

の回復過程を、脳ブドウ糖代謝を指標として解析するための基礎を確立することができた。また、Hybrid PETによって得られる機能画像をMRIやCTなどの形態画像と重ね合わせるソフトウェアの開発にも成功した。現在、機能回復が期待できる reversible brain damage と機能回復が期待できない irreversible brain damage を脳ブドウ糖代謝の面から検討して閾値の有無を定量的に検討し、外傷性脳損傷の新たな評価法を開発する研究を開始している。この手法が成功すれば、植物状態からの脳機能回復過程を画像を用いて客観的に評価することが可能になり、より早期かつ確実な予後診断の実現に貢献することができる。

基礎実験に関しては、次の3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. 神経細胞再生時に最も盛んに再生が行われていると考えられている樹状突起軸索末端で、どのような蛋白合成が行われているか、を明らかにする。
3. 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じ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。

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。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。

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

点からゴルジ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につ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が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、翻訳開始点における蛋白質の相互作用を利用したFRETプローブが、蛋白質合成の増加時においては蛍光エネルギーの転移反応の減少をおこし、 Em_{475} / Em_{533} 値の増大として観察できることが分かった。これは翻訳開始前の段階ですでに翻訳開始因子はeIF2 β やeIF5を含む複合体を形成しており (multi-factor complex)、この複合体は mRNA に結合し開始コドンを認識すると、複合体としての分子間結合が解離するという現象と一致する。今後は、この分子プローブを用いて再生時の軸索で蛋白質の合成を観察する計画を立てている。

3. 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、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は、受傷1日後に腫大するが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が判明した。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が、臨床で見られる瀰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行った。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。今後は、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

今回の研究により、重症頭部外傷後の慢性期治療(リハビリテーションを含む)に、以下に示す明確な方向性を示すことができた。

- ① 急性期治療が終了した時点で植物状態を呈していても、今後は意識が回復することを前提として慢性期治療施設でも積極的に治療・看護する必要がある。
- ② 意識障害患者では、下肢に対するリハビリテーションを受傷早期から積極的に開始する必要がある。
- ③ 科学的根拠に基づいて早期から計画的にリハビリテーション(例えば下肢筋肉に対する電気刺激)を施行すれば、下肢の廃用性萎縮を十分に予防できる可能性が高い。

F. 研究発表

論文発表

(主任研究者)

1. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, et al: Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock* 23: 406-410, 2005.
2. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, Fujinaka T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. *J Neurotrauma* 22: 1411-1418, 2005.
3. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Yoshiya K, Matsushima A, Sumi Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006, 60:126-133.
4. Nishino M, Tanaka H, Ogura H, Inoue Y, Koh T, Fujita K, Sugimoto H: Serial changes in leukocyte deformability and whole blood rheology in patients with sepsis or trauma. *J Trauma* 2005, 59: 1425-1431.
5. Nakamori Y, Ogura H, Koh T, Fujita K, Tanaka H, Sumi Y, Hosotsubo H, Yoshiya K, Irisawa T, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: The balance between expression of intranuclear NF-kappaB and glucocorticoid receptor in polymorphonuclear leukocytes in SIRS patients. *J Trauma* 2005, 59: 308-314.
6. Inoue Y, Seiyama A, Tanaka H, Ukai I, Akimau P, Nishino M, Shimazu T, Sugimoto H: Protective effects of a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on lipopolysaccharide-induced acute dysfunction of the pulmonary microcirculation. *Crit Care Med* 2005, 33: 1814-1822.
7. Akimau P, Yoshiya K, Hosotsubo H, Takakuwa T, Tanaka H, Sugimoto H: New experimental model of crush injury of the hindlimbs in rats. *J Trauma* 2005, 58: 51-58.
8. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Fujinaka T, Hosotsubo T, Fujita K, Yamashita T, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe

- traumatic brain injury. *Shock* 2004, 22: 102–107.
9. Ogura H, Tanaka H, Koh T, Fujimi S, Nakamori Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: Enhanced production of endothelial micro-particles with increased binding to leukocytes in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2004, 56: 823–830.
 10. 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. *AJR* 2004, 182: 1433–1449.
 11. Matsushima A, Ogura H, Fujita K, Koh T, Tanaka H, Sumi Y, Yoshiya K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H: Early activation of gammadelta T lymphocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Shock* 2004, 22: 11–15.
 12. 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* 2004, 56: 259 – 264.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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. Tanaka C, Ueguchi T, Shimosegawa E, Sasaki N, Johkoh T, Nakamura H, Hatazawa J: Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction: a phantom study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006, 27: 40-45.
 2. Hamada K, Ueda T, Tomita Y, Yoshikawa H, Hatazawa J. Myoepithelioma of soft tissue originating from the hand: 18F-FDG PET features. *AJR Am J Roentgenol*. 2006, 186: 270-271.
 3. Fujiwara T, Mori Y, Chu DL, Koyama Y, Miyata S, Tanaka H, Yachi K, Kubo T, Yoshikawa H, Tohyama M: CARM1 Regulates Proliferation of PC12 Cells by Methylating HuD. *Mol Cell Biol*. 2006, 26: 2273-2285.
 4. Shiozaki T: Hypertension and head injury. *Curr Hypertens Rep* 2005, 7: 450-453.
 5. Hamada K, Ueda T, Tomita Y, Higuchi I, Inoue A, Tamai N, Myoui A, Aozasa K, Yoshikawa H, Hatazawa J: False positive (18)F-FDG PET in an ischial chondroblastoma; an analysis of glucose transporter 1 and hexokinase II expression. *Skeletal Radiol*. 2005, 1-5.
 6. Nagayoshi M, Murase K, Fujino K, Uenishi Y, Kawamata M, Nakamura Y, Kitamura K, Higuchi I, Oku N, Hatazawa J.: Usefulness of noise adaptive non-linear gaussian filter in FDG-PET study. *Ann Nucl Med*. 2005, 19: 469-477.
 7. Osaki Y, Nishimura H, Takasawa M, Imaizumi M, Kawashima T, Iwaki T, Oku N, Hashikawa K, Doi K, Nishimura T, Hatazawa J, Kubo T: Neural mechanism of residual inhibition of tinnitus in cochlear implant users. *Neuroreport*. 2005, 16: 1625-1628.
 8. Sakaguchi M, Kitagawa K, Oku N, Imaizumi M, Yamagami H, Ohtsuki T, Matsushita K, Hougaku H, Matsumoto M, Hatazawa J, Hori M: Critical analysis of hemodynamic insufficiency by head-up tilt in patients with carotid occlusive disease. *Circ J*. 2005, 69: 971-975.

9. Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Takasawa M, Piao R, Kimura Y, Kajimoto K, Matsumoto M, Hori M, Hatazawa J: Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2005, 28: 43-49.
10. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Higuchi I, Yasui M, Seshimo I, Takayama O, Yamamoto H, Ohue M, Tatsumi M, Hatazawa J, Ikenaga M, Nishimura T, Monden M: Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005, 12: 561-569.
11. Hamada K, Myoui A, Ueda T, Higuchi I, Inoue A, Tamai N, Yoshikawa H, Hatazawa J: FDG-PET imaging for chronic expanding hematoma in pelvis with massive bone destruction. *Skeletal Radiol.* 2005, 34: 807-811.
12. Aoki T, Tsuda H, Takasawa M, Osaki Y, Oku N, Hatazawa J, Kinoshita H: The effect of tapping finger and mode differences on cortical and subcortical activities: a PET study. *Exp Brain Res.* 2005, 160: 375-383.
13. Suzuki T, Izumoto S, Wada K, Fujimoto Y, Maruno M, Yamasaki M, Kanemura Y, Shimazaki T, Okano H, Yoshimine T: Inhibition of glioma cell proliferation by neural stem cell factor. *J Neurooncol* 2005, 74: 233-239.
14. Inoue O, Shukuri M, Hosoi R, Amitani M, Matsuura N, Hatazawa J, Takai N: Distinct different intra-tumor distribution of FDG between early phase and late phase in mouse fibrosarcoma. *Ann Nucl Med.* 2005, 19: 655-659.
15. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* (in press)
16. Wada K, Maruno M, Suzuki T, Kagawa N, Hashiba T, Fujimoto Y, Hashimoto N, Izumoto S, Yoshimine T. Chromosomal and genetic abnormalities in benign and malignant meningiomas using DNA microarray. *Neurol Res.* 2005, 27: 747-754.
17. Fujimoto Y, Kato A, Saitoh Y, Ninomiya H, Imai K, Hashimoto N, Kishima H, Maruno M, Yoshimine T: Open radiofrequency ablation for the management of intractable epilepsy associated with sessile hypothalamic hamartoma. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005, 48: 132-135.
18. Kawaguchi S, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M: Information processing flow and neural activations in the dorsolateral prefrontal cortex in the Stroop task in schizophrenic patients. A spatially filtered MEG analysis with high temporal and spatial resolution. *Neuropsychobiology.* 2005, 5: 191-203.
19. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, Maruno M, Nishimura T, Yoshimine T: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage.* 2005, 25: 424-429.
20. Miyata S, Mori Y, Fujiwara T, Ikenaka K, Matsuzaki S, Oono K, Katayama T, and Tohyama M. Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005, 134: 333-337.
21. Miyata S, Mori Y, Fujiwara T, Ikenaka K, Matsuzaki S, Oono K, Katayama T, Tohyama M: Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal

- neurons exposed to ephrins. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005, 134: 333-337.
22. Okuda T, Kataoka K, Kitano M, Watanabe A, Taneda M: Successful treatment of a patient with a 13-year history of post-traumatic rhinorrhea due to malabsorption of cerebrospinal fluid. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005, 48: 247-249.
 23. Nakano N, Uchiyama T, Okuda T, Kitano M, Taneda M: Successful long-term deep brain stimulation for hemichorea-hemiballism in a patient with diabetes. Case report. *J Neurosurg*. 2005, 102: 1137-1141.
 24. Hatazawa J, Shimosegawa E, Osaki Y, Ibaraki M, Oku N, Hasegawa S, Nagata K, Hirata Y, Miura Y: Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. *Stroke* 2004, 35: 2117-2122.
 25. Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Hirano S, Kato A, Hashikawa K, Hatazawa J, Yoshimine T: Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *J Neurosurg* 2004, 100: 935-939.
 26. Takasawa M, Murase K, Oku N, Kawamata M, Nagayoshi M, Imaizumi M, Yoshikawa T, Osaki Y, Kimura Y, Kajimoto K, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J: Spectral analysis of ^{99m}Tc-HMPAO for estimating cerebral blood flow: a comparison with H₂(15)O PET. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 243-249.
 27. Murase K, Nagayoshi M, Uenishi Y, Kawamata M, Yamazaki Y, Takasawa M, Oku N, Hatazawa J: Extraction of arterial input function for measurement of brain perfusion index with ^{99m}Tc compounds using fuzzy clustering. *Nucl Med Commun* 2004, 25: 299-303.
 28. Hosoi R, Okada M, Hatazawa J, Gee A, Inoue O: Effect of astrocytic energy metabolism depressant on ¹⁴C-acetate uptake in intact rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004, 24: 188-190.
 29. Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito H, Kanno I, Hatazawa J: PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 35-44.
 30. Osaki Y, Doi K, Takasawa M, Noda K, Nishimura H, Ihara A, Iwaki T, Imaizumi M, Yoshikawa T, Oku N, Hatazawa J, Kubo T: Cortical processing of tactile language in a postlingually deaf-blind subject. *Neuroreport* 2004, 15: 287-91.
 31. Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Matsushita K, Yoshikawa T, Takasawa M, Osaki Y, Kimura Y, Kajimoto K, Hori M, Hatazawa J: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med* 2004, 18: 115-121.
 32. Imaizumi M, Kitagawa K, Oku N, Hashikawa K, Takasawa M, Yoshikawa T, Osaki Y, Matsushita K, Matsumoto M, Hori M, Hatazawa J: Clinical significance of cerebrovascular reserve in acetazolamide challenge -comparison with acetazolamide challenge with H₂O-PET and Gas-PET. *Ann Nucl Med*. 2004, 18: 369-74.
 33. Abe K, Kashiwagi Y, Tokumura M, Hosoi R, Hatazawa J, Inoue O. Discrepancy between cell injury and benzodiazepine receptor binding after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Synapse*. 2004, 53: 234-239.
 34. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, Hatazawa J, Shimosegawa E, Koyama K, Yamamoto

- Y: Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2004, 39: 50-5.
35. Hasegawa S, Kusuoka K, Maruyama K, Nishimura T, Hori M, Hatazawa J. Myocardial positron emission computed tomographic images obtained with fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose predict the response of idiopathic dilated cardiomyopathy patients to β -blockers. *J Am Coll Cardiol* (43(2): 224-233, 2004
 36. Akiyama C, Yuguchi T, Nishio M, Tomishima T, Fujinaka T, Taniguchi M, Nakajima Y, Kohmura E, Yoshimine T: Src family kinase inhibitor PP1 reduces secondary damage after spinal cord compression in rats. *J Neurotrauma* 2004, 21: 923-931.
 37. Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifuji S, Yoshimine T: Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *NeuroImage* 2004, 23: 46-53.
 38. Kato A, Fujimoto Y, Taniguchi M, Hashimoto N, Hirayama A, Kinoshita M, Baba T, Maruno M, Yoshimine T: Volumetric thermal devascularization of large meningiomas. *J Neurosurg* 2004, 101: 779-786.
 39. Saitoh Y, Eguchi Y, Nakahira R, Yasuda K, Moriuchi S, Yoshimine T, Boileau G: Controlled secretion of beta-endorphin from human embryonic kidney cells carrying a Te-on-beta-endorphin fusion gene. *Mol Brain Res* 2004, 121:151-155.
 40. Toyota S, Takimoto H, Karasawa J, Kato A, Yoshimine T: Evaluation of cardiac sympathetic nerve function by myocardial ^{123I}-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy before and after endoscopic sympathectomy. *J Neurosurg* 2004, 100: 512-516.
 41. Fujimoto Y, Kato A, Taniguchi M, Maruno M, Yoshimine T: Meningioma arising from the trigeminal nerve. A case report and literature review. *J Neuro-Oncol* 2004, 68: 185-187.
 42. Katayama T, Imaizumi K, Yoneda T, Taniguchi M, Honda A, Manabe T, Hitomi J, Oono K, Baba K, Miyata S, Matsuzaki S, Takatsuji K, Tohyama M: Role of ARF4L in recycling between endosomes and the plasma membrane. *Cell Mol Neurobiol*. 2004, 24: 137-47.
 43. Oono K, Yoneda T, Manabe T, Yamagishi S, Matsuda S, Hitomi J, Miyata S, Mizuno T, Imaizumi K, Katayama T, Tohyama M: JAB1 participates in unfolded protein responses by association and dissociation with IRE1. *Neurochem Int*. 2004, 45: 765-772.
 44. Morita A, Okada Y, Kitano M, Hori T, Taneda M, Kirino T. Development of hybrid integrated endoscope-holder system for endoscopic microneurosurgery. *Neurosurgery*. 2004, 55: 926-931.
 45. Takasawa M, Oku N, Osaki Y, Kinoshita H, Imaizumi M, Yoshikawa T, Kimura Y, Kajimoto K, Sasagaki M, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J. Cerebral and cerebellar activation in power and precision grip movements: an H2 ^{15O} positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003, 23: 1378-1382.
 46. Yoshikawa T, Murase K, Oku N, Imaizumi M, Takasawa M, Rishu P, Kimura Y, Ikejiri Y, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J. Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer disease and vascular dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003, 24: 1341-1347.
 47. Ito H, Kanno I, Hatazawa J, Miura S.

