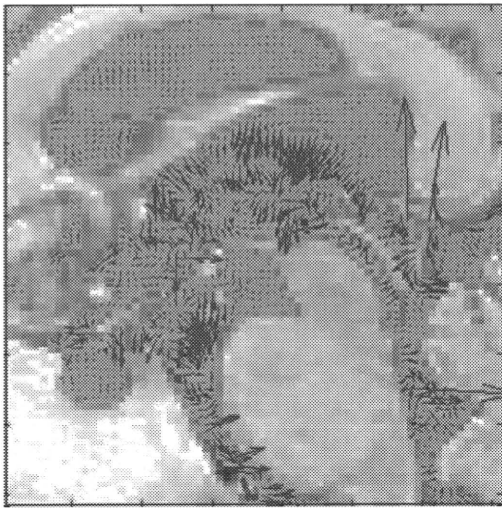


図2 ボランティアにおける髄液の回転表示



図4 ボランティアにおける髄液の発散表示

新たなMRI撮像方法(Time-Slip法)を使用した脳脊髄液循環動態描出に関する研究

研究分担者 山田晋也 東海大学付属大磯病院

研究要旨 特発性水頭症は、シャントによって症状が直後から改善することからも髄液循環障害がその病因であり、脳脊髄液循環動態の理解のための描出ツールの開発は重要である。本研究では、新しく開発されたMRI撮像法であるTime-SLIP法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出方法の開発をさらに進めた。正常脳及び水頭症状態でのCSF hydrodynamicsとその変化を観察してきた。本法は、CSFを内因性の造影剤として使用することができる場所に最大の特徴があり生理的環境下を乱さず人での髄液のhydrodynamicsの観察が可能となり、過去知られていない髄液の流れが描出され本研究班において報告してきた。水頭症脳におけるCSF Hydrodynamicsの変化として、モンロー孔を介しての側脳室、第三脳室間のCSF交換の消失が特徴的に見られる。さらに水頭症状態では中脳水道のCSF Flowは速くなることが報告されているが、今回は、この水頭症の時にとらえられるCSF Hydrodynamicsの変化がどの程度、水頭症脳に特異的であるのかの検討をおこなった。さらに高齢者では正常脳であっても加齢に伴い脳萎縮は進みその形態は変化するわけであるが、加齢に伴いCSF hydrodynamicsがどの程度保たれるのかを合わせて検討した。

A. 研究目的

MRIを使用して任意の部位の脳脊髄液自体を内因性のトレーサーとすることで、生理的条件下での脳脊髄液の動きを乱すことなく観察することが可能となった(Time-Slip法)。水頭症脳におけるCSF Hydrodynamicsの変化として、モンロー孔を介しての側脳室、第三脳室間のCSF交換の消失が特徴的に見られる。さらに水頭症状態では中脳水道のCSF Flowは速くなることが報告されている。この水頭症の時にとらえられるCSF Hydrodynamicsの変化がどの程度、水頭症脳に特異的であるのかを検証を目的とした。さらに高齢者では正常脳であっても加齢に伴い脳萎縮は進みその形態は変化するので、加齢に伴ってCSF hydrodynamicsは、どの程度保たれるのかを合わせて検討した。

B. 研究方法

装置名：EXCELART/Vantage V7, 使用コイル：NV SPEEDER. 脳脊髄液Time-Slip法にて撮像を行った。本法では、脳脊髄液そのものを内因性のトレーサーとして生理的な脳脊髄液循環動態を乱

すことなく流れを描出することを可能としている。まず、水頭症であることが確実に診断することができるということから自験例クモ膜下出血15例、内水頭症群10例、非水頭症群5例を検討した。髄液のhydrodynamicを動画としてとらえ、time-SLIP法に習熟した脳神経外科医による動画診断をおこなった。中脳水道における髄液の流れの速さを普通(+)速い(++)に分類、第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の所見を正常(++)若干遅い(+)消失(-)と分類し髄液の速さと水頭症の関連を検討した。その後、八千代病院での高齢者群、水頭症群9例、非水頭症群29例に対し同様の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は施設倫理審査委員会の承認を得て、インフォームド コンセントを得て施行された。

C. 研究結果

水頭症であることが確実に診断することができるということから自験例クモ膜下出血15例、内水頭症群10例、非水頭症群5例を検討した。髄液の

hydrodynamicを動画としてとらえ、time-SLIP法に習熟した脳神経外科医による動画診断をおこなった、中脳水道における髄液の流れの速さを普通(+)速い(++)に分類、第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の所見を正常(++)若干遅い(+)消失(-)と分類し検討すると、非水頭症群で中脳水道の速さが(+)80%(++)20%であり水頭症群では、(+)70%,(++)30%であった。一方、第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の所見では、非水頭症群で(++)100%(+)0%(-)0%であり、水頭症群では(++)0%(+)30%(-)70%となった。すなわち水頭症脳では、第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の消失、減弱の所見が、中脳水道の流速が速くなることよりも水頭症により特徴的であると示唆された。その結果を踏まえ八千代病院の高齢者群の検討をすると、非水頭症群では(+)74%(++)26%、水頭症群では(+)56%(++)46%、第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の所見では非水頭症群(++)21%(+)61%(-)18%で、水頭症群(++)0%(+)10%(-)90%であった。すなわちクモ膜下出血後水頭症と同様に第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の消失、減弱の所見が、中脳水道の流速が速くなることよりも水頭症により特徴的であるとの結果を得た。

年齢別での非水頭症群での検討では、中脳水道の流速と加齢には相関関係が見られなかった。第三脳室、側脳室間の髄液の逆流は、70才代から減弱し80才後半、90才台では非水頭症群でも髄液の逆流の消失の所見が得られてくることがわかった。同時にそれら超高齢者群では第三脳室、側脳室間の髄液の逆流だけでなく、脳脊髄液全体の動きが消失していた。

