

- 法を併用した髄液排除試験により診断し、シャント手術に至った特発性正常圧水頭症の1例。—髄液排除の効果判定における近赤外分光法の可能性—第24回日本老年精神医学会、横浜、2009.6.19-20(19)
- 数井裕光, 武田雅俊, SINPHONI study group. 特発性正常圧水頭症におけるシャント術の介護負担に対する効果—多施設共同研究SINPHONIからの知見—。第105回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2009.8.21-23
  - 数井裕光, 木藤友実子, 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.
  - 山本大介, 数井裕光, 徳永博正, 高屋雅彦, 杉山博通, 和田民樹, 木藤友実子, 上甲統子, 野村慶子, 久保嘉彦, 吉田哲彦, 武田雅俊. 初診時にiNPHとして典型的なMRI所見を呈していたが, 3徴は明らかでなかった症例の3年間の臨床経過。第11回日本正常圧水頭症研究会, 吹田市, 2010.2.6.
  - 加藤丈夫, 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透: シンポジウム「特発性正常圧水頭症(iNPH): 病態研究最近の進歩」: 疫学研究-iNPHとAVIM. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月
  - 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫: 認知機能の低下は死亡に影響する—山形県高島町の高齢者の縦断研究から。第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月
  - 高橋賛美, 伊関千書, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 門間政亮, 鈴木匡子, 加藤丈夫: 地域在住高齢者の高次脳機能の検討。第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月
  - 伊関千書, 高橋賛美, 川並 透, 鈴木匡子, 加藤丈夫: 脳MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴が認められた高齢住民の前頭葉機能検査。第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年6月
  - 高橋賛美, 和田 学, 伊関千書, 門間政亮, 鈴木匡子, 植木優夫, 田宮 元, 加藤丈夫: 地域在住高齢者における糖尿病と高次脳機能の検討。第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年6月
  - 飯島 寛, 佐藤秀則, 石井美穂, 伊東紀子, 加藤丈夫, 江見 充: 分節重複領域(segmental duplication)とCNV多型の位置構造関係。第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010年10月
  - 佐藤秀則, 加藤丈夫, 石井美穂, 飯島 寛, 伊東紀子, 江見 充: CNV多様性と散在性反復配列のゲノム構造における関連性。第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010年10月
  - Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T: Frontal lobe function in individuals with AVIM [asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus(iNPH) on MRI]. The 14<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies, Geneva, September, 2010
  - 伊関千書, 高橋賛美, 永沢 光, 小山信吾 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫: A symptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の疫学調査。第50回日本神経学会総会(仙台)2009年(ベストポスター賞受賞)
  - Iseki C, Kawanami T, Kato T: Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. FY2009 International Symposium From Yamagata to the World: Opening the Gate to Advanced Medicine, Yamagata; Nov 2009
  - 加藤丈夫: 「イブニングセミナー」地域の“健常”高齢者から学ぶ: 「認知症と死亡率」および「AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)」。第50回日本神経病理学会 総会, 高松; 2009年6月
  - 加藤丈夫: 「基調講演」高齢者におけるAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)。第32回日本脳神経CI学会総会, 京都; 2009年3月
  - 高橋賛美, 伊関千書, 佐藤裕康, 永沢 光, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫: 地域の高齢住民における認知症とEvans indexの関係。第50回日本神経学会総会, 仙台; 2009年5月
  - 伊関千書: 地域住民を対象としたasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI

- (AVIM)に関する検討. 第18回日本脳ドック学会総会, 東京; 2009年6月
- 伊関千書, 加藤丈夫, 鈴木匡子: 脳MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴が認められた高齢者の前頭葉機能検査. 第33回日本高次脳機能障害学会学術総会, 札幌; 2009年10月
  - 伊関千書, 川並 透, 和田 学, 栗田啓司, 加藤丈夫: 脳MR画像上で特発性正常圧水頭症(iNPH)が疑われた高齢住民の追跡調査. 第105回日本内科学会総会, 東京; 2008年4月
  - Sawamoto, K. Cell polarization and migration in the postnatal brain. BMB2010. 2010.
