

- 8) N. Kotani, S. Kitazume, K. Kamimura, S. Takeo, T. Aigaki, H. Nakato, Y. Hashimoto: Characterization of *Drosophila* aspartic proteases that induce the secretion of a Golgi-resident transferase, heparan sulfate 6-O-sulfotransferase. *J. Biochem.*, 137, 315-322, 2005
- 9) T. Yamaji, M. Mitsuki, T. Teranishi, Y. Hashimoto: Characterization of inhibitory signaling motifs of the natural killer cell receptor Siglec-7: Attenuated recruitment of phosphatases by the receptor is attributed to two amino acids in the motifs. *Glycobiology*, 15, 667-676, 2005

## 2. 学会発表

- 1) 二川了次、北爪しのぶ、岡律子、小川加寿子、萩原良明、木下憲明、橋本康弘：ヒト・マウス・ラットにおける血漿中の ST6Gal 1 の定量：サンドイッチ ELISA の開発、第 80 回日本生化学会大会、横浜 (2007)
- 2) 杉本一路、二川了次、岡律子、小川加寿子、Marth D. Jarney、三善英知、谷口直之、橋本康弘、北爪しのぶ：BACE1 による ST6Gal 1 切断が細胞内のシアリル化に及ぼす影響、第 80 回日本生化学会大会、横浜 (2007)
- 3) 橋本康弘：アルツハイマー病  $\beta$  セクレターゼによる糖転移酵素のプロセッシングとその病理学的意義、第 4 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京、(2006)
- 4) 中川和博、北爪しのぶ、岡律子、西道隆臣、佐藤雄治、遠藤玉夫、橋本康弘：アミロイド前駆体タンパク質のシアリル酸化による神経毒性ペプチド A $\beta$  の産生促進。第 26 回日本糖質学会年会、仙台、(2006)
- 5) 北爪しのぶ：Plasma sialyltransferase: Its formation mechanism and application for hepatitis diagnosis. FRS シンポジウム(2006)
- 6) 岡律子、北爪しのぶ、立田由里子、小川加寿子、杉本一路、高島晶、樋口真人、荒井啓行、西道隆臣、三善英知、谷口直之、橋本康弘：Quantitative analysis of plasma alpha2,6-sialyl epitopes(ST6Gal I products) on upregulation of BACE1. 第 78 回日本生化学会大会、神戸 (2005)
- 7) 北爪しのぶ、山本正雅、岡律子、立田由里子、小川加寿子、橋本康弘：Platelet function was modified by ST6Gal I expression. 第 78 回日本生化学会大会、神戸 (2005)
- 8) 山地俊之、三ツ木元章、高島晶、辻本雅文、橋本康弘：シグレック-7 (ナチュラルキラー細胞レセプター) の糖鎖認識と細胞内シグナル伝達。第 25 回日本糖質学会年会、大津 (2005 年)
- 9) 北爪しのぶ、杉本一路、岡律子、立田由里子、小川加寿子、三善英知、谷口直之、橋本康弘：アルツハイマー病  $\beta$  セクレターゼによる可溶性シアリル転移酵素の産生。第 15 回 LEC ラット研究会大会、東京 (2005 年)
- 10) Shinobu Kitazume, Shou Takashima, Satoshi Futakawa, Yuriko Tachida, Kazuko Ogawa and Yasuhiro Hashimoto: Plasma ST6Gal I as a marker of hepatic disease. *Frontiers in Glycomics: Bioinformatics and Biomarkers in Disease* (National Institutes of Health). Bethesda, MD, U.S.A.(September 11-13,2006)
- 11) Kazuhiro Nakagawa, Shinobu Kitazume, Kei Maruyama, Takaomi C. Saido and Yasuhiro Hashimoto: Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptide: Regulatory role of BACE1 for APP sialylation. ICAD, Madrid, Spain, (July 12-17, 2006)
- 12) Shinobu Kitazume: Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Yosiaki Hagiwara, Noriaki Kinoshita, Hajime Takikawa and Yasuhiro Hashimoto: Plasma sialyltransferase: its formation mechanism and application to hepatitis diagnosis. 5<sup>th</sup> International Symposium on Glycosyltransferases, Tsukuba, Japan (June 25-28, 2006)
- 13) Shou Takashima, Shinobu Kitazume, Motoaki Mitsuki, Yuriko Tachida, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa and Yasuhiro Hashimoto: Characterization of mouse BACE1 and 2 genes. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress, Kyoto, Japan (June 18-23, 2006)

- 14) Ritsuko Oka, Shinobu Kitazume, Yuriko Tachida, Kazuko Ogawa, Yoshiaki Hagiwara, Noriaki Kinoshita, Hajime Takikawa, Yasuhiro Hashimoto, "Quantification of plasma alpha2,6-sialyltransferase by sandwich-ELISA," 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, (June 18-23, 2006)
- 15) Shinobu Kitazume, Naomasa Yamamoto, Ritsuko Oka, Yuriko Tachida, Kazuko Ogawa, Jamey D. Marth, Yasuhiro Hashimoto, "ST6Gal I regulates the cellular level of PECAM," 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, (June 18-23, 2006)
- 16) T. Yamaji, M. Mitsuki, S. Takashima, M. Tsujimoto and Y. Hashimoto, "Inhibitory signaling of natural killer cell receptor, Siglec-7," **XVIII International Symposium on Glycoconjugates**, Firenze, Italy, (September, 2005)
- 17) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, I. Sugimoto, S. Takashima, M. Higuchi, H. Arai, T. Saido, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto, "Quantitative analysis of plasma alpha2,6-sialyl epitopes (St6Gal I products) on upregulation of BACE1," **The 6<sup>th</sup> Japan-Korea Symposium for Glycobiology**, Wako-shi, Saitama, Japan, (July, 2005)
- 18) T. Yamaji, M. Mitsuki, S. Takashima, M. Tsujimoto, Y. Hashimoto, "Inhibitory signaling of natural killer cell receptor, Siglec-7," **The 6<sup>th</sup> Japan-Korea Symposium for Glycobiology**, Wako-shi, Saitama, Japan, (July, 2005)
- 19) S. Kitazume, K. Nakagawa, Y. Hashimoto, "Alzheimer  $\beta$ -secretase (BACE1 protease) is responsible for the cleavage and secretion of  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase in vivo," **2<sup>nd</sup> Workshop the Netherlands-Japan on Recent Advances in Glycobiology**, Utrecht, The Netherlands, (April, 2005)
- 20) K. Nakagawa, S. Kitazume, K. Maruyama, T.C. Saido, Y. Hashimoto, "Sialylation enhances the secretion of APP," **Gordon Research Conferences on Glycobiology**, Ventura, California, USA, (March, 2005)

