

# 1. 研究実施計画

研究課題名：「脳梗塞モデルにおける神経細胞バイアビリティーの画像化の研究」

研究機関名：独立行政法人放射線医学総合研究所

任期付研究員氏名：渡邊 直行

## 1. 研究の意義、目的、必要性

脳血管障害による死亡率は年々減少し現在がんについて第2位であるが、我が国で使用される医療費のトップを占める。これは病気が消滅に向かっていることを意味するのではなく、軽症の脳血管障害—その多くは脳動脈の閉塞が原因である脳梗塞が増加し、運動麻痺を中心とした神経症状を生誕にわたり残したまま生きて行かなければならない人々が増えていることを意味している。そして高齢化社会では社会的および経済的損失は莫大なものとなっている。それゆえ、脳動脈の閉塞を解除し脳血流を早期に再開させる脳梗塞に対する緊急治療の重要性が現在強調されている。しかし、そのためには脳動脈の閉塞による脳血流の低下した領域の神経細胞のバイアビリティー (viability、生死) の情報を正確に掴むことが治療の成否に必要な不可欠である。これまで我々は脳梗塞により局所脳血流が低下した領域の神経細胞のバイアビリティーの情報を、抑制性神経細胞受容体の一つであるベンゾジアゼピン受容体を指標としてその受容体に特異的に結合するリガンドであるフルマゼニール (RO 15-1788) に陽電子放出性核種炭素-11 (C-11) を標識し生体に投与してポジトロンCT (PET) にて画像化出来ることを確認した。この研究を踏まえて本研究では、神経細胞死に直接関与していることが最近になって明らかにされた興奮性神経細胞受容体の一つであるグルタミン酸受容体を指標として、脳梗塞の緊急治療に必要な神経細胞のバイアビリティーの情報をPETを用いて画像化することを目的とした基礎研究である。PETによる神経細胞のバイアビリティーの正確な診断方法の開発は緊急治療による脳梗塞の後遺症の軽減に繋がり今後の高齢化社会に必要と期待される研究である。

## 2. 研究概要

本研究は、脳梗塞の緊急治療のために必要な神経細胞のバイアビリティーを評価する新しいPET画像診断方法の開発を目的とした基礎研究である。その実施にあたっては、

- (1) 実験動物による脳梗塞モデルの確立、
  - (2) グルタミン酸神経細胞受容体に特異的に結合する新しいリガンドの開発、
  - (3) グルタミン酸神経細胞受容体による神経細胞のバイアビリティー評価の妥当性の検討
- の3つのテーマに分けて研究を進めて行く。

## 3. 研究目標

本研究の具体的到達目標は (1) グルタミン酸受容体に特異的に結合するC-14標識リガンドの開発、 (2) 脳梗塞モデルにおけるグルタミン酸神経細胞受容体による神経細胞のバイアビリティー評価の検討 を行うことである。これは脳梗塞の緊急治療の適応性を判断するために必要な、神経細胞のバイアビリティーを評価する新しいポジトロンCT画像診断方法の開発という研究の最終目標に繋がる。

## 2. 研究成果の概要

### ①研究成果

脳虚血の緊急治療である血栓溶解療法の導入決定に必要な脳神経細胞バイアピリティー（生存性）を評価するために、脳神経細胞抑制性受容体の一つであるGABA/ベンゾジアゼピン受容体の動態をそのバイアピリティーの指標と考え、その受容体に特異的に結合するリガンドである化学物質イオマゼニールに診断用放射性核種を標識してGABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体を画像化し、GABA/ベンゾジアゼピン受容体に基づく神経細胞バイアピリティーの核医学的画像診断方法の可能性を検討することを研究の目的とした。

(1) 脳虚血モデルの確立：砂ねずみを用いて顕微鏡下手術にて両側頸動脈の一時的閉塞を行い、脳海馬CA1領域の神経細胞である錐体細胞の遅発性選択的神経細胞死モデルを作製した。術後168時間までの決められた間隔で、モデルより全脳を摘出、海馬領域を含む前額断層脳サンプル（ホルマリン固定）を作製し、脳病理標本（H. & E.、K. B.）によって顕微鏡下で錐体細胞の形態学的変化を観察した。これにより両側頸動脈5分間閉塞の条件にて術後120時間までにCA1領域のすべての錐体細胞がほぼ選択的に細胞死することを確認した。

(2) インビトロオートラジオグラフィ：脳虚血モデルより海馬領域を含む前額断層脳サンプルを凍結標本条件にて新たに作製し、放射性ヨード-125（I-125）標識イオマゼニールによるオートラジオグラフィ方法によって砂ねずみ脳海馬領域のGABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体の動態を術後168時間まで調べた。また、凍結標本サンプルの一部に脳病理標本染色（H. & E.、K. B.）を行った。

(3) 脳神経細胞受容体数及び神経細胞数の定量的解析：(2) で得られたオートラジオグラフィ及び染色標本を顕微鏡を介してデジタル画像化し、重ね合わせ画像を作製することでオートラジオグラフィの画像に脳標本のオリエンテーションを与え、錐体細胞を含む海馬領域のGABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体の動態を解析した。同時に、対応する脳病理染色標本より錐体細胞数の変化を調べた。砂ねずみ海馬領域GABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体の分布を認め、術後120時間で同受容体の10%の有意な減少を認めたと、錐体細胞数は(1) で得られた結果と同様であった。

本研究は、以上の検討によって脳虚血侵襲を受けた脳神経細胞でのGABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体数が減少することを観察することによって、GABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体の経時的変化に基づく神経細胞バイアピリティーの核医学的画像診断方法の可能性を強く示唆した。