  - 澤本和延. Directional ciliary beating and CSF flow on the developing ventricular wall. 6th INTERNATIONAL ACADEMY OF PERINATAL MEDICINE (IAPM). 2010.
  - 澤本和延. Migration of new neurons towards the injured brain tissue. 第51回日本神経学会総会(日本神経化学会との合同シンポジウム)
  - 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.R., Sawamoto, K. New neurons form and maintain their path of astrocytic processes for rapid migration in the adult brain. 第51回日本神経学会総会. 2010.
  - Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Kida, Y. S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Nakaya, M., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., Sawamoto, K. Planar cell polarity of multiciliated ependymal cells regulated by non-muscle myosin II. 第51回日本神経学会総会. 2010.
  - Sawamoto, K. Neuronal migration in the adult brain 中国科学院生物物理学研究所(北京). 2009.
  - 澤本和延. 成体脳のニューロン新生: 脳に内在する神経再生機構. 第14回静岡健康・長寿学術フォーラム. 2009.
  - Sawamoto, K. Adult neurogenesis: a conserved mechanism for brain maintenance and repair. Kumamoto University G-COE Summer Retreat. 2009.
  - 澤本和延. 脳室上衣繊毛の発生と機能. 第61回日本細胞生物学会大会 ミニシンポジウム「繊毛研究の新展開」. 2009.
  - 澤本和延. 脳に内在する神経再生機構. 第50回日本神経学会総会シンポジウム「中枢神経系の再生・次なる半世紀」. 2009.
  - 澤本和延. 虚血性脳疾患の再生医療を目指した幹細胞生物学. 第8回再生医療学会 シンポジウムI「幹細胞生物学」. 2009.
  - Hirota, Y., Ohshima, T., Kaneko, N., Ikeda, M., Iwasato, T., Kulkarni, A. B., Mikoshiba, M., Okano, H. and Sawamoto, K.: Function of Cdk5 in neuroblast migration in the postnatal subventricular zone. Neuroscience2008. 2008
  - 澤本和延. 細胞移植を用いない脳疾患再生医療の可能性. 第55回日本電気泳動学会. 2008
  - 澤本和延. 成体脳における新生ニューロンの移動. 第51回日本神経化学会大会. 2008
  - 金子奈穂子, Martin, O., 廣田ゆき, Rubenstein, J., 村上富士夫, Arturo, A. B., 岡野榮之, Marc, T. L., 澤本和延. 成体脳の新生ニューロンの移動におけるSlit-Roboシグナルの機能の解析. 第51回日本神経化学会大会. 2008
  - Sawamoto, K. Neuronal migration in the adult brain after ischemic injury. 第31回日本神経科学学会大会. 2008
  - Kaneko, N. and Sawamoto, K. Migration and Maturation of olfactory interneurons in the adult brain. 第31回日本神経科学学会大会. 2008
  - Kojima, T. Hirota, Y. Ema, M. Takahashi, S. Miyoshi, I. Okano, H. and Sawamoto, K. Young neurons migrate along the blood vessel scaffold in the regenerating postnatal brain. 第31回日本神経科学学会大会. 2008
  - 高橋慎一, 大木宏一, 傳法倫久, 木村浩晃, 加藤元一郎, 大平貴之, 鈴木則宏: XeCT-CBFからみた特発性正常圧水頭症の病態と髄液タップテストのメカニズム. 第49回日本神経学会総会(2008年, 横浜)
  - 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 The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders(2009, Paris)
  - 木村浩晃, 傳法倫久, 大木宏一, 山田 哲, 伊澤良兼, 関守 信, 小泉健三, 高橋慎一,

- 星野晴彦, 鈴木則宏: 320列Area Detector CTを用いたXe-CT脳血流画像. STROKE2010 (2010年, 盛岡)