H. 知的財産権の出願 (特許)

なし

## MRI を用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けて一

分担研究者 松前 光紀 東海大学医学部脳神経外科教授

研究協力者 厚見 秀樹<sup>1</sup>、黒田 輝<sup>2</sup>、菅野 崇臣<sup>2</sup>、丸橋 幸介<sup>2</sup>、本田 真俊<sup>3</sup>  
東海大学 1) 医学部脳神経外科、2) 大学院工学研究科電気工学専攻  
3) 医学部付属病院放射線技術科

研究要旨：MRI を用いて、非侵襲的に頭蓋内圧および頭蓋内コンプライアンスを測定する方法の確立を目指し、基礎的検討を行った。位相コントラスト法を用いた、血流および髄液の流体計測を利用し、頭蓋内を模した等価電気回路による圧および弾性率の指標を導く解釈モデルを構築し、健常者と頭蓋内圧亢進状態と判断される例での計測値の比較を行った。次に、測定方法の精度向上を目指し、自動関心領域測定プログラムを開発した。水頭症例に対して本法を用い、頭蓋内圧および脳弾性指標の計測を行った。

### A. 研究目的

常に侵襲的に測定されてきた、頭蓋内圧および頭蓋内弾性度は、頭蓋内環境の一指標として、様々な頭蓋内疾患の病態把握や、治療効果予測などに用いられて来た。我々の研究目的は、非侵襲的に得られる生体情報より、頭蓋内圧および頭蓋内弾性度を推定し、頭蓋内環境の評価への応用を目指し、本研究を計画した。最終的には、水頭症病態の非侵襲的な解明に、我々の方法が応用される事を目指す。

### B. 研究方法

頭蓋内環境を模した、等価電気回路（図1）を考案した。血流の循環回路と髄液の循環回路は独立し、それぞれの流量は電流として解釈した。干渉構造として脳実質があり、変圧器として2つの回路の圧調節、伝播を担う解釈とした。必要な条件として、頭蓋内に流入する動静脈のおよび脳脊髄液の流量をMRI位相コントラスト法にて計測する事を立案した。本実験の基礎的検討として、定常流ファントムによる実験を行った。ファントムは、頭蓋内腔としての半閉鎖腔と、その内部に髄液腔としてシリコンゴムによって一部境界された半閉鎖腔から成る。人工心肺ポンプによって外側の半閉鎖腔を流体が循環し、シリコンゴムを介して圧変化が内側の半閉鎖腔へ伝播し、満たされた流体に流れを発生させた。それぞれの腔の内圧を実測し、同

時期にMRIによる流速を計測した。MRI計測値より等価電気回路法で求めた圧指標、弾性指標と、実測値の比較により、回路における数学的解法の妥当性を評価した。

次に、ボランディアによる測定実験を立案した。大孔レベルにて、椎骨動脈の蛇行をさけ、血管および脊髄腔に対してほぼ垂直になる断層面を決定した。MRIによって求めた血流、髄液の流量より、それぞれの回路圧、変圧器特性を逆問題の解法によって推定し、頭蓋内圧、脳弾性の指標を導いた。

本法の第一の応用として、臨床上頭蓋内圧亢進が示唆される患者において、インフォームドコンセントを得た後に、測定に協力を頂いた。治療前および後に測定を行って、変化を観察した。

ボランディア、頭蓋内圧亢進例での測定で、計測値のばらつきが確認され、精度向上に向けた取り組みの必要性が考えられた。そこで、得られたMRIデータより流量情報を取り出す際の、測定精度を向上するプログラムを開発した。通常、経時的に得られるデータは、測定者の手入力により決定するROI（関心領域）より測定されるが、楕円形の脳脊髄腔や、必ずしも正円では無い動脈測定面にとって、手入力によるROIが精度の高い測定部位とは限らない。そこで、自動ROI設定法を試みた。明らかなに脊髄腔内、血管腔内と考えられる画像内部（ボクセ

ル)に関心領域を数点設定し、時相での変化としての指標を決定する。その後、指標に類似した信号変化をする領域をROIとして自動設定する事とした。

本研究の最終目標の一つである、水頭症患者での計測を最後に行った。正常圧水頭症と診断された患者に、インフォームドコンセントを得てMRI測定に協力を得た。治療前後での測定にて、頭蓋内圧、頭蓋内弾性度指標の変化を計測した。

### C. 研究結果

等価電気回路の妥当性を評価するファントムでの実験では、95%の解が3次元空間に直線上に分布する関係を得た。つまり、解釈モデルが数学的に、一つの測定値から得られる二つの推定値が相関を持って分布する解法であると判断した。

ボランティアでの検証では、同一例での連続測定において、約10%の標準偏差を有する測定法であることを確認した。この誤差をふまえて、導きだした頭蓋内圧指標および頭蓋内弾性指標では、ボランティアでは、弾性指標が高く圧指標が低い領域に、頭蓋内圧亢進症例では、弾性指標が低く圧指標が高い領域に分布する傾向を示す事を確認した。治療前後での変化に関しては、一定の見解は得られなかったが、弾性指標および圧指標が、測定誤差を超えて変化する事を確認し、頭蓋内環境の変化を捉えていると評価した。

測定精度の向上に向けた自動ROI抽出法では、手動測定に比し、誤差の低減を確認した。人工的に作成されたデータを用いたファントムでも、自動ROI抽出法の利点を検証し得た。

正常圧水頭症患者における測定では、ボランティアで得られた弾性指標、圧指標が分布する範囲に位置すると評価された。

### D. 考察

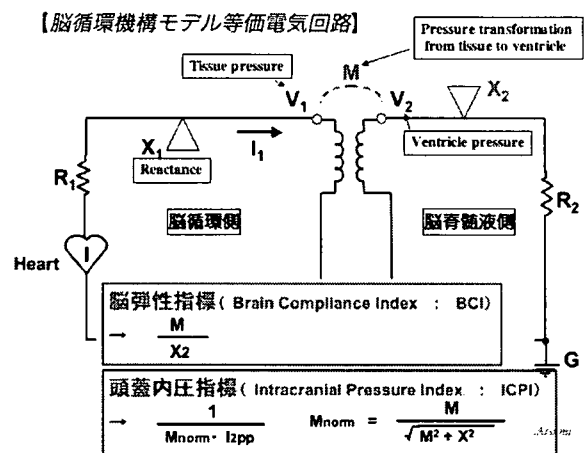
非侵襲的な測定によって得られた生体情報を用いて、頭蓋内環境の推定を試みた。頭蓋内圧、頭蓋内弾性度の指標を導くモデルとして選択した電気回路モデルは、半閉鎖腔としての頭蓋内外に移動する流体より内部環境を類推する事が可能である事を示した。また、著しい変化の前後では、測定誤差を超えた変化を捉える事に成功した。ただ、現時点ではいくつかの問題点が

