

201024017B

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

正常圧水頭症の疫学・病態と 治療に関する研究

(H20-難治-一般-017)

平成 20 年度～ 22 年度 総合研究報告書

Annual Report of the research committee of normal pressure hydrocephalus and related disorders, studies on the etiology, pathogenesis and therapy (2008-2010)

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

平成 23 年 (2011) 年 3 月

主任研究者 新井 一

目 次

I. 総括研究報告

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 3
新 井 一

II. 分担研究報告

1. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 27
加 藤 丈 夫
2. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究
特発性正常圧水頭症に対する急性期病院における診断と治療 31
稲 富 雄 一 郎
3. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 33
和 泉 唯 信
4. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 36
橋 本 卓 雄
5. 脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析 38
澤 本 和 延
6. 糖タンパク質の糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断法の開発 43
橋 本 康 弘
7. 頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する基礎的検討 平成20年度—22年度
【脳室、くも膜下腔の脳脊髄液運動の可視化】 46
松 前 光 紀
8. 新たなMRI撮像方法（Time-Slip 法）を使用した脳脊髄液循環動態描出に関する研究 48
山 田 晋 也
9. 3DAC画像およびLambda Chart解析を用いたiNPHの病態と治療評価に関する研究 51
藤 井 幸 彦
10. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 54
森 悦 朗
11. 特発性正常圧水頭症の治療研究：特に手術によらない薬物療法並びにリハビリの開発 57
湯 浅 龍 彦
12. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 59
堀 智 勝
13. 特発性正常圧水頭症におけるMRI所見の画像統計解析に関する研究 60
佐々木 真 理
14. 特発性正常圧水頭症に局所脳血流変化：XeCT-CBFからみたNPHの病態について 62
鈴 木 則 宏

15. MRI, 脳血流SPECT, 神経症候学を通して見た特発性正常圧水頭症 (iNPH) —大脳皮質基底核変性症/進行性核上性麻痺はiNPH様病態を取り得る—	64
森 敏	
16. AVIMの症候学的・神経画像学的研究とDefinite iNPHに対する臨床評価の有用性に関する研究	66
数井裕光	
17. 正常圧水頭症 (iNPH) の診断に関する諸問題の検討	70
川上忠孝, 中野今治	
18. 特発性正常圧水頭症の診断に関する研究	72
石川正恒	
19. iNPHにおけるタップテストおよびシャント手術前後の高次脳機能に関する検討	73
佐々木秀直	
20. 正常圧水頭症の排尿障害に関する研究	75
榊原隆次	
21. 特発性正常圧水頭症の神経病理学的所見とアクアポリンおよび leucine-rich α -2-glycoproteinの発現に関する免疫組織化学的検討	77
藤井幸彦	
22. 「髄液循環, オーバードレナージ症状発現機序, およびiNPHの拡散テンソルMRI」に関する研究	80
三宅裕治	
23. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	82
大井静雄	
24. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	84
伊達勲	
25. 特発性正常圧水頭症の前向き観察研究 JSR (Japan Shunt Registry of iNPH) の発展的展開	88
橋本正明	
26. 特発性正常圧水頭症のリハビリテーションに関する研究 (地域連携パスとノートの有用性について)	91
平田好文	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

研究目的は、特発性正常圧水頭症(iNPH)の原因及び病態を明らかにし、治療法と予防法を確立し、老年期の難治性病態の一つを解決に導くことである。研究方法は、方向性を明確する為に、病因研究、病態研究、治療研究のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのおのの課題について研究を行い、斑全体の研究として、全国規模の前向き観察研究であるJapan Shunt Registry(JSR)が実施され、iNPHのpreclinical stageであるAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI(AVIM)の研究班内調査が開始された。「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」の改定作業が行われた。病因研究では、AVIMは70歳の地域住民の1.5%に認められ、その後の追跡調査により8年間に約50%に神経症状が出現した。AVIMの年間発生率は0.2%と推測された。家族性正常圧水頭症が報告され、SFMBT1遺伝子の異常が遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。髄液マーカーの探索では、髄液中トランスフェリンを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となり、タップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。iNPHのリスクファクターである糖尿病に伴う脳の細動脈硬化により、脳のコンプライアンス低下が生じることが動物実験にて明らかにされた。画像研究では脳脊髄液(CSF)領域を用いたvoxel-based morphometry(VBM)によりiNPHを類似疾患と高精度に識別することが可能となった。病理研究では新たにprobable iNPHの剖検が得られ、この例では細動脈・細小動脈硬化の他に毛細血管の硬化を認め、毛細血管を含む微小血管の硬化は髄液の吸収障害の原因である可能性が示唆された。病態研究ではiNPHにおける神経症候と関係する大脳白質障害部位をVoxel-based Diffusion tensor imaging(DTI) analysisにより視覚化に成功した。治療研究では内科的非侵襲的治療として五苓散と排尿障害に対して抗ムスカリン薬imidafenacinの有効性が報告された。地域連携による地域リハビリテーションの重要性が明らかにされた。

研究分担者(氏名と所属)

石川 正恒	洛和会音羽病院正常圧水頭症センター 所長
和泉 唯信	徳島大学医学部・歯学部附属病院神経内科 臨床教授
稲富雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 医長
大井 静雄	東京慈恵会医科大学脳神経外科 教授
折笠 秀樹	富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学教室 教授
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 講師
加藤 丈夫	山形大学医学部内科学第三講座 教授
榊原 隆次	東邦大学医療センター佐倉病院神経内科 准教授
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授
佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター 教授
澤本 和延	名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 教授
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部神経内科 教授
伊達 勲	岡山大学大学院脳神経外科 教授
中野 今治	自治医科大学 神経内科 教授
橋本 卓雄	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 教授
橋本 正明	公立能登総合病院 脳神経外科 副院長
橋本 康弘	福島県立医科大学医学部生化学講座 教授
平田 好文	熊本託麻台病院脳神経外科 院長

藤井 幸彦	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 教授
堀 智勝	森山記念病院 名誉院長
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
三宅 裕治	西宮協立脳神経外科病院 院長
宮田 元	秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究部 部長
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授
森 敏	滋賀県立大学人間看護学部 教授
山田 晋也	東海大学医学部付属大磯病院脳神経外科 准教授
湯浅 龍彦	鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター 難病脳内科 センター長

研究協力者(氏名と所属)

大浜 栄作	医療法人全仁会 倉敷平成病院・倉敷老健 理事・施設長
石井 一成	近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 准教授
栗山 長門	京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学 講師
近藤 健男	東北大学肢体不自由学 講師
徳田 隆彦	京都府立医科大学神経内科 講師
伊関 千書	山形大学医学部内科学第三講座 医員
齋藤 真	東北大学高次機能障害学 助手
杉山 博通	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 医員
塚部 明大	近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 助教
西嶋 一智	東北大学肢体不自由学 医員
宮嶋 雅一	順天堂大学脳神経外科 先任准教授
中島 円	順天堂大学脳神経外科 助教

A. 研究目的

我が国が未曾有の高齢化社会に突入している中で、高齢者の認知障害、歩行障害、尿失禁排尿障害、転倒や寝たきりの原因としてiNPHは看過できない重要な研究課題である。本研究班の目的は平成17年度から同19年度に掛けて実施された厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「正常圧水頭症と関連疾患の病因?病態と治療に関する研究」の成果を受けて、更に研究を深めんとするものである。

本研究班では3年間に取り組みたいと考える重点課題として以下の点を掲げて研究班を推進する。

(A) 病因研究：

- (1)疫学研究
- (2)髄液動態の解析
- (3)脳のコンプライアンスの解析
- (4)髄液マーカーの探索
- (5)基礎研究

(B) 病態研究(画像研究、歩行・認知・排尿障害、病理研究)：

- (1)画像研究
- (2)歩行・認知・排尿障害研究
- (3)病理研究

(C) 治療研究：

- (1)外科的治療法の検討
- (2)内科的非侵襲的治療の開発

本研究班の目指すところは、iNPHの原因を探求し、その病態を明らかにし、治療法と予防法を確立して、もって老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。