- Changes in human cerebral blood flow and myocardial blood flow during mental stress measured by dual positron emission tomography. *Ann Nucl Med.* 2003, 17: 381-386.
48. Ito H, Kanno I, Ibaraki M, Hatazawa J, Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003, 23: 665-670.
 49. Takasawa M, Murase K, Oku N, Kawamata M, Nagayoshi M, Osaki Y, Imaizumi M, Yoshikawa T, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J. Interobserver variability of cerebral blood flow measurements obtained using spectral analysis and technetium-99m labeled compounds. *Ann Nucl Med.* 2003, 17: 255-259.
 50. Yoshikawa T, Murase K, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Takasawa M, Nishikawa T, Matsumoto M, Hatazawa J, Hori M. Statistical image analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease. *J Nucl Med.* 2003, 44: 505-511.
 51. Tamura H, Takahashi S, Kurihara N, Yamada S, Hatazawa J, Okudera T. Practical visualization of internal structure of white matter for image interpretation: staining a spin-echo T2-weighted image with three echo-planar diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003, 24: 401-409.
 52. Maruyama K, Hasegawa S, Nakatani D, Paul AK, Kusuoka H, Nishimura T, Hori M, Hatazawa J. Left ventricular mass index measured by quantitative gated myocardial SPECT with ^{99m}Tc-tetrofosmin: a comparison with echocardiography. *Ann Nucl Med.* 2003, 17: 31-39.
 53. Satoh M, Takeda K, Nagata K, Hatazawa J, Kuzuhara S. The anterior portion of the bilateral temporal lobes participates in music perception: a positron emission tomography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003, 24: 1843-8.
 54. Toshiyuki Fujinaka, Eiji Kohmura, Takamichi Yuguchi and Toshiki Yoshimine: The Morphological and Neurochemical Effects of Diffuse Brain Injury on Rat Central Noradrenergic System. *Neurol Res* 2003, 25: 35-41.
 55. Nishio M, Kohmura E, Yuguchi T, Nakajima Y, Fujinaka T, Akiyama C, Iwata A, Yoshimine T: Neuronal apolipoprotein E is not synthesized in neuron after focal ischemia in rat brain. *Neurol Res.* 2003, 25: 390-394.
 56. Akiyama C, Yuguchi T, Nishio M, Fujinaka T, Taniguchi M, Nakajima Y, Yoshimine T: Src family kinase inhibitor PP1 improves motor function by reducing edema after spinal cord contusion in rats. *Acta Neurochir Suppl.* 2003, 86: 421-423.
 57. Kawaguchi S, Shinosaki K, Ukai S, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M: Interictal spikes in the fusiform and inferior temporal gyri of an epileptic patient with colored elementary visual auras: a 5-year longitudinal MEG ECD study. *Neuroreport* 2003, 24: 637-640.
 58. Taniguchi M, Yoshimine T: Cerebral motor control in patients with gliomas around the central sulcus studied with spatially filtered magnetoencephalography. *J Neurol Neurosurg & Psychiat* 2003, 75: 466-471.
 59. Kubo S, Takimoto H, Nakata H, Yoshimine T: Carbon dioxide insufflation for chronic subdural haematoma: a simple addition to burr-hole irrigation and closed-system drainage. *Br J Neurosurg* 2003, 17: 547-550.
 60. Yuguchi T, Nishio M, Akiyama C, Ito M, Yoshimine T: Posterior

- microendoscopic surgical approach for the degenerative cervical spine. *Neurol Res* 25:17-21, 2003
61. Ihara A, Hirata M, Sakihara K, Izumi H, Takahashi Y, Kono K, Imaoka H, Osaki Y, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S: Gamma-band desynchronization in language areas reflects syntactic process of words. *Neurosci Lett* 2003, 339: 135-138.
 62. Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, Osaki Y, Sakihara K, Izumi H, Imaoka H, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S: Neuromagnetic gamma-band activity in the primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport* 2003, 14: 273-277.
 63. Tomishima T, Saitoh Y, Nishida T, Morris S, Maruno M, Yoshimine T: Lymphangiomatosis of the skull. Case illustration. *J Neurosurg* 2003, 98: 1319.
 64. Fujimoto Y, Kato A, Saitoh Y, Ninomiya H, Imai K, Sakakibara RI, Maruno M, Kishima H, Yoshimura K, Hasegawa H, Yoshimine T: Stereotactic radiofrequency ablation for sessile hypothalamic hamartoma with an image fusion technique. *Acta Neurochir* 2003, 145: 697-701.
 65. Saitoh Y, Kato A, Ninomiya H, Baba T, Shibata M, Mashimo T, Yoshimine T: Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain. *Acta Neurochir* 2003, [suppl] 87: 149-152.
 66. Kinoshita M, Izumoto S, Oshino S, Nonaka M, Moriuchi S, Maruno M, Yoshimine T: Primary malignant lymphoma of the trigeminal region treated with rapid infusion of high-dose MTX and radiation, Case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2003, 60: 343-348.
 67. Shinosaki K, Yamamoto M, Ukai S, Kawaguchi S, Ogawa A, Ishii R, Mizuno-Matsumoto Y, Inoue T, Hirabuki N, Yoshimine T, Kaku T, Robinson S, Takeda M: Desynchronization in the right auditory cortex during musical hallucinations: A MEG study. *Psychogeriatrics* 2003, 3: 88-92.
 68. Matsumoto K, Akagi K, Abekura M, Nakajima Y, Yoshimine T: Investigation of the surgically treated and untreated unruptured cerebral aneurysms of the anterior circulation. *Surg Neurol* 2003, 60: 516-523.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