存在する事も事実である。まず第1に局所的な流体の動きをふまえた全体の測定とはなり得ておらず、あくまでも大孔レベルを通過するものに限った検討である事、そして一心拍内での動きを捉えただけである事、第2に測定手段としてのMRIが持つ誤差と、得られた情報を取り出す際の誤差など、精度向上が常に要求される事、第3に導かれる指標の評価(ボランティアの実測頭蓋内圧、実測頭蓋内弾性度は評価していない)が今後、検証される必要がある事などが挙げられる。しかし、簡便な方法による生体情報より、応用範囲の広がる指標の推定が可能になる手段として、本法の検討の意義があると考え

### E. 研究危険情報

特になし

図1)



## Binswanger 型血管性痴呆と iNPH の接点

### —spinal tap の影響と代替療法の可能性、髄液カテコラミンからの考察—

分担研究者 宮下光太郎 国立循環器病センター内科脳血管部門医長

研究要旨： Binswanger 型血管性痴呆(VDB)は脳内細動脈の高度な動脈硬化症を基盤として大脳深部白質変性を来す一方、脳室拡大をしばしば伴い、認知症や歩行障害を主徴とすることから、特発性正常圧水頭症(iNPH)と臨床的にも画像的にも類似性を有していることが知られている。我々は VDB の患者に髄液採取試験(ST)を行い、臨床症状の改善の程度と PET による脳循環代謝の関連性について検討した。次に、VP シャントが施行されなかった症例において ST がその代替療法となり得るか検討した。さらに、髄液モノアミン代謝産物を測定しカテコラミンの病態への関与を検討した。PET による検討では、ST 後に歩行や認知機能の改善した例では、小脳と基底核での循環と代謝の改善がみられ、これらの領域の機能改善により思考の遅延、発動性の低下、遅延な不安定歩行などの改善がもたらされる可能性が示唆された。VDB において ST の有効な症例で VP シャントを施行しなかった症例の検討から、効果の持続期間としては6割(3/5)で1~4週間であった。これらの例が1~3年外来でフォローし得たことより、VDB において ST は iNPH の病態が併存するか否かを評価する手段であるとともに、短期間ではあろうが VP シャントなどを実施しない場合のサロゲート療法となることが示唆された。さらに、VDB において歩行障害や認知症の重症度には iNPH の病態が関与し、しかも髄液セロトニン、ノルアドレリンを中心としたモノアミン代謝障害が関連することが示唆された。

#### A. 研究目的

- (1) Binswanger 型血管性痴呆(VDB)患者に ST を実施し、臨床症状の改善の程度と Positron emission tomography (PET)による脳循環代謝の関連性について検討した。
- (2) VDB 患者における ST の有効性、再現性と持続期間について検討し、ST が VDB の代替療法 (surrogate therapy) となり得るかを検討した。
- (3) VDB の病態をさらに明らかにするため、認知機能低下と歩行障害を主とした臨床症状と脳室拡大、脳循環代謝および髄液モノアミン代謝産物の関係を検討した。

#### B.研究方法

- (1) 臨床的に VDB と診断した患者 10 例。全例男性で、年齢は 64 から 79 才である。知的機能として minimental state examination (MMSE)を、歩行機能として 10m 歩行時間(秒)(正常は 8-12 秒)、身長あたりの歩幅(%)(正常は 30-40%)を評価した。患者 10 例

の Hachinski 脳虚血スコアはすべて 7 点以上だった。髄液採取 30ml(ST)が臨床症状改善をもたらした 5 例とそうでない 5 例において <sup>15</sup>O 標識ガス吸入 steady-state 法による PET を施行し比較した。

- (2) VDB 症例に対して ST を施行し、30ml もしくはそれ以下でも排液し得るかぎり排液し、歩行機能 (10m 歩行時間、身長に対する歩幅(%)) および認知機能 (MMSE) をその前後で比較して、改善の有る例がどの程度いるか検討した。さらに ST 有効例で VP シャントを施行しなかった症例について、ST の再現性と持続時間について検討した。
- (3) BVD 例で、歩行障害、知能低下の高度群と軽中等度群に分け、髄液中モノアミン代謝産物としてドパミン系 HVA (homovanillic acid)、セロトニン系 5HIAA (5-hydroxyindole acetic acid)、ノルアドレナリン系 MHPG (3-methyl-4-hydroxy-phenylethylene glycol)の濃度(ng/ml)を測定した。

(倫理面への配慮) 患者もしくは家族に研究目的を説明し、文書による同意を得た。

### C. 研究結果

(1) ST での改善群 5 例と不変群 5 例の 2 群についての PET 所見に関して、改善群では小脳、基底核、前頭葉、側頭葉、後頭葉において rCBF の有意な増加を認めたが、rCMRO<sub>2</sub> は小脳と基底核においてのみ増加を認めるのみだった。不変群では rCBF、rCMRO<sub>2</sub>、rOEF の有意な変化は見られなかった。

(2) VDB 20 例中、ST 有効例は 8 例(40%)みられた。うち、VP シヤントを施行したのは 3 例で、残る 5 例(男 4 例、73±5 歳)は ST のみで経過をみることとなった。ST の効果については、この 5 例全例で 10m 歩行時間、歩幅指数、MMSE の改善を認めた。持続期間では、2 例が 3 日程度で症状がもとに戻ったが、1 例は 1 週間、2 例は 4 週間持続した。また、ST 効果の再現性では、持続時間が 3 日の例はなしか 2 割程度、1 週間の例は 5 割程度、4 週間の例は 7~8 割と、持続時間が長いほど再現性が良い傾向を認めた。持続期間が 1 週間以上の 3 例について外来で 1~3 年経過観察し得た。

(3) 髄液中モノアミン代謝産物は、高度群と軽中等度群とも正常に比べて低下していたものの HVA については両群で明らかな差がみられず、SHIAA と MHPG は高度障害群で有意に低下していた。