B. 研究方法

当研究班の班員構成は、脳神経外科医のみならず神経内科医、基礎研究者を統合して研究班が組織されている。標記の目的達成を目指して、平成20年7月に夏季ワークショップを開催し、新たな班研究の目的の徹底と班員の相互理解と研究チーム作りをはかった。各分担研究者がそれぞれの課題について研究を行なうが、各分野に取りまとめ幹事を決め、研究の方向性を明確にする体制を組織した。幹事の構成は、病因研究は湯浅龍彦・加藤丈夫、病態研究は石川正恒・数井裕光、治療研究は橋本正明・松前光紀である。適時幹事会を行い研究計画の立案や問題点を討議する。

研究班では2つの前向き調査研究を計画した。第1に疫学的研究よりiNPHのpreclinical stageである

AVIM (Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の存在が明らかにされた。AVIM の頻度とiNPHの関係を明らかにする目的で研究班内での前向き調査研究を計画した。登録フォームを作成し、各施設の倫理委員会で承認後、登録を開始した。第2にシャントの効果と安全性を全国的に調査する目的でJapan Shunt Registry (JSR) を計画した。調査に先立ち全国の主な脳神経外科施設にアンケートを行った。登録フォームを作成し、各施設の倫理委員会の承認後、調査研究をスタートした。

iNPH多施設共同研究(SINPHONI)の成果を踏まえて、森悦郎ガイドライン作成委員長を中心にガイドライン作成委員会が発足し、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの改定作業が開始された。

倫理面への配慮

本研究班行った研究は山形大学でのリスク遺伝子の探索以外斑全体での遺伝子を扱った研究はなく、この研究は山形大学の倫理委員会で承認された後に行われている。臨床検査で採取した髄液は無記名非連結化されており、生化学的分析において当該施設での倫理委員会の承認を得ている。その他は臨床病態研究、疫学研究が主体である。実施した手術療法はいずれも既存の医療行為の範囲であって、倫理的な問題は含まれない。JSRとAVIMの登録は、それぞれの施設の倫理委員会を承認後実施している。このように本研究で行う研究課題においては倫理面に十分配慮している。

C. 研究結果

(A) 病因研究：

疫学研究

加藤丈夫分担研究者(山形大学第3内科)らは山形県高島町の地域住民疫学調査により、iNPHのpreclinical stageであるAVIM (Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の存在を初めて報告した。このAVIMは70歳の地域住民の1.5%に認められた。その後の追跡調査により8年間に約50%に神経症状が出現した。8年間に新たにAVIMになった人は1.8% (3/167人)であり、年間発生率は少なくとも0.2%と推測された。3年度は、疾患群(AVIMおよびMRI-supported possible iNPH) 8例および健常高齢者群110例の末梢血DNAのゲノムワイドCNV (copy number variation) 解析を行い、疾患群4例(50%)および健常高齢者群1例(0.9%)に

SFMBT1遺伝子のintron 2にsegmental copy number lossが認められた。SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossはAVIMおよびMRI-supported possible iNPHの遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。

稲富雄一部分担研究者(済生会熊本病院脳卒中センター神経内科)は急性期病院における後方視的調査を行ない、その結果、iNPHが急性期病院一般外来あるいは脳ドックを初診して診断される事は少なく、一般病院での症例発見の役割が大きい事、主要症候が認知症から歩行障害へと認識が変わっていることが明らかにされた。

和泉唯信研究分担者(徳島大学神経内科)らは高齢化地域の神経内科専門診療所におけるiNPHの頻度調査を行ない、高齢化地域の神経内科専門外来において、iNPHの頻度は受診者の0.7%、認知症疾患の3.5%であると報告した。

基礎研究

橋本卓雄分担研究者(聖マリアンナ医科大学脳神経外科)らはkaolin水頭症モデルにおいてkaolin注入で生じた化学的炎症が原因となりAQP-4の発現が減少し、脳実質内から血管内への水分の移動が低下したことで、水頭症の原因、あるいは促進因子になった可能性を報告した。次年度よりiNPHの動物モデルを作成する目的に、自然発症2型糖尿病ラットに着目し、糖尿病に伴う脳の細動脈硬化病変と髄液持続還流法を用いた頭蓋内圧波形解析によるコンプライアンスとの関係を検討した。DMラットにおいて脳のコンプライアンス低下が示唆される所見が示された。

澤本和延分担研究者(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)らは水頭症病態における脳脊髄液流の障害は、脳室下帯神経幹細胞からの神経再生メカニズムにも影響を及ぼす可能性を報告した。次年度は側脳室内の脳脊髄液流動は、側脳室外側壁の脳室下帯で産生されるニューロンの移動方向の制御に関与していることを、脳梗塞モデルの神経再生過程において、脳脊髄液中に分泌されるSlit蛋白と、アストロサイトに存在する受容体Roboの相互作用が関与していることで証明した。3年度は脳脊髄液中に存在する分泌性の蛋白質として知られるSlitについて研究し、アストロサイトにトンネル構造を形成させて、新生ニューロンの移動の通り道をつくり出すという新たな役割を見いだした。このメカニズムから、iNPH病態で、傷害

を受けた神経回路を維持し、再生・修復する過程にも関与している可能性が示唆された。

髄液マーカーの探索

橋本康弘分担研究者(福島県立医科大学大学生化学)らはレクチンアレイ法による髄液の糖タンパク質の解析により、髄液中のトランスフェリン(TF)は糖鎖修飾の違いによりTF-1とTF-2の2種類に分別され、TF-2は血清から由来し、TF-1は脈絡叢に由来することを発見した。このTFを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となり、タップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。

宮嶋雅一研究協力者(順天堂大学医学部脳神経外科)らは既にiNPHの髄液マーカーとして同定したLRG(leucine-rich $\alpha 2$ glycoprotein)の脳における局在を検討した。その結果、高齢者の深部大脳皮質のアストロサイトに特異的に発現していることを同定し、髄液吸収障害の原因の一つになる可能性が示唆された。

髄液動態の解析

松前光紀研究分担者(東海大学医学部脳神経外科)は髄液循環の可視化を目的に、心拍同期下でのPhase Contrast法を用いて髄液の流れを測定し、血管構造を意図的に削除する事で、1心拍内での髄液の運動を明瞭に描出することに成功した。その結果として大槽から橋前槽、第3脳室底部の脳槽への上下方向への髄液の運動が描出され、外側孔では左右方向への運動が、室間孔、中脳水道周囲には大きな運動が確認された。一方で、側脳室体部、第3脳室内には速い流速の流れは認められず、頭蓋冠脳表部くも膜下腔にも規則正しい運動は確認されなかった。

山田晋也分担研究者(東海大学付属大磯病院脳神経外科)らは任意の部位の髄液に直接RF pulseをかけ、脳脊髄液自体を内因性トレーサーとして、生理的条件下での脳脊髄液循環を観察するMRI(Time-Slip法)を用いて、水頭症における特徴的な脳脊髄液循環の変化を捉えた。水頭症においては、中脳水道を流れる脳脊髄液の拍動は強くなるが、第3脳室と側脳室の髄液の交換は消失していることが明らかにされた。

藤井幸彦分担研究者(新潟大学脳研究所脳神経外科)らは高磁場MR画像からLambda Chart解析を用いて生体内水分子の拡散特性を視覚的に解析し、iNPHの病態及び治療評価に関する研究を開始した。

(B) 病態研究

画像研究

森悅朗研究分担者(東北大学高次機能障害学)らは、iNPHに認められる顕著な脳の変形を考慮した画像処理プロセスを用い、iNPHにおける大脳白質障害の分布、臨床徴候と関連する大脳白質障害部位をVoxel-based Diffusion tensor imaging(DTI) analysisにより視覚化した。iNPHにおける脳室周囲のMD高値、後方領域における皮質下白質のFA低値は、両法共に認められた所見であり、脳室周囲の間質性浮腫、脳室拡大に関連した後方領域における線維束の歪曲、軸索障害、脱髄の存在が示唆された。

その他iNPHの大脳白質障害をMRI拡散テンソル画像を用いて解明する研究が、湯浅龍彦研究分担者(鎌ヶ谷総合病院神経内科)、藤井幸彦(新潟大学脳研究所脳神経外科)、堀智勝(森山記念病院脳神経外科)よりそれぞれ報告された。未だそれぞれの結果の一致は認めないが、症例を重ねることにより、iNPHにおける大脳白質障害と神経症候との関係を解明する大変有用な方法と期待される。