D. 考察

第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の消失するという所見が水頭症に最もCSF dynamicsの変化を示す部位として特徴的であった。一般的には加齢とともに動脈硬化性変化をきたし脳のコンプライアンスは下がると予想される。中脳水道の流速は脳のコンプライアンスを反映し、コンプライアンスが下がると中脳水道の流速は速くなるので、加齢により中脳水道の流速は速くなることが想像されたにもかかわらず、実際の観察では中脳水道の流速を観察する限りは中脳水道の流速と加齢の間に相関関係は認められず、むしろ加齢に伴い全体

の髄液速度の減少が見られ、超高齢者においてはstandstillとなっている所見がみとめられた。

E. 結論

今回の新たなMRI撮影方法の開発により往来教科書に述べられてきた脳脊髄液の循環動態とは大分異なる脳脊髄液の循環動態が観察された。水頭症状態を示すCSF hydrodynamicsの変化としては第三脳室、側脳室間の髄液の逆流の消失が特徴的所見といえた。一方、中脳水道での流速はあまり水頭症を反映する関連する結果とならなかった。

加齢により脳脊髄液はそのdynamicsが減弱してくる傾向が示唆された。

今後さらに、正常者における脳脊髄液の流れを再考するとともに水頭症病態における脳脊髄液循環動態の変化、特徴につき研究を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. McComb JG, Yamada S : Cerebrospinal Fluid Physiology : Youman ' s Neurological Surgery, 6 edition. Elsevier. In press

2. 山田晋也, 後藤輝忠 : 特発性水頭症(iNPH)病態解明に向けて(A)髄液循環動態画像(MRI Time-SLIP法による観察) : 臨床神経. In press

2. 学会発表

1. 山田晋也, 他 : MRI Time slip法によるクモ膜下出血後に合併した正常圧水頭症の評価 : 第11回正常圧水頭症学会 : 発表 大阪 2010.02

2. 山田晋也 : 新しい CSF Flow Imaging -Time-SLIP法による脳脊髄液の描出(正常者での髄液の流れと臨床応用) : 講演 横浜 2010 02

3. 山田晋也 : くも膜下出血後の水頭症とCSF Dynamics : 脳卒中後の水頭症に関するフォーラム : 講演 横浜 2010 05

4. 山田晋也 : 特発性水頭症(iNPH)病態解明に向けて(A)髄液循環動態画像(MRI Time-SLIP法による観察) : 第51回 神経内科総会 : シンポジウム 東京 2010 05

5. 山田晋也 CSF hydrodynamics in normal and pathophysiological conditions. 髄液 フォーラム10' : 発表 京都府立医大 京都 2010.08
6. 山田晋也 : MRIを使用した脳脊髄液 hydrodynamicsの観察(CSF flow imaging : Time-slip法を使用して)第5回 関西iNPHセミナー : 講演 大阪 2010 09
7. Yamada S.et al. : Respiration as the major force of Cerebrospinal Fluid Movement Intracranial Pressure ICP 2010 : 発表 チュービンゲン ドイツ 2010 09
8. 山田晋也, Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics in Normal and Pathophysiologic Conditions. 「-MRI Time-SLIP法を使用した最新の知見-」第15回 中部神経内視鏡勉強会 講演 信州大学 長野 2010 09
9. 山田晋也 : CSF hydrodynamics in normal and pathophysiological conditions : 名古屋髄液フォーラム : 発表 名古屋 2010 10
10. Yamada S., JG McComb et al. : Respiration as the major force of Cerebrospinal : International society for Pediatric Neurosurgery 2010 : 発表 チェジュ 韓国 2010 11
11. 山田晋也, MRI Time-SLIP 法を使用した脳脊髄液 Hydrodynamics の観察 - in normal and pathophysiological conditions - : 講演 自治医科大学 栃木 2010
12. 山田晋也, MRI Time-SLIP 法を使用した脳脊髄液 Hydrodynamics の観察 - in normal and pathophysiological conditions - : 第4回大田区脳神経外科勉強会 : 講演 東京 2010 11

糖タンパク質の糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断法の開発

分担研究者 橋本康弘, 城谷圭朗, 奈良清光, 二川了次, 本多たかし, 阿部正文,
星 京香, 遠山ゆり子 福島県立医科大学
久野 敦, 伊藤浩美, 成松 久 産業技術総合研究所
新井 一, 宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科
湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院

研究要旨 昨年度までに、髄液に特徴的な糖鎖を持つトランスフェリン(髄液型TF)がiNPHの診断マーカーになることを明らかにした。本年度は、髄液型糖鎖をレクチンでハイスループットに定量する「レクチン/抗体-サンドイッチELISA法」を確立した。

A. 研究目的

昨年までに、髄液に特徴的な糖鎖を持つトランスフェリン(髄液型TF)がiNPHの診断マーカーになることを見出した。しかし、この方法はウエスタン・ブロッティング法を用いているため、スループットが低く、多数の臨床検体を処理するのは困難であった。一方、通常のサンドイッチELISA法でトランスフェリンを定量する方法では、糖鎖の違い(例えば血清型トランスフェリン)を区別することができない。そこで髄液型トランスフェリンをレクチン及び抗体の2種類の検出試薬を用いて定量する「レクチン/抗体-サンドイッチELISA法」の確立を目指した。

B. 研究方法

髄液型糖鎖に結合性を示すPVLレクチンをマイクロタイタープレート上にコートし、髄液型トランスフェリンを捕捉する。よく洗浄した後、捕捉されたトランスフェリンのタンパク質部分を抗体によって検出して定量する。

(倫理面への配慮)

ヒト材料を用いる実験では本人の同意書をとっている。また実験計画は研究所の倫理委員会による承認を受けている(承認番号613)。

C. 研究結果

本法により、精製した髄液型トランスフェリンを用いて検量線を作製したところ、4-64 ng/mlの範囲で直線性を示した。

ちなみに血清型の糖鎖を持つトランスフェリンを本アッセイ系に加えても、全くシグナルを与えなかった。すなわち、髄液型および血清型のグライコフォームを特異的に検出することが可能となった。

このアッセイ法をiNPHに適用したところ、コントロール群と有意の差を示し($p < 0.05$)、新たなハイスループット・スクリーニングとなることが示された。

D. 考察

本年度に開発されたPVLレクチン/抗体サンドイッチELISA法は、髄液型トランスフェリンの定量に有用であり、iNPH診断のためのハイスループットスクリーニング法となることが示された。