### D. 考察

(1) PET を用い髄液採取効果の有無によって分けた 2 群において検討すると、改善のみられる症例群では脳血流と酸素代謝は小脳と基底核で有意な増加を示し、臨床症状の改善に小脳と基底核での循環代謝の改善が大きく関与すると推察された。脳室拡大の影響を直接受けにくいテント下の小脳と深部に位置する基底核で髄液採取後に循環代謝がなぜ改善するかは不明である。小脳と基底核は、運動機能の流暢性や安定性に関与し、さらに小脳は言語機能と、また基底核は記憶(主に手続き記憶)や情動、発動性と関係することが知られている。従って、これらの領域の循環代謝の改善は VDB の一部の患者において思考の遅延、発動性の低下、遅延な不安定

歩行などの改善と合致すると考えられる。

(2) VDB の ST 有効例は今回の検討から 4 割程度 (8/20) みられ、その病態の一部に iNPH が深く関与することが示唆された。これらのうち再現性は半数程度にみられ、その有効期間は長いものでは 4 週間程度であった。髄液の産生量が正常成人の場合、1 日あたり約 200ml であることを考慮すると 1 ヶ月もの ST 効果の持続の機序は不明である。髄液産生量に比べ髄液腔はせいぜい 50ml 程度であり、ST の際に 30ml もの大量の排液によって髄液産生と吸収の平衡が急激に変化し、復元するまでに相当の時間を要することがこれだけ長期間にわたる効果の持続をもたらすのではないかと推察される。いずれにせよ、ST 効果の再現性がある例で VP シヤントを施行し得なかった症例において、外来での定期的な ST の施行により数年間は外来通院可能であった。

(3) 今回の VDB 症例の検討で、ドパミン系に比して、セロトニン、ノルアドレナリン系の神経伝達物質の減少が知能低下や歩行障害の目立つ症例で有意に認められた。セロトニン系ニューロンは睡眠や意欲発動に関与し、ノルアドレナリン系ニューロンは認知機能、歩行動作に関与していると考えられる。従って VDB において明瞭な歩行障害や知能低下の発現にはセロトニン系やノルアドレナリン系の神経伝達障害がその一因として関与することが推察された。

### E. 結語

Binswanger 型血管性痴呆には iNPH の病態が深く関与することが、ST の改善効果、PET を用いた検討および髄液カテコラミン代謝の側面より推察された。また、VP シヤントを施行しない例では、ST が surrogate therapy として外来で経過観察が可能であることが示唆された。

### F. 研究発表

特になし。

### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

**MRI、脳血流 SPECT、脳槽シンチを通して見た特発性正常圧水頭症（iNPH）  
-髄液の滞留パターンから3型に分けられ、各病型で脳の形態や位置が異なる-**

分担研究者 森 敏 松下記念病院神経内科部長

研究要旨

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者の脳血流を解析した。つぎに、脳槽シンチで病型分類を行い、それぞれのMRI像を比較した。対象は、probableおよびdefinite iNPH 27例。脳血流は3D-SSP法で、髄液動態は3次元脳槽シンチ法で解析した。脳血流は、シルビウス裂・皮質ポケットで高度、側脳室・前部帯状回で中等度低下していた。外側面の高位円蓋部と後頭葉に、内側面の上前頭回後部から後頭葉にかけて上昇域が見られた。シルビウス裂・皮質ポケット・側脳室の低下域はデータ抽出法に起因する偽陽性所見、上昇域は皮質圧縮による部分容積効果、責任病巣としては前部帯状回が考えられた。脳槽シンチのRI滞留状況から3型に分けられた。1.脳表滞留型（55%）：脳室逆流はなく、シルビウス裂など脳表に滞留する、2.脳室滞留型（4%）：脳室滞留が主で脳表の滞留はごくわずかに留まる、3.脳表脳室滞留型（41%）：脳表、脳室いずれにも滞留を認める。脳表滞留型のMRI像は、高位円蓋部のクモ膜下腔が狭小化し、シルビウス裂が開大し、脳梁角が鋭角化していた。脳室滞留型は、脳室拡大が著しいが、高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化やシルビウス裂の開大はなく、脳梁角の鋭角化も認めなかった。脳表脳室滞留型は、両型の中間の状態を示した。iNPHは、髄液の滞留様式から3病型に分けられ、各病型で脳の形態や位置が異なる。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者の脳血流を3D-SSP法により解析した。つぎに、脳槽シンチのRI滞留パターンから特発性正常圧水頭症（iNPH）の病型分類を行ない、それぞれのMRI像と比較した。

B. 研究方法

対象は、probableおよびdefinite iNPH 27例である。脳血流は<sup>123</sup>I-IMP SPECTで撮像し、3D-SSP法で解析した。髄液動態は、新たに開発した3次元脳槽シンチ法により解析した。

C. 研究結果

1. 脳血流 SPECT（3D-SSP法）

低下域

外側面では、シルビウス裂とその上行枝がV字形に強い低下域として描出された、また皮質ポケットも強く低下していた。内側面では、側脳室に加えて前部帯状回が中等度低下していた。

前部帯状回のカウントは脳実質から抽出されていたが、シルビウス裂・皮質ポケット・側脳室に

については脳実質外から抽出されていた。

上昇域

外側面では高位円蓋部と後頭葉に、内側面では上前頭回後部から後頭葉にかけて帯状に認められた。

2. 3次元脳槽シンチ

RI滞留パターン

脳室および脳表のRI滞留状況から次の3型に分けられた。

1.脳表滞留型（15例、55%）：脳室逆流はなく、シルビウス裂、半球間裂前部、前頭極前方部など脳表に滞留する。

2.脳室滞留型（1例、4%）：脳室滞留が主で、脳表滞留はシルビウス裂、半球間裂前部にごくわずかに認めるのみである。

3.脳表脳室滞留型（11例、41%）：脳室・脳表いずれにも滞留を認める。

3. MRI

脳表滞留型のMRI像は、高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔が狭小化（tight high convexity）し、シルビウス裂・脳底槽が開大し、脳梁角（callosal angle）が鋭角化していた。脳室は3病型の中ではもっとも小

さかった。一方、脳室滞留型は、脳室拡大が著しいが、**tight high convexity** やシルビウス裂の開大はなく、脳梁角の鋭角化も認めなかった。脳表脳室滞留型は、両者の中間の状態を示した。

