

炭素-13MR標識技法を応用した痴呆患者の 非侵襲的脳代謝反応活動評価法の開発

課題番号：10358017

平成10年度～平成12年度科学研究補助金

(基盤研究A(2)展開) 研究成果報告書

平成13年 3 月

研究代表者 犬伏 俊郎

(滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・教授)

炭素-13 MR 標識技法を応用した痴呆患者の 非侵襲的脳代謝反応活動評価法の開発

課題番号 10358017

平成10年度－平成12年度科学研究補助金（基盤研究A(2)展開）研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 犬伏 俊郎

（滋賀医科大学・分子神経科学研究センター
・教授）

滋賀医科大学附属図書館



2000018424

はしがき

脳機能の障害は早期の診断と迅速な処置が必須であることは言うまでもない。殊に、痴呆の様に徐々に進行がしながら、やがてはQOLに重大な支障をきたし、ついには死に至る後戻りできない過程がひかえている。このゆっくと進行する痴呆症の初期症状を早期にしかも正確に捉えられれば、その進行を遅らせたり、生活に援助を施す等、その後の様々な処置や対応がとれることになる。このために大がかりな装置を必要としない脳機能の計測法が待望されている。しかしながら脳機能計測には、陽電子断層法（PET）をはじめとする核医学の大がかりな検査用機器を必要とし、その計測は決して簡便とはいえない。そこで、MR装置を用いて脳内の代謝産物を無侵襲で計測すると共に、近赤外分光高度計にて脳内の血中酸素濃度をヘモグロビンの酸素飽和度により計測し、脳組織内の呼吸動態と代謝動態が同時に計測し、正確に脳代謝機能を評価するシステムの構築を試みた。

本研究では鋭敏な脳の代謝機能検査を行うために、 ^{13}C -標識化合物の体内反応動態を無侵襲で観測できる核磁気共鳴（NMR）法を開発してきた。画像診断用として日常の臨床検査に用いられる市販の1.5テスラMR装置を使用し、この装置のハードウェアに一切改変を加えることなく、新しいユニットを追加するだけで目的を達成した。従って、本装置で行われている日常の臨床診断には支障をきたすことはない。この新しい機能を持ったMR装置の構築に先だち、我々は既に2テスラ動物実験用NMR装置に ^{13}C 核の励起用RFチャンネルを導入し、 ^{13}C に隣接する ^1H の選択的検出用により間接的に ^{13}C NMRの情報を引き出してきた実績と経験を最大限いかした。また、人脳用多チャンネル近赤外分光高度計はペンシルヴァニア大学、生物物理学科、チャンス教授等によって開発されたに装置を利用し、脳組織内酸素動態を計測した。

本研究から、本学では代謝計測の機能を付加した臨床画像用MR装置の開発により高感度・高精度の無侵襲脳機能検査法の実施でき、痴呆症の早期診断へ向けた準備が整いつつある。最後に、このような研究を可能にした文部省科学研究費補助金の交付に対し、深く感謝の意を表します。

研究組織

研究代表者：犬伏 俊郎（滋賀医科大学、分子神経生物学研究センター、教授）

研究分担者：森川 茂広（滋賀医科大学、分子神 経生物学研究センター、
助教授）

研究分担者：椎野 顯彦（滋賀医科大学、医学部、助手）

研究分担者：岡本 泰範（G E・横河メディカルシステムズ（株）、技術部、主任研究員）

研究經費

平成10年度 21,100千円

平成11年度 4,500千円

平成12年度 4,000千円

合計 29,600千円

研究発表

- (1) 学会誌等 (発表者名、テーマ名、学会誌名、巻号、年月日)
- (2) 口頭発表 (発表者名、テーマ名、学会等名、年月日)

