

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

研究分担者 渡邊 恭良（理化学研究所分子イメージング科学研究センター、センター長）
研究協力者 西澤 良記（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学、教授（当時））
研究協力者 小山 英則（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学、講師（当時））
研究協力者 稲葉 雅章（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学、教授）

研究要旨

脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析を推進し、自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成に資する研究を行う。脳磁図を用いることで自律神経系機能異常の元となる神経回路の異常像が検出される可能性が高いことを見出した。PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究を行い、慢性疲労症候群における疲労感が脳内炎症と関連することを明らかにした。

A. 研究目的

脳機能解析や体液中バイオマーカー計測による客観的指標により、自律神経機能低下を来す慢性疲労を評価することが目的である。

（倫理面への配慮）

ヒト試験・臨床研究を行っている大阪市立大学の倫理委員会に申請し承認を得、倫理に対して十分な配慮のもとに研究を行った。

B. 研究方法

脳磁図では、「ポケモン効果」として知られた光の間のストロボ効果が脳内で特別な周波数を持つ神経回路と同期し異常興奮を起こす現象を捉え、自律神経機能低下との関連性に焦点を当てた研究を進める。

PETにおいて脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator protein（以前は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体と呼称）のリガンド、 ^{11}C PK-11195を用いて慢性疲労症候群（CFS）の脳内炎症像を探る。疲労感のVAS尺度、末梢血中のサイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β とIL-6）濃度を測定し脳内炎症との関連を評価する。

C. 研究結果

脳磁図の研究においては、健常人ボランティア脳では、ストロボライト点滅周波数に固有サイクルの反応が見られ、さらにこの反応は自律神経異常及び質問紙によって評価した疲労の程度と有意な相関を認め、これをCFS患者で調べていく基盤ができた。

PETの研究においては、10名の健常者と12名のCFS患者の撮像を行った。健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の ^{11}C PK-11195結合度が有意に高かった。CFS患者の左視床と中脳の ^{11}C PK-11195結合度は、疲労度と正の相関関係にあった。血清中のサイトカイン濃度については、健常者とCFS患者ともに感度以下のものが多く、両群間で有意な差は認められなかった。

D. 考察

脳磁図を用いることで自律神経系機能異常の元となる神経回路の異常像が検出される可能性が高いことがわかった。CFS患者の末梢血中のサイトカイン濃度評価による脳内の炎症評価は困難であるが、PETにより視床と中脳の脳内炎症がCFSの病態と深く関連していることを見出した。

E. 結論

[¹¹C]PK-11195を用いたPET検査と脳磁図検査を組み合わせることで、CFSの診断・病状把握・自律神経の機能障害評価に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. Shigihara, Y. et al. Neuroscience, 166(2): 482-490, 2010.
- 1-2. Tanaka, M. et al. Behav. Brain Funct., 7: 46, 2011.
- 1-3. Mizuno, K. et al. Behav Brain Funct., 7: 17, 2011.

2. 学会発表

- 2-1. Shigihara, Y. et al. 2009 ISACM Conference, Athens, Greece, Sep. 3-5th, 2009. (ポスター発表)
- 2-2. 中富康仁ら. 第6回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪, 2010年6月26日. (ポスター発表)
- 2-3. Mizuno, K. et al. The 2010 World Molecular Imaging Congress (WMIC), Kyoto, Japan, Sep. 9th, 2010. (ポスター発表)
- 2-4. 中富康仁ら. 第7回日本疲労学会総会・学術集会, 名古屋, 2011年5月21日. (口頭発表)
- 2-5. Nakatomi, Y. et al. The 34th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Sep 15th, 2011. (ポスター発表)
- 2-6. 水野 敬, 渡辺恭良. 第64回日本自律神経

学会総会, 秋田, 2011年10月28日. (シンポジウム講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当なし。