#### D. 考察

1. シルビウス裂開大/**tight high convexity** は 3D-SSP 法では見かけ上の低下域/上昇域として描出される

3D-SSP 法では、個々の脳を標準脳に合わせた後、脳表から 6 ピクセルのなかで最大のカウントを脳表に抽出し、脳表面像を作成する。そこで、脳溝が拡大している場合や、脳表に深い窪みがある場合は、誤って脳実質外のカウントを抽出し、低下域として描出することになる。今回、シルビウス裂、側脳室、皮質ポケットで血流が低下していたが、元画像上の抽出ポイントを確認したところ、脳実質外のカウントを抽出しており偽陽性所見と考えられた。一方、前部帯状回の低下域は、脳実質から抽出されており、陽性所見と考えられた。

また、上昇域が高位円蓋部や後頭葉、さらに大脳内側面を縁取るように認められた。これらの領域は、皮質が圧縮されている部位であり、単位容積当りのカウントが増加するためと考えられた。

2. RI の滞留状況から 3 型に分けられる

##### ①脳表滞留型

髄液の排泄障害のため脳表に RI が滞留した状態であり、脳室逆流を防ぐ機構（脳室と脳表クモ膜下腔の圧較差など）が機能しているため逆流は起こらないと考えられる。もとより、健常者では同機構が働いており脳室逆流は起こらない。その意味からも、3 病型の中ではもっとも正常に近い状態と考えられる。

従来、正常圧水頭症（NPH）の画像診断では、RI の脳室逆流を特徴的所見としてきた。それを欠く本型は、非 NPH と診断されていたものであり、新たに見いだされた病型といえる。診断の歴史的経緯から本型の存在意義は大きい。

本型で見られる **tight high convexity** ・シルビウス裂開大・V 字型脳梁（V-shaped corpus callosum）は、脳表クモ膜下腔、特にシルビウス裂後枝に髄液が滞留することによる脳の形態・位置の変化である。そのため、脳表の滞留量が多いため本型で顕著になると考えられる。

##### ②脳表脳室滞留型

脳表に加えて、上流の脳室にも RI が滞留した状態である。脳室逆流を防ぐ機構が破綻したため逆流を生じると考えられる。形態学的にも、脳室は脳表滞留型のそれより大きく、脳室逆流の結果と考えられる。本型は、髄液の排泄障害に逆流防止機構の破綻が加わった状態であり、脳表滞留型より進行した状態と推測される。

本型の MRI 像は、脳表滞留型に比べ、**tight high convexity** やシルビウス裂開大が不明瞭になっている。これは、脳室の滞留量が増加することにより、脳表の滞留量が減少するためと考えられる。

##### ③脳室滞留型

著しい脳室拡大が存在するが、**tight high convexity** やシルビウス裂開大は認めない。このような病型は、一般的に LOVA (long-standing overt ventriculomegaly in adult) と呼ばれ、中脳水道の機能的狭窄が原因と考えられてきた。しかし、もしそうであるならば、脳室圧は高く、逆流は起こらないはずである。今回の結果はまったく反対で、脳室逆流がもっとも著しいタイプであった。そこで、中脳水道狭窄が原因とは考えられない。脳表に十分な余地があるにも関わらず脳表集積がわずかであることから、脳底部あるいはテント下での髄液循環障害が推測される。

3. iNPH の MRI 所見は各病型で異なる (図)

##### 脳室拡大

国内外の iNPH の診断基準において、脳室拡大は主たる診断要件である。今回の検討では、脳室拡大は脳室滞留型で高度、脳表滞留型で軽度であった。iNPH の多数を占める脳表滞留型は、脳室拡大が軽度であることに加えて、脳梁角が鋭角化することから、通常の水平断では脳室拡大が捉え難くなっている点に注意を要する。

##### **tight high convexity** とシルビウス裂開大

今日の iNPH の画像診断でもっとも重視されている所見に **tight high convexity** とシルビウス裂開大がある。それぞれの病型の MRI 像を比較したところ、これら脳表髄液腔の変化が著しい例では脳室拡大が軽度で、逆に脳表変化の乏しい例では脳室拡大が著しかった。これは、一定量の髄液が滞留する場合、脳表と脳室に振り分けられ、両者の滞留量は反比例の関係にあるためと考えられる。

上に述べたように、**tight high convexity** とシルビウス裂開大は、明瞭な例も不明瞭な例も存在する。そこで、本所見を唯一の診断指標とすると判定に



迷うことになる。また、誤って本症を否定してしまう危険性もある。iNPHの画像診断では、脳表変化と脳室拡大の関係を念頭に置き診断を行なう必要がある。

### 脳梁角の鋭角化

脳梁の成す角が鋭角になること（V字型脳梁）は気脳写の時代から知られていた。V字型脳梁は、脳表滞留型ではよく認められる所見であったが、脳室脳室滞留型では脳梁角はやや大きくなり、脳室滞留型ではさらに鈍になっていた。脳梁角の鋭角化も、シルビウス裂後枝の開大に伴う変化であるため、脳表滞留型においてもっとも顕著になると考えられる。

### E. 結論

iNPHは、髄液の滞留様式から3病型に分けられ、それぞれの病型で脳の形態や位置が異なる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）診療における神経内科の役割と問題点 脳神経外科ジャーナル（第16巻5号、392-396,2007）

森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）の診断はいかに変わったか 日本認知症学会誌（第20巻3号、191-200,2006）

森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 外来精神医療（第6巻第2号、90-94,2007）

森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 外来精神医療（第6巻第2号、90-94,2007）

#### 2. 学会発表

森 敏：iNPH診療のstate of the art：神経症候、歩行障害、パーキンソニズムとの鑑別 第8回日本正常圧水頭症研究会ティーチンセミナー（2007.3.9）