学会誌等

1. Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi, Kan Takahashi, Hisanari Ishii, Kazue Ozawa. Gluconeogenesis and phosphoenergetics in rat liver during endotoxemia. *J. Surg. Res.* 74, 179-186, 1998.
2. Toshiyuki Arai, Shin-ichi Nakao, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi, Takashi Yokoi, Koji Shimizu, Kenjiro Mori. Measurement of local cerebral blood flow by magnetic resonance imaging: in vivo autoradiographic strategy using ^{17}O -labeled water. *Brain Res. Bull.* 45, 451-456, 1998.
3. Tetsuo Ishida, Ling Yu, Hideo Akutsu, Kiyoshi Ozawa, Shosuke Kawanishi, Akira Seto, Toshiro Inubushi, Seiyo Sano. A primitive pathway of porphyrin biosynthesis and enzymology in *Desulfovibrio vulgaris*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 4853-4858, 1998.
4. Mamoru Okada, Kenichi Mitsunami, Toshiro Inubushi, Masahiko Kinoshita. Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by ^{31}P MRS. *Magn Reson. Med.* 38, 772-782, 1998.
5. Nakajima, M., Nakasu, S., Morikawa, S., Inubushi, T. Estimation of volume doubling time and cell loss in an experimental rat glioma model in vivo. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 607-613, 1998.
6. Takahashi, K., Nosaka, S., Morikawa, S., Inubushi, T. Hepatic energy metabolism during ketamine and isoflurane anesthesia in haemorrhagic shock. *Br. J. Anaesth.* 80: 782-787, 1998.
7. Kato, T., Inubushi, T. Kato, N. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10(2): 133-47, 1998.
8. Kato, T. Murashita, J., Shioiri, T., Terada, M., Inubushi, T., Kato, N. Photic stimulation-induced alteration of brain energy metabolism measured by ^{31}P -MR spectroscopy in patients with MELAS. *J Neurol Sci.* 155(2): 182-5, 1998.
9. Hisanari Ishii, Yoshiyuki Arai, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi, Ikuo

Tooyama, Hiroshi Kimura, Kenjiro Mori, Evaluation of focal cerebral ischemia in rats by magnetic resonance imaging and immunohistochemical analyses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 18: 931-934, 1998.

10. Kato T, Murashita J, Kamiya A, Shioiri T, Kato N, Inubushi T. Decreased brain intracellular pH measured by ³¹P-MRS in bipolar disorder: a confirmation in drug-free patients and correlation with white matter hyperintensity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:301-306, 1998.
11. Nishino H et al. Estrogen protects against while testosterone exacerbates vulnerability of the lateral striatal artery to chemical hypoxia by 3-nitropropionic acid. *Neurosci Res* 30:303-312, 1998.
12. Nakasu Y, Morikawa S, Inubushi T, Handa J: Lactate and NAA mapping assessed by proton NMR chemical-shift imaging in seizures. *Epilepsia* 39(supple 5): 69 - 70, 1998.
13. Shiino A, Matsuda M, Handa J, Chance B: Poor recovery of mitochondrial redox state in CA1 after transient forebrain ischemia in gerbils. *Stroke* 29: 2421-2425, 1998.
14. 犬伏俊郎 functional MRIの基礎 脳と精神の医学 9:237-243, 1998.
15. Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T, Kinoshita M. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of "remote preconditioning". *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 556-564, 1999.
16. Katsuyama K, Ozawa K, Morikawa S, Iwata S, Mori A. Myocardial high-energy phosphates and hepatic redox state in jaundiced rats. *J. Surg. Res.* 82, 88-94, 1999.
17. Murashita J, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by ³¹P MR-spectroscopy. *Brain Res.* 818, 72-76, 2-6-1999.
18. Akiguchi I, Nakano S, Shiino A, Kimura R, Inubushi T, Handa J, Nakamura