- International Society for Pediatric Neurosurgery 2008, Cape Town, South Africa, 2008, 10 Efficacy of new flexible neuroendoscope, VEF-V, for pediatric hydrocephalus Ono S, Shimazu Y, Yasuhara T, Kambara H, Date I
  - 第15回日本神経内視鏡学会: 東京, 2008.11 神経内視鏡を用いて治療した脳室関連疾患63例の検討 小野成紀, 島津洋介, 安原隆雄, 黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
  - 第37回日本小児神経外科学会: 大阪, 2009. 06 出生後早期に発見された家族性非症候性頭蓋多縫合早期癒合症 小野成紀, 伊達 勲
  - 第37回日本小児神経外科学会: 大阪, 2009. 06 小児水頭症治療における神経内視鏡のさまざまな役割について 小野成紀, 島津洋介, 安原隆雄, 黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
  - 第16回日本神経内視鏡学会: 富山, 2009. 12 顕微鏡手術における神経内視鏡の役割—内視鏡支援による顕微鏡手術200例の経験から—小野成紀, 安原隆雄, 市川智継, 伊達 勲
  - 第38回日本小児神経外科学会: 富山, 2010. 06 胎児水頭症前方視的多施設共同調査 中間報告—登録時後方視的調査を中心に—小野成紀, 大井静雄, 荒木 尚, 伊藤 進, 内門久明, 竹本 理, 白根礼三, 栗原 淳, 稲垣隆介, 田代 弦, 井原 哲, 伊達 勲
  - 第38回日本小児神経外科学会: 富山, 2010.06 岡山大学病院小児頭蓋顔面形成センターにおける頭蓋縫合早期癒合症骨モデル作成による手術シュミレーションの効果と手術成績 小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木股敬裕, 本城 正, 山城 隆, 伊達 勲
  - 第22回日本頭蓋底外科学会: 久留米, 2010.07 神経内視鏡の頭蓋底外科への応用—頭蓋内外における脳神経外科領域での使い分け—小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木股敬裕, 小野田友男, 西崎和則, 伊達 勲
  - M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, and for the SINPHONI group. Improvements of NPH symptoms after shunting operation and occurrence of serious adverse events in a prospective study of iNPH (SINPHONI). Hydrocephalus 2008 Sept. 17th-20th, Hannover, Germany.
  - THE VALIDITY OF JAPANESE INPH GUIDELINES IN A PROSPECTIVE STUDY OF INPH (SINPHONI) M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, the SINPHONI group. 2010.0523 5th International Hydrocephalus Workshop, Creta.
  - 橋本正明<sup>1</sup>, 石川正恒<sup>2</sup>, 森悦朗<sup>3</sup>, 桑名信匡<sup>4</sup>, SINPHONI group 特発性正常圧水頭症患者の術後成績における介護負担度の検討 第69回日本脳神経外科学会総会 2010. 1027-29
  - 橋本康弘: 「髄液に特徴的な糖鎖マーカーの認知症における変化」, 第5回糖鎖産業技術フォーラム (GLIT) in Bio Japan 2010, 横浜 (2010年9月29日)
  - 橋本康弘: 「認知症の糖鎖診断マーカーの開発」, MGプロジェクト22年度 細胞糖鎖マーカー・腫瘍外疾患マーカー分科会, 東京 (2010年9月13日)
  - 橋本康弘: 「髄液中の糖鎖バイオマーカーによる認知症の鑑別」, 第24回 老年期認知症研究会, 東京 (2010年7月31日)
  - 橋本康弘: 「特発性正常圧水頭症: 病因・病態解明に向けて (B) 髄液バイオマーカー」, 第51回日本神経学会総会, 東京 (2010年5月20日~22日)
  - 二川了次, 橋本康弘: 「特発性正常圧水頭症の糖鎖マーカー」, 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」班会議, 東京 (2009年12月12日)
  - 奈良清光, 橋本康弘: 「糖鎖と疾患: 神経疾患とガンを例にして」, 第7回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 豊中市 (2009年12月7日~8日)
  - 橋本康弘: 「がんと認知症の糖鎖バイオマーカーに関する最新の知見」, 特別講演・第15回東北老年医療シンポジウム, 仙台市 (2009年9月26日)
  - 二川了次, 橋本康弘: 「特発性正常圧水頭症の髄液中の糖鎖マーカー」, 日本ヒトプロテオーム機構 (JHUPO) 第7回大会, 東京 (2009年7月27日~28日)