図1

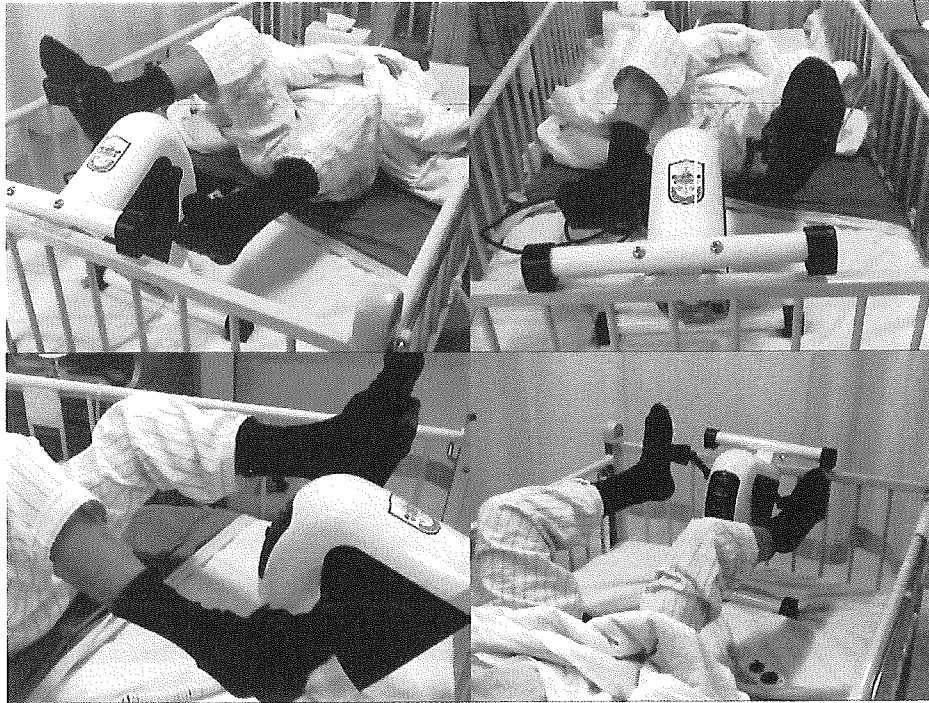


図2



図3

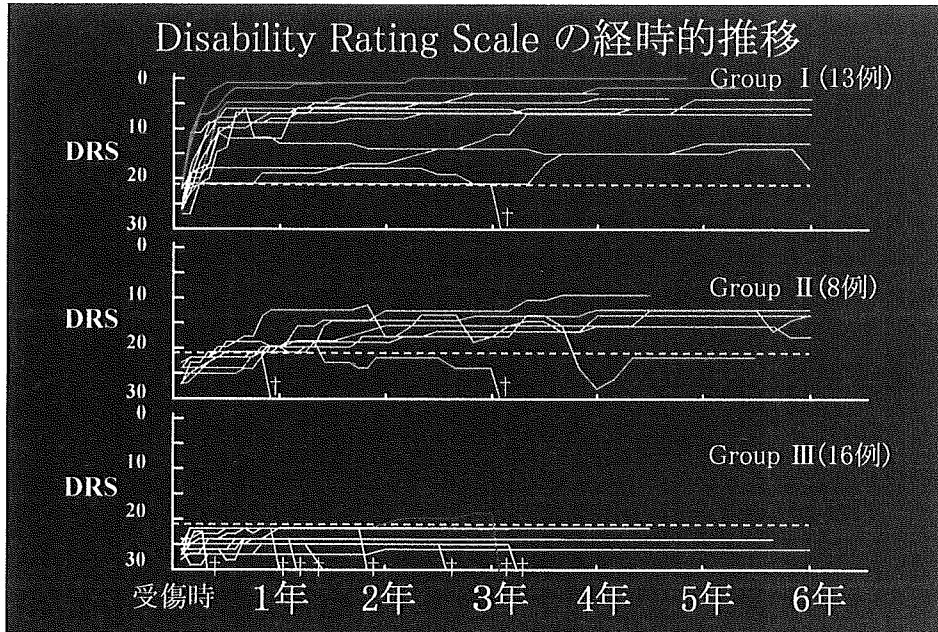


図4

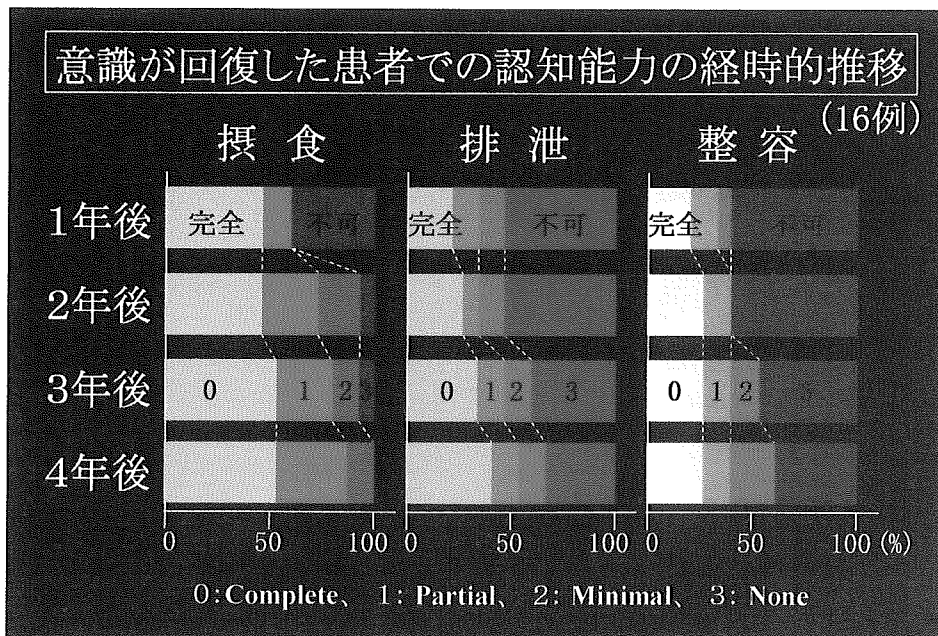


図5

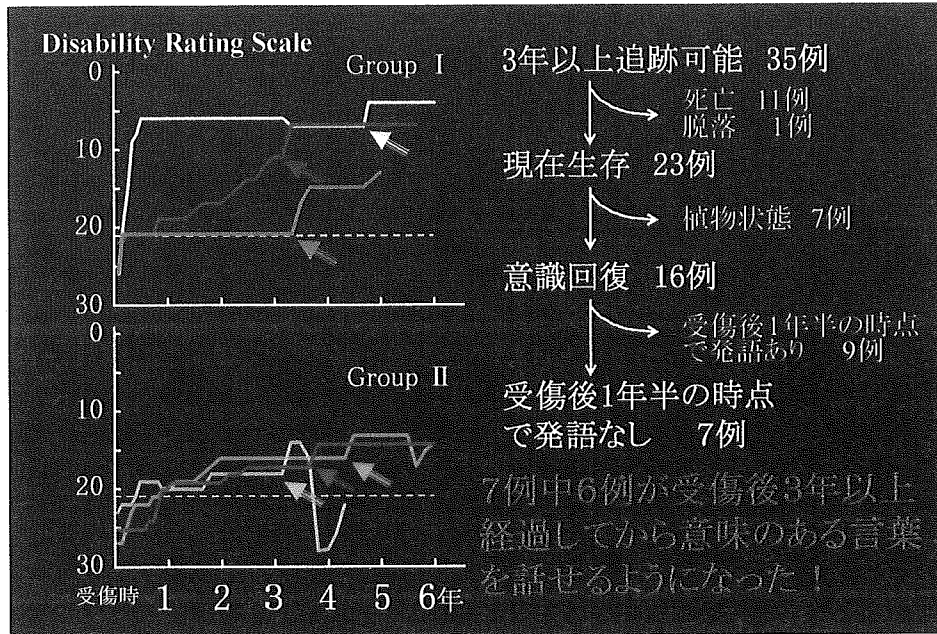


図6

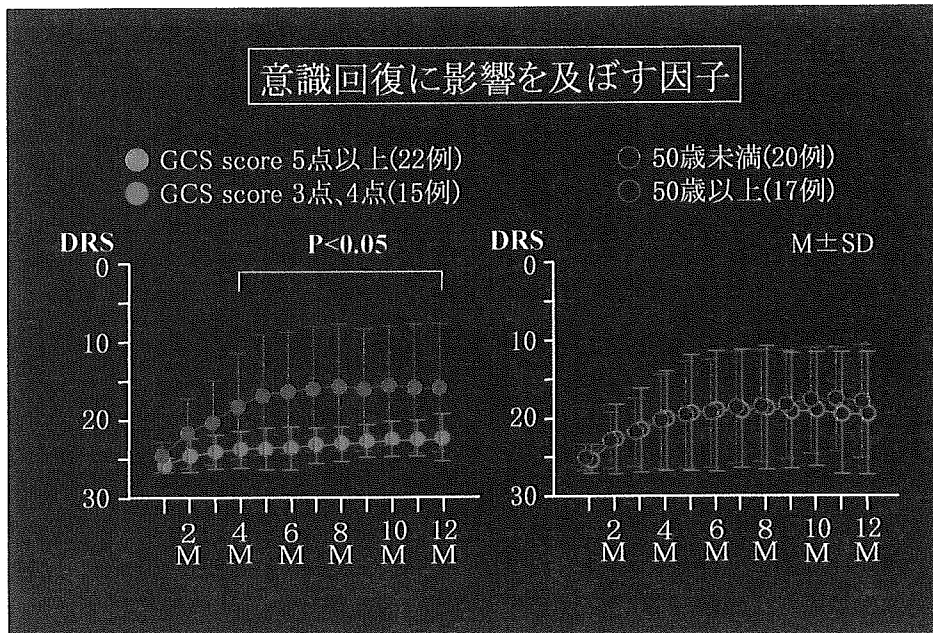


図7

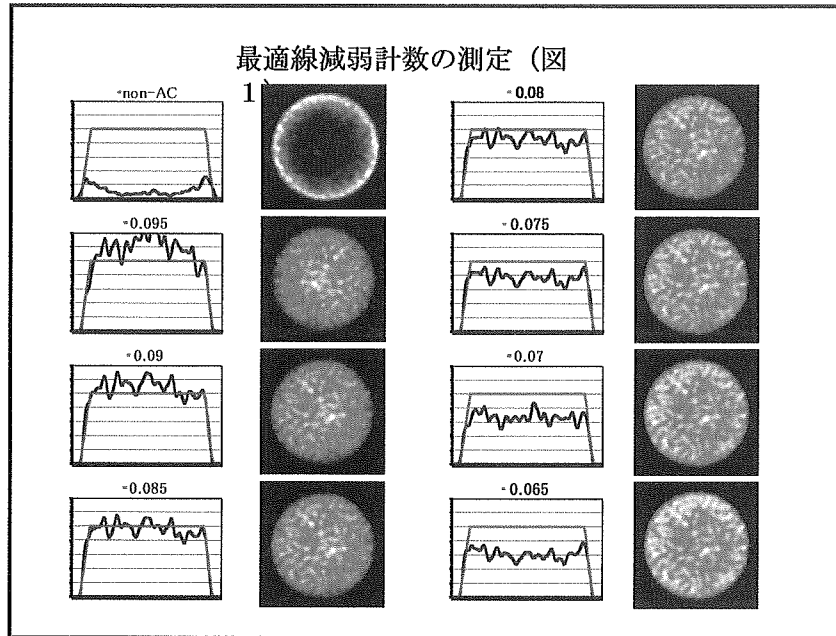


図8

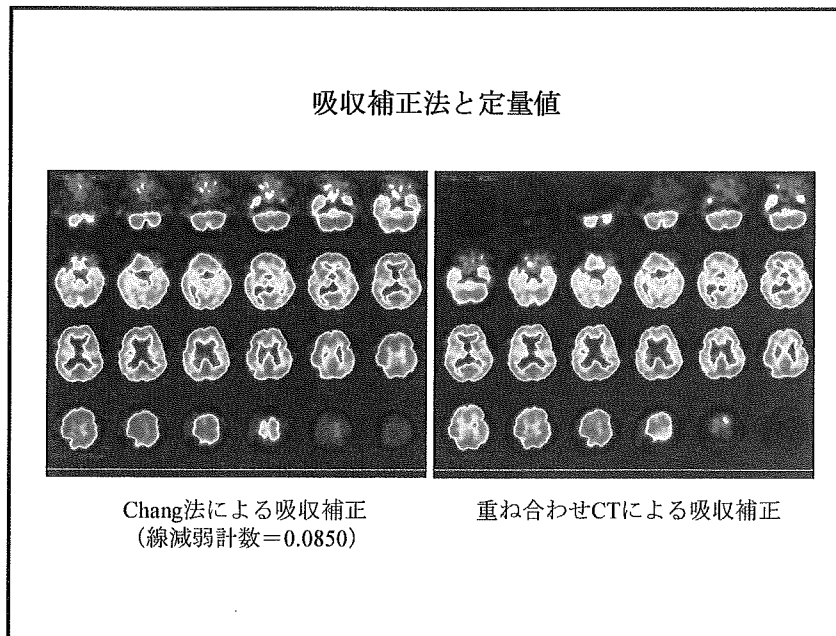


図9.脳ブドウ糖消費量定量値
Hybrid PETとPETの比較

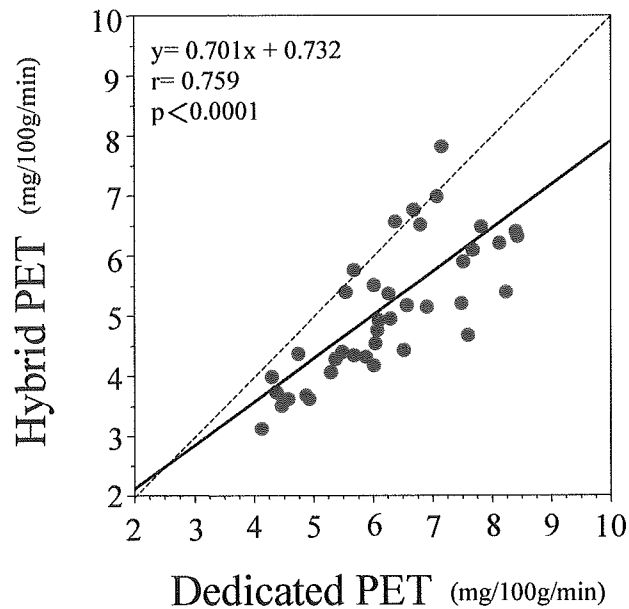


表1 脳ブドウ糖消費量定量値
Hybrid PETとPETの比較

	Dedicated PET (mg/100g/min)	Hybrid PET (mg/100g/min)	P Value
Frontal cortex	7.18±0.67	6.41±1.05	0.221
Temporal cortex	6.74±0.68	5.72±0.90	0.074
Parietal cortex	7.00±0.95	5.74±0.78	0.103
Occipital cortex	6.89±0.64	5.35±1.13	0.076
Basal ganglia	7.32±1.21	5.65±1.01	0.054
Thalamus	6.26±0.54	4.88±0.57	0.028
Caudate nuclei	6.45±1.34	5.40±0.88	0.096
Pons	4.43±0.33	3.59±0.36	0.022
Cerebellum	5.54±0.32	4.50±0.62	0.060

