

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

外傷性中枢神経障害のリハビリテーションにおける
科学的解析法と治療法の確立に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉本 壽

平成 16(2004)年4月

目次

I. 総括研究報告書	
外傷性中枢神経障害のリハビリテーションにおける科学的解析法と治療法の確立に関する研究 杉本 壽	1
II. 分担研究報告書	
1 意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討 塩崎 忠彦	22
2 長期植物状態からの回復過程の解明 塩崎 忠彦	31
3 Hybrid PET による脳ブドウ糖代謝の定量的測定 畑澤 順	39
4 重症頭部外傷患者の脳グルコース代謝の変化と神経学的予後との関係に関する研究 田崎 修	44
5 頭部外傷後の高次神経機能の変化について 他尻 義隆	50
6 中枢神経損傷時のストレス応答防御メカニズムの研究 米田 託成	58
7 中枢神経損傷後の細胞応答反応とその修飾の研究 吉峰 俊樹	62
8 脳浮腫における水選択性チャンネル蛋白(AQP)の役割に関する研究 種子田 護	68
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
IV. 研究成果の刊行物・別冊	72

総括研究報告書(こころの健康科学研究事業)
**「外傷性中枢神経障害のリハビリテーションにおける科学的解析法
 と治療法の確立に関する研究」**

主任研究者 杉本 壽
 大阪大学大学院 医学系研究科
 生体機能調節医学講座 教授

研究要旨 本研究は、厚生労働科学研究費補助金による重症頭部外傷の「急性期治療」ならびに「急性期以降の回復過程」について、我々が行った6年間の研究成果をさらに発展させ、超急性期治療終了直後(受傷後1週間)から中枢神経系の賦活と下肢運動機能の温存に主眼を置いた早期リハビリテーションを積極的に開始し、急性期治療終了後(受傷1ヵ月)の後期リハビリテーションに繋ぐことによって、重症頭部外傷患者の中枢神経系機能予後の飛躍的な改善を図ることを目指している。『重症頭部外傷急性期から慢性期への移行期に生じている病態を解明すること』、『病態に即して意識回復を積極的に促進する移行期での治療法を開発すること』、『長期的な脳機能回復を積極的に促進するために早期から慢性期にかけて一貫した治療法(リハビリテーションを含む)を開発すること』を本研究の柱とし、以下の研究を行った。

臨床研究では、

- 1 意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討
- 2 長期植物状態からの回復過程の解明
- 3 長期植物状態からの意識回復・非回復を決定する因子の解明
- 4 損傷した中枢神経の年単位での長期的な回復過程の解明
- 5 長期植物状態からの回復予知法・回復促進法の開発
- 6 意識回復例での高次脳機能障害の回復機構の解明と回復促進法の開発

基礎研究では

- 7 動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける神経損傷と修復機序の解明

(1) 意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討

意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉の6週間にわたる萎縮経過を、CT画像上で筋肉の断面積を計測して客観的に評価を行う研究を開始した。平成16年3月の時点で3例(重症頭部外傷1例、脳出血2例)での計測が終了している。発症時の断面積を100%とすると、発症から1, 2, 3, 4, 5, 6週間の時点で、大腿四頭筋(膝蓋骨から10cm頭側)、大腿二頭筋(膝蓋骨から10cm頭側)、下腿前頸骨筋群(膝蓋骨から10cm足底側)、下腿三頭筋(膝蓋骨から10cm足底側)はそれぞれ下表のような萎縮経過を示した。

	1	2	3	4	5	6	M±SD
大腿四頭筋 (%)	90±6.5	77±6.2	70±2.9	65±4.0	65±3.1	65±3.6	
大腿二頭筋 (%)	88±6.0	77±4.4	74±4.3	69±7.0	66±2.6	64±4.2	
下腿前頸骨筋群 (%)	87±11.3	77±11.1	68±8.5	63±6.4	59±4.8	58±6.7	
下腿三頭筋 (%)	94±5.0	81±6.6	75±3.8	70±3.4	66±5.4	64±5.7	

平成16年3月現在4例目の測定を開始しており、今年度は症例数を約8~10例にまで増やして意識障害患者での下肢筋肉の萎縮経過を数値として明らかにする。

同時に、意識障害患者に対して機器を用いて他動的に『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についてのpilot studyも開始した。平成16年3月の時点で4例が終了しており、症例数が少ないので統計学的有意差を得るには至っていないが、大腿部に関しては1週間の運動(発症後1週~2週の間)で大腿四頭筋が91.3±8.6%、大腿二頭筋が90.5±4.7%の萎縮に留まり、通常経過に比べて改善傾向を認めた(前述の通常経過では大腿四頭筋は85.9±1.0%、大腿二頭筋は87.0±

1.8%に萎縮)。しかし、下腿部に関しては1週間の運動(発症後1週~2週の間)でも下腿前頸骨筋群が $91.6 \pm 9.3\%$ 、下腿三頭筋が $88.8 \pm 6.2\%$ 萎縮しており、今のところ予防効果は認められていない(前述の通常経過では下腿前頸骨筋群は $89.4 \pm 4.0\%$ 、下腿三頭筋は $86.7 \pm 5.0\%$ に萎縮)。今年度は症例数を増やすとともに運動時間及び運動量についても検討し、さらに持続的に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についてのpilot studyを開始する。

(2) 長期植物状態からの回復過程の解明

平成14年2月から開始した多施設研究(10都府県26施設)を継続し、重症頭部外傷後に長期間植物状態を呈している患者の長期予後の実態を正確に把握する。平成16年3月の時点で18例かエントリーしている。今年度も引き続き症例のエントリーを継続する。

(3) 長期植物状態からの意識回復・非回復を決定する因子の解明

平成16年3月の時点(12例)では、1年以内に意識の回復した患者では、受傷1ヶ月後の髄液中IL-1 β 濃度が意識回復の遷延している患者に対して有意に低いという結果($p < 0.05$)が得られている。今年度も引き続き症例のエントリーを継続し、重症頭部外傷受傷1ヶ月の時点でCT・MRIによる脳損傷の評価、脳波や聴性脳幹反応などの生理学的検査、髄液の生化学的検査(興奮性アミノ酸濃度、各種インターロイキン濃度、等)を施行して、意識回復・非回復に影響を及ぼす因子を明らかにする。

(4) 損傷した中枢神経の年単位での長期的な回復過程の解明

平成15年度の研究で、『1例が受傷から2年後に意識を回復したこと』、『受傷から3年経過しても発語の認められなかった8例のうち6例が受傷から3年~5年の間に発語が可能になったこと』が判明した。当院で7年半前からprospectiveに施行している予後追跡調査をさらに継続し、損傷した中枢神経の年単位での長期的な回復過程を解明する。