我々は、髄液型糖鎖を持つ糖タンパク質が17種類存在することを見出している。今回のELISA法では、髄液型糖鎖を特異的に捕捉することから、これら17種類の糖タンパク質も同時に捕捉されていると考えられる。17類のコアタンパク質に対する抗体を用いれば、17分子の一斉定量が可能となる。この方法では、複数のマーカーを同時に定量

されることから、感度および特異性の高いアッセイ系となることが期待される。今後はこの方法を用いてiNPHに対する複数のマーカーを探索する予定である。

E. 結論

iNPHの診断マーカーである髄液型TFをハイスループットに定量する「レクチン/抗体-サンドイッチELISA法」を確立した。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Kitazume, Hashimoto, *et al.* "Brain endothelial cells produce amyloid-beta from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the O-glycosylated form", *J. Biol. Chem.* in press
2. Kitazume, Hashimoto, *et al.* "α-2, 6-Sialic acid on Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (PECAM) regulates its homophilic interactions and downstream antiapoptotic signaling", *J. Biol. Chem.*, 285 (9) : 6515-6521, 2010
3. Seino, Hashimoto, *et al.* "Characterization of Rice Nucleotide Sugar Transporters Capable of Transporting UDP-Galactose and UDP-

Glucose", *J. Biochem.*, 148(1) : 35-46, 2010

II. 学会発表

1. 橋本康弘：「髄液に特徴的な糖鎖マーカーの認知症における変化」, 第5回糖鎖産業技術フォーラム (GLIT) in Bio Japan 2010, 横浜 (2010年9月29日)
2. 橋本康弘：「認知症の糖鎖診断マーカーの開発」, MGプロジェクト22年度 細胞糖鎖マーカー・腫瘍外疾患マーカー分科会, 東京 (2010年9月13日)
3. 橋本康弘：「髄液中の糖鎖バイオマーカーによる認知症の鑑別」, 第24回 老年期認知症研究会, 東京 (2010年7月31日)
4. 橋本康弘：「特発性正常圧水頭症：病因・病態解明に向けて (B) 髄液バイオマーカー」, 第51回日本神経学会総会, 東京 (2010年5月20日~22日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許公開：2010-121980「糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症の診断」
2. 特許取得：4385149「血清糖蛋白質をバイオマーカーとするアルツハイマー病の診断薬」
3. 特許出願：2010-171122「認知症診断の為の可溶性アミロイド β 前駆体タンパク質770 β 切断産物の検出方法」

脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析

研究分担者 澤本和延 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 教授

研究要旨 側脳室内の脳脊髄液の流動は、側脳室外側壁の脳室下帯で産生されるニューロンの移動方向の制御に関与している。脳脊髄液内に分泌されるSlit蛋白質を欠損する遺伝子改変マウスでは、脳梗塞後に脳室周囲で産生され傷害部に供給される新生ニューロン数が減少する。この過程について詳細に解析を行ったところ、この変化は新生ニューロンの産生過程の異常によるものではなく、新生ニューロンの効率よい移動システムが障害されることに起因するものであることが示唆された。よって正常圧水頭症の病態における脳脊髄液流の障害は、神経再生メカニズムにも影響を与える可能性が考えられる。

A. 研究目的

側脳室外側壁に存在する細胞層である「脳室下帯」では、神経幹細胞・前駆細胞が持続的にニューロンを産生している特殊な領域である。産生された新生ニューロンは、脳損傷後には傷害部に供給され、組織の修復・再生に関与する。側脳室壁の繊毛は協調運動により脳脊髄液の流動をつくりだし、側脳室内に分泌される様々な蛋白質の分布に影響を与える。我々は、この脳脊髄液流が脳室下帯で産生された新生ニューロンの前方への移動方向の決定に関与していることを見出したが、神経再生過程における役割は不明である。本研究では、線条体梗塞・側脳室拡大を惹起する中大脳動脈閉塞(MCAO)モデルを用い、脳脊髄液内に分泌されるSlit蛋白質の神経再生過程における機能、脳梗塞後の再生修復過程における脳脊髄液流の役割、および正常圧水頭症の病態との関係について検討を行う。

B. 研究方法

前年度までに、MCAO18日後の線条体梗塞脳の傷害部に供給される新生ニューロンがSlitを発現していること、Slit遺伝子欠損(Slit KO)マウスでは傷害部に移動するニューロン数が減少していることを示した。そこで本年度はこの減少が生じる過程を明らかにするため、MCAO後より早期(7日後)の神経幹細胞・前駆細胞の増殖、新生ニューロンの産生・移動について解析し、Slit KO・野生型マウス間

の比較を行った。本研究の全ての動物実験は、名古屋市立大学大学院医学研究科動物実験委員会の承認のもと、日本実験動物学会の「動物実験に関する指針」に則して行った。

C. 研究結果

MCAO7日後の脳室下帯では、短い細胞周期で増殖して多数の新生ニューロンを産生する中間的な前駆細胞が増加し、増殖細胞数がピークとなる。この増殖は傷害の程度と正の相関を示すことが知られているため、まずこれらの脳切片を成熟ニューロンマーカーであるNeuNの免疫染色を行い、ニューロンの脱落した梗塞巣の大きさを比較したが、Slit KO・野生型マウス間に差異は見られなかった。

次に、神経前駆細胞マーカー(Mash1)、細胞増殖マーカー(Ki67)の免疫染色を行い、脳室下帯における陽性細胞数を定量した。Slit KO・野生型マウスのどちらも傷害側では神経前駆細胞・増殖細胞の顕著な増加が見られ、その細胞数にも有意な差はなかった。

MCAO7日にも既に傷害部に向かって移動を開始している新生ニューロンが存在する。これらは、新生ニューロンの傷害部への大規模な移動が行われているMCAO18日後の脳組織で観察されるような細長い細胞塊は形成せず、アストロサイトとの相互作用も明らかでなかった。この移動形態・傷害部へ移動している新生ニューロン数のいずれも