表2

	年齢	性別	GCS	GOS	CBF (ml/100g/min)		Glucose (mg/100g/min)		CMRO2 (ml/100g/min)	
					3weeks	6weeks	3weeks	6weeks	3weeks	6weeks
1	16	M	4	GR	27.4	42.3	3.75 ±0.78	6.78 ±0.95	1.29	3.07
2	68	F	10	MD	31.3	—	7.82 ±0.72	3.89 ±0.61	—	—
3	72	F	8	SD	26.5	—	10.2 ±1.75	—	2.15	—

図10

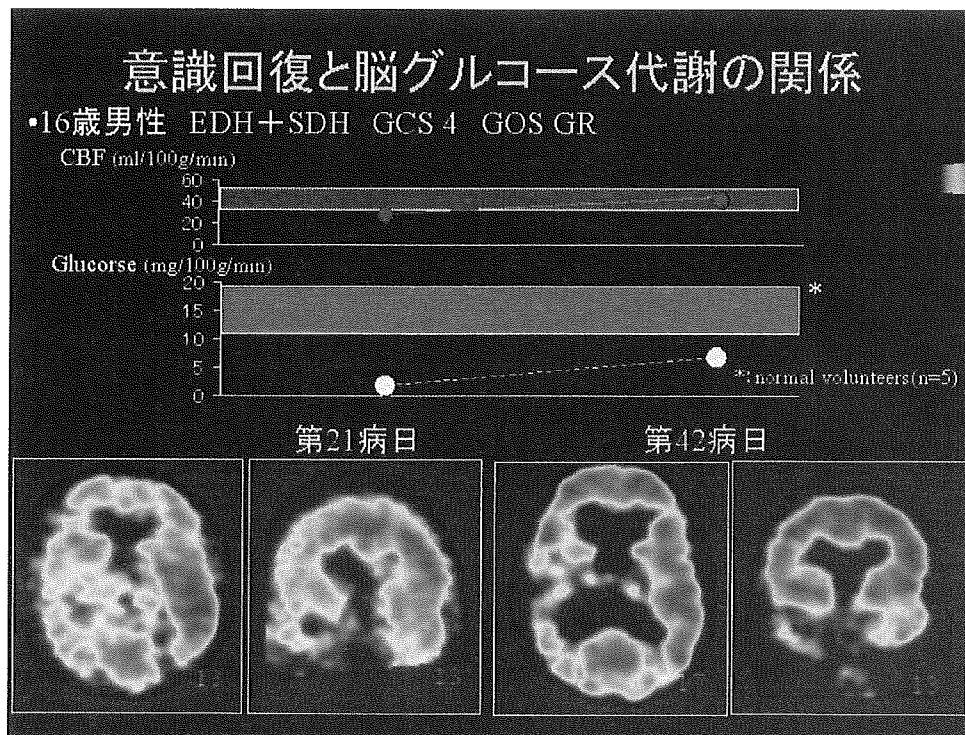