(5) 長期植物状態からの回復予知法・回復促進法の開発

PETよりも汎用性の高い画像システム(SPECTを改良したHybrid PET)を用いて脳グルコース消費量を画像化することに成功した。重症頭部外傷患者2例に対して施行したHybrid PETでは、意識が回復した後もグルコース代謝は健常者の6割以下に抑制されていた。今年度も引き続き重症頭部外傷急性期にみられる脳血流量の増減と脳代謝との関係を、脳酸素需給バランス、脳グルコース代謝、脳血管攣縮の観点から追求する。さらに、機器を用いた下肢の『自転車こぎ運動』に対する脳血流量の変化を、光トポグラフィーを用いて調べる。

(6) 意識回復例での高次脳機能障害の回復機構の解明と回復促進法の開発

平成16年3月までの研究で、40例中21例で受傷半年後の追跡調査が行われ、言語性記憶障害は7/12例、視覚性記憶障害は7/8例で改善が認められ、視覚性記憶障害が言語性記憶障害より改善する傾向を認めた。今年度も現在追跡調査中の症例を引き続き追跡し、高次脳機能障害の長期的な回復過程を明らかにする。

(7) 動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける神経損傷と修復機序の解明

(i) 中枢神経損傷時のストレス応答防御メカニズムの研究

(a) 小胞体ストレス応答関連分子の同定

小胞体ストレスセンサー蛋白であるIre1に相互作用を示す分子をyeast two hybrid法を用いてスクリーニングし、シグナル分子JAB1を同定した。機能解析の結果、JAB1はストレス応答遺伝子群の活性制御を行っていることが明らかになった。さらに、Ire1に結合するがストレス刺激によっても解離することができないJAB1変異体を作成することに成功した。

(b) ミトコンドリアストレス応答に関する研究

正常状態のミトコンドリアが営んでいる蛋白代謝を、ミトコンドリア特異的に攪乱することにより誘導されてくる分子を検索し、『ミトコンドリア特異的シャペロン』を新しく発見した。現在、このストレス応答に働く分子群の同定を試みている。

(ii) 慢性脳損傷モデルにおけるノルアドレナリン系神経細胞の形態学的変化に関する研究

慢性脳損傷モデル(ラット)において、青斑核ノルアドレナリンニューロン細胞体のサイズは、受

傷 1 日後に腫大するか7日後には著明に減少し、14 日後には少し回復して 28 日後には対照群とほぼ同じサイズに回復した。この一連の形態変化は、軸索輸送の障害とその後の反応によって引き起こされるものと考えられた。

(iii) 脳浮腫における水選択性チャンネル蛋白(AQP)の役割に関する研究

培養アストロサイト細胞に高浸透圧刺激を与えると AQP4,8 の mRNA 発現量が増加し、低浸透圧刺激を与えると AQP family 全ての mRNA 発現量が減少した。副腎皮質ホルモン投与により AQP3 の mRNA 発現量が減少した。脳腫瘍周囲に高頻度で発現する AQP4 の mRNA 発現には、脳浮腫形成の一因とされる VEGF は直接的には関与しないことが明らかとなった。

分担研究者

嶋津 岳士 大阪大学大学院医学
系研究科生体機能調節医学助教授
田中 裕 大阪大学大学院医学
系研究科生体機能調節医学助教授
鋏方 安行 大阪大学大学院医学
系研究科生体機能調節医学助手
塩崎 忠彦 大阪大学大学院医学
系研究科生体機能調節医学助手
田崎 修 大阪大学大学院医学
系研究科生体機能調節医学助手

種子田 護 近畿大学医学部脳神
経外科教授
吉峰 俊樹 大阪大学大学院医学
系研究科神経機能制御外科教授
畑澤 順 大阪大学大学院医学
系研究科レーザー情報解析学教授
他尻 義隆 大阪大学大学院医学
系研究科神経機能医学助手
米田 諒成 大阪大学大学院医学
系研究科機能形態学助手

A 研究目的

本研究の目的は、損傷した中枢神経が長期的には回復する可能性が高いことを前提として、急性期早期から慢性期にかけて一貫して積極的に治療・介護し、より完全な社会復帰を実現することにある。

平成 15～17 年度ころの健康科学研究事業では、我々は特に『下肢運動機能の温存に主眼を置いた早期リハビリテーションの開発』に重点を置いて臨床研究を進めている。我々は平成 12～14 年度のころの健康科学研究事業で、『意識の回復した重症頭部外傷患者 16 例のうち、受傷後 1 年の時点で上肢をある程度使用することか可能な症例が 15 例(94%)にも達するのに対して、受

傷後 1 年の時点で歩行器あるいは杖を使用して歩行可能な症例(自力歩行も含む)はわずか5例(31%)しかいないこと』を明らかにした。この事実は、『植物状態を呈していた患者か意識を回復しても、筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しくて車椅子生活を余儀なくされ、ADL が非常に障害されている』ことを如実に物語っている。これに対する根本的な治療法を開発して解決策を講じなければ、長期植物状態からの意識回復予知法あるいは意識回復促進法をいくら開発しても、宝の持ち腐れになることは言を待たない。

この研究を開始するにあたり、最初に我々の脳裏に浮かんだ疑問は、『意識障害患者に対して通常の他動的関節

可動域運動を施行した場合に、実際に、とれぐりの期間で、どの程度、下肢筋肉が萎縮するのたろうか?』という簡単な疑問であった。しかし、文献を調べてみると、我々が渉猟した限りでは、発症後(受傷後)何週間で何%どこの筋肉が萎縮すると具体的に記載している文献は、英語論文も含めて皆無であった。発症(受傷)から数週間経過した後の萎縮した下肢筋肉の断面積を測定した報告や下肢筋肉が萎縮するという報告は散見できるが、発症(受傷)直後から継続して萎縮経過を計測した報告は見当たらなかった。意識障害を呈している患者は、通常、発症(受傷)後2~3週間の急性期は救命救急センターで治療を受け、其の後の亜急性期から慢性期にかけては後送病院で治療を受けることが多い。しかも、慢性期治療のことなどほとんど考慮することなく、救命救急センターは急性期の治療だけに専念してきた。したがって、このような医療事情の下では、意識障害患者で発症(受傷)から経時的に下肢筋肉萎縮の経過を計測することは非常に困難であった。

これでは、下肢の廃用性萎縮を予防する目的で早期リハビリテーションを開始しようと考えても、『どの部位に対して』、『どのようなリハビリを』、『いつ頃までに』開始すればよいのか、を科学的根拠に基づいて判断することができない。そこで我々は、まず基本データとして『治療期間中に実際にどの程度下肢筋肉が萎縮するのか』を数値的に明らかにしなければいけないと考え、今回の研究を開始した。

B 研究方法

臨床研究.