佐々木真理分担研究者(岩手医科大学放射線科)らはiNPHの形態的特長は脳脊髄液(CSF)領域を用いたvoxel-based morphometry(VBM)によって自動検出可能なことを報告してきたが、撮像法や患者によってはCSF領域の抽出に失敗することが少なくなかった。そこで、最近公表されたVBM toolbox8を用いて、CSF領域の正確な抽出を試みるとともに、iNPHと類似疾患の識別能を検討し、VBM toolbox8はiNPHにおけるCSF領域を正確に抽出することができ、本手法を併用したVBMはiNPHを類似疾患と高精度に識別することが可能であった。

脳循環研究

湯浅龍彦分担研究者(鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病センター・難病内科)らはシャント術有効例では、脳血流量と脳血管反応性は有意に低下しており、3D-SSP解析では、前頭葉や前部帯状回に血流低下を認める前方優位型(58%)、側頭頭頂葉や後部帯状回に血流低下を認める後方優位型(13.7%)、前頭葉や側頭頭頂葉から後部帯状回に血流低下を認める混合型(28.2%)に分類でき、後方型と混合型ではシャントによる認知障害の改善が不良であったと報告した。

鈴木則宏分担研究者(慶応義塾大学医学部神経内科)らはXeCTによりシャント前後における局所脳

血流量(rCBF)を定量し、シャント術後症状の改善する例では両側大脳皮質前方領域でrCBFの増加を認めることを発見した。3年度は、通常のXeCTでは高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった為、320列Area Detector CTを用いた冠状断CTとXeCT-CBFによるiNPH疑い患者の大脳高位円蓋部のrCBFを測定した。その結果iNPH患者における大脳高位円蓋部のrCBFは正常者に比して低下しているが、正中部では外側部よりrCBF低下が軽度であるため、SPECT画像では同部の高集積が強調されると考えられた。

森敏研究分担者(松下記念病院神経内科)らはシャント前後の脳血流変化をNEURO FLEXER法にて解析し、症状の改善は前頭葉の血流増加と関連することを報告した。この結果は、タップテスト陽性群ではテスト前後に前頭葉の血流増加を認めたとする、鈴木則宏研究分担者のXeCTでの結果と一致する。

数井分担研究者(大阪大学大学院医学系研究科精神医学)らは超早期(AVIM)とiNPHの脳血流をSPECTにて測定し、すべての関心領域において、AVIMとPossible iNPHのいずれの群も健常高齢者群より有意にrCBFが低下していた。しかしAVIMとPossible iNPHの間には有意な差は認められなかった。

中野今治分担研究者(自治医科大学内科学講座神経内科部門)らはSPECTによる局所脳血流の新たな解析法として、High Dimensional Warping(HD)方法を用いることにより、脳血流及び脳萎縮の評価を多面的に行うことが可能になると考えられた。

歩行・認知・排尿障害研究

石川正恒分担研究者(洛和会音羽病院正常圧水頭症センター)はiNPH前向き多施設共同研究SINPHONIでのタップテストの検査特性を検討し、評価法としてINPHGSが最も高い尤度比を示した事を報告した。次年度はSINPHONI共同研究のデータをもとに、タップテストの診断意義について検討した。タップテストの評価項目では歩行改善が重要と考えられていたが、特異度は高いものの、感度は不十分であった。三徴何れかが陽性または三徴が陰性であっても髄液圧が高いという基準では高い感度と特異度が得られた。

歩行障害について

堀智勝分担研究者(東京女子医科大学脳神経外

科)らによる歩行解析の結果、歩行障害の改善は重心の前後移動がよりスムーズになったことに起因することを発見した。更に、健常者の歩行パターンと比較し、iNPH患者では足を蹴り出す際の重心が内側にずれていることが確認された。この動きは腓腹筋やヒラメ筋の筋収縮が十分に行なわれていないことに起因していると考えられた。PET検査によりiNPHの歩行は臀部周囲の筋緊張の上昇と下腿筋群の筋緊張低下により引き起こされることを明らかにした。3年度はタップテストならびに脳室腹腔シャントの手術前後で加速度計の入った携帯歩行計を用いて記録し、その病態を詳細に解析した。iNPHの1例では、脳室腹腔シャント術後、歩行の蹴りだしの強さが強くなり、歩行周期は短縮し、全体のばらつきが小さくなった。歩容の評価として携帯歩行計は有用であると報告した。

認知機能について

佐々木秀直分担研究者(北海道大学医学研究科神経内科分野)らは、iNPHにおける認知機能障害は前頭葉機能低下と考えられ、シャント術による認知機能改善は、年齢の制約を受けないこと、評価判定は術後6ヶ月前後が適切であることを明らかにした。3年度はタップテスト後の高次脳機能評価を行う時期を、タップテスト後4日以内の早期群と、5~7日以内の晩期群に分けて比較検討した。その結果、単純な注意機能や自発性などの能力の変化は、タップテスト後の日数に依存しないが、複合した機能では、排液してから、数日経たほうがむしろ改善をみることができると示唆された。

森悦郎分担研究者(東北大学医学系研究科高次機能障害分野)らは術前の精神症状の特徴をアルツハイマー病(AD)と比較した結果、ADに比して無為・無関心の有病率、重症度が高かった。シャント術後精神症状、特に認知の変動は有意に改善したことを報告した。

排尿障害について

榊原隆次分担研究者(東邦大学医療センター佐倉病院神経内科)は、排尿障害は尿流動態検査の結果、排尿筋過活動が95%と高頻度に認められたことから、膀胱の中樞自律神経制御に変化が起きていることを報告した。次年度は排尿障害改善に関係する脳血流変化を、SPECTおよび統計的脳マッピングを用いて検討した。その結果、iNPH シャント後の排尿障害改善が、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していることを見

出した。3年度はshunt手術後改善が十分でない場合、またはshunt手術が施行できない場合の排尿障害について対処について検討した。iNPHでshunt手術後症状が残遺した1名、shunt手術を施行しなかった1名の排尿障害に対して、中枢移行性が少ない抗ムスカリン薬imidafenacinを3か月間投与したところ、認知機能の増悪を認めることなく、排尿障害が改善した。shunt手術後症状が残遺するもの、shunt手術を施行できなかったものに対して、中枢性の副作用等に注意しながら、積極的な排尿治療が可能であると報告した。

病理研究・病態仮説

大浜栄作分担研究者(鳥取大学医学部脳研脳神経病理)らによりprobable iNPHと診断された剖検例が報告され、毛細血管周囲硬化を含む微小血管の硬化を認め、これが髄液吸収障害の原因となる可能性が示唆された。次年度は宮田元研究分担者(秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学)らはprobable iNPHの1剖検例における白質病変の分布、AQPの発現および脳実質内毛細血管の微細構造について検討し、大脳白質の広範囲な線維性グリオーシスと白質の毛細血管周囲硬化像を示すとともに、大脳皮質におけるAQP4の発現増強が髄液循環動態異常に関連する変化である可能性を示した。3年度はiNPH症例では抗ヒトleucine-rich a-2-glycoprotein LRG抗体を用いてiNPH剖検脳におけるLRG局在と分布について免疫組織化学的に検討した。その結果、脳では小脳プルキンエ細胞、大脳皮質の(非反応性)アストロサイト、視床下部の一部の神経細胞が、血液では好中球が髄液LRGの由来である可能性が示唆された。

宮嶋雅一研究協力者(順天堂大学医学部脳神経外科)らは新たなDefinite iNPHの剖検例を報告し、白質の空胞変性があり、軽度の血管壁の肥厚を認めた。Amyloid β (1-42)で形成される老人斑は側頭葉皮質に限局して認め、pTAUの蓄積による神経原性変化は大脳皮質に僅かに認めるのみであった。大脳深部皮質にLRGの免疫反応を認め、その部位ではAQP4の免疫反応は低下していた。

三宅裕治分担研究者(西宮協立脳神経外科病院)らは加齢や生活習慣病に由来する細動脈硬化、くも膜下腔のコラーゲン増生などによる髄液循環障害により頭蓋内圧が軽度上昇し、脳細静脈圧が軽度上昇する。これに細動脈硬化による脳細動脈圧の低下の要素が加わり、脳還流圧が低下するこ