- M, Tanaka M, Oka N, Kimura J. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy. *Arch. Neurol.* 56, 325-330, 1999.
19. Morikawa S, Inubushi T, Ishii H, Nakasu Y. Effects of blood sugar level on rat transient focal brain ischemia consecutively observed by diffusion-weighted EPI and ¹H echo planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 42:895-902, 1999.
 20. Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosurg.* 91:928-934, 1999
 21. Kato-T; Murashita-J; Shioiri-T; Inubushi-T; Kato-N: Relationship of energy metabolism detected by ³¹P-MRS in the human brain with mental fatigue. *Neuropsychobiology.* 1999 May; 39(4): 214-8
 22. Hamakawa H, Kato T; Shioiri-T; Inubushi T; Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 29: 639-44, 1999.
 23. Shiino A, Haida M, Beauvoit, Chance B. Three-dimensional redox image of the normal gerbil brain. *Neuroscience* 91: 1581-1585, 1999.
 24. 犬伏俊郎 基礎研究におけるMR S 日磁医誌 19:63-66, 1999.
 25. Suzuki E; Kashiwagi A; Hidaka H; Maegawa H; Nishio Y; Kojima H; Haneda M; Yasuda H; Morikawa S; Inubushi T; Kikkawa R. ¹H- and ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and imaging as a new diagnostic tool to evaluate neuropathic foot ulcers in Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2000, 43(2): 165-72.
 26. Murashita J; Kato T; Shioiri T; Inubushi T; Kato N. Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated ³¹P-MR spectroscopy. *Psychol Med.* 2000, 30(1): 107-15.

27. Suzuki E; Kashiwagi A; Nishio Y; Kojima H; Maegawa H; Haneda M; Yasuda H; Morikawa S; Inubushi T; Kikkawa R. Usefulness of waveform analysis of popliteal artery type II diabetic patients using gated magnetic resonance 2D-cine-PC imaging and ^{31}P spectroscopy. *Diabetologia*. 2000, 43: 1031-1038.
28. Kato T, Inubushi T, Kato N. Prediction of lithium response by ^{31}P -MRS in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharm* 3: 83-85, 2000.
29. Morikawa S; Inubushi T. Fast ^{13}C -Glucose Metabolite Mapping in Rat Brain Using ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Technique at 2T. *J Magn Reson Imaging* (in press)
30. Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S. Feasibility of Microwave ablation for MR-guided interstitial thermal therapy - an Experimental Study Using 2T MR System - *Jpn J Magn Reson Med* (in press)
31. 来見良誠、谷徹、仲成幸、目方英治、田村祐樹、小玉正智、石塚義之、新谷寛、馬場忠雄、山崎道夫、古川颯、村田喜代史、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍穿刺術におけるスぺーサーの有用性 *肝臓* 41:507-508, 2000
32. 来見良誠、谷徹、花澤一芳、仲成幸、小玉正智、馬場忠雄、村田喜代史、野坂修一、森川茂廣、犬伏俊郎 リアルタイム画像を用いた垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 *臨床外科* 55:1199-1202, 2000
33. 犬伏俊郎、森川茂廣、松田昌之、来見良誠、藤村昌樹、村田喜代史 インターベンショナルMRIの動向：本邦初のダブルドーナツ型MRIによるインターベンションの報告 *Innervision* 15:80-84, 2000
34. 森川茂廣、犬伏俊郎、松田昌之、来見良誠、藤村昌樹、野坂修一、村田喜代史、Viswanathan Seshan. インターベンション治療における縦型オープンMR装置の初期経験 *日磁医誌* (in press)

1. Morikawa S, Inubushi T, Ishii H. Diffusion-weighted EPI and ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Studies on Rat Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model. In: S. Naruse and H. Watari (Eds.) Ultrafast Magnetic Resonance Imaging in Medicine, Elsevier, Amsterdam; 1999: pp209-212

口頭発表

国際学会

1. S. Morikawa, T. Inubushi, K. Takahashi, H. Ishii. Concurrent evaluation of gluconeogenesis and phosphoenergetics in rat liver during endotoxemia using in vivo ^{13}C and ^{31}P NMR. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 6th Scientific Meeting and Exhibition. 1828. April 18-24, 1998. Sydney Australia.
2. Shiino, S. Nakasu, T. Inubushi, S. Morikawa, M. Matsuda, J. Handa. Noninvasive evaluation of malignancy of meningioma with proton MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 6th Scientific Meeting and Exhibition. 1624. April 18-24, 1998. Sydney Australia.
3. Nakamura, T., Teramachi, A., Morikawa, S., Shimizu, Y., Ueda, H., Yamamoto, Y., Matsumoto, K., Sekine, T., Inoue, M., Suzuki, K., Kiyotani, T., Takimoto, Y. Biodegradation process of polylactides and imaging analysis using MRI system. XIth Aachen Colloquium on Biomaterials. February 12-13, 1998. Aachen, Germany.
4. Morikawa S, Inubushi T: Observation of acute focal ischemic changes in rats with ^1H echo planar spectroscopic imaging. 18th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems. Aug. 23-28, 1998. Hachioji.
5. S. Morikawa, T. Inubushi and H. Ishii. Diffusion-weighted EPI and ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Studies on Rat Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model. International Symposium on Ultrafast Magnetic Resonance Imaging in Medicine. Kyoto, 27-29 January, 1999.
6. S. Morikawa, T. Inubushi, H. Ishii. Effects of Hyperglycemia on Rat