森 敏：特発性正常圧水頭症の脳血流：断層画像統計解析による評価 第48回日本神経学会総会（2007.5.16）

森 敏：iNPHの画像と診断 第27回日本脳神経外科コンgres総会モーニングセミナー（2007.5.19）

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録・その他：なし

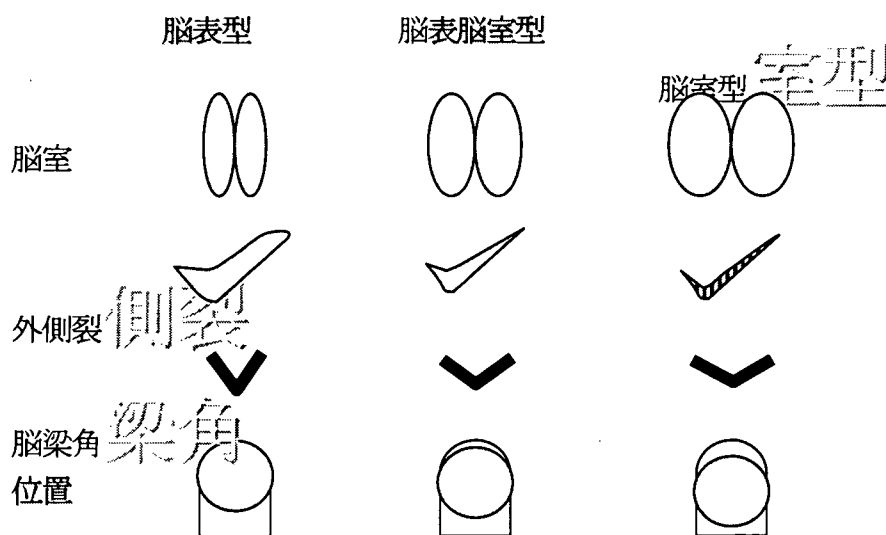


図. iNPHは髄液の滞留様式から3病型に分けられる。それぞれの病型で、脳室の大きさ、シルビウス裂の開大程度、脳梁の成す角度、大脳の位置が異なる。

## 特発性正常圧水頭症における治療適応および手術法についての研究

分担研究者 富永悌二 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野教授  
研究協力者 永松謙一 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野  
近藤健男 東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野

### 研究要旨

i)特発性正常圧水頭症症例 (iNPH) の症状進行例3例について、脳室腹腔シャントを施行した。術前髄液タップテストでの歩行機能・高度認知機能評価は困難であったが、3例とも Barthel Index (BI)で術前0から術後10~25と改善を呈した。重症症例の手術適応評価は従来の方法では困難と思われた。  
ii) 脳室腹腔シャント術(VPS)と腰椎クモ膜下腔腹腔シャント術(LPS)の術後低脳圧症状について検討した。VPS 症例では39例中3例で低脳圧症状が見られたが、圧設定調整で症状は消失した。LPS 症例では siphon guard (SG)無し8例中8例に術直後の低脳圧症状を認め、うち2例では圧設定調整で低脳圧症状は消失せず SG 設置術の追加が必要であった。iNPH 症例への LPS では高率に低脳圧症状を来すことが予想され、低脳圧症状を予防するためには SG の併用が有用な手段の一つと考えられた。

### A. 研究目的

iNPH に対するシャント手術の治療適応と手術方法についての研究を行なうにあたり、とくに i)症状進行例についての治療適応の検討 ii)VPS と LPS の手術法の違いによる効果と合併症の検討を中心に行なった。

### B. 研究方法

#### i)症状進行例の治療適応の検討

臨床経過・画像所見から iNPH が疑われた、寝たきり状態の3例を対象とした。髄液タップテストを施行したが3 m up & go test と TMT-B は施行不可能であった。MMSE においても有意な改善は認めなかったが、タップテスト後1-5日後に発話量がやや増加するなど JNPHGS-RR の認知項目において1点の改善を認め、脳室腹腔シャント術を施行し術前後での日常生活機能の変化を Barthel Index (BI)により比較検討した。

#### ii)手術法の違いによる効果・合併症の検討

56症例に対し、髄液シャント術を施行した。内訳は VPS 39例、LPS 17例で、シャントバルブシステムは Codman Hakim Programmable Valve (CHPV) を使用し、LPS では6例、VPS では9例には初回手術時より SG 付のバルブを

使用した。初期圧設定は三宅らの方法に基づいて行なった。術後3日目より3, 4日毎に圧設定を2cmH<sub>2</sub>O ずつ下げていき、効果が最大に得られたと思われる時点を最終的な設定圧とした。低脳圧症状出現時には圧設定を上げて対応したが、その後も症状の改善が見られない場合には SG の追加を行なった。

### C. 研究結果

#### i)症状進行例の治療適応の検討

3例全例ともシャント手術前は起き上がりも不可能な BI 0の状態であったが、術後1-3ヵ月後には食事摂取、移乗動作、移動動作において介助量が減少し BI 10-25までの改善を示した。

#### ii)手術法の違いによる効果・合併症の検討

VPS 症例では SG 無し33症例中2例および SG 有り6例中1例 (に術直後より頭痛めまいなどの低脳圧症状が認められたが、3例とも圧設定を上げることで低脳圧症状は消失した。LPS 症例では SG 無しの症例8例中8例に術直後の低脳圧症状を認め、うち2例では圧設定を上げても低脳圧症状は消失せず、初回術後約1ヶ月後に SG 設置術の追加が必要であった。LPS 症例で SG 有りを使用したの9例では低脳圧症状を示したものはなかった。

#### D. 考察

##### i) 症状進行例の治療適応の検討

本研究は症状の進行した重症 iNPH 症例においてもシャント手術が有効であることを示している。今回は髄液タップテスト 1-7 日後の早期の認知機能を JNPHGS-RR の認知項目の改善で治療適応と判定したが、重症 iNPH 症例においては適応・治療効果判定のためさらに鋭敏な認知機能評価検査項目の開発が必要と考えられる。

##### ii) 手術法の違いによる効果・合併症の検討

本研究では iNPH 症例における VPS と LPS の術後低脳圧症状出現状況に明確な差異が認められた。VPS では術後低脳圧症状出現の割合が低く、出現した場合でも圧設定の変更のみで対応可能であった。LPS では、SG 無しで行なった症例全例で術後低脳圧症状が出現し、8 例中 2 例では圧設定変更ではコントロールできなかつたため SG 追加が必要であった。

SG 追加で 2 例とも速やかに低脳圧症状が消失したこと、およびはじめから SG を併用した LPS

症例 9 例では全例低脳圧症状を来たさなかつたことから考えると、手技面の問題が主因とは考えにくい。SG は急激な流量上昇時に流量を制限する仕組みとなっている。このことから推測すると LPS では、VPS と比べ流量が急激に変化する状況が発生している可能性が考えられる。

#### E. 結論

i) 重症 iNPH 患者の手術適応評価・治療効果判定に関して新たなプロトコルの作成を考慮する必要があると考えられた。

ii) iNPH 症例に対し LPS を施行する際には、高率に低脳圧症状を来たすことが予想される。低脳圧症状の予防には SG の併用が有効な手段の一つと考えられた。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 平成17年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森悦朗	痴呆を伴うパーキンソン病, レビー小体型痴呆の認知・行動傷害	山本光利	パーキンソン病: 痴呆の問題	中外医学社	東京	2005	42-54
森悦朗	進行性核上性麻痺および皮質基底核変性症	三木哲郎	認知症・うつ・睡眠障害の診療の実際	メディカルビュー	東京	2005	162-172
石川正恒	正常圧水頭症	武田雅俊編	現代老年精神医療	永井書店	東京	2005	613-618