とがiNPH病態の本質と考えられることを提唱した。

大井静雄研究分担者(東京慈恵会医科大学附属病院総合母子健康医療センター小児脳神経外科部門)らはlong-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)は幼少期に発生する長期間の脳室拡大を特徴とし、中脳水道狭窄を原因とする非交通性水頭症の一病態であることが多い。小児期には頭囲拡大以外の神経症状を認めず成人期になってから発症するため、LOVAが発症前にどのような病態であるのかは把握できない場合が多い。LOVA発症時期前(6歳~発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がない病態をPre-LOVAと定義することを提唱した。Pre-LOVAがどのようにLOVAへと進行し発症していくのか、またDQ,IQはそれに伴って長期的にどのように変化していくのか、今後詳細な分析が必要である。

(C) 治療研究

(1) 外科的治療法の検討

伊達勲分担研究者(岡山大学大学院医歯薬総合研究科脳神経外科)らは、術後長期治療成績は、加齢による活動性低下、体重変化によるシャント流量の変化、脳梗塞、糖尿病、心臓疾患などの余病、生活環境の変化などの高齢者特有の問題により、必ずしも効果が持続しない事を報告した。3年度はiNPHにおける腰椎腹腔シャントの有効性と課題について報告した。高齢者で特にLPシャントが多く行われる傾向にあったが、iNPHではVP、LPはほぼ同等の施行率となっていた。合併症に関してはVPよりLPで頻度は高く、iNPHではさらに高頻度の合併症を認めた。近年高齢者等に多く用いられるようになったLPシャントであるが、原疾患等を考慮したうえで慎重に施行することでより良い成績が得られるようになった。その一方で、病態により生じる合併症にも十分留意する必要がある。

iNPHの外科治療にはシャント手術法や使用システムなどが輻輳しており、一概に治療成績を比較検討することも容易でなく、それらの機能的特徴や使用法、使用成績などの評価が必要と思われる。また、iNPHの診断ばかりでなく、その治療に適したシャント・システムの選択や管理法の合理化を検討することも望まれる。その現状を踏まえ、日本の現状における診療状況を把握し、今後のiNPH診療の諸問題への提案を検討すべく、前向き臨床観察研究を計画した。(橋本正明分担研究者：公立

能登総合病院脳神経外科)

iNPHの前向き臨床観察研究を始動するにあたり、年間の手術症例数、調査に協力できる施設を把握する目的で全国の脳神経外科施設にアンケート調査を行なった。その結果よりガイドライン発刊前と比較して、格段にiNPHを治療している施設と症例数が増加した。iNPHの前向き臨床観察研究が順調に機能すれば、約200施設より約1000例の症例の登録が期待された。

折笠秀樹研究分担者(富山大学大学院バイオ統計学・臨床疫学教室)よりJSRの中間報告がなされた。

(2) 内科的非侵襲的治療

湯浅龍彦研究分担者(鎌ヶ谷総合病院神経内科)はタップテストが陽性で、NPHが確定され、5症例のNPH(2次性NPH1例、iNPH2例、AVIM1例、Binswangerに伴うNPH1例)に五苓散を試み、いずれも有効ないし著効を示した。五苓散は、蒼朮を含む5種類の生薬を混合したものであり、いずれも水チャンネルAQPの水透過性を抑性することが注目されている。今回は、脳のAQP4を介してNPHの水代謝を制御し、効果を発揮したものと推察された。何らかの理由でシャント術の適応基準の満たされない症例にあっては、代替療法として、考慮すべき価値のある治療法と考える。

(3) リハビリテーション

平田好文分担研究者(熊本詫麻台病院)は、退院後シャント機能を維持する為には地域リハビリテーションとの連携が極めて重要であることを指摘し、iNPHにおける地域連携ネットワーク形成の手段として、地域連携パスと患者・家族の為のiNPHノートを作成した。次年度は前年度にiNPHの地域連携パスとiNPHノートVersion 1を作成したが、連携の全くない状況では有効とは言えず、第1に患者・家族、地域の医療機関、介護施設などがiNPHを認識する必要があった。本年度はiNPHの理解を深めるために、Version 2を作成し、運用を開始した。Version 2では、iNPHのリハビリを進めるにあたり、地域リハビリの介護サービスでは不十分であるため、自主トレーニングを取り入れた。3年度はiNPHにおける転倒骨折の発生状況とその後の治療方針について、リハビリテーションの観点から検討した。その結果、術前に転倒骨折を生じている場合が少なくなく(44%)、術前よりすでに廃用を呈している為、術前・術後も長期のリハビリテーションが必要であり、退院後も地域連携

による地域リハビリテーションが必要であることが明らかにされた。

D. 考察

iNPHは、歩行障害、認知症、尿失禁、寝たきりの原因となり、高齢者のQOLを妨げ、医療費負担増の原因疾患として重要な位置を占める疾患である。本研究班では米国より2009年の国際髄液水頭症学会会長であるMichael Williams先生をお招きしての講演及び情報交換を交えながら活発な研究活動が展開された。

この3年間にそれぞれの研究課題(病因研究、病態研究、治療研究)とも、予々順調に研究を遂行できた。病因研究では、家族性正常圧水頭症がはじめて報告され、iNPHの病因・病態にも遺伝素因が関与している可能性が示唆された。今後この方面の研究を推進することにより、早期診断と予防法の確立、更にはiNPHの病因の解明に繋がることが期待される。髄液マーカーの探索では、LRG以外にも新たに髄液中トランスフェリンを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となった。髄液マーカーの測定はタップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。全国規模でのAVIMの登録・追跡調査を開始した。各施設での倫理委員会での登録に時間がかかった為、当初の予定より遅れてはいるが、症例登録は集まりつつある。追跡調査の結果が明らかになるには数年先になるが、この調査結果はiNPHの自然経過と病態を把握する上で極めて重要である。

病態研究では、MRIを用いた研究が4施設より発表された。生理的条件下での髄液循環の可視化、脳コンプライアンスの測定、大脳白質障害部位の視覚化などの新しい撮像技術が開発され、今後iNPHの研究及び診療に低侵襲であるMRIの役割がますます大きくなると思われる。iNPH多施設共同研究(SINPHONI)の成果を踏まえて、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」の改定作業が開始された。新しい診断基準ではタップテストからMRI画像中心の診断に移行する予定である。

治療研究では、iNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (iNPH-JSR)」の結果の中間報告があった。登録症例は当初の予定を大きく下回ったが、集計が完了すれば、日本におけるiNPH治療の現状を把握できると考えられる。この結果を踏まえて、iNPHの安全で効果のある外科的治療の提

案を行いたい。更に本年度は何らかの原因により外科的治療が出来ない患者と外科的治療において効果が十分でなかった患者に対する有効な内科的治療が報告された。転倒予防の面から退院後の地域リハビリテーションと地域医療機関の連携の重要性が強調された。

E. 評価

1) 達成度について

本研究が3年前から始まった。病態研究はMRI、脳血流測定などかなり進展した。(70%)、一方、病因研究はAVIMの全国調査、遺伝的素因など新たな研究課題が生じてきた。達成度50%。治療研究はリハビリプログラムの開発と内服治療の発見などはあった。今後これらを検証すべき全国的な臨床研究が必要である。達成度40%。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的に大きな成果があったと考えられる。iNPHの病因に関して大きな進展があった。特にiNPHのpreclinical stageであるAVIMの発見。髄液のturn overの指標となる糖蛋白の発見。脳細動脈硬化による脳のコンプライアンスの低下を動物実験で証明した事は世界的にみても大きな成果である。

3) 今後の展望について

iNPHの研究の進歩がもたらす効果は計り知れない。超高齢化社会に突入したわが国において、特に重要な研究課題であり、広く国民に認知すべき病態である。

F. 結論

最終年度にあたり、当初の予想を遥かに超えた成果が得られた。一方、病因研究では遺伝子素因、治療研究では内科的治療と新たな研究課題がでてきた。AVIMの登録・追跡調査やJapan Shunt Registry (INPH-JSR)は、これからが本研究班の活動を完結すべき段階となる。iNPHはますます社会的貢献度の大きな研究分野、研究テーマとなるであろう

G. 研究発表

1. 論文発表

- 中島 円, 宮嶋雅一, 萩野郁子, 渡邊麻季, 宮田とも子, 新井 一, 萩原良明, 小林恭子: Leucine-rich- α -2-glycoproteinとタウ蛋白による髄液診断は認知症が改善する特発性正常圧水頭症の症例群を鑑別する。未病と抗老化