1 意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討

【対象】対象は、2003年9月以降に大阪大学医学部附属病院救命救急センターに搬送され、急性期に意識障害を呈していた重症頭部外傷患者1例と脳出血患者2例である。平成16年3月現在、4例目を計測中である。

他動的『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についてのpilot studyでは、重症頭部外傷患者1例と脳出血患者3例を対象とした。

【方法】意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉(大腿四頭筋、大腿二頭筋、下腿前頸骨筋群、下腿三頭筋)の6週間にわたる萎縮経過を、CT画像上で筋肉の断面積を計測することにより数値を用いて客観的に評価した。平成16年3月の時点で3例(重症頭部外傷1例、脳出血2例)での計測が終了した。

同時に、第7病日から第13病日にかけての1週間、意識障害患者に対して他動的に『自転車こぎ運動』を施行し、施行前(第7病日)と施行後(第14病日)にCT画像上で筋肉の断面積を計算して、上記通常経過群と比較した。

リハビリスケジュールとしては、右下肢15分間、左下肢15分間、それぞれ用手的に他動的関節可動域運動を施した後に、他動的『自転車こぎ運動』を30分間施行した。この装置は、足をペダルに固定すれば、モーターによって

自動的に『自転車こき運動』をしてくれる。回転数(回/分)や継続時間をさまざまに設定できるか、今回の pilot study では 30 分間で約 20Cal のエネルギー消費となるように設定した。これを1セットとして、日勤帯(午後 3 時~4 時)と準夜帯(午後 8 時~9 時)に1セットずつ、計1日2セット行い、7 日間継続した。

2 長期植物状態からの回復過程の解明

平成14年2月に、長期間植物状態を呈している重症頭部外傷患者の自然回復過程を明らかにする目的で、10 都府県にわたる 26 の3次救急医療施設(12の大学附属病院と14の救命救急センター)が参加して多施設臨床研究が開始された。

【対象】頭部外傷受傷後1ヶ月の時点で植物状態(もしくは植物状態以下の昏睡状態)を呈している症例で、年齢制限は設けなかった。

【方法】植物状態を呈している患者の意識レベルを受傷1年以内は毎月、受傷1年以降は2ヶ月に1度、Glasgow Outcome Scale score (GOS) 及び Disability Rating Scale score (DRS)を用いて評価する。

3 長期植物状態からの意識回復に影響を及ぼす因子の解明

【対象】上記の多施設研究患者を対象とした。

【方法】重症頭部外傷受傷1ヶ月の時点で CT・MRI による脳損傷の評価、脳波や聴性脳幹反応などの生理学的検査、髄液の生化学的検査(興奮性アミノ酸濃

度、各種インターロイキン濃度、等)を施行して、意識回復・非回復に影響を及ぼす因子を検討した。

4 損傷した中枢神経の年単位での長期的な回復過程の解明

【対象】対象は、1996年10月以降に大阪大学医学部附属病院救命救急センターで急性期治療を受けた重症頭部外傷患者のうち、受傷後1ヶ月の時点で植物状態(もしくは植物状態以下の昏睡状態)を呈していた35症例(平均年齢45±19、男/女=27/8)である。30例は来院時 Glasgow Coma Scale score (GCS)が8点以下の重症頭部外傷患者で、残りの5例は来院時 GCS が9点以上であったが急激に意識レベルが低下してきた『Talk and Deteriorate』患者である。

【方法】植物状態を呈している患者の意識レベルを受傷1年以内は毎月、受傷1年以降は2ヶ月に1度、Glasgow Outcome Scale score (GOS) 及び Disability Rating Scale score (DRS)を用いて評価した。患者が入院している場合は、病院を直接訪問するか主治医に電話で確認した。自宅で介護している場合は、移動が容易であれば再来院してもらい、困難な場合は介護している中心人物に電話で確認した。

5 長期植物状態からの回復予知法、回復機構の解明と回復促進法の開発

【対象及び方法】

Hybrid PET は、単光子放出核種の γ 線と陽電子放出核種の消滅 γ 線の両者を検出するユニークな測定システ

ムである。PET専用機と比較して汎用性が高く、2-deoxy-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸FDG)による悪性腫瘍イメージングに用いられている。一方、脳ブドウ糖代謝の定量的測定は行われておらず、機能解析の手法としての精度は確立されていない。本装置を用いて、脳ブドウ糖代謝の定量測定を試み、頭部外傷患者の画像解析による脳機能評価法としての可能性を検討した。

(1) 誤差要因の検討

内径 20cm のプールファントムに 1.74mCi の陽電子放出核種添加水溶液を満たし、線減弱計数 0, 0.095, 0.090, 0.085, 0.080, 0.075, 0.070, 0.065cm⁻¹と仮定して Chang 法で画像再構成し、最適線減弱計数を求めた。

(II) 正常者の脳ブドウ糖代謝の計測

Sokolof の原法 (Brooks による改変) と Phelps らの手技に従い、モデル速度定数、lumped constant を用いて計算した。正常者として健康成人男性 6 名を用いた。計算には、Chang 法における最適線減弱計数を用いて画像再構成を行った場合の脳ブドウ糖消費量の定量値と、X 線 CT を吸収補正に用いた場合の定量値を求め、比較した。

6 意識回復例での高次脳機能の障害発生機構、回復機構解明と回復促進法の開発

【対象】平成 13 年度以降の当院救命救急センター入院患者のうち、高次脳機能の変化が疑われた患者で、神経心理学的検査が可能であった重症頭部外傷患者(来院時 GCS が 8 点以下あるいは『Talk and Deteriorate』患者)40 例。

【方法】方法は、各患者に、全般的認知機能評価として Mini Mental State Examination (MMSE)、言語機能評価として標準失語症検査 (SLTA)、記憶評価として Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、前頭葉機能評価として Raven's colored progressive matrices (RCPM)、Trail making test (TMT)、語想起課題を、急性期を脱して検査可能となった時点(受傷後約 1 週間~1 ヶ月)で施行した。うち 21 例の患者で、受傷後半年毎に追跡検査を行うことかてきた。

基礎研究

7 動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける中枢神経再生機構の解明

(1) 中枢神経損傷時のストレス応答防御メカニズムの研究

(a) 小胞体ストレス応答関連分子の同定

小胞体でのストレス応答 (unfolded protein response) 防御システムを解明する目的で、小胞体ストレスセンサー蛋白である Ire1 に相互作用を示す分子を yeast two hybrid 法を用いてスクリーニングし、シグナル分子 JAB1 を同定した。