  - 橋本康弘: 「脳脊髄液中の糖タンパク質糖鎖

- をマーカーとする正常圧水頭症の診断方法」, 鎌ヶ谷シンポジウム「認知症研究の最前線」, 千葉(2009年5月2日)
- 橋本康弘: 「糖鎖をマーカーとする認知症の診断」, 福島県立医科大学医師会・第4回臨床基礎研究交流会「アルツハイマー病: 臨床から基礎へ」, 福島(2009年4月2日)
  - 橋本康弘: 「髄液中の糖タンパク質の糖鎖に注目した正常圧特発性水頭症の診断方法」, NEDO・MGプロジェクト報告会, 東京(2008年12月17日)
  - 橋本康弘: 「髄液中の糖タンパク質の糖鎖に注目したバイオマーカーの検索」, 第81回日本生化学会大会 シンポジウム, 神戸(2008年12月9日~12日)
  - 橋本康弘: 「疾患マーカーとしてのa2,6-シアロ糖タンパク質」, 第28回日本糖質学会年会, つくば市(2008年8月18日~20日)
  - 橋本康弘: 「アルツハイマー病βセクレターゼとシアロ糖鎖」, 第31回日本神経学会大会, シンポジウム「糖鎖による神経機能と疾患」, オーガナイズ及び発表, 東京(2008年7月10日)
  - 橋本康弘: 「アルツハイマー病と糖鎖」, 第1回KSGC シンポジウム『糖鎖医学の曙光』, 南国市, 高知県(2008年3月21日)
  - 平田好文 第10回日本正常圧水頭症研究会 (H21.2.14~15)
  - 平田好文 第11回日本正常圧水頭症研究会 (H22.2.6)
  - 平田好文 日本脳神経外科学会第69回学術総会イブニングセミナー(H22.10.28)
  - 平田好文 日本医療マネジメント学会第9回九州・山口連合大会(H22.11.5~6)
  - Kenichi Nishiyama, Junichi Yoshimura, Manabu Natsumeda, Atsuko Harada, Tetsuya Nagatani, Masakazu Miyajima, Yukihiko Fujii. Akinetic mutism associated with recurrent hydrocephalus (3rd Annual meeting of The International Society for Pediatric Neurosurgery, Jeju, South Korea, 2010)
  - Kenichi Nishiyama, Atsuko Harada, Junichi Yoshimura, Hiroshi Mori, Yukihiko Fujii. Outcome analysis of ETV for conversion into shunt independency (Hydrocephalus 2009, Baltimore USA, 2009)
  - Kenichi Nishiyama, Yukihiko Fujii. Periventricular Vascular Perspectives on Endoscopic CSF Division (9<sup>th</sup> International conference on Cerebrovascular Surgery, Nagoya, 2009)
  - 西山健一, 吉村淳一, 原田敦子, 森 宏, 藤井幸彦 ETVによるシャント離脱の成績(第2回日本水頭症脳脊髄液学会, 東京, 2009)
  - 西山健一, 吉村淳一, 原田敦子, 森 宏, 藤井幸彦 シャント設置後の水頭症に対する内視鏡下脳室内手術(第68回日本脳神経外科学会総会, 東京, 2009)
  - 西山健一, 吉村淳一, 原田敦子, 藤井幸彦 第三脳室内嚢胞性病変に対する神経内視鏡手術(第16回日本神経内視鏡学会, 富山, 2009)
  - 西山健一, 吉村淳一, 藤井幸彦 Endoscopic third ventriculostomyの適応と長期転帰(第67回日本脳神経外科学会総会, 盛岡, 2008)
  - 堀 智勝, 村山浩通, 善本晴子, 松尾成吾 第43回日本リハビリテーション医学 関東地方会特発性正常圧水頭症に対して第三脳室終板開窓術が有効であった一症例
  - 三宅裕治 iNPH治療におけるVPシャントとLPシャントの比較. 第10回日本水頭症治療シンポジウム(東京コンファレンスセンター) 2009/6/20
  - 三宅裕治 iNPH治療におけるLPシャントの有用性—VPシャントとの比較—. 第4回関西iNPHセミナー(メルパルク京都)2009/8/22
  - 三宅裕治 iNPH治療におけるLPシャントの有用性—VPシャントとの比較—. 香川iNPHセミナー(クレメント高松) 2009/7/4
  - 宮田 元, 宮嶋雅一, 高瀬 優, 中島 円, 八尾隆史, 新井 一, 大浜栄作. 全経過6ヶ月で死亡した特発性正常圧水頭症の一剖検例. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会(2009年6月4~6日, 高松市)
  - Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, and Mori E. White Matter Involvement in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Voxel-based Diffusion Tensor Imaging Study. 14<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010.