19(1):79-85, 2010

- 中島 円, 宮嶋雅一, 野中康臣, 萩野郁子, 渡邊麻季, 新井 一, 萩原良明, 小林恭子, 田中絵美: 特発性正常圧水頭症の髄液補助診断法; Leucine-rich α -2-glycoprotein(LRG)の有用性について。Geriatric Neurosurgery Vol.21: 99-105
- Nakajima M, Miyajima M, Bando K, Arai H: Lumboperitoneal shunting using computed tomography and fluoroscopy in conscious patients. J Neurosurg 111: 618-622,2009
- Yoshida K, Melake M, Oishi H, Yamamoto M, Arai H: Transvenous embolization of dural carotid cavernous fistulas: a series of 4 4 consecutive patients. AJNR 31: 651-655, 2010
- Oishi H, Yoshida K, Shimizu T, Yamamoto M, Horinaka N, Arai H: Endovascular treatment with bare platinum coils for middle cerebral artery aneurysms. Neurol Med Chir(Tokyo) 49: 287-293, 2009
- Nakajima M, Bando K, Miyajima M, Arai H: Lumboperitoneal shunt placement using computed tomography and fluoroscopy in conscious patients. Technical note. J Neurosurg 111: 618-622, 2009
- Yatomi K, Miyamoto N, Komine-Kobayashi M, Liu M, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T: Pathophysiological dual action of adiponectin after transient focal ischemia in mouse brain. Brain Res 1297: 169-176,2009
- Shimoji K, Miyajima M, Karagiozov K, Yatomi K, Matsushima T, Arai H: Surgical consideration in fourth ventricle ependymoma with the transcerebellomedullary fissure approach in focus. Childs Nerv Syst 25: 1221-1228, 2009
- Shimizu T, Nakai K, Morimoto Y, ishihara M, Oishi H, Kikuchi M, Arai H: Simple rabbit model of vulnerable atherosclerotic plaque. Neurol Med Chir(Tokyo) 49: 327-332, 2009
- Oi S, Nomura S, Nagasaka M, Arai H, Shirane R, Yamanouchi Y, Nishimoto H, Date H: Embryopathogenetic surgicoanatomical classification of dysraphism and surgical outcome of spinal lipoma: a nationwide

- multicenter cooperative study in Japan. *J Neurosurg Pediatrics*. 3: 412-419, 2009
- Komuro Y, Hashizume K, Koizumi T, Miyajima M, Nakanishi H, Arai H: Cranial expansion with distraction osteogenesis for multiple-suture synostosis in school-aged children. *J Craniofac Surg*. 20: 457-460, 2009
 - Miyauchi K, Takaya N, Hirose T, Ikeda F, Kawamori R, Ohishi H, Yoshida K, Yamamoto M, Arai H, Urabe T, Hattori N, Suzuki M, Maehara T, Sase K, Hatsukami TS, Yuan C, Daida H: Rationale and design of the carotid plaque in human for all evaluations with aggressive Rosuvastatin therapy (CHALLENGER Trail)
- Evaluation by Magnetic resonance imaging-. *Circulation Journal*. 73: 111-115, 2009
 - Nonaka Y, Miyajima M, Ogino I, Nakajima M, Arai H : Analysis of neuronal cell death in the cerebral cortex of H-Tx rats with compensated hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatrics*. 1:68-74, 2008
 - Ishikawa M : Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and MRI/CT findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)* 50: 119-123, 2009
 - Hashimoto M, Ishikawa, M, et al: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based schema-a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*. 7: 18, 2010
 - Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. *J Neurol Sci* 2008; 169: 12-17
 - Oi. S: Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50(9): 859-869
 - Oi. S, Luedemann.W, Samii.W, Samii.M: Evolution Theory in Cerebrospinal Fluid dynamics: A Hypothesis for Failure of Neuroendoscopic Ventriculostomy in Treatment of Hydrocephalus in Fetal, Neonatal and Early Infantile Periods. *Journal of Hydrocephalus*, 2009, 1-1:2-10
 - Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y, Kimura N, Tokunaga H, Ogino A, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2008; 25(1): 37-45.
 - 数井裕光. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害. *BRAIN and NERVE* 60: 225-231, 2008
 - 数井裕光, 高村明孝, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症. *臨床精神医学* 37(5): 561-571, 2008
 - 吉田哲彦, 数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症. *老年精神医学雑誌 特集 治療可能の認知症 - Update* 19: 975-982, 2008.
 - Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, Nomura K, Hashimoto M, Ohkawa S, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol*. 2009; 21(3): 165-74.
 - 数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症の診断と治療. *老年精神医学雑誌vol.20増刊号一Ⅲ. 老年精神医学の臨床最前線 IV.アルツハイマー病以外の認知症 - Update*, 81-86, 2009
 - Takaya M, Kazui H, Tokunaga H, Yoshida T, Kito Y, Wada T, Nomura K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Global cerebral hypoperfusion in preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2010; 298: 35-41.
 - 数井裕光. 第XIV章精神の症状・徴候と疾患 2 精神疾患, H正常圧水頭症. *看護学テキスト NICE 疾病と治療Ⅲ(松田 暉, 萩原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子編)* 247-249, 南江堂, 東京, 2010
 - 数井裕光, 武田雅俊. 代表的疾患 5. 特発性正常圧水頭症. *新しい診断と治療のABC 66 認知症(三村將編)* pp107-115, 最新医学社, 大阪, 2010.
 - 数井裕光, 武田雅俊. 治る認知症を鑑別するための留意点. *CLINICIAN* 57: 375-380, 2010.
 - Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M,

- Koyama S, Kikuchi K, Arawaka S, Kurita K, Daimon M, Mori E, Kato T: Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2009;277:54-57
- Kato T, Sato H, Emi M, Seino T, Arawaka S, Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T: Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: A community-based study. *Intern Med*, in press
 - Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27: 507-510.
 - Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Igawa Y, Sakakibara R, Wein A. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29: 159-64.
 - Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25: 2-12.
 - Wyndaele JJ, Kovindha A, Igawa Y, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Sakakibara R, Wein A; ICI 2009 Committee 10. Neurologic fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29: 207-212.
 - Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M, Ogawa E, Isaka S, Yuasa J, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C, Takahashi O. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1515-1517.
 - Sakakibara R, Uchiyama T, Kuwabara S, Mori M, Ito T, Yamamoto T, Awa Y, Yamaguchi C, Yuki N, Vernino S, Kishi M, Shirai K. Prevalence and mechanism of bladder dysfunction in Guillain-Barré Syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2009; 28: 432-437.
 - Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res*. 2009; 19: 20-31.
 - Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Awa Y, Yamaguchi C, Hattori T. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases: a urodynamic assessment. *Urol Int*. 2008; 81: 335-339.
 - Sasaki M, et al. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 2008; 50(2): 117-122
 - Yamashita F, Sasaki M, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010; 52(5):381-386
 - Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J Comp Neurol* in press
 - Ikeda, M., Hirota, Y., Sakaguchi, M., Yamada, O., Kida, Y.S., Ogura, T., Otsuka, T., Okano, H., and Sawamoto, K. Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain. *Stem Cells* in press
 - Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L., and Sawamoto, K. New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain. *Neuron* 67, 213-223, 2010.
 - Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimosawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya,