図11

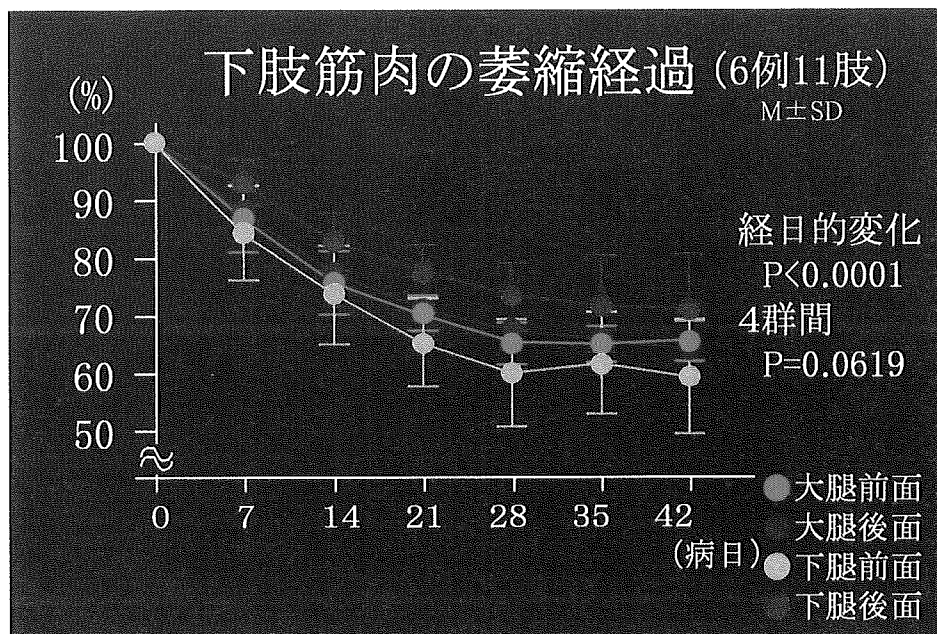


図12

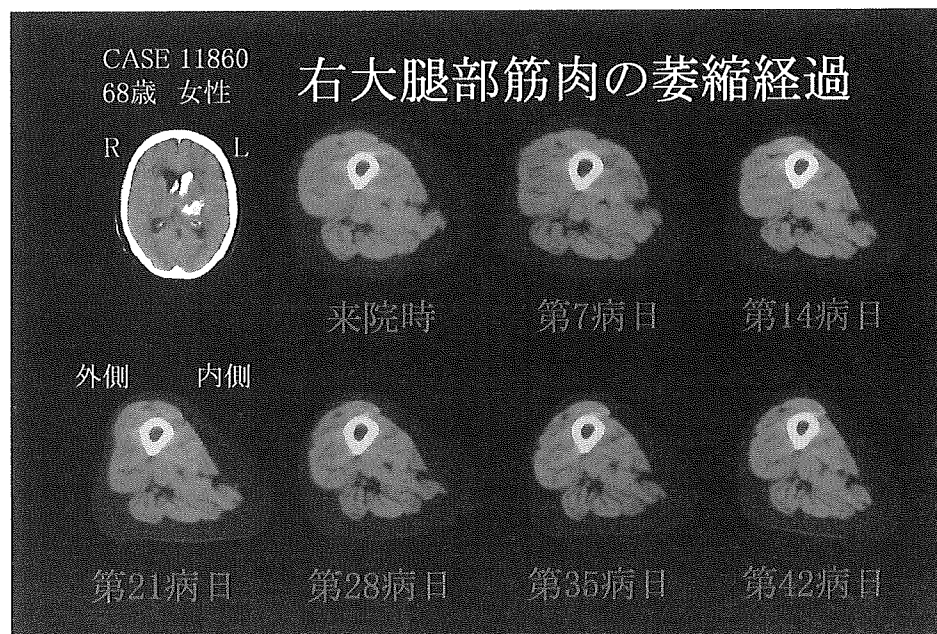


図13

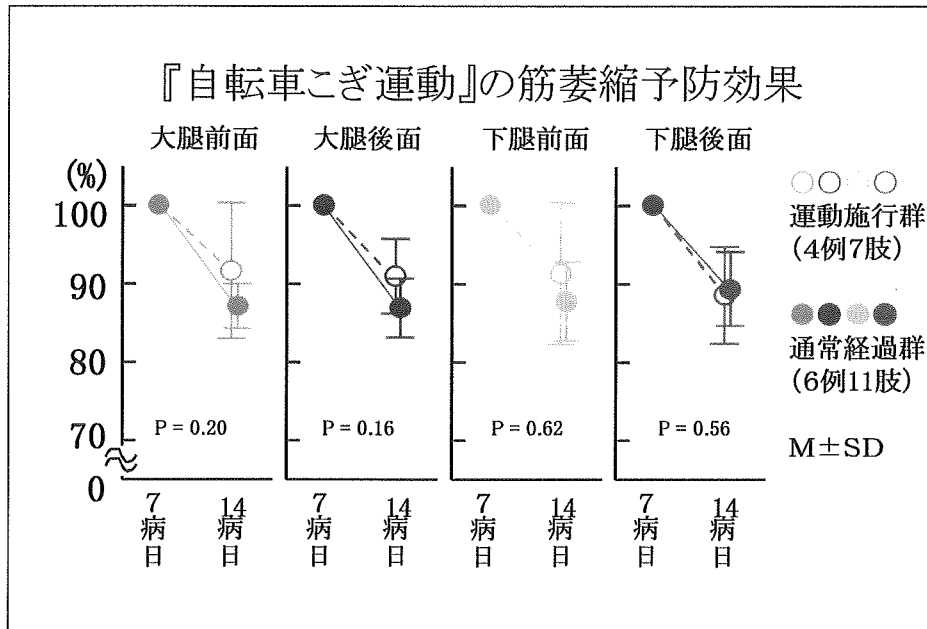


図14

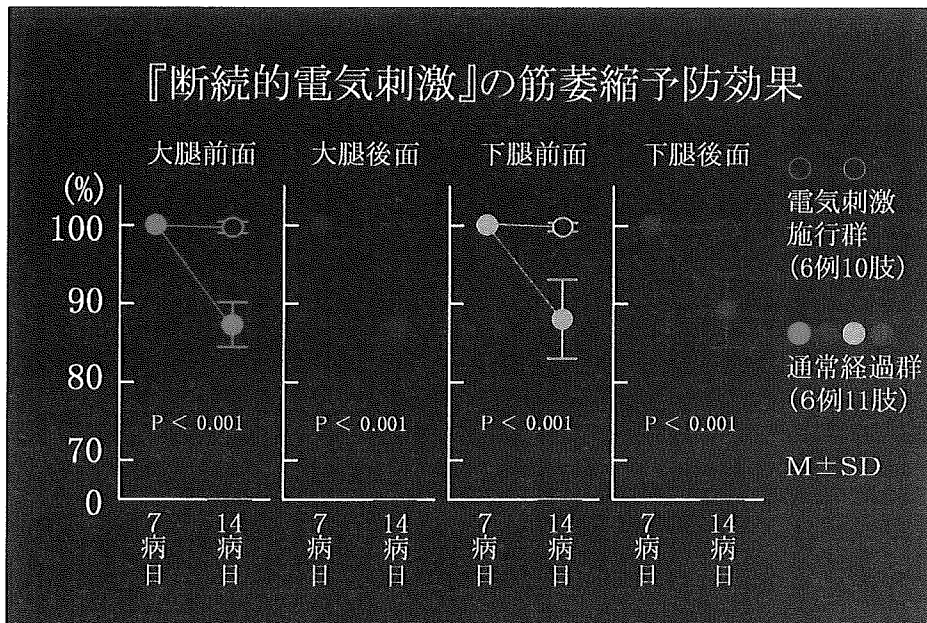


図15

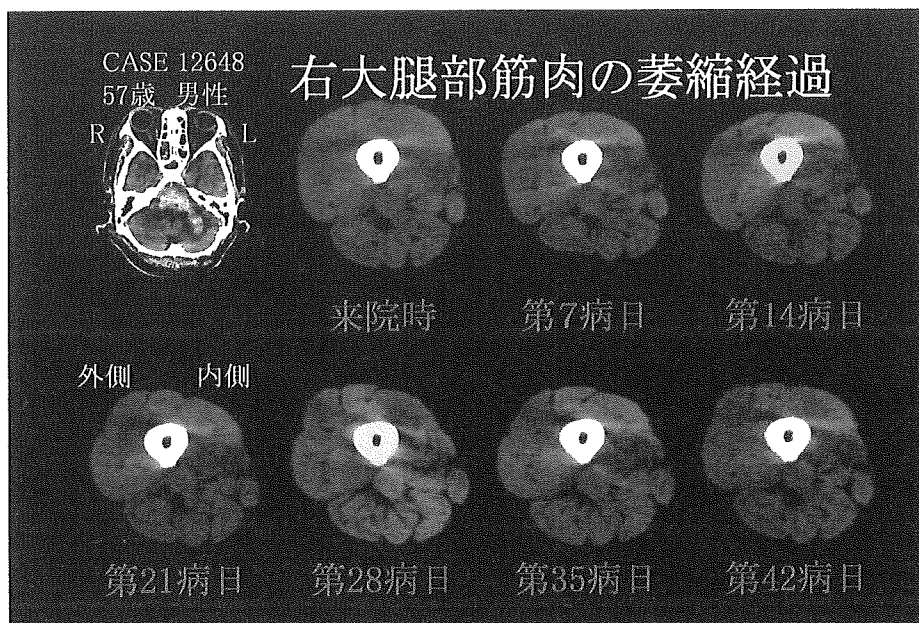
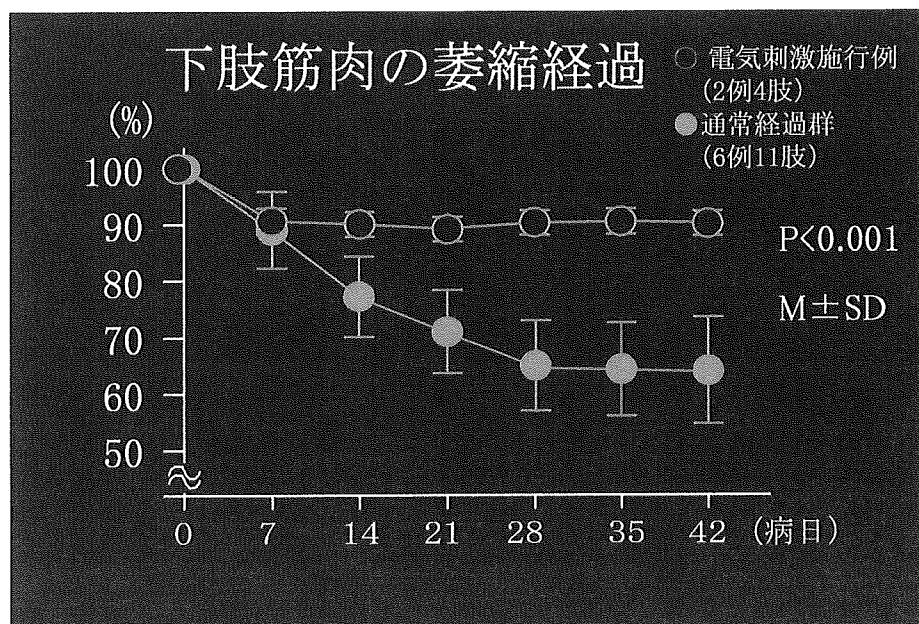