さらに、5 種類の JAB1 活性変異体を作成して JAB1 の各ドメインごとの小胞体ストレス応答における機能解析を試みた

(b) ミトコンドリアストレス応答に関する研究

正常状態のミトコンドリアが営んでいる蛋白代謝を、ミトコンドリア特異的に攪乱することにより誘導されてくる分子を検索した。

(ii) 瀰漫性脳損傷モデルにおけるノルアドレナリン系神経細胞の形態学的変化に関する研究

雄性 SD ラットに weight-drop device を用いて瀰漫性脳損傷を作成した。受傷後 1, 2, 7, 14, 28, 56 日の時点で青斑核の NA ニューロンの形態的变化を画像解析ソフトを用いて解析した。また、HPLC-ED を用いて脳組織中の norepinephrine (NE) と代謝物質である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) を測定し、NE 代謝について解析した。

(iii) 脳浮腫における水選択性チャンネル蛋白(AQP)の役割に関する研究

マウス由来のアストロサイト細胞を分離し培養系を確立した。アストロサイト培養系を低浸透圧(225mOsm)及び高浸透圧刺激(375mOsm), 腫瘍性脳浮腫への関与か疑われる mouse vascular endothelial cell growth factor (VEGF) 刺激、そして脳浮腫の治療に用いる副腎皮質ホルモン(ヘタメサゾン)刺激を行った。培養細胞より RNA を抽出しアクアポリン mRNA 発現について高感度定量的 PCR 装置を用いた quantitative RT-PCR 法にて検討した。

C 研究結果

臨床研究

1 意識障害患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果の検討

意識障害患者に対して通常他動的関節可動域運動を施行した場合の下肢筋肉の萎縮経過を、CT 画像上で筋肉の断面積を計測して客観的に評価を

行う研究を開始した。平成 16 年 3 月の時点で 3 例での計測が終了し、驚くべきことに 6 週間の経過で大腿四頭筋、大腿二頭筋、下腿前頸骨筋群、下腿三頭筋の総てが 58~65% にまで断面積が減少していた。

同時に、意識障害患者に対して機器を用いて他動的に『自転車こぎ運動』を施行した場合の筋萎縮予防効果についての pilot study も開始した。平成 16 年 3 月の時点で 4 例が終了しており、症例数が少ないので統計学的有意差を得るには至っていないが、大腿部に関しては 1 週間の運動(発症後 1 週~2 週の間)で大腿四頭筋が $91.3 \pm 8.6\%$ 、大腿二頭筋が $90.5 \pm 4.7\%$ の萎縮に留まり、通常経過に比べて改善傾向を認めた(前述の通常経過では大腿四頭筋は $85.9 \pm 1.0\%$ 、大腿二頭筋は $87.0 \pm 1.8\%$ に萎縮)。しかし、下腿部に関しては 1 週間の運動(発症後 1 週~2 週の間)でも下腿前頸骨筋群が $91.6 \pm 9.3\%$ 、下腿三頭筋が $88.8 \pm 6.2\%$ 萎縮しており、今のところ予防効果は認められていない(前述の通常経過では下腿前頸骨筋群は $89.4 \pm 4.0\%$ 、下腿三頭筋は $86.7 \pm 5.0\%$ に萎縮)。

2 長期植物状態からの回復過程の解明

平成 14 年 2 月に、長期間植物状態を呈している重症頭部外傷患者の自然回復過程を明らかにする目的で、10 都府県にわたる 26 の 3 次救急医療施設(12 の大学附属病院と 14 の救命救急センター)が参加して多施設臨床研究が開始された。しかし、エントリー開始から 1 年

経過した平成 16 年 3 月の時点で未だ 18 例しかエントリーできていない。これは①各施設での倫理委員会の許諾を得るのに時間がかかっていること、② 2002 年 4 月の法律改正に伴い、慢性期治療施設か受傷後早期のリハビリ開始を希望するようになり、エントリーする時点(受傷後 1 ヶ月)までに転院してしまうケースが増えたこと、さらに③ 2002 年 6 月 1 日から飲酒運転に伴う罰則が強化されたことにより重症頭部外傷患者が激減したこと、が大きな要因であると考えられる。

現時点では、長期経過が追跡できているのは 12 症例であり、症例数が少ないために回復過程を明らかにするには至っていない。

3 長期植物状態からの意識回復に影響を及ぼす因子の解明

平成 16 年 3 月の時点で、12 例(男 7 例/女 5 例、平均年齢 53±22)での髄液中興奮性アミノ酸濃度、髄液中各種インターロイキン濃度の測定が終了した。1 年以内に意識の回復した 4 例と遷延性意識障害が続いている 8 例との比較は次のようになった(M±SD)。

	意識回復群 4 例		非回復群 8 例
<i>IL-1β</i>	0.45±0.13	※	0.90±0.29
<i>IL-6</i>	27.0±23.6	NS	17.0±15.9
<i>IL-8</i>	102±49	NS	111±50
<i>IL-10</i>	1.87±1.63	NS	2.22±0.94
<i>TNFα</i>	1.65±0.78	NS	1.69±1.14
<i>IL-1ra</i>	124±80	NS	79±46
<i>sTNFα</i>	1000±440	NS	1049±347

以上、単位は pg/ml。※ p<0.05

	意識回復群 4 例		非回復群 8 例
クルタミン酸	not detected		not detected
アスパラギン酸	14.7±6.48	NS	10.4±2.60
クリシン	24.3±23.5	NS	13.5±5.74

以上、単位は n mol/ml。

現時点では症例数は少ない(12 例)か、1 年以内に意識の回復した患者では、受傷 1 ヶ月後の髄液中 IL-1β 濃度が意識回復の遷延している患者に対して有意に低いという結果(p<0.05)が得られている。

他の検査項目(CT・MRI による脳損傷の評価、脳波や聴性脳幹反応などの生理学的検査)では意識回復群と非回復群との間に有意差は得られていない。

4. 損傷した中枢神経の年単位での長期的な回復過程の解明

受傷 1 ヶ月後に植物状態を呈していた重症頭部外傷患者 35 例の意識回復過程を追跡調査した(全例 1 年以上、最長 7 年 5 ヶ月)。21 例(60%)が平均 5.0±5.2 ヶ月で意識を回復した。7 例(20%)が感染症で死亡したか、受傷から 1 年以内の死亡は 2 例(5.7%)のみであった。

この長期予後追跡調査の過程で、平成 15 年度は次に示す 2 つの新しい知見を得ることかできた。

- ① 1 例が受傷から 2 年後に意識を回復した。

- ② 受傷から3年経過しても発語の認められなかった8例のうち6例が受傷から3年～5年の間に発語が可能になった。

これらの結果は、急性期治療が終了した時点で植物状態を呈しているも、諦めずに治療を継続すれば中枢神経機能が回復する可能性が十分にあることを明確に示している。

5. 長期植物状態からの回復予知法、回復機構の解明と回復促進法の開発

(1) 誤差要因の検討

Chang 法による画像再構成では、線減弱計数を仮定する必要がある。ファントム実験からは線減弱計数 0.085 の時が最適である。水の物理的減弱計数 0.095 を用いると約 20%の過大評価になった。