Slit KOマウスにおいて明確な差異は見られなかった。

D. 考察

Slitは、脳の発生において細胞の移動や軸索伸長の方向を制御するガイダンス分子として知られるが、成体においても脈絡叢で産生され脳脊髄液中に分泌されている。我々は本研究において、傷害後のニューロン再生過程においてSlitが神経幹細胞や前駆細胞の増殖活性を変化させることなくニューロンの傷害部への供給を促進していることを示唆する結果を得た。

傷害部への新生ニューロンの移動形態は時間経過に伴い変化するが、Slitシグナルは新生ニューロンが細胞塊を形成して大量に傷害部に移動する亜急性期～慢性期に移動促進的に機能すると考えられる。

本研究により、脳脊髄液中の蛋白質が新生ニューロンの移動制御により再生過程に寄与している可能性が示唆された。このモデルでは、傷害部の器質化・萎縮に伴い脳室拡大が生じるため、脳脊髄液の流動の変化により脳室内蛋白質の分布にも異常が生じる。正常圧水頭症における脳脊髄液流の障害においても、神経再生過程の抑制が生じている可能性が考えられる。

E. 結論

脳梗塞モデルの神経再生過程において、脳室内や側脳室周囲に分布するSlit蛋白質は、神経幹細胞/前駆細胞の増殖活性に影響を与えることなく、新生ニューロンの傷害部への移動過程を促進している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H. (2010) Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J Comp Neurol* in press

Ikeda, M., Hirota, Y., Sakaguchi, M., Yamada, O., Kida, Y.S., Ogura, T., Otsuka, T., Okano, H., and Sawamoto, K. (2010) Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain. *Stem Cells* 28, 2017-2026

Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L., and Sawamoto, K. (2010) New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain. *Neuron* 67, 213-223

Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya, M.A., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., and Sawamoto, K. (2010) Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046

Guirao, B., Meunier, A., Mortaud, S., Aguilar, A., Corsi, J.M., Strehl, L., Hirota, Y., Desoeuvre, A., Boutin, C., Han, Y.G., Mirzadeh, Z., Cremer, H., Montcouquiol, M., Sawamoto, K., and Spassky, N. (2010) Coupling between hydrodynamic forces and planar cell polarity orients mammalian motile cilia. *Nat Cell Biol* 12, 341-350

Sakaguchi, M., Imaizumi, Y., Shingo, T., Tada, H., Hayama, K., Yamada, O., Morishita, T., Kadoya, T., Uchiyama, N., Shimazaki, T., Kuno, A., Poirier, F., Hirabayashi, J., Sawamoto, K., and Okano, H. (2010) Regulation of adult neural progenitor cells by Galectin-1/beta1 Integrin interaction. *J Neurochem* 113, 1516-1524

Oki, K., Kaneko, N., Kanki, H., Imai, T., Suzuki, N., Sawamoto, K., and Okano, H. (2010) Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia. *Neurosci Res* 66, 390-395

Mirzadeh, Z., Doetsch, F., Sawamoto, K., Wichterle, H., and Alvarez-Buylla, A. (2010) The subventricular zone en-face: wholemount

staining and ependymal flow. *J Vis Exp* 39, <http://www.jove.com/index/details.stp?id=1938>, doi: 1910.3791/1938

金子奈穂子, 澤本和延. 成体脳を移動する新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態を制御することにより移動経路を形成・維持している. *ライフサイエンス新着論文レビュー* <http://first.lifesciencedb.jp/archives/882>

廣田ゆき, 澤本和延. 中枢神経系における繊毛の機能. *小児の脳神経* 35(1): 11-14, 2010

2. 学会発表

Sawamoto, K. Cell polarization and migration in the postnatal brain. *BMB2010*. 2010.

澤本和延. Directional ciliary beating and CSF flow on the developing ventricular wall. 6th INTERNATIONAL ACADEMY OF PERINATAL MEDICINE (IAPM). 2010.

澤本和延. Migration of new neurons towards the injured brain tissue. 第51回日本神経学会総会

(日本神経化学会との合同シンポジウム)

Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L.R., Sawamoto, K. New neurons form and maintain their path of astrocytic processes for rapid migration in the adult brain. 第51回日本神経学会総会. 2010.

Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Kida, Y. S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Nakaya, M., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., Sawamoto, K. Planar cell polarity of multiciliated ependymal cells regulated by non-muscle myosin II. 第51回日本神経学会総会. 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室

研究要旨 自然発症II型糖尿病ラットの脳細小動脈レベルにおける動脈硬化性変化の組織学的検討と髄液持続還流法を用いた頭蓋内圧波形解析によるコンプライアンス評価の試み

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH)は、疫学的には糖代謝異常がリスクファクターとして挙げられ、またiNPH剖検例における病理組織学的報告にて、脳組織における細動脈硬化所見が、毛細血管のみに認められることが示されている。脳の細動脈病変が起こす脳の病態生理の変化、すなわち髄液循環障害、脳のコンプライアンスの変化を検証することがiNPHの病態解明の一助となるのではないかと考えた。典型的なiNPHの病態を兼ね備える動物モデルは確立されていないため、自然発症II型糖尿病ラットにおいて、脳の細動脈レベルでの硬化性変化の有無を検証し、その髄液循環、頭蓋内圧変化を評価した。

B. 研究方法

週齢60週の自然発症II型糖尿病ラット(Spontaneously Diabetic Toriirat: 以下SDTrat)とコントロールとして同週齢のSDratについて、頭部MRI、光顕的、電顕的病理組織学的検討を行い脳組織変化について検討した。

また、各ラットに対しContinuous infusion method(Davson H et al, Brain 1970)に準じて評価し、髄液吸収をout flow resistanceにより2群間で比較し、その頭蓋内圧波形を解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき、動物愛護上の配慮を行っている。

C. 研究結果

60週齢のSDTratは糖尿病性腎症に特徴的とされ

る基底膜の肥厚、メサングウム増生の所見が確認された。頭部MRIによる形態的評価はT2WI, Protonにて、SDT, control群に明らかな差異を認めなかった。光顕評価上もHE染色により両群間に明らかな差は認めなかった。