- M.A., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., and Sawamoto, K. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046, 2010.
- Guirao, B., Meunier, A., Mortaud, S., Aguilar, A., Corsi, J.M., Strehl, L., Hirota, Y., Desoeuvre, A., Boutin, C., Han, Y.G., Mirzadeh, Z., Cremer, H., Montcouquiol, M., Sawamoto, K., and Spassky, N. Coupling between hydrodynamic forces and planar cell polarity orients mammalian motile cilia. *Nat Cell Biol* 12, 341-350, 2010.
 - Sakaguchi, M., Imaizumi, Y., Shingo, T., Tada, H., Hayama, K., Yamada, O., Morishita, T., Kadoya, T., Uchiyama, N., Shimazaki, T., Kuno, A., Poirier, F., Hirabayashi, J., Sawamoto, K., and Okano, H. Regulation of adult neural progenitor cells by Galectin-1/beta1 Integrin interaction. *J Neurochem* 113, 1516-1524, 2010.
 - Kojima, T., Hirota, Y., Ema M., Takahashi, S., Miyoshi, I., Okano, H., Sawamoto, K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells* 3, 545-554, 2010.
 - Oki, K., Kaneko, N., Kanki, H., Imai, T., Suzuki, N., Sawamoto, K., and Okano, H. Musashil as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia. *Neurosci Res* 66, 390-395, 2010.
 - Mirzadeh, Z., Doetsch, F., Sawamoto, K., Wichterle, H., and Alvarez-Buylla, A. The subventricular zone en-face: wholemount staining and ependymal flow. *J Vis Exp* 39, <http://www.jove.com/index/details.stp?id=1938>, doi: 1910.3791/1938, 2010.
 - Tamase A., Muraguchi, T., Naka, K., Tanaka, S., Kinoshita, M., Hoshii, T., Ohmura, M., Shugo, H., Ooshio, T., Nakada, M., Sawamoto, K., Onodera, M., Matsumoto, K., Oshima, M., Asano, M., Saya, H., Okano, H., Suda, T., Hamada, J., Hirao, A. Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 18012-18017, 2009.
 - Huang, S., Hirota, Y., Sawamoto K. Various facets of vertebrate cilia: motility, signaling, and role in adult neurogenesis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 85, 324-36, 2009.
 - Kaneko, N., Sawamoto, K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res* 63, 155-64, 2009.
 - Enomoto, A., Asai, N., Namba, T., Wang, Y., Kato, T., Tanaka, M. Tatsumi, H., Taya, S., Tsuboi, D., Kuroda, K., Kaneko, N., Sawamoto, K., Miyamoto, R., Jijiwa, M., Murakumo, Y., Sokabe, M., Seki, T., Kaibuchi, K., Takahashi, M. Roles of Disrupted-In-Schizophrenia-Interacting Protein Girdin in Postnatal Development of the Dentate Gyrus. *Neuron* 63, 774-787, 2009.
 - Suzuki, T., Miyamoto, H., Nakahari, T., Inoue, I., Suemoto, T., Jiang, b., Hirota, Y., Itoharu, S., Saido, T.C., Tsumoto, T., Sawamoto, K., Hensch, T.K., Delgado-Escueta, A.V., Yamakawa, K. Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increased seizure susceptibility. *Hum Mol Genet* 18, 1099-1109, 2009.
 - Kohyama, J., Kojima, T., Takatsuka, E., Yamashita, T., Namiki, J., Hsieh, J., Gage, F.H., Namiyama, M., Okano, H., Sawamoto, K., and Nakashima, K. Epigenetic regulation of neural cell differentiation plasticity in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 18012-18017, 2008.
 - Sunabori, T., Tokunaga, A., Nagai, t., Sawamoto, K., Okabe, M., Miyawaki, A., Matsuzaki, Y., Miyata, T., Okano, H. Cell-cycle-specific nestin expression coordinates with morphological changes in embryonic cortical neural progenitors. *J Cell Sci* 121, 1204-1212, 2008.
 - kano, H. and Sawamoto, K. : Neural stem cells: Involvement in adult neurogenesis and CNS repair. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 363, 2111-2122, 2008.
 - 金子奈穂子, 澤本和延. 成体脳を移動する新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態

- を制御することにより移動経路を形成・維持している。ライフサイエンス新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/882>
- 廣田ゆき, 澤本和延. 中枢神経系における繊毛の機能. *小児の脳神経* 35, 11-14, 2010
 - 金子奈穂子, 澤本和延. 海馬ニューロンの新生と精神神経疾患. *総合リハビリテーション* 38, 114-120, 2010.
 - 匹田貴夫, 澤本和延. 成体の脳組織における神経幹細胞と再生医療. *医学のあゆみ* 231, 1112-1116, 2009.
 - 黄詩恵, 廣田ゆき, 澤本和延. 神経組織における繊毛の役割. *細胞工学* 28, 1016-1020, 2009.
 - 澤本和延. 脳に内在する神経再生機構. *臨床神経学* 49, 830-833, 2009.
 - 小島拓郎, 廣田ゆき, 澤本和延. 成体脳におけるニューロン新生. *慶應医学* 85, 169-177, 2009.
 - 澤本和延. 幹細胞ニッチ. 田畑泰彦編. *遺伝子医学MOOK別冊ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術—細胞の生存, 増殖, 機能のコントロールから再生医療まで—*; 267-273, 2009.(分担執筆)
 - 黄詩恵・廣田ゆき・澤本和延. 発達期における上皮細胞繊毛の成熟と脳脊髄液循環. *小児の脳神経* 34, 10-15, 2009.
 - 澤本和延. 新規GSK3bインヒビターによって明らかになった成体神経前駆細胞の増殖におけるWnt/b-cateninシグナルの機能. *実験医学* 27(5)増刊号 分子標的薬開発への挑戦: 69-73, 2009.
 - 小島拓郎・廣田ゆき・澤本和延. 成体脳のニューロン新生. *慶應医学* 85, 169-177, 2009.
 - 澤本和延・金子奈穂子・鈴木重明. 脳梗塞後の神経再生: 基礎研究の現状と臨床応用への課題. *再生医療* 7: 19-25, 2008.
 - 廣田ゆき・澤本和延. ニューロンの移動制御と細胞接着. *実験医学* 26, 2191-2195, 2008.
 - 加藤康子・金子奈穂子・村上信五・澤本和延. 成体脳で生まれて移動・成熟するニューロン—嗅覚障害の治療への応用の可能性. *Nagoya Med. J.* 49, 241-245, 2008.
 - 澤本和延・岸本憲人. 脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチの機能と進化. *細胞工学* 27, 681-685, 2008.
 - 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳におけるニューロン新生と脳梗塞後の神経再生メカニズム *実験医学* 26増刊号: 神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム), 224-229, 2008.
 - 廣田ゆき・澤本和延. 成体脳室下帯で誕生し移動するニューロン. *蛋白質核酸酵素* 53, 863-869, 2008.
 - 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳におけるニューロンの新生と移動・成熟. *日本神経精神薬理学雑誌* 28, 63-68, 2008.
 - 澤本和延. 成体脳室下帯におけるニューロン新生のメカニズム. *小児の脳神経* 33, 27-29, 2008.
 - 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳のニューロン新生とその異常. *Brain and Nerve* 60: 319-328, 2008
 - Suzuki N, et al: Mechanism of the cerebrospinal fluid removal test responsible for improving the gait disturbance in patients with iNPH, as evaluated using the XeCT-CBF method. *Mov Disord* 2009; 24(suppl 1): S424-425.
 - 神経管癒合不全の最新の画像診断と神経内視鏡の応用 伊達 勲, 小野成紀, 大井静雄 *小児の脳神経* 33(1): 51-53, 2008
 - 先天性水頭症に対する神経内視鏡の有効性の検討 伊達 勲, 小野成紀 *小児の脳神経* 34(1): 97-98, 2009
 - 頭蓋底外科後の整容に関わる問題点—問題回避のための手術の工夫を中心に— 小野成紀, 安原隆雄, 市川智継, 富永 進, 木股敬裕, 伊達 勲 第1回研究会記録集 日本整容脳神経外科研究会 1: 29-30, 2009
 - Protein transduction method for cerebrovascular disorders Ogawa T, Ono S, Ichikawa T, Arimitsu S, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Tomizawa K, Matusi H, Date I *Acta Med Okayama* 63(1): 1-7, 2009
 - 胎児水頭症の分類と臨床上の諸問題—Perspective classification of congenital hydrocephalus (PCCH)とMulti-categorical hydrocephalus classification (McHC)を用いた先天性水頭症の解析と展望— 小野成紀, 伊達 勲, 大井静雄 *小児の脳神経* 35(4): 355-362, 2010
 - 橋本正明: 特発性正常圧水頭症の治療におけるシャント・システムの現状. *BRAIN and*