(2) 正常者の脳ブドウ糖代謝の計測

正常者6例の全脳平均脳ブドウ糖消費量は、Chang 法と最適線減弱計数を用いた場合、 11.5 ± 2.5 mg/100g/min であった。局所的には、大脳被殻、尾状核、視床、小脳、大脳皮質の順にブドウ糖消費量は高値であった。CTを用いて吸収補正を行った場合は、全脳平均 8.2 ± 2.5 mg/100g/min であった。

6. 意識回復例での高次脳機能の障害発生機構、回復機構解明と回復促進法の開発

平成 16 年 3 月までの研究で、40 例中 21 例で受傷半年後の追跡調査が行われ、言語性記憶障害は 7/12 例、視覚性記憶障害は 7/8 例で改善が認められ、視覚性記憶障害が言語性記憶障害より

改善する傾向を認めた。今年度も現在追跡調査中の症例を引き続き追跡し、高次脳機能障害の長期的な回復過程を明らかにする。

基礎研究

7. 動物ならびに培養細胞を用いた脳損傷モデルにおける中枢神経再生機構の解明

(1) 中枢神経損傷時のストレス応答防御メカニズムの研究

(a) 小胞体ストレス応答関連分子の同定

小胞体ストレスセンサー蛋白である Ire1 に相互作用を示す分子を yeast two hybrid 法を用いてスクリーニングし、シグナル分子 JAB1 を同定した。機能を解析した結果、JAB1 はその活性化により Ire1 との結合強度を変化させ、Ire1 の下流にある転写制御因子 XBP1 をはしめとするストレス応答遺伝子群の活性制御を行っていることが明らかになった。

さらに、5 種類の JAB1 活性変異体を作成して JAB1 の各トメインごとの小胞体ストレス応答における機能解析を試みた結果、Ire1 に結合するかストレス刺激によっても解離することかてきない JAB1 変異体を作成することに成功した。本変異体を強制発現させた細胞では、小胞体ストレス刺激によってもその下流が活性化されないことから、シグナル経路活性化に本遺伝子の機能ドメインが不可欠であることが明らかとなった。

(b) ミトコンドリアストレス応答に関する研究

正常状態のミトコンドリアが営んでいる蛋白代謝を、ミトコンドリア特異的に攪乱することにより誘導されてくる分子を検索した結果、ミトコンドリアに特異的に

障害を与えたときだけに誘導を受ける『ミトコンドリア特異的シャペロン』を新しく発見した。このストレス応答は小胞体ストレスやその他の細胞内小器官ストレスでは誘導されず、ミトコンドリアに特異的なものであった。現在、このストレス応答に働く分子群の同定を試みている。

(ii) 瀰慢性脳損傷モデルにおけるノルアドレナリン系神経細胞の形態学的変化に関する研究

瀰慢性脳損傷モデル(ラット)において、青斑核ノルアドレナリンニューロン細胞体のサイズが、受傷1日後に腫大(対照と比較して111%)、7日後には著明に減少(73%)、14日後には少し回復(82%)し、28日後には対照群とほぼ同じサイズに回復した。この一連の形態変化は、軸索輸送の障害とその後の反応によって引き起こされるものと考えられた。ノルアドレナリンニューロンの形態は受傷後28-56日で回復したが大脳皮質でのノルアドレナリン代謝は受傷後56日経過しても低下しており、シナプス活動の低下やノルアドレナリンニューロン投射経路の減少がその原因として考えられた。

(iii) 脳浮腫における水選択性チャネル蛋白(AQP)の役割に関する研究

培養アストロサイト細胞に高浸透圧刺激を与えるとAQP4,8のmRNA発現量が増加し、低浸透圧刺激を与えるとAQP family全てのmRNA発現量が減少した。副腎皮質ホルモン投与によりAQP3のmRNA発現量が減少した。脳腫瘍周囲に高頻度で発現するAQP4のmRNA発現には、脳浮腫形成の一因とされるVEGFは直接的には関与しない

ことか明らかとなった。

D 考察

長期間意識障害を呈していた患者が幸運にも意識を回復しても、筋の廃用性萎縮による下肢の運動機能障害が著しいために車椅子生活を余儀なくされ、ADLが非常に障害されることは、昔から経験的によく知られている。しかし、意識障害患者にみられる下肢の廃用性萎縮は『しかたがないもの』として認識されており、科学的に解明しようという試みは、我が国だけでなく世界的に見てもなされてこなかった。経験的には知られていても、科学的には明らかにされていない医学的常識は現在でも多々存在し、平成12~14年度ころの健康科学研究事業で我々が明らかにした『中枢神経の長期的な可塑性』に関しても、我々がprospectiveな長期追跡調査を行った結果、初めて科学的に証明してきた事実である。今回の研究のメインテーマである『意識障害患者の下肢廃用性萎縮』に関しても、教科書や成書に記載されている事項を詳しく調べてみると、実は『経験的にはよく知られているが実は何も解決されていない未知の領域』であることが判明した。

例えば、意識障害患者で下肢筋肉が萎縮することは事実として認識されているか、発症時(受傷時)からの経時的なデータがないために、後送病院でリハビリテーションを開始する段になって『もとの状態に比べてどの程度筋肉が萎縮しているのか?』か全くわからず、手探りの状態で漠然とリハビリテーションを開始することになる。そこで、意識障害

患者での下肢に対する早期リハビリテーションの効果を検討するためには、まず研究の基本となる基礎データを作成することか必要不可欠である、と我々は考えた。

今回の研究で、まず『意識障害患者では、随意運動が困難な下肢は、6週間の経過で断面積で計算して受傷時(発症時)の約65%にまで萎縮する』ことか判明した。断面積で約65%にまで減少しているのであれば、筋肉全体の体積としては5割以下に萎縮しているはずであり、病悩期間か長くなれば下肢運動機能か廃絶するのも納得かいく。これは非常に由々しき事態であり、至急何らかの解決策を講じる必要かある。

長期間(半年や1年)臥床している意識障害患者を診察すると、両下肢か『枯れ枝』のように細くなっている、下肢の筋肉かほとんど残存していないと考えざるを得ない場面にしばしば遭遇する。今回の我々のデータでは、患者の下肢筋肉は6週間の経過で発症時の約65%でプラトーに達しているのか、上記の事実と照らし合わせると、この後さらに萎縮か進行するのはないか、と考えられる。あくまでも予想でしかないか、受傷(発症)から6週後までの萎縮は筋細胞の体積か減少した結果生じる萎縮、つまり『筋細胞かやせ細るたけて細胞数は減少しない筋萎縮』で、この時点で萎縮の進行を阻止することかできなければ、本格的な筋萎縮、つまり『筋細胞の破壊による不可逆的な萎縮』か生じるのか、と我々は考えている。『不可逆的な筋萎縮』が存在すると仮定した場合、それかいつ始まるのかを明らか