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kazui H, Matsuda A, Hirono N, Mori E, Miyoshi N, Ogino A, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M	Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment	Dement Geriatr Cogn Disord	19	331-337	2005
Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono A, Fukuda T, Kojima Y, Mori E	Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images	AJNR Am J Neuroradiol	26	333-340	2005
Kazui H, Hirono N, Hashimoto M, Nakano Y, Matsumoto K, Takatsuki Y, Mori E, Ikejiri Y, Takeda M	Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease.	J Geriatr Psychiatry Neurol	19	3-12	2006
Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E	Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease?	Am J Psychiatry	162	676-682	2005
Ishii K, Sasaki H, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Mori E	Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies	Eur J Nucl Med Mol Imaging	32	959-963	2005
Sakamoto S, Ishii K, Hosaka K, Mori T, Sasaki M, Mori E	Detectability of hypometabolic regions in mild Alzheimer disease: function of time after the injection of 2-[fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose	AJNR Am J Neuroradiol	26	843-847	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の発生機序	内科	95	803-808	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症再考	神経内科	62	316-322	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の画像診断	脳21	8	173-180	2005
森悦朗	前頭葉の神経心理学と行動神経学	神経研究の進歩	49	608-617	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の診断: 診療ガイドラインについて	日本内科学会雑誌	94	1569-1576	2005
森悦朗	痴呆性疾患のMRIによる評価	臨床脳波	47	753-761	2005
森悦朗	海馬萎縮と記憶障害	脳と神経	57	1067-1078	2005
森悦朗	痴呆性疾患の早期診断を実現するために	老年精神医学雑誌	16sup pl3	71-80	2005
Saito K, Moriwaki H, Oe H, Miyashita K, Nagatsuka K, Ueno S, Naritomi H	Mechanisms of bihemispheric brain infarctions in the anterior circulation on diffusion-weighted images.	Am J Neuroradiol	26	809-814	2005

Otuki M, Soma Y, Yoshimura N, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H	:How to improve repetition ability in patients with Wernicke's aphasia: the effect of a disguised task.	J Neurol Neurosurg Psy	76	733-735	2005
Yakushiji Y, Yamada K, Nagatsuka K, Hashimoto Y, Miyashita K, Naritomi	A girdle-like tightening sensation misapprehended as abdominal splanchnopathy in a sarcoidosis patient.	Intern Med	44	647-652	2005
Yakushiji Y, Terasaki Y, Otsubo R, Yasaka M, Oe H, Yamada N, Nishigami K, Naritomi H, Minematsu K	Brain embolism caused by a mobile aortic thrombus with iron deficiency anemia.	Cerebrovasc Dis	20	475-478	2005
Tanaka RM, Yasaka M, Nagano K, Otsubo R, Oe H, Naritomi H	Moderate atheroma of the aortic arch and the risk of stroke.	Cerebrovasc Dis	21	26-31	2006
石川正恒	特発性正常圧水頭症	JCLS	23	230-231	2005
石川正恒	正常圧水頭症の病態機序	神経内科	62	329-335	2005
石川正恒	特発性正常圧水頭症(INPH)の診断と治療	Clinical Magazine	5月号	41-43	2005
石川正恒	特発性正常圧水頭症の概念と治療指針	脳21	8	161-167	2005
石川正恒	正常圧水頭症	臨床検査	49	439-444	2005
数井裕光	特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価法	認知神経科学	7	240-244	2005
Kameda W, Daimon M, Oizumi T, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T	Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: The Funagata Study.	Metabolism	54	669-676	2005
Ren C-H, Wada M, Koyama S, Kimura H, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Kadoya T, Aoki M, Itoya Y, Kato T	Neuroprotective effect of oxidized galectin-1 in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	Exp Neurol	194	203-211	2005
Kato T, Ren C-H, Wada M, Kawanami T	Galectin-1 as a potential therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis.	Curr Drug Targets	6	407-418	2005
Ikezawa Y, Yamatani K, Ohnuma H, Daimon M, Manaka H, Sasaki H	Insulin inhibits glucagons-induced glycogenolysis normally in perivenous hepatocytes of Wistar fatty rats.	Diabetes Res Clin Pract	69	120-123	2005
Tajima K, Harada H, Karube H, Yamamoto H, Honma R, Hiroshima Y, Shimizu K, Yamamoto M, Kato Y, Akiba J, Yamada K, Kurane I, Kato T	Early detection of a case of dengue fever in Yamagata University Hospital.	Yamagata Med J	23	125-128	2005
Daimon M, Kido T, Baba M, Oizumi T, Jimbu Y, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M, Muramatsu M, Kato T	Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population.	Biochem Biophys Res Commun	329	205-210	2005

2. 平成18年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川正恒	特発性正常圧水頭症	田村晃、松谷雅生、清水輝夫	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針	Meddical View	東京	2006	531-535
小野成紀 松井利浩 真鍋博明 神原啓和 市川智継 伊達 勲	長期追跡後確定診断できた、NPH様脳室拡大を呈する成人中脳被蓋部神経膠腫の1例	和智明彦	第7回日本正常圧水頭症研究会発表論文集	編集室なるにあ	東京	2006	58-61
鈴木則宏	脳室とその病変 —水頭症をめぐって	鈴木則宏	月刊 臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE	中外医学社	東京	2006	1204-1275