電顕上の脳所見として細動脈レベルの基底膜について肥厚所見が確認された。Continuous infusion methodを用いたCSF Out flow resistanceはSDT, Control群で差がなく、髄液吸収能に関し明らかな2群間の差は示されなかった。

髄液持続注入量の増量に伴う頭蓋内圧振幅の増大はcontrolで大きく、SDTで比較的振幅が小さくなっていることが示された。その頭蓋内圧波形の評価(Gerlach, Jら(1952)に準ずる)正常圧レベルでは両群間に明らかな差は認められないが、頭蓋内圧亢進時、ControlではP1が増大し、SDTではP2が増大していることが示された。

D. 考察

ControlとSDTにおいて、脳では形態的な差は明らかには認められないが、糖尿病が進行した週齢の電顕レベルでは脳細動脈レベルで基底膜の肥厚性変化が生ずる。波形解析の結果でDM ratにおいて脳のコンプライアンスが低下していることが示されたことは、細動脈硬化が脳のコンプライアンス低下に影響している事を示すものと考えられる。

E. 結論

糖尿病の病気が進むと、脳にも潜在的に細動脈レベルで病変の進行が在り、それが脳のコンプライアンスに影響を与えている可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 森 悦朗 東北大学医学部高次機能障害学

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)における大脳白質障害を、拡散テンソル画像(DTI)を用いて評価し、臨床症候との関連性について検討した。iNPHでは脳室周囲の間質性浮腫、大脳後方領域における白質線維の歪曲、軸索障害、脱髄の存在が予想された。またiNPHにおける歩行障害は補足運動野皮質下白質の障害、遂行機能障害は前頭葉、頭頂葉深部白質、脳梁膝部の障害に関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)を含めた慢性水頭症に関する神経病理学的研究では、大脳白質障害の程度と臨床症候の重症度との関連性について報告している。生体内における大脳白質障害を評価する方法として拡散テンソル画像(DTI)に注目し、iNPHにおける大脳白質障害の部位、程度と臨床症候の重症度との関連性についてDTIを用いて検討した。

B. 研究方法

東北大学病院高次機能障害学リハビリテーション科に入院後シャント術が施行され、日本正常圧水頭症研究会による特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの診断基準のうちDefinite iNPHの症例20名(75.7±4.7歳；教育歴11.1±4.1年；女性8名，男性12名)，および年齢，性別，教育歴に統計学的有意差のないアルツハイマー病(AD)患者20名(75.0±4.6歳；教育歴10.8±2.8年；女性11名，男性9名)，パーキンソン病(PD)患者20名(73.4±2.0歳；教育歴11.8±2.7年；女性9名，男性11名)を対象とした。DTIのなかでも自由水の拡散の強さを反映する指標(特に間質性浮腫を反映)であるMean Diffusivity(MD)と拡散異方性の指標(白質の構造完全性を反映)として使用されているFractional Anisotropyを全て被験者で測定し、解剖画像より得た大脳白質部位全体の平均MD値(HMD)，FA値(HFA)を各疾患群で比較した(one-way ANOVA, $p < 0.05$, Turkey's post-hoc analysis)。またiNPH群内におけるHFA値と臨床症候の重症度との関連性について検討した

(Spearman's rank correlation)。またどの大脳白質部位の障害がiNPHにおいて重度であるか評価するため、全被験者の大脳白質画像を使用して作成した大脳白質テンプレートをを用い、各被験者のDTI画像を標準化した。各ボクセルのMD値を各疾患群で比較検討した(SPM5を使用；two-sample t-test, family-wise error correction, $p < 0.05$, cluster size > 40 voxels)。更に、どの大脳白質部位の障害がiNPHにおける臨床症候と関連するのか調べるため、大脳白質の各ボクセルFA値において線形回帰分析をiNPH群内で施行した。iNPHの認知機能障害の主要症候である遂行機能障害の評価として使用されているFrontal Assessment Battery(FAB)の総点数と歩行障害の評価法として汎用されている3m起立歩行試験における所要歩数(TUG-step)を従属変数として使用し、交絡変数として年齢，性別を使用した(SPM5を使用；multiple regression, uncorrected $p < 0.005$, cluster size > 40 voxels)。

C. 研究結果

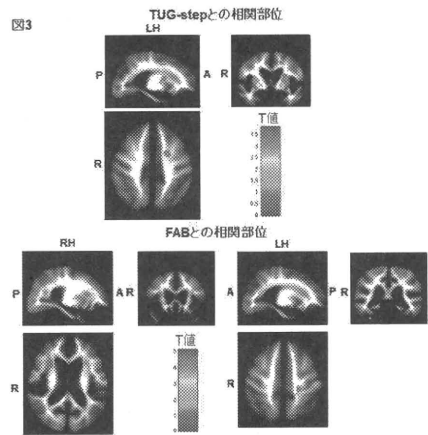
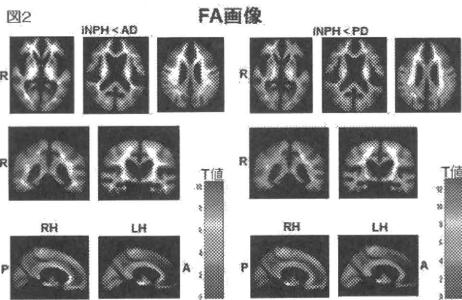
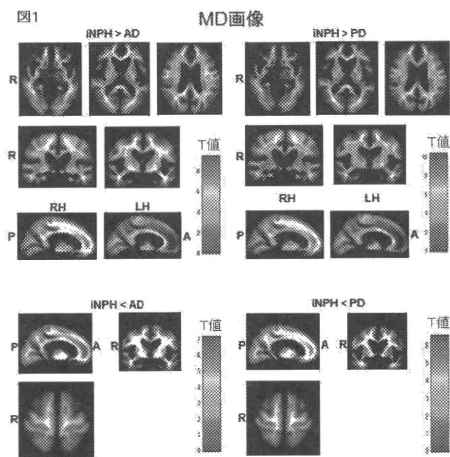
(1) 大脳白質平均MD，FA値に関する解析結果
iNPH患者群ではAD患者群，PD患者群と比較し、有意にHMDの高値，HFA値の低値が認められた。またHFAにおいてFABの総点数と正の相関($r = 0.544$, $p < 0.05$)，TUG-stepsと負の相関($r = -0.480$, $p < 0.05$)が有意に認められた。