かにすることか臨床の上では非常に重要である。もし『不可逆的な筋萎縮』の始まる時期か判明すれば、それまでに筋萎縮予防を目的としたリハビリテーションを開始することか必須となり、今まで漠然と行っていた早期リハビリテーションにも『科学的根拠に基づいた明確な数値目標』を掲げることか可能となる。『不可逆的な筋萎縮』かいつ始まるのかを明らかにするためには、受傷(発症)から6週間たけてはなく、さらに長期的な筋萎縮経過の計測か必要である。

筋萎縮予防に関する pilot study として、今年度は他動的『自転車こぎ運動』による筋萎縮予防効果を検討した。今回の研究結果から、この運動により大腿部の筋萎縮を予防することかできるといふ手こたえを得ることができたか、下腿部に関しては今のところ筋萎縮予防効果を得るには至っていない。来年度以降は pilot study の症例数を増やすとともに運動時間及び運動量についても検討し、さらに持続的に電気刺激を加えた場合の筋萎縮予防効果についての pilot study を開始する。

我々か目標としているのは、『安価な装置』を用いて、患者家族が自宅の『ベットサイト』で、『簡便な方法』で、下肢の廃用性萎縮を予防する事かできる治療法(リハビリテーション)を開発することであり、専門施設でのリハビリテーションではなくて自宅での長期的なリハビリテーションを最終目標としている。しかし、このような装置の治療効果を検討しようにも、比較するための基礎データすら存在しないのか現状である。この分野の研究は患者の QOL 向上に直結する

ので、早急な基礎データ確立と臨床応用が望まれる。

多施設による研究では、受傷1ヵ月後に植物状態を呈している重症頭部外傷患者の長期予後追跡調査を行うだけでなく、受傷1ヶ月後の時点でCT・MRIによる脳損傷の評価、脳波や聴性脳幹反応などの生理学的検査、髄液の生化学的検査を施行し、意識回復・非回復に影響を及ぼす因子を明らかにする。現時点では、髄液の採取できていない症例は12例と少ないが、意識の回復した患者は意識障害が遷延している患者に比べて髄液中インターロイキン1 β 濃度が有意に低い($p < 0.05$)というデータが得られている。多施設研究を継続して症例数を増やし、『意識障害が遷延する症例では髄液中インターロイキン1 β 濃度が高い』ことが判明すれば、意識回復促進の治療戦略として『インターロイキン1 β の拮抗剤を投与する』、『抗炎症作用物質を投与する』などの臨床に即した具体的な計画を立てることが可能になる。また、急性期における脳血流量の推移によって機能予後を予測できることを我々は明らかにしたか、脳血流量の減少が予後不良の原因となっているのならば、断続的な外部刺激や薬剤によって脳血流量を増加させることによって予後を改善することも可能になると考えられる。

重症頭部外傷慢性期では、医療従事者は暗中模索で治療を行い、患者家族は何の目標もなく介護を行っているのか現況である。長期追跡調査によって中枢神経の長期的な可塑性を明らかにし、介護の具体的な目標を示すこと

かてきれば、暗中模索状態であった医療従事者や患者家族の眼前に明々とした希望の火を灯すことができる。損傷した中枢神経機能の回復を促進する治療法を開発することかてきれば、医療従事者や患者家族にとってこの上ない福音となるだけでなく、医療経済・社会経済に及ぼす効果は計り知れない。我々の研究成果の中間報告が平成15年11月1日朝日新聞の第1面トップ(図1)に掲載され、同日早朝のNHKニュースで報道された。また、同日のインターネット版朝日新聞、毎日新聞、日経新聞にも同内容の記事が掲載された(図2)。同日から連日現在に至るも、全国の患者家族や関係者から研究結果に対する問い合わせや個別の相談が殺到していることが、遷延性意識障害患者の問題がいかに重要かつ深刻であるかを端的に示している。

基礎実験に関しては、次の2つの観点から研究を進めている。

- 1 中枢神経損傷時のストレス応答防御の関連する分子群を同定し、その分子機構を解明してストレス負荷の軽減をはかる。
- 2 神経損傷の過程を抑制することにより2次的損傷を最小限にする。

1 に関しては、小胞体ストレス応答関連分子の同定から研究を開始した。中枢神経細胞が損傷を受けたとき神経細胞をはしめとする損傷部ではその再生のために大量の新生タンパク合成が必要となる。一方損傷部においては血

17

頭部にケガした植物状態患者

6割が意識回復

◆キーワード

植物状態 脳の機能が失われ、意識障害を起こした状態。心臓の拍動

や呼吸はできるが昏睡(こんすい)を続けたり昏睡から覚めても呼びかけに目に応えたりする程度なので「植物」に例え

られる。交通事故などによる頭部外傷のほか、梗塞(こうそく)やくも膜下出血などの脳血管障害でも植物状態に陥る。

一方、亡くなったのは7人。治療時に意識状態の悪い人は、回復するの

このうち、男性2人(10代と20代)が手術に

96年10月以降に同センターで治療を受け、けが

会話や仕事復帰も 阪7年間

いても医療スタッフや家族はあきらめずに治療やリハビリに取り組むことに意気があることが分かる。回復例が多くなっているのは、入院中の感染症

療のレベルは全国でそれほど大きな差はなく、他の救命救急センターで治療を受けた患者でも、今回と同等の回復率になる可能性もある。

頭に大けがをして「植物状態」になった患者でも、十分なケアをすれば約6割の人が意識を回復できることが、大阪大病院救命救急センターのまとめで分かった。約7年間続けてきた調査結果で、同様の長期研究は世界的にも珍しいという。31日、大阪市で開かれた厚生労働省研究班の会合で報告された。



©朝日新聞社 2003年
発行所 大阪市北区中之島3丁目
2番4号 〒530-8211
朝日新聞大阪本社
電話 06-6231-0131

たんぼの
わづれ花あり
路の霜
こたえていくチカラ
UFJ銀行

ソニー、持ち株会社制に
証券各社、ハイオに注目
阪神・伊良部がFA宣言
全日本大学駅伝あす号
クホタ2億円超所得隠し

頭大けが、ケアで6割意識回復

頭に大けがをして「植物状態」になった患者でも、十分は約6割の人が意識を回復できることが、大阪大病院ターナーケア年間統計できた調査で分かった。同様の長期的にも珍しいという。(16.00)全文>>

- ▶ 連環子口は「民主党とアルカイダ共闘」イラク高官か見解(15.59)
- ▶ 3留学生降参、日本人教師を解職 十刺事件で西北大(13.37)
- ▶ 「業界の仕切り役気になり」連環の立川市職員が供述(15.22)
- ▶ 住宅街の川に1ルカ、住人ひらくり 千葉市(13.40)
- ▶ 早大か4季連環V 東京六大学野球(15.53)