Transient Focal Brain Ischemia Consecutively Observed by Diffusion-Weighted EPI and ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging. 7th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Philadelphia, 22-28 May, 1999.

7. S. Morikawa, T. Inubushi, H. Ishii, T. Sawada. Fast ^{13}C -Glucose Metabolite Mapping in Rat Brain Using ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Technique. 8th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Denver, 3-7 April, 2000.
8. S. Morikawa, T. Inubushi, Y. Kurumi, T. Tani. Microwave Ablation, as a Feasible Tool for MR-Guided Interstitial Hyperthermia. 8th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Denver, 3-7 April, 2000.
9. Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Tani T, Seshan V, Kubo K. Preliminary Clinical Experience with MR-guided Microwave Ablation for Metastatic Liver Tumors. Third Interventional MRI Symposium, Leipzig, Germany, 12-13 May, 2000.
10. Sawada T, Nakamura J, Kani K, Morikawa S, Inubushi T. Measurement by MRI of rabbit eye volume before and after D-mannitol infusion. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, Florida, April 30 - May 5, 2000.

国内学会

1. 犬伏俊郎 MRSの基礎 第26回日本磁気共鳴医学会大会 ワークショップ「MRSの臨床」1998年9月24-26日、京都.
2. 森川茂廣、犬伏俊郎、石井久成 ラット中大脳動脈一時虚血モデルに対する ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging (EPSI) の応用 第26回日本磁気共鳴医学会大会 1998年9月24-26日、京都.
3. 鈴木英司、柏木厚典、前川聡、西尾善彦、日高秀樹、森川茂廣、犬伏俊郎、井藤隆太、村田喜代史、吉川隆一 ^1H -、 ^{31}P -磁気共鳴による糖尿病性皮膚潰瘍発症における骨格筋エネルギー代謝異常測定の意義

に関する検討 第26回日本磁気共鳴医学会大会 1998年9月24-26日、京都。

4. 森川茂広、犬伏俊郎 高速MRI、MRSを用いたラット一時脳梗塞モデルの虚血変化と回復過程の追跡 第10回日本脳循環代謝学会総会 1998年11月17-18日、豊中市
5. 森川茂広、犬伏俊郎、石井久成 ラット脳内 ^{13}C グルコースNMR代謝画像の高速化への試み。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
6. 石井久成、荒井俊之、森川茂広、犬伏俊郎、福田和彦。ラット中大脳動脈閉塞再灌流モデルの脳内乳酸蓄積に対するPropofolの影響。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
7. 鈴木英司、柏木厚典、西尾善彦、小島秀人、前川聡、森川茂広、犬伏俊郎、吉川隆一。高血糖、虚血、末梢神経障害によるラット下腿筋エネルギー代謝障害時の細胞内pHの定量とその画像化。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
8. 澤田智子、中村二郎、可児一孝、森川茂広、犬伏俊郎 MRIによるD-マニトール投与時の家兎眼球体積の測定。第65回日本中部眼科学会、京都、1999年11月20-22日
9. 森川茂広 術中監視用縦型オープンMR装置のインターベンション治療への臨床使用経験 第28回日本磁気共鳴医学会大会（シンポジウム） 2000.10.2-4 京都。
10. 来見良誠、仲成幸、谷徹、花澤一芳、山崎道夫、古川顕、村田喜代史、新谷寛、石塚義之、馬場忠雄、野坂修一、森川茂広、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍治療 第28回日本磁気共鳴医学会大会（シンポジウム） 2000.10.2-4 京都。
11. 鈴木英司、柏木厚典、西尾善彦、小島秀人、前川聡、森川茂広、犬伏俊郎 ^{31}P -磁気共鳴スペクトロスコーピーと位相画像（2D-cine-PC法）による糖尿病患者の下肢末梢循環障害の新しい評価法の検討。第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。