(2) 標準化されたDTI画像の各MD値，FA値に関する解析結果

MD値における群間比較の結果は図1に示した。AD群，PD群と比較し，iNPH群においては両脳室

周囲の白質において有意なMD低値が認められ、その部位は両内包、両側頭蓋、両脳梁体部後方、両放線冠、両眼窩前頭皮質下白質を含んでいた。また左上前頭回皮質下白質においてAD群、PD群と比較し、iNPH群で有意なMD高値が認められた。FA値における群間比較の結果は図2に示した。iNPH群では脳梁全体、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質下白質において有意なFA低値が認められ、特に上縦束、矢状層を含む部位に顕著であった。またPD群との比較において、iNPH群では両内包前脚、左内包後脚においても有意なFA低値が認められた。AD群、PD群と比較し有意なFA高値を示す大脳白質部位はiNPH群において認められなかった。

FA値における線形回帰分析の結果は図3に示した。TUG-stepと左補足運動野皮質下白質($r = -0.586, p < 0.01$)、左内包前脚(平均FA値は有意水準以下)のFA値との間に負の相関が有意に認められ、FABの総点数と右側脳室前角近傍白質($r = 0.705, p < 0.005$)、左脳梁膝部 $r = 0.696, p < 0.005$)、左側脳室前角近傍白質 $r = 0.670, p < 0.005$ 、左上頭頂小葉皮質下白質 $r = 0.665, p < 0.005$)のFA値との間に正の相関が有意に認められた。



D. 考察

iNPHにおける大脳白質のMD高値部位は両側脳室周囲に分布し、脳室拡大に関連した間質性浮腫の存在を反映したものと推察された。その一方、iNPHにおいて高位円蓋部の皮質下白質にMD低値が認められ、同部位において脳溝狭小化のならず間質裂隙の狭小化が生じている可能性がある。

iNPHにおける大脳白質のFA低値部位は大脳白質の後方領域に有意であり、病理学的先行研究の結果を踏まえると、脳室拡大に伴う同部位の線維束歪曲、軸索障害、脱髄の存在が予想された。

iNPHにおける歩行障害は補足運動野と関連が認められた。同部位の梗塞、てんかん発作により歩行失行が生じた報告もあり、歩行運動における補足運動野の重要性がより明瞭となった。またiNPHにおける遂行機能障害は、前頭前野、頭頂葉との関連が認められた。前頭前野、頭頂葉は脳挫傷を対象とした行動学的研究、神経機能画像研究において遂行機能に関連する重要な部位とされており、同一の見解が得られた。

E. 結論

DTIによる検討の結果、iNPHにおける脳室周囲の間質性浮腫、大脳後方領域における白質線維の歪曲、軸索障害、脱髄の存在が予想された。またiNPHにおける歩行障害は補足運動野と大脳深部との離断、遂行機能障害は前頭葉、頭頂葉における半球内、半球間の情報連絡障害により生じている可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

学会発表

Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, and Mori E. White Matter Involvement in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus : A Voxel-

based Diffusion Tensor Imaging Study. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) , 2010.

H. 知的財産権の出願・登録情報

特発性正常圧水頭症におけるMRI所見の画像統計解析に関する研究

分担研究者 佐々木真理 岩手医科大学

研究要旨 我々は特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断に脳脊髄液(CSF)領域を用いた画像統計解析が有効なことを明らかにしてきたが、本症では脳実質の変形や信号変化が強いため、CSF領域の抽出に失敗することが少なくなかった。そこで、本年度は新たな高精度領域抽出アルゴリズムを用いた画像統計解析法を試みた。本手法によってCSF領域を正確に抽出することができ、iNPHとAlzheimer病・Parkinson病・健常者とを高い精度で識別し、iNPHのシャント術前後の変化を検出することも可能であった。本手法はiNPHの診断や治療効果判定の精度向上に寄与すると考えられた。

A. 研究目的

側脳室・Sylvius裂の拡大と高位円蓋部・正中部の脳槽・脳溝の狭小化の共存は特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴的画像所見だが、視覚的判定はしばしば容易ではない。本所見の正確な検出には客観的手法であるvoxel-based morphometry (VBM)などの画像統計解析が有効と考えられるが、本症では脳の変形や信号変化が強いため、前処理の脳実質抽出で重大なエラーが高頻度に発生し、解析が困難であった。我々は今まで脳脊髄液(CSF)オブジェクトを用いたVBMによる自動解析法を提唱し、その妥当性と高い診断能を明らかにしてきたが、機器や撮像条件によってはCSF領域の抽出に失敗する場合があります。改善が必要と考えられた。そこで今回、新たな高精度領域抽出プログラムを本手法に適用し、解析精度の更なる向上を試みた。

B. 研究方法

対象は definite iNPH 患者 22 例(67-83 歳, 平均 76.6), AD 患者 24 例(68-87 歳, 平均 75.1), PD 患者 19 例(70-78 歳, 平均 72.9), 健常高齢者 14 例(58-73 歳, 平均 63.1)で、1.5T MRI 装置を用い、3D-GRE 法による水平断 T1 強調画像を取得した。

SPM8 (statistical parametric mapping 8) と VBM toolbox8 を用いて CSF オブジェクトを自動抽出した。次いで、前回 DARTEL と MarsBar ROI analysis tool を用いて作成した側脳室・Sylvius 裂 ROI および高位円蓋部 ROI ($P < 0.05$, FDR correction; 100

voxel 以上)における CSF ボクセルの比率(LV, HC)を自動取得し、両者の比である LV/HC を算出した。得られた LV, HC, LV/HC 値を 4 群間で比較検討した。また、シャント術が施行された iNPH 例 8 例において、術前後の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

C. 研究結果

従来法では iNPH 群 22 例中 10 例で CSF 領域の抽出に失敗したが、本手法では全例で抽出に成功することができた。

iNPH 群において、AD 群・PD 群・健常群に比し、LV 値の有意な増加(0.73 ± 0.10 vs. 0.34 ± 0.09 , 0.35 ± 0.07 , 0.22 ± 0.05), HC 値の有意な減少(0.16 ± 0.03 vs. 0.26 ± 0.03 , 0.24 ± 0.03 , 0.24 ± 0.01)を認めた($p < 0.001$)。