図16



大阪府池田市の山田将悟さん(20)は二〇〇八年、交通事故で大阪大病院に運ばれた。重い脳損傷で、呼びかけても反応がなく、いわゆる「植物状態」だった。しかし三か月後から少しずつ意識を回復し、今は父親が管轄装束を手伝っている。物忘れが多いなどの症状が多少残り、立ち立ちはまだ難しいが、今年五月には車の運転免許も取得した。(古川 恭一)

遷延性意識障害

ゆっくり戻る例も

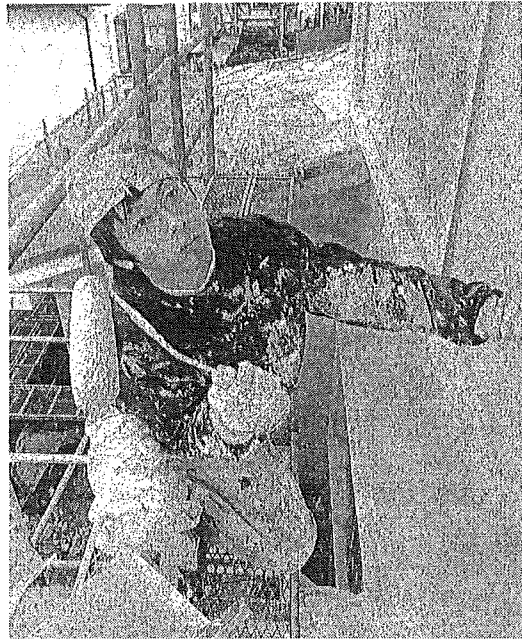
事故などによる脳の損傷で意識が長期開らない場合、「遷延性意識障害」と呼ばれる。いずれ意識は戻るのか、どの程度まで回復するのか、家族にとって深刻な問題だ。大阪大救命救急センター医師の塩崎忠彦さんは、一九九六年から同センターに搬入され、一か月以上、意識不明の状態が続いた三十五人の病状を追跡調査した。

意識を取り戻したのは、六割にあたる二十一。うち二人は社会復帰した。二年以上たつて意識が戻ったり、数年後に言葉が出たりという具合に、ゆっくりにペースを回復する例も目立った。

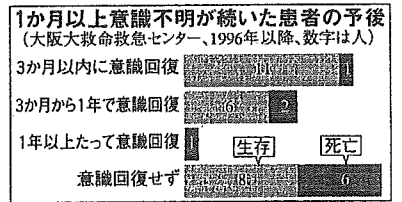
将悟さんの場合、頭部の骨折、脳挫傷、急性硬膜外血腫で当初から意識がなく、CT(コンピュータ断層撮影法)による診断でも、脳の損傷度は、四段階のうち重い方から二番目だった。

父の繁信さん(47)によると、目は開いていても反応がない状態。ところが三か月たち、たん吸引用の気管の穴をふさぎ、流動食を始めてから急速に回復し、呼びかける方向を見るようになった。

その後一か月の間に鉛筆で文字のようなものを書き出



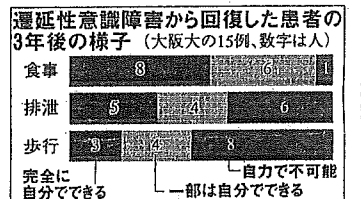
1か月以上「植物状態」でも 6割回復



回復の目安

阪大の調査では、体や目の動き、発語などから意識レベルを評価する「GCS」という基準で、病院到着時の点数

努力続けて社会復帰も



刺激が大切

死の危機を脱すれば、意識回復には影響しなかった。CT画像で右脳の機能がほとんどなくなった患者も、左半身は動かないものの、右手で食事し、会話できるまで回復した。逆にCT所見や脳圧などのデータが良くても意識が回復しない人もいた。

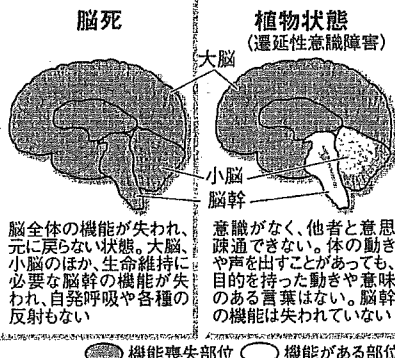
の良かった人の方が、意識が戻りやすかった。一方、CTで診断した脳損傷の程度、脳圧、年齢など、意識が回復するかどうかとの関連が見られなかった。脳圧が高い状態が続くと脳死につながるが、いったん脳

遷延性意識障害に確立した治療法はない。しかし学会や雑誌には「一時的に人工呼吸器を外し、口から食べさせる」「仕事や趣味など過去の快い記憶に結びつく音を聞かせる」「好きな音楽を聴かせる」などで改善した例が報告されている。パーキンソン病治療薬の投与、脳への電気刺激、痛みや味覚の刺激で効果があったという発表もある。

足の機能を保つ

意識を回復した人の半数以上は、自力で食事ができるようになり、ほとんどは会話も可能になった。受傷から三年以上経過して、急に話せるようになった人も六人いた。だが、十八人には何らかの介護が必要な障害が残った。大半は、長期の寝たきり生活による歩行障害だった。

阪大の社会復帰例も、家族らが様々な刺激を与えたことが功を奏した可能性がある。繁信さんは連日午後、ずっと将悟さんに付き添い、耳元で話しかけた。好きな音楽の



植物状態から回復し、塗料現場で働く山田将悟さん(12月22日、兵庫県宝塚市内で)

そこで阪大病院では意識は戻るという前提で、足の筋力を保持する研究も始めた。寝たきりが続く、数週間で筋肉量が60%に減ったが、電気刺激式マッサージを一日一時間行くと、その期間は筋肉が減らないようだった。塩崎さんは「歩くことが脳に刺激を与え、回復を促す可能性もある。電気刺激が意識回復に好影響を与えるかどうかにも注目している」と話す。

交通事故から歩けるまでに

大阪府高槻市の会社員、衛藤部尊さん(33)も二〇〇一年三月にバイク事故で阪大病院に運ばれ、一か月間、意識がなかったが、ほぼ完全に回復した。九州から父親と看護師の妹が駆けつけて看病。体をたたくなどの刺激を与えることもあった。「意識が戻った後、車いす生活になつたと言われたが、必死で歩行訓練を頑張り、歩けるようになった」と話す。事故前のごとく忘れていたことも多いが、自分から作った電化製品チェック用の複雑なプログラムはすぐ思い出したという。

図17