ニュース特集

- ▶ 17億フル減で予算案可決:イラク復興
- ▶ 「おれの人生って悔しいよ」北朝鮮拉致事件
- ▶ 工作費は数百万円か:日テレ・視聴率操作
- ▶ 民主、追加公約で反論:2003総選挙

毎日健康ひろば ▶ くらし 娯楽

▶ ノブページ ▶ 毎日健康ニュース ▶ カラダあれ、 ▶ 新型肺炎SARS特集 ▶ 女性クリニック ▶ 子ども ▶ 連載 がんに負けない ▶ 胆管がん放浪記 ▶ 高

毎日健康ひろば ニュース

■ 頭部外傷で意識不明でも1年以上内

◇大阪大大学院 塩崎助手ら調査

交通事故などで頭こけかをして、1カ月、意匠学研究科の塩崎忠彦助手(救急医学)らの調阪大病院の高度救命救急センターで治療を成川について、その後の容体を調査した。その人いた。2人は社会復帰を果した。亡くなっ

また、意識が回復しなから、言葉を話せななようになったという。

社会

1カ月以上の植物状態
交通事故などで脳にイ
が1年以内に意識を回
んな調査結果をまとめ
れていた。大阪市内で

調査結果によると、1
た。2人は社会復帰を
22人のうち、14人が登
た。(18.00)

- 主要
- 経済
- 景気ウオッチ
- 株為替
- 価格
- 国際
- 企業
- ベンチャー
- 政治
- 社会
- 新製品
- プレスリリース
- クルマ

液循環等が障害され栄養や酸素供給が不足する細胞飢餓の状態になっている。こういった環境下ではタンパク合成機構の需要と供給のバランスが崩れており蛋白合成の主要な場である小胞体では著しいストレス負荷(小胞体ストレス)がかかっていると考えられるので、我々はまず小胞体に目を付けた。

今年度の研究では、まず小胞体ストレスセンサー蛋白である Ire1 に相互作用を示す分子を yeast two hybrid 法を用いてスクリーニングし、シグナル分子 JAB1 を同定した。機能解析の結果、JAB1 はストレス応答遺伝子群の活性制御を行っていることが明らかになった。さらに、Ire1 に結合するかストレス刺激によっても解離することかできない JAB1 変異体を作成することに成功した。本変異体を強制発現させた細胞では、小胞体ストレス刺激によってもその下流が活性化されないことから、シグナル経路活性化に本遺伝子の機能トメインが不可欠であることが明らかとなった。

次に、神経損傷時のストレス負荷は小胞体のみならず他の細胞内小器官にもかかっていると考えそのストレス応答の有無について検討した。我々が小胞体の次にターゲットとしたのは、エネルギー供給に重要な役割を果たし、更には細胞の生死の決定にも中心的役割を担うミトコンドリアである。具体的には、正常状態のミトコンドリアが営んでいる蛋白代謝を、ミトコンドリア特異的に攪乱することにより誘導されてくる分子を検索した。その結果、ミトコンドリアに特異的に障害を与えたときだけに誘導を受ける『ミトコンドリア特異的シャペロ

ン』を新しく発見した。このストレス応答は小胞体ストレスやその他の細胞内小器官ストレスでは誘導されず、ミトコンドリアに特異的なものであった。現在、このストレス応答に働く分子群の同定を試みている。また、同様の視点からコルシ体やリソゾームへのストレス負荷の有無を検討し、中枢神経障害時の各種細胞内小器官ストレス負荷ひいては細胞へのストレス負荷の分子機構の全貌を解明しその軽減をはかることで損傷神経再生を促進することかできるのではないかと考えて研究を進めている。

2 に関しては、ラットびまん性脳損傷モデルを用いて、ノルアドレナリン系中枢神経に対してびまん性脳損傷の与える形態的、神経化学的影響について検討を行った。その結果、慢性脳損傷モデル(ラット)において、青斑核ノルアドレナリンニューロン細胞体のサイズは、受傷 1 日後に腫大するか7日後には著明に減少し、14 日後には少し回復して 28 日後には対照群とほぼ同じサイズに回復することか判明した。この一連の形態変化は、軸索輸送の障害とその後の反応によって引き起こされるものと考えられ、長期間にわたるノルアドレナリン代謝の低下か、臨床で見られる慢性脳損傷後の遷延性意識障害や活動性低下と関連していることが示唆された。今後は、オープンフィールドやモーリス水迷路を用いてびまん性脳損傷後の空間認知・学習・記憶について定量的に解析し、さらに BDNF 脳室内投与を行いその効果、問題点を明らかにする予定である。

さらに、2 次性脳損傷の大きな要因で

ある脳浮腫に最も関係が深いと考えられる『水』の制御を、水選択性チャンネル蛋白(aquaporin, AQP)の観点から追求する研究を開始した。生理的条件下では細胞内のみならず細胞外腔においても水移動は多くの場合浸透圧格差に伴う水拡散により行われており、その水の通路が AQP と考えられている。今年度の研究により、AQP ファミリーは細胞内・細胞外腔の浸透圧変化に著明に反応する水チャンネルで、高浸透圧により AQP 発現上昇が認められること、AQP が脳浮腫を悪化させる因子の一つであること、が示唆された。今後、AQP 発現抑制が脳浮腫抑制とどのように関連するかを追究する予定である。

E 結論

今年度の研究により、『意識障害患者では、随意運動が困難な下肢は、断面積で計算すると6週間の経過で受傷時(発症時)の約65%にまで萎縮する』ことか判明した。しかし、長期間の臥床を余儀なくされた患者の下肢が65%の萎縮で留まっているとは到底考えられず、5~6週間で一度筋萎縮の進行が小康状態に達した後に、不可逆的な筋萎縮が始まるのではないかと考えられた。

重症頭部外傷患者に限っていえば、受傷後1ヶ月の時点で植物状態を呈しているにもかかわらず、6割の患者が1年以内(平均5ヶ月)に意識を回復することが我々の研究(平成12~14年度のこころの健康科学研究事業)から判明しているため、時期を失することなく下肢廃用性萎縮を予防するための早期リハビリテーションを開始するべきである。現時点では

『筋萎縮が不可逆となるターニングポイント』を明らかにできていないので、発症から何週以内に下肢のリハビリテーションを始めるべきかについての数値目標を設定できないか、意識が回復するのを待ってから下肢のリハビリテーションを始めても手遅れであることは明らかである。

我々は、『意識障害患者の下肢運動機能温存に主眼を置いた早期リハビリテーションの開発』に重点を置いて臨床研究を進めている。筋萎縮が不可逆となるターニングポイントを究明するためには、さらに長期間の prospective な計測と追跡調査が必要である。さらに、筋萎縮を効果的に予防できる治療法も早急に開発する必要がある。これら一連の臨床研究は、意識障害患者の QOL 向上に直結するので、早急な基礎データ確立と臨床応用が望まれる。