- NERVE 60巻3号247-255. 2008
- the Japanese Society of NPH. Guidelines for management of idiopathic NPH. *Neurologia medico-chirurgica*. Supplement Vol. 48, March, 2008
 - 橋本正明, 塚田利幸, 吉田優也: INPH患者の診療において通常Axial CT scanを用いて病態をどのように評価できるか? とらえるべき確実な所見とその限界. 脳神経検査のGnothi seauton Part2. 小川彰編集 シナジー2010.1105 pp33-37
 - Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N., The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI) Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 71: 18
 - Kitazume, Hashimoto, et al. "Brain endothelial cells produce amyloid-beta from amyloid precursor protein 770 and preferentially secrete the O-glycosylated form", *J. Biol. Chem.*, in press
 - Kitazume, Hashimoto, et al. "α-2,6-Sialic acid on Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (PECAM) regulates its homophilic interactions and downstream antiapoptotic signaling", *J. Biol. Chem.*, 285(9):6515-21, 2010
 - Seino, Hashimoto, et al. "Characterization of Rice Nucleotide Sugar Transporters Capable of Transporting UDP-Galactose and UDP-Glucose", *J. Biochem.*, 148(1):35-46, 2010
 - Takashima, Hashimoto, et al. "Analysis of CMP-sialic acid transporter-like proteins in plants", *Phytochemistry*, 70, 1973-1981, 2009
 - Kitazume, Hashimoto, et al. "Molecular insights into b-galactoside α-2,6-sialyltransferase secretion in vivo", *Glycobiology*, 19(5):479-487, 2009
 - Futakawa, Hashimoto, et al. "Development of sandwich enzyme-linked immunosorbent assay systems for plasma b-galactoside α-2,6-sialyltransferase, a possible hepatic disease biomarker", *Analytica Chimica Acta*, 631, 116-120, 2009
 - Tachida, Hashimoto, et al. "Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton", *J. Neurochem*, 104(5): 1387-1393, 2008
 - Fujii Y, Nakada T: Diagnostic Neuroimaging by Magnetic Resonance Imaging: Update. *Neurol Med Chir*, 2010, 50(9), 833-838
 - Nishino K, Sorimachi T, Fujii : Diagnostic evaluation: Morphological imaging MRI. in B-K. Cho and T. Tominaga (eds): Moyamoya Disease Update. Heiderberg, Springer, 2010, pp158-167
 - 西山健一, 吉村淳一, 岡本浩一郎, 松澤 等, 藤井幸彦: 手術に役立つ局所画像診断. Mesencephalic ependymal cystに対する脳室鏡視下手術. 脳神経外科速報. 2010, 20(5), 538-543
 - 米岡有一郎, 松澤 等, 藤井幸彦: 画像でみる神経疾患. 3テスラ時代のcranial nerve診断. *Clin Neurosci*, 2010, 28(8), 936-937
 - 藤井幸彦, 松澤 等, 五十嵐博中, 中田 力: 3T-MRIは脳神経外科診療をどう変えたか. 脳外誌, 2010, 19(6), 447-454
 - 藤井幸彦, 宇塚岳夫, 松澤 等, 五十嵐博中, 中田 力: 脳神経学におけるヒト用超高磁場(7T)装置の現状と展望. 脳神経外科, 2010, 38(2), 107-116
 - 西川太郎, 松澤 等, 照光 真, 岡本浩一郎, 中田 力, 藤井幸彦: 画像でみる神経疾患. 3DAC PROPELLERによる脳幹部神経路の描出. *Clin Neurosci*, 2010, 28(1), 106-107
 - Yoshimura J, Nishiyama K, Fukuda M, Watanabe M, Igarashi H, Fujii Y: Adult cerebellopontine cngle medulloblastoma originating in the pons mimicking focal brainstem tumor. *J Neuroimag*, 2009, 19(4), 385-387
 - 米岡有一郎, 藤井幸彦: 中田 力: 3T-MRIの応用と有用性. In: 下垂体腫瘍のすべて. 編) 寺本 明, 長村義之, 医学書院, 2009, pp 178-184
 - 大石 誠, 福多真史, 齊藤明彦, 平石哲也, 藤井幸彦: 造影 CTの volumetric imaging を用いた外側後頭下開頭に対する術前評価法. 脳神経外科 37(5), 2009, 459-465

- Itoh K, Kitamura H, Fujii Y, Nakada T: Neural substrates for visual pattern recognition learning in Igo. *Brain Res* 1227, 2008, 162-173
- Takao T, Oishi M, Fukuda M, Ishida G, Sato M, Fujii Y. Three-dimensional visualization of neurovascular compression: Presurgical use of virtual endoscopy created from magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 63 (ONS Suppl 1), 2008, ONS141-ONS148
- Nakada T, Matsuzawa H, Igarashi H, Fujii Y, Ingrid L.Kwee: In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. *J Neuroimag*, 2008, 18(2), 125-129
- Nishiyama K, Mori H, Yoshimura J, Fujii Y: Endoscopic fenestration of the third ventricle in the reverse direction. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(5), 507-508
- 藤井幸彦, 中田力: 脳神経抽出の進歩と術前画像診断. *脳外誌*, 2008, 17(2), 102-106
- Yoneoka Y, Watanabe N, Matsuzawa H, Tsumanuma I, Ueki S, Nakada T, Fujii Y: Preoperative depiction of cavernous sinus invasion by pituitary macroadenoma using three-dimensional anisotropy contrast periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction imaging on a 3-tesla system. *J Neurosurg*, 2008, 108(1), 37-41
- 西山健一, 吉村淳一, 藤井幸彦: 小児神経外科における神経内視鏡手術－水頭症関連疾患を中心に. *脳神経外科速報*, 2008, 18(10), 1263-1269
- 善本晴子, 堀智勝, 鎌田恭介, 太田貴裕 松尾成吾, 森山貴 特発性正常圧水頭症における上肢運動機能(機能MRIによる評価) *医学のあゆみ* Vol.235 No 11 1149-1150
- M Matsumae, Y Nakajima, E Morikawa, J Nishiyama, H Atsumi. Improving patient safety in the intra-operative MRI suite using an on-duty safety nurse, safety manual and checklist. *Intraoperative imaging. Acta Neurochirurgica Supplement. 109:219-222, 2010(査読あり)*
- M Matsumae, J Koizumi, A Tsugu, G Inoue, J Nishiyama, M Yoshiyama, J Tominaga, H Atsumi. Multimodality imaging suite – Neofuturistic diagnostic imaging operating suite marks a significant milestone for innovation in medical technology – . *Intraoperative imaging. Acta Neurochirurgica Supplement. 109: 215-218, 2010(査読あり)*
- T. Baba, M. Kameda, T. Yasuhara, T. Morimoto, A. Kondo, T. Shingo, N. Tajiri, F. Wang, Y. Miyoshi, C.V. Borlongan, M Matsumae, I. Date. Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and anti-inflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Stroke. 40:e598-e605,2009(査読あり)*
- M Matsumae, H Fukuyama, T Osada, T Baba, Y Mizokami, H Atsumi, A Tsugu, J Tominaga, H Shiramizu, M Shimoda. Fully functional MR-compatible flexible operating table resolves the neurosurgeon's dilemma over use of intraoperative MRI. *Tokai Journal of Experimental Clinical Medicine* 33: 57-60, 2008 (査読あり)
- 三宅裕治 Development of a Quick Reference Table for Setting Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* Vol.48, 427-432, 2008
- Kanno S, Abe N, Saito M, et al. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study (abstract). *Eur J Neurol. 2010 Sep;17:85.*
- Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, et al. Changes in the volumes of the brain and cerebral fluid spaces after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2010 Sep;296(1-2):7-12.
- Saito M, Nishio Y, Kanno S, et al. Neuropsychiatric profiles of idiopathic normal pressure hydrocephalus (abstract). *Ann Neurol.* 2009; 66: S49.
- Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008

May; 48(5): 197-9.