LV/HC 値は iNPH 群(4.75 ± 1.40)は AD 群(1.36 ± 0.47), PD 群(1.49 ± 0.49), 健常群(0.89 ± 0.17)に比し有意に増加しており($p < 0.001$), 閾値を 3.00 とすることで、iNPH 群を感度 91%, 特異度 100%で、他の 3 群と識別することが可能であった(図1)。

iNPH 患者のシャント術前後の比較では、術前/術後の HC 値, LV 値, LV/HC 値はそれぞれ $0.16 \pm 0.03/0.20 \pm 0.03$, $0.72 \pm 0.09/0.66 \pm 0.08$, $4.70 \pm 1.17/3.40 \pm 0.81$ となり、HC 値の有意な増加($p <$

0.01), LV値, LV/HC値の有意な減少($p < 0.05$)を認めた.

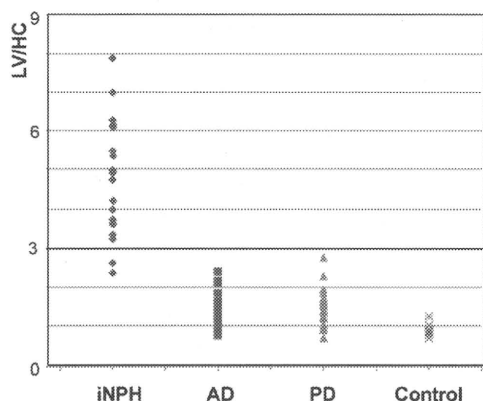


図1 iNPH, AD, PD, 健常者におけるLV/HC値

D. 考察

高精度CSF領域抽出法を併用したVBMによって、脳実質の変形が著しい本症においても安定した画像統計解析が可能となった。本手法によるLV/HC値はiNPHの視覚的特徴を正確に反映しており、かつ高い感度・特異度で類似疾患と識別することが可能であり、iNPHの画像診断法として有望と考えられた。

E. 結論

最新鋭の領域抽出プログラムを用いることでCSF領域を正確に抽出することが可能となり、本領域を用いたVBMによって、iNPHに特徴的な画像所見を高精度に自動検出することが可能となった。本手法はiNPHの診断・治療方針決定・治療効果判定に有望と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydro-cephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010; 52(5) : 381-386

2. 学会発表

特に無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

拡散テンソル法MRIによる神経線維の評価

: 特発性正常圧水頭症患者と脳出血・脳梗塞患者に見られた差異

研究分担者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究協力者 小山哲男 西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科部長

研究要旨 特発性正常圧水頭症の病態を解明するため、近年臨床応用が進む拡散テンソル法MRIを用いた。これらの患者群の脳画像を、年齢マッチングを行った脳出血および脳梗塞症例群の非病巣側半球の画像と比較した。その結果、前頭前野領域の小鉗子、前視床放線において神経線維の異方向性の指標であるFractional Anisotropy (FA) 値が低下していることが示された。特発性水頭症は高血圧や糖尿病等の背景因子が脳出血や脳梗塞と類似している。それらとの比較で見出された前頭前野領域での神経線維の障害は、本疾患の痴呆、すり足歩行、尿失禁等の臨床症状と合致する。この知見は拡散テンソル法MRIが本疾患の診断に有用である可能性を示唆する。

A. 研究目的

超高齢化社会の到来に伴い、特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者は今後増加すると考えられる。しかし、この疾患は病態解明が進んでおらず、診断や治療に難渋する場合が少なくない。近年、脳神経疾患の臨床分野でMRIをはじめとする画像診断が急速な進歩をとげている。とりわけ拡散テンソル法 (DTI) MRI画像は神経線維の障害の評価を可能とし、脳挫傷や脳卒中において神経障害の評価や予後予測への応用が試みられている。本研究の目的は、DTIを用いてiNPH患者の神経障害を評価し、脳出血 (ICH) および脳梗塞 (INF) 患者の非病巣側半球との比較のなかで、その特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

2010年6月～10月に、当院にて精査または加療したiNPH患者および3週間以上の入院加療を要したICHおよびINF患者を対象とした。iNPH群は、歩行障害、認知障害、あるいは失禁より本症が疑われ、MRI T1-weight画像にて脳室拡大、High parietal sulciの狭小化が見られ、腰椎穿刺にて脳脊髄圧が正常範囲にあることが示された症例とした(特発

性正常圧水頭症診療ガイドライン2004のPossible NPHに相当)。対照群とするICHおよびINF症例は、初回発症、発症前の日常生活動作が自立、かつ60歳以上の症例とした。これらの患者でDTIおよびT1-WeightのMRI撮像を行った。iNPH群では外来初診より2-4週間後、ICH群およびINF群では発症から約2週間後にMRIを撮像した。画像解析にはソフトウェアパッケージFSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) を用いた。DTI画像解析ソフトFSL-FDTを用い、それぞれの患者のDTIの解析を行い、神経線維の異方向性の強さを示すFractional Anisotropy (FA) 値を算出し、FA brain mapを作成した。さらに患者間の比較のため、画像変換ソフトFSL-FNIRTを用いて、患者ごとのFA brain mapを解剖学的標準脳 (JHU ICBM-81, Mori et al., Neuroimage, 2008) に変換した。解剖学的標準脳に基づいて、解析の関心領域 (ROI) を以下に設定した: 1) Anterior thalamic radiation (前視床放線), 2) Corticospinal tract (皮質脊髄路), 3) Forceps major (大鉗子), 4) Forceps minor (小鉗子), 5) Inferior longitudinal fasciculus (下縦束), 6) Superior longitudinal fasciculus (上縦束)。行列演算ソフトIDL (ITTVIS社) を用いて、それぞれの患者において各ROIのVoxelあたりのFA値の平