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川正恒	こう変わってきた水頭症の診断・治療。水頭症のガイドラインとその背景	臨床リハビリ	15	106-110	2006
石川正恒	増える超高齢者への医療。神経疾患：特発性正常圧水頭症の手術	JIM	16	130-134	2006
石川正恒、鈴木孝征、大脇久敬、松本敦仁	特発性正常圧水頭症のMRI/CT診断は可能か?	脳神経外科ジャーナル	15	619-625	2006
石川正恒	特発性正常圧水頭症の概念と鑑別診断。診療ガイドライン	Clinical Neuroscience	24	1239-1241	2006
石川正恒、鈴木孝征	特発性正常圧水頭症患者のクリニカルパス	老年精神医学雑誌	17	1188-1196	2006
大槻 美佳、佐々木 秀直、岸本 利一郎、村田 純一、北川 まゆみ	特発性正常圧水頭症における認知機能障害の特徴—タッピングテスト前後、シャント術1ヶ月後での比較—	医療	60	448-452	2006
Michito Adachi Toru Kawanami Fumi Ohshima Takeo Kato	Upper midbrain profile sign and cingulate sulcus sign: MRI findings on sagittal images in idiopathic normal-pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease, disease, and progressive supranuclear palsy	Radiat Med	24	568-572	2006
榊原隆次、内山智之、服部孝道	正常圧水頭症の排尿障害	Clinical Neuroscience	24	1248-1250	2006
松前光紀、厚見秀樹	脳髄液循環動態と生理的機能	CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊	24	1209-1212	2006
寺澤由佳、和泉唯信	正常圧水頭症と大脳皮質基底核変性症を合併していると考えられた1例	国立医療学会誌医療	60	510-512	2006

岩村晃秀、湯浅龍彦	正常圧水頭症の歩行障害	CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊	24	1242-1244	2006
湯浅龍彦	特発性正常圧水頭症に目を向けることの意義	医療	60	431-436	2006
宮嶋雅一、李仙鋒、新井一	特発性正常圧水頭症における髄液のプロテオーム解析	医療	60	438-441	2006
橋本正明、向井裕修、塚田利幸	成人水頭症の圧可変式シャントシステムを用いたシャント治療における合併症の検討	医療	60	442-445	2006
加藤宏一、堀智勝、廣瀬昇、小林一成	特発性正常圧水頭症患者における歩行解析	医療	60	446-447	2006
後藤淳、荒川千晶、守屋他	市中病院神経内科における正常圧水頭症診療上の諸問題について	医療	60	500-502	2006
岩村晃秀、新村核、根本英明、西宮仁、湯浅龍彦	正常圧水頭症と頸椎症性脊髄症にともなう失立失歩が合併した1例	医療	60	504-509	2006
榊原隆次、内山智之、服部孝道	正常圧水頭症の排尿障害	医療	60	513-517	2006
森敏	特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断はどのように変わったか	Dementia Japan	20	191-200	2006
M Asai, C Hattori, N Iwata, T C Saido, N Sasagawa, B Szabo, Y Hashimoto, etc	The novel $\beta$ -secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid $\beta$ peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice.	J Neurochem	96	533-540	2006



3. 平成19年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川正恒	特発性正常圧水頭症	杉本恒明、矢崎義雄	内科学（第9版）	朝倉書店	東京	2007	1900-1903
石川正恒	良性頭蓋内圧亢進症	杉本恒明、矢崎義雄、	内科学（第9版）	朝倉書店	東京	2007	1903
数井裕光	治る認知症を見逃さない（特発性正常圧水頭症）	武田雅俊、田中稔久監修、大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室編集	絵でみる心の保健室	アルタ出版	東京	2007	70-73

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino.	Correlation between ventricular enlargement and white matter changes.	J Neurol Sci	in press		2007
橋本正明	特発性正常圧水頭症の治療	Clinical Neuroscience	24	1263-1267	2006
佐々木真理	特発性正常圧水頭症の画像診断	Clinical Neuroscience	24	1255-1258	2006
佐々木真理	特発性正常圧水頭症の画像診断	Brain and Nerve	60	in press	2007
Sasaki M, Honda S, Yuasa T, et al	Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI.	Neuroradiology	published online		2007
森 敏	特発性正常圧水頭症（iNPH）診療における神経内科の役割と問題点	脳神経外科ジャーナル	16	392-396	2007
森 敏	レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント	外来精神医療	6	90-94	2007
森 敏	アルツハイマー病の病理・病態 危険因子としての非遺伝的要因「頭部外傷」	日本臨床2008年増刊号	66	177-181	2008
数井裕光	「治る認知症」特発性正常圧水頭症の診断のポイントは何ですか	クリニシア	53	321-324	2006
数井裕光	特発性正常圧水頭症の認知機能障害をめぐって	老年精神医学雑誌	17	417-422	2006
数井裕光	特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価	CLINICAL NEUROSCIENCE	24	1245-1247	2006
Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M.	Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Dement Geriatr Cogn Disord	21	113-119	2006

Kubo Y, <u>Kazui H</u> , et al	Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	25	37-45	2008
石川正恒	特発性正常圧水頭症の治療の現状	医学のあゆみ	220	596-597	2007
石川正恒	特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの目的と要点	脳神経外科ジャーナル	16	380-386	2007
古瀬元雅、石川正恒	認知症のライフケア：慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症	medicina	44	1130-1132	2007
Ichiro Sugimoto, Satoshi Futakawa, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Jamey D. Martin, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, and <u>Yasuhiro Hashimoto</u> .	"Beta-Galactoside alpha 2,6-sialyltransferase I Cleavage by BACE1 Enhances the sialylation of soluble glycoproteins -a Novel Regulatory mechanism for alpha 2,6-sialylation,"	J. Biol. Chem,	in press		2007
Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takao C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and <u>Yasuhiro Hashimoto</u> .	"Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta production.	J. Neurochem,	in press		2007
Shinobu Kitazume, Shou Takashima and <u>Yasuhiro Hashimoto</u> .	" Processing of glycosyltransferases as Alzheimer's $\beta$ secretase( BACE1)",	Glycoscience Lab Manual	in press		2007
森悦朗	iNPHの診断の要点	脳神経外科ジャーナル	16	387-391	2007
森悦朗	特発性正常圧水頭症 (iNPH) : 再考	臨床精神薬理	10	1377-1386	2007
森悦朗	特発性正常圧水頭症の歩行障害	Brain and Nerve	印刷中		
Sasaki H, Ishii K, Kono A, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, Ohkawa S, Kawaguchi T, <u>Mori E</u>	Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping.	Ann Nucl Med	21	39-45	2007
宮嶋雅一、野中康臣、中島円、新井 一	特発性正常圧水頭症診療における脳神経外科の役割	脳外誌	16	397-402	2007
Li X, Miyajima M, <u>Arai H</u>	Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics.	Acta Neurochir(Wien)	148	859-864	2006
Shen X, Miyajima M, <u>Arai H</u>	Expression of the water-channel protein aquaporin 4 in the H-Tx rat: possible compensatory role in spontaneously arrested hydrocephalus.	J Neurosurg	105	459-464	2006
Li X, Miyajima M, <u>Arai H</u>	Expression of TGF-betas and TGF-beta type II receptor in cerebrospinal fluid of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Neurosci Lett	14	141-144	2007