F 研究発表

論文発表

(主任研究者)

- 1 Ogura H, Tanaka H, Koh T, Fujimi S, Nakamori Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H Enhanced production of endothelial microparticles with increased binding to leukocytes in patients with severe SIRS J Trauma (in press)
- 2 Nakamori Y, Fujimi S, Ogura H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Ueda T, Sugimoto H Surgical versus radiologic management of cervical necrotizing fasciitis and descending necrotizing mediastinitis JAR (in press)

- 3 Matsushima A, Ogura H, Koh T, Fujita K, Yoshiya K, Sumi Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H Hepatocyte growth factor in polymorphonuclear leukocytes is increased in patients with systemic inflammatory response syndrome J Trauma (in press)
- 4 Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia J Neurosurg 2003, 99 47-51
- 5 Yoshiya K, Tanaka H, Kasai K, Irisawa T, Shiozaki T, Sugimoto H Profile of gene expression in the subventricular zone after traumatic brain injury J Neurotrauma 2003, 20 1147-62
- 6 Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Noborio M, Kuwagata Y, Shimazu T, and Sugimoto H Mild hypothermia reduces expression of Heat Shock Protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients J Trauma 2003, 55 1054-60
- 7 Kasai K, Yamashita T, Yamaguchi A, Yoshiya K, Kawakita A, Tanaka H, Sugimoto H, and Tohyama M Induction of mRNAs and proteins for Na/K ATPase α 1 and β 1 subunits following hypoxia/reoxygenation in astrocytes Brain Res Mol Brain Res 2003, 31, 110(1) 38-44
- 8 Takaoka M, Tabuse H, Kumura E, Nakajima S, Tsuzuki T, Nakamura K, Okada A, Sugimoto H Semiquantitative analysis of corpus callosum injury using magnetic resonance imaging indicates clinical severity in patients with diffuse axonal injury J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002, 73 289-93
- 9 Iwami T, Hiraide A, Nakanishi N, Hayashi Y, Nishiuchi T, Yukioka H, Yoshiya I, Sugimoto H Age and sex analyses of out-of-hospital cardiac arrest in Osaka, Japan Resuscitation 2003, 57 145-52
- 10 Itakura Sumi Y, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Fujita K, Fujimi S, Nakamori Y, Shimazu T, Sugimoto H Paradoxical cytoskeleton and microparticle formation changes in monocytes and polymorphonuclear leukocytes in severe systemic inflammatory response syndrome patients J Trauma 2003, 55 1125-32
- 11 Kuwagata Y, Oda J, Irisawa T, Matsuyama S, Nakamori Y, Takahashi M, and Sugimoto H Effect of ibuprofen on interleukin-1-induced abnormalities in hemodynamics and oxygen metabolism in rabbits Shock 2003, 20 558-564
- 12 Nakamori Y, Koh T, Ogura H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H Enhanced expression of intranuclear NF- κ B in primed polymorphonuclear leukocytes in SIRS patients J Trauma 2003, 54 253-60
- 13 Ogura H, Fujimi S, Koh T, Sumi Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H Microparticles in severe sirs patients Microcirculation annual 2003, 19 77-78
- 14 Fujimi S, Ogura H, Tanaka H, Koh T, Hosotsubo H, Nakamori Y, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H Increased production of leukocyte microparticles with enhanced expression of adhesion molecules from activated polymorphonuclear leukocytes in

severely injured patients J Trauma
2003, 54 114-119

(分担研究者)

- 1 Hosoi R, Okada M, Hatazawa J, Gee A, Inoue O The Effect of Glial Energy Metabolism Depressant on ¹⁴C-Acetate Uptake in Intact Rat Brain J Cerebr Blood Flow Metab 2004 (in press)
- 2 Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito K, Kanno K, Hatazawa J PET Measurements of CBF, OEF, and CMRO2 without Arterial Sampling in Hyperacute Ischemic Stroke Method and Error Analysis Ann Nucl Med (in press)
- 3 Osaki Y, Doi K, Takasawa M, Noda K, Nishimura H, Ihara A, Iwaki T, Imaizumi Y, Yoshikawa T, Oku N, Hatazawa J, Kubo T Cortical processing of tactile language in a postlingually deaf-blind subject Neuroreport (in press)
- 4 Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Yoshikawa T, Takasawa M, Matsushita K, Hori M, Hatazawa J Cerebral hemodynamic and metabolism in adult Moyamoya disease Comparison of angiographic collateral circulation Ann Nucl Med (in press)
- 5 Taichi Katayama, Kazunori Imaizumi, Takunari Yoneda, Manabu Taniguchi, Takayuki Manabe, Akiko Honda, Junichi Hitomi, Kayoko Oono, Kosuke Baba, Shinsuke Matsuzaki, Koichi Takatsugi and Masaya Tohyama Role of ARF4L in recycling between endosomes and the plasma membrane, Cellular and Molecular Neurobiology, in press
- 6 Kayoko Oono, Takunari Yoneda, Shingo Miyata, Takayuki Manabe, Satoru Yamagishi, Satoshi Matsuda, Junichi Hitomi, Kazunori Imaizumi, Taichi Katayama, and Masaya Tohyama, JAB1 participates in unfolded protein responses by association and dissociation with IRE1, Neurochemistry international, in press
- 7 Nakajima S, Takaoka M, Tsuzuki T, Tabuse H, Yoshimine T Potential determinants of poor outcome in "talk and deteriorates" Neurol Res (in press)
- 8 Masami Nishio, Eiji Kohmura, Takamichi Yuguchi, Yoshikazu Nakajima, Toshiyuki Fujinaka, Chihiro Akiyama, Akira Iwata, Toshiki Yoshimine Neuronal apolipoprotein E is not synthesized in neuron after focal ischemia in rat brain Neurological Research (in press)
- 9 Toshiyuki Fujinaka, Eiji Kohmura, Takamichi Yuguchi and Toshiki Yoshimine The Morphological and Neurochemical Effects of Diffuse Brain Injury on Rat Central Noradrenergic System Neurological Research (in press)
- 10 Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, Sakihara K, Izumi H, Imaoka H, Hirabuki N, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S Spatio-temporal distribution in gamma oscillations related to somatosensory processing Neurol Res (in press)
- 11 Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, Sakihara K, Izumi H, Imaoka H, Hirabuki N, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S Spatio-temporal distribution in gamma oscillations related to somatosensory processing Neurol Res (in press)
- 12 Kubo S, Nakata H, Sugauchi Y, Yokota N, Yoshimine T Scalp marking using a laser pointer during preoperative CT imaging Technical note Neurosurgery (in press)