### ②波及効果、発展方向、改善点等

GABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体の経時的変化に基づく神経細胞バイアピリティー評価の可能性を提示したとはいえ、選択的神経細胞死においてその神経細胞数とGABA/ベンゾジアゼピン神経細胞受容体数の変化に乖離があることをはじめて示す結果となり、臨床への応用には更なる検討が必要である。脳虚血は核磁気共鳴断層画像（MRI）やX線CTに較べて、核医学的画像診断で超急性期に診断が可能である。そして、これに加えて、神経細胞バイアピリティーの正確な画像診断は脳虚血の緊急治療の導入判断指針を確立し、同治療により神経症状の後遺症の効果的な軽減に繋がり、今後の高齢化社会に必要不可欠な研究として実用化が期待される。

さらに、当該研究は神経伝達機能の画像化による脳機能研究の中でも先進的領域に属するものであり、従来臨床研究あるいは日常診療として行われて来た局所脳血

流や局所脳エネルギー代謝の異常から神経細胞バイアビリティーの有無を評価する手法と異なり、神経細胞受容体の異常を検出することによって、神経細胞バイアビリティーを早期に診断しようとする画期的な画像診断法となり得るものである。従って、この研究は社会的ニーズに応えるものであり、将来医療へ貢献する可能性が甚だ大きいと言える。従って、その成果は一研究所に留まるべきものではなく、広く社会に還元されるべきものであり、この点からも任期付き研究員制度の導入だけではなく、その成果を速やかに広めることができるような実効的な体制を整える必要性がある。

高齢化社会における  
脳虚血、梗塞の後遺症による社会的および経済的損失からの解放と  
人間らしさの維持

↑  
脳虚血、梗塞における緊急治療指針のための画像診断方法の確立

↑  
脳虚血モデルにおける  
神経細胞バイアピリチーの画像化研究

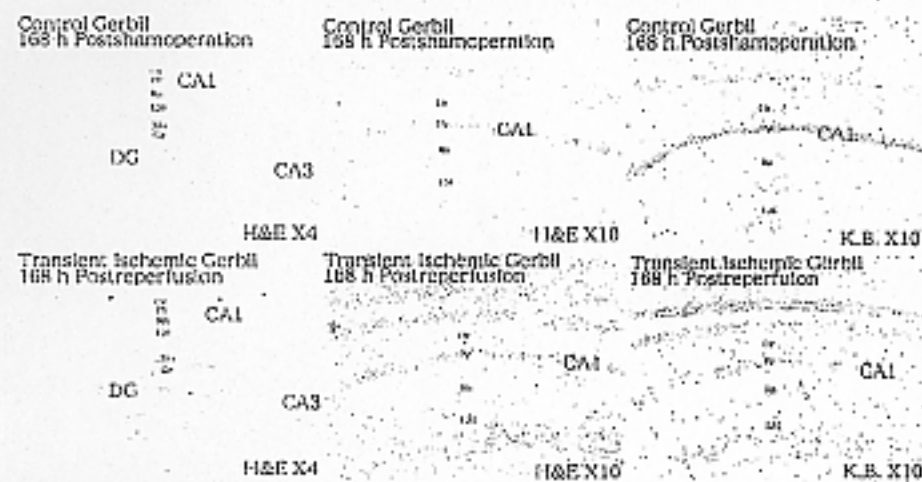


図 1. 脳病理染色標本：上段はコントロール、中段は脳虚血モデル、下段は錐体細胞死の割合を示す。

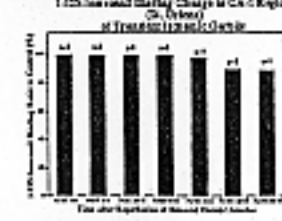
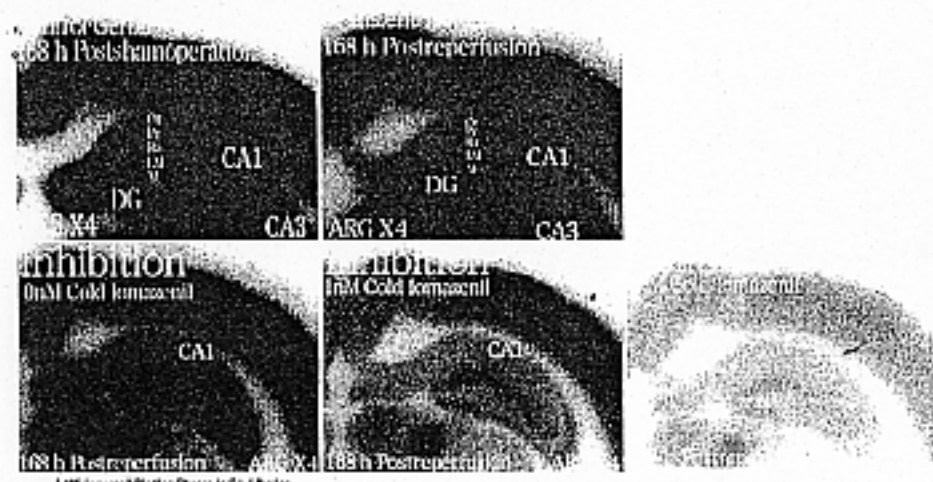


図 2. オートラジオグラフィー：上段左はコントロール、上段右は脳虚血モデル、中段は脳虚血モデルでの抑制画像、下段は GABA/ベンゾジアゼピン受容体の割合を示す。