12. 澤田智子、中村二郎、可児一孝、森川茂廣、犬伏俊郎 MRIによるD-マンニトール投与時の家兎眼球体積の減少。 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
13. 椎野顯彦、森田恭生、大橋経昭、松田昌之、森川茂廣、犬伏俊郎 高血圧症例における大脳白質変化と脳循環予備能 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
14. 椎野顯彦、鈴木文夫、中洲敏、大橋経昭、中島正之、田中俊樹、初田直樹、森川茂廣、犬伏俊郎 脳神経外科手術における垂直開放型MR装置の有用性の検討 滋賀医科大学 脳神経外科 椎野顯彦 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
15. 森川茂廣、犬伏俊郎、来見良誠、仲成幸 MRガイド下マイクロ波凝固壊死療法の有用性の基礎的検討 —2T、0.5T MR装置を用いて 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
16. 藤野昇三、井上修平、紺谷桂一、澤井聡、花岡淳、尾崎良智、高橋雅士、村田喜代史、森川茂廣、犬伏俊郎 胸壁腫瘍に対するZone 1 Interventional MRIガイド下針生検の経験 —胸部領域におけるIVMRの応用— 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
17. 山本育男、藤村昌樹、平野正満、木下隆、森川茂廣、犬伏俊郎、古川顕、村田喜代史 直腸癌骨盤内再発に対するInterventional MRI (IVMR) ガイド下マイクロ波凝固療法の経験 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
18. 森川茂廣、犬伏俊郎 縦型オープンMR装置、0.5T SIGNA SP/iのMRガイド下インターベンション治療への有用性 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
19. 仲成幸、来見良誠、谷徹、花澤一芳、山崎道夫、古川顕、村田喜代史、新谷寛、石塚義之、馬場忠雄、野坂修一、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。

20. 椎野顯彦、森田恭生、松田昌之、森川茂廣、犬伏俊郎 Functional MRの手法を用いた脳血流予備能の検査 第41回日本脈管学会総会 2000.11.8-10 甲府
21. 森川茂廣、犬伏俊郎、来見良誠、仲成幸 MRガイド下microwave surgeryにおけるノイズの問題とその対策。第19回Microwave Surgery研究会 2000.10.14 大阪
22. 来見良誠、仲成幸、谷徹、花沢一芳、森川茂廣、犬伏俊郎 多方向アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第19回Microwave Surgery研究会 2000.10.14 大阪
23. 来見良誠、谷 徹、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、遠藤善裕、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎、古川 顕、山崎道夫、村田喜代史、福井 聖、野坂修一、石塚義之、新谷 寛、馬場忠雄 MRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第35回滋賀肝疾患研究会 2000年4月1日 大津市
24. 来見良誠、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、堀川尚子、谷 徹、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍穿刺術 第12回日本肝胆膵外科学会 2000年5月17日～19日 名古屋市
25. 来見良誠、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、小松周平、谷 徹、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎 垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍穿刺術 第25回日本外科系連合学会 2000年6月24日～25日 東京都
26. 来見良誠、谷 徹、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、遠藤善裕、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎、村田喜代史、野坂修一、馬場忠雄 リアルタイム画像を用いた垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第55回日本消化器外科学会総会 2000年7月20日～22日 宮崎市
27. 仲 成幸、来見良誠、目片英治、遠藤善裕、花澤一芳、谷 徹、森川茂廣、犬伏俊郎、久保浩一郎、Seshan Viswanathan リアルタイム温度画像を用いたMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第62回日本臨床外科学会総会 2000年11月16日～18日 名古屋市

28. 山本育男、藤村昌樹、平野正満、木下 隆、森川茂廣、犬伏俊郎、古川 颯、村田喜代史、来見良誠 再発巨大肝癌に対するInterventional MRI (IVMR) ガイド下鏡下手術下マイクロ波凝固療法 (Microwave coagulation therapy;MCT)の経験 第3回近畿外科病態研究会 2000年10月14日 大阪