- 森 敏：水頭症と緑内障の関連 日本医事新報 4471:28-29, 2010
- 森 敏：特発性正常圧水頭症, 神経内科72巻増刊号6「認知症診療マニュアル」, p416-421, 科学評論社, 2010
- 森 敏, 石川正恒：「特発性正常圧水頭症を見逃さないために」日本医事新報 4488:38-45, 2010
- 森 敏：水頭症(特発性正常圧水頭症), BRAIN NURSING 2010 夏期増刊「脳神経疾患の画像の見かた」p209-215, MC メディカ出版, 2010
- 森 敏：鑑別診断のdecision tree, 臨床放射線 55巻11号(10月臨時増刊号)「知っておきたい認知症の臨床と画像」p1327-1334, 金原出版, 2010
- 森 敏：認知症のとらえ方・対応の仕方(改訂4版), 金芳堂：京都：1-166, 2010
- 森 敏：特発性正常圧水頭症の診断と治療 治療学 42: 697-701, 2008
- Yamada S, Miyazaki M, Kanazawa H, et al., Visualization of Cerebrospinal Fluid Movement with Spin Labeling at MR Imaging: Radiology Volume 249, number2, pp644-652 Nov.2008
- 山田晋也, 諸星行男, 宮崎美津恵, 青木郁夫, 山下祐市, 清水誓子, 中橋昌男 新世代のCSF Flow Imaging:Time-SLIP法の新たな臨床応用 Rad Fan Vol.7 No.9: 31-34 2009
- 山田晋也, MRIを試用した脳脊髄液 hydrodynamicsの観察 CSF bulk flow imaging -現状と今後の展望 脳神経外科: vol. 37 No.11: 1053-1064 2009
- 山田晋也, 諸星行男, 宮崎美津恵, 青木郁夫, 山下祐市, 清水誓子, 中橋昌男, 新しいCSF Flow Imaging - non contrast Time-Spatial Labeling Inversion 5.Pulse(Time-SLIP)法を応用して - Routine Clinical MRI 2010 BOOK 映像情報 Medical増刊号 Vol.41 No.14: 85-90 2009
- McComb JG, Yamada S: Cerebrospinal Fluid Physiology: Youman's Neurological Surgery, 6 edition. In press
- 山田晋也, 後藤輝忠：特発性水頭症(iNPH) 病態解明に向けて(A) 髄液循環動態画像(MRI Time-SLIP法による観察)：臨床神経.

In press

2. 学会発表

- 中島 円, 宮嶋 雅一, 荻野郁子, 渡邊瑞也, 水谷 喜彦, 新井 一: ヒト検体脳における leucine-rich $\alpha 2$ glycoproteinの局在と機能. 第11回日本正常圧水頭症研究会, 大阪, Feb. 2010
- 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一: Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults剖検脳におけるAquaporin4, Leucin Rich $\alpha 2$ Glycoprotein 発現に関する免疫組織化学的検討. 日本脳神経外科学会総会, 福岡, Oct. 2010
- 中島 円, 宮嶋雅一, 荻野郁子, 渡邊瑞哉, 新井 一: Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults, idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus剖検脳におけるAquaporin4, Leucin Rich $\alpha 2$ Glycoprotein発現に関する免疫組織化学的比較検討所見. 日本認知症学会, 愛知, Nov. 2010
- M. Nakajima, M. Miyajima, I. Ogino, H. Arai: Localization of leucine-rich alpha 2 glycoprotein ("Hydrocephalus Specific Protein) in the Post-mortem Human Brain. 5th International Hydrocephalus Workshop, Creta, May 2010
- Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Arai H: Leucine-rich-alpha-2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2009, Baltimore, Maryland, USA, Sep. 15-19, 2009
- Ishikawa M, et al.: Evaluation of CSF tap test for predicting shunt Effectiveness in iNPH. Hydro-cephalus 2009, Baltimore, 2009
- Ishikawa M: Disproportionately Enlarged subarachnoid-space Hydrocephalus (Special lecture). The 5th International Hydrocephalus Workshop (Crete, Greek), 2010-5-22
- Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, Takeda M, for the SINPHONI group.Improvement of caregiver burden by shunt operation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): Evidence from SINPHONI Hydrocephalus 2008, Hanover, 2008.9.17-20 (oral)

- Takaya M, Kazui H., Kitou Y, Yoshida T, Takeda M. Two cases of with NPH complicated with psychotic disorder. Hydrocephalus 2008, Hanover, 2008.9.17-20 (oral)
- 栗本龍, 木藤友美子, 吉田哲彦, 池澤浩二, 高屋雅彦, 徳永博正, 数井裕光, 石井良平, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 武田雅俊. 脳磁図を使った特発性正常圧水頭症における髄液排除効果の評価. 第9回日本正常圧水頭症研究会, 金沢, 2008.3.
- 高屋雅彦, 上甲統子, 木藤友美子, 吉田哲彦, ドロンベコフ・タラント, 橋本亮太, 徳永博正, 数井裕光, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 武田雅俊. 精神疾患に水頭症を合併した2症例. 第9回日本正常圧水頭症研究会, 金沢, 2008.3.1
- 和田民樹, 高屋雅彦, 上甲統子, 木藤友美子, 吉田哲彦, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 早期の特発性正常圧水頭症と診断した1例—髄液排除試験の有用性—. 第103回近畿精神神経学会, 大阪, 2008.7.19
- 貴島晴彦, 押野 悟, 齋藤 洋一, 平田雅之, 細見晃一, 後藤 哲, 柳澤琢史, 数井裕光, 木藤友美子, 吉峰俊樹. 特発性正常圧水頭症に対する腰椎クモ膜下腔-腹腔シャント術の有用性と安全性. 第67回日本脳神経外科学会総会, 岩手, 2008.10.1-3
- 木藤友美子, 久保嘉彦, 吉田哲彦, 高屋雅彦, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 徳永博正, 数井裕光, 三宅裕治, 石川正恒, 橋本 衛, 大川慎吾, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症の精神行動障害について. 第8回阪神不安気分障害研究会, 大阪, 2008.11.13
- 木藤友美子, 久保嘉彦, 吉田哲彦, 高屋雅彦, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 徳永博正, 数井裕光, 三宅裕治, 石川正恒, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症における精神行動障害と認知機能障害の関連について. 第32回日本高次脳機能障害学会, 松山, 2008.11.19-20
- Kazui H., Mori E., Ishikawa M, Hashimoto M., Kuwana N., Takeda M., for the SINPHONI group. Improvement of cognitive impairment by shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. 14th International congress of International Psychogeriatric Association, Montreal, Canada, 2009, September 1-5, 2009 (oral)
- 数井裕光, 木藤友美子, 高屋雅彦, 山本大介, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 杉山博通, 徳永博正, 武田雅俊. 早期の特発性正常圧水頭症疑い例の3年間の臨床経過. 第20回日本老年医学会近畿地方会, 大阪, 2009.12.5.
- 数井裕光. iNPHの認知障害と精神症状. 第14回日本神経精神医学会教育講演, 仙台, 2009.11.5-6
- 木藤友美子, 高屋雅彦, 吉田哲彦, 和田民樹, 野村慶子, 上甲統子, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症を合併した統合失調症の一症例. 第4回日本統合失調症学会吹田, 2009.1.30-31
- 高屋雅彦, 木藤友美子, 和田民樹, 安田由華, 橋本亮太, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 統合失調症疑いの患者に正常圧水頭症が合併した症例. 第4回日本統合失調症学会吹田, 2009.1.30-31
- 疇地道代, 和田民樹, 高屋雅彦, 木藤友美子, 吉田哲彦, 野村慶子, 上甲統子, 池澤浩二, 高橋秀俊, 石井良平, 岩瀬真生, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いた正常圧水頭症のCSF tap testによる脳血流変化の検討. 第10回日本正常圧水頭症研究会, 熊本, 2009.2.14-15.
- 高屋雅彦, 木藤友美子, 和田民樹, 野村慶子, 上甲統子, 徳永博正, 数井裕光, 下瀬川恵久, 畑澤 順, 武田雅俊. 「超早期iNPH」の脳血流の検討. 第10回日本正常圧水頭症研究会, 熊本, 2009.2.14-15.
- 高屋雅彦, 木藤友美子, 徳永博正, 下瀬川恵久, 畑澤 順, 数井裕光, 武田雅俊. 「超早期」特発性正常圧水頭症の脳血流—脳血流動態からの特発性正常圧水頭症の病態解明—. 第24回日本老年精神医学会, 横浜, 2009.6.20.
- 木藤友美子, 久保嘉彦, 吉田哲彦, 高屋雅彦, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 徳永博正, 数井裕光, 三宅裕治, 石川正恒, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症におけるタップテスト後の症状変化に関する検討. 第24回日本老年精神医学会, 横浜, 2009.6.19-20.
- 和田民樹, 疇地道代, 野村慶子, 上甲統子, 高屋雅彦, 木藤友美子, 石井良平, 岩瀬真生, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 近赤外分光