均を求めた。ここでiNPH症例では両側半球の平均値、ICH群およびINF群では健側半球のデータを採用した。これらのデータを用いて、iNPH、ICH、INFの3群で、2群間の統計的比較を繰り返し行った (t test, $p < 0.05$)。この統計解析にはJMP 5.1 (SAS社)を用いた。

C. 結果

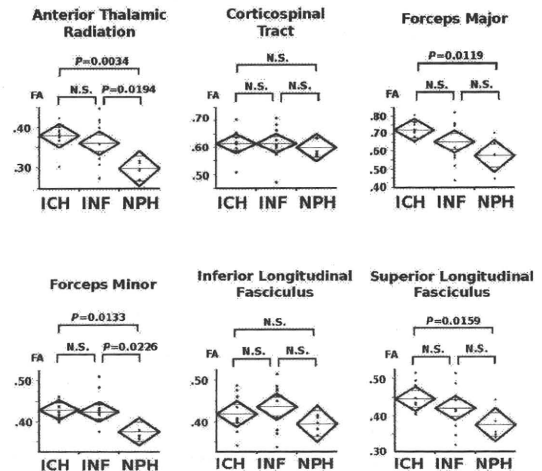
患者はiNPH群5名 (73.8 ± 6.1 歳; 平均値 \pm 標準偏差), INF群10名 (73.2 ± 8.4 歳), ICH群 (70.8 ± 7.5 歳)であり, 統計的有意な差異は見られなかった。また合併症等にも大きな差異は見られなかった。

図は各ROIにおける疾患群ごとのFA値を示している。前視床放線と小鉗子において、iNPH群のFA値はICH群、INF群の双方よりも統計的有意に低値であった。大鉗子、上縦束においてiNPH群のFA値はICH群より統計的有意に低地であった。これらはINF群よりも低値であったが統計的有意には至らなかった。その一方、下縦束と錐体路では、3群間のいずれにも統計的に有意な差異は見られなかった。いずれのROIにおいても、ICH群とINF群の2群間に統計的有意な差異は見られなかった。

D. 考察

DTIによるFA値を用いた評価は、INF群やICH群の健側半球に比較して、iNPH群において前頭前野領域の前視床放線と小鉗子で低値であり、これらの領域での神経障害が示唆された。今回INF群およびICH群は初発患者かつ発症まで日常生活に支障がなかった症例を対象としている。その一方、iNPH群は歩行障害、認知症、失禁等の症状を示している。3群間で合併症や年齢の背景が同様であったことから、前頭前野領域の神経障害とiNPHの関連を示唆している。大鉗子、上縦束において、INF群との比較では統計的有意に至らなかったが、iNPH群のFA値は他群より低値である傾向であった。この領域

については今後、対象数を増やして検討する必要がある。その一方、錐体路のFA値は3群間でほぼ同一であった。このことはiNPH症例では明らかな運動麻痺がみられない臨床症状と合致する。



本研究で、iNPH症例のDTIによる評価では、脳出血および脳梗塞症例の非病巣側半球に比較して、前頭前野領域でのFA値が低下していることが示された。これはiNPHの画像診断的特徴と考えられ、この所見が本疾患の早期診断に役立つ可能性が示唆される。

E. まとめ

iNPHでは、拡散テンソル法MRI上前頭前野領域でのFA値が低下しており、診断に役立つ可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

320列Area Detector CTを用いた冠状断撮影とXeCT-CBFによる 大脳高位円蓋部の局所脳血流量測定(第2報)

分担研究者 鈴木則宏 慶應義塾大学医学部内科(神経)教授

研究協力者 高橋慎一, 木村浩晃, 安部貴人, 小泉健三, 伊澤良兼
慶應義塾大学医学部内科(神経)

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断にはMRI冠状断の大脳高位円蓋部“tightness”が有用である。SPECTによる脳血流画像では同部位に集積増加を認めるが、これまで局所脳血流量(rCBF)の絶対値は検討されていない。XeCTによるrCBF測定は、絶対値評価が可能であり、同一患者で繰り返し測定を行うことができる。しかし、通常のXeCTでは高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。320列Area Detector CTを用いた冠状断CTとXeCT-CBFによるiNPH疑い患者の大脳高位円蓋部のrCBFについて報告する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)患者において、我々は、Up-and-Goテストにて所要時間(sec)に10%以上の改善を認めた症例では、タップテストの直前・直後において側脳室体部近傍の深部白質と皮質の前方領域を中心として局所脳血流量(rCBF)の増加反応が認められることを報告し、タップテストの除圧効果による大脳前方領域の即時的な脳血流改善が、iNPHの歩行障害改善の主たるメカニズムであると結論した。

一方、iNPH患者では、MRI冠状断画像によって明らかとなる大脳高位円蓋部の“tightness”が診断に有用である。これに伴って、SPECTによる脳血流画像では、同部位に集積増加を認め、脳実質密度の増加を反映した所見と推測されるが、局所脳血流量(rCBF)の絶対値の検討はされていない。同部位は、拡張した側脳室による圧迫を受けやすく、局所脳機能としては低下していると推論されるが、rCBFとの関係は不明である。しかし、通常のXeCTでは、高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。今回、320列Area Detector CTを用いた冠状断CTによる大脳高位円蓋部のrCBFにつき比較検討した。

B. 研究方法

昨年の分担研究報告のとおり、1回転で体軸方向に最大160mm撮影可能な320列Area Detector CTにより脳全体を短時間で撮影しボリュームデータを取得することが可能となった(平成21年度総括・分担研究報告書、2010年、41-42頁参照)。対象は健常者1名(33歳、男性)、iNPH疑い症例(64歳、男性)1名である。iNPH疑い症例に実施した脳血流SPECT像より、矢状断画像において中心溝前後の大脳高位円蓋部におけるトレーザー集積が高く(図1)、同部位を含む冠状断画像として、両側Sylvius裂を含むスライス面を選択し、正中部皮質とこれに近接する外側皮質にXeCT-CBF画像ROIを設定した(図2a, b)。幅2mmで連続6スライスROI内のrCBFを計測し、その絶対値と正中部/外側部のrCBF比(左右平均値)を算出した。

図1:iNPH疑い症例 脳血流SPECT(ECD)