  - Yamada S: Non-Contrast Bulk Flow Imaging of

- Cerebrospinal Fluid (CSF) using Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP) 国際核磁気共鳴学会 (ISMRM) : 発表 トロント カナダ 2008.05
- 山田晋也 : 脳脊髄液循環動態の描出 (CSF Bulk Flow Imaging) —Time Spatial labeling Inversion pulse を応用して— : 講演 福井脳神経疾患談話会 (福井) 2008.05
  - 山田晋也 : 非造影Time-slip法による脳脊髄液のbulk flow imaging —正常脳, 水頭症脳における脳脊髄液循環動態の観察— : 発表 脳浮腫頭蓋内圧フォーラム (東京) 2008.06
  - 山田晋也 : 脳脊髄液循環の基礎知識と新知見 Time-SLIP法をもちいた脳脊髄液循環動態観察による診療への応用:講演The Best Image 東京 2008.12.20
  - 山田晋也 : 最先端 MRI Time-SLIP法による脳脊髄液循環動態の可視化 —CSF flow imaging—, 日本脳神経外科コンgres : LS 講演 大阪 2009.05
  - 山田晋也 : Time-SLIP法による脳脊髄液循環動態の可視化, 日本放射線技術学会中国・四国部会第10回夏季学術大会 : 講演 岡山 2009.07
  - Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Shimizu S, Kanazawa H, Aoki I, Morohoshi Y, McComb JG : Investigation of Cerebrospinal Fluid Movement in Normal and Hydrocephalic Brain using a Non-contrast Time-Spatial Labeling Inversion Pulse Technique, Hydrocephalus 2009, Baltimore, ML, USA, 2009. Sep.
  - Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Shimizu S, Kanazawa H, Aoki I, Morohoshi Y, McComb JG : Clinical Investigation of Cerebrospinal Fluid Movement in Normal and Hydrocephalic Brains Using a Non-contrast Time-Spatial Labeling Inversion Pulse Technique, International Society for Pediatric Neurosurgery, Los Angeles, CA, USA, 2009 Oct.
  - 山田晋也 : 正常および脳脊髄液関連病態におけるCSF dynamics —MRI CSF Bulk Flow Imaging (Time-SLIP法)による観察— : 第四回新都心神経内視鏡症例検討会, 2009.10,
  - 山田晋也, 他 : MRI Time slip法によるクモ膜下出血後に合併した正常圧水頭症の評価 : 第11回正常圧水頭症学会 : 発表 大阪 2010.02
  - 山田晋也 : 新しい CSF Flow Imaging -Time-SLIP法による脳脊髄液の描出 (正常者での髄液の流れと臨床応用) : 講演 横浜 2010.02
  - 山田晋也 : くも膜下出血後の水頭症とCSF Dynamics : 脳卒中後の水頭症に関するフォーラム : 講演 横浜 2010.05
  - 山田晋也 : 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) : 第51回 神経内科総会 : シンポジウム 東京 2010.05
  - 山田晋也 CSF hydrodynamics in normal and pathophysiological conditions. 髄液フォーラム 10' : 発表 京都府立医大 京都 2010.08
  - 山田晋也 : MRIを使用した脳脊髄液 hydrodynamicsの観察 (CSF flow imaging: Time-slip法を使用して) 第5回 関西iNPHセミナー : 講演 大阪 2010.09
  - Yamada S. et al. : Respiration as the major force of Cerebrospinal Fluid Movement Intracranial Pressure ICP 2010 : 発表 チュービンゲン ドイツ 2010.09
  - 山田晋也, Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics in Normal and Pathophysiologic Conditions. —MRI Time-SLIP法を使用した最新の知見— 第15回 中部神経内視鏡勉強会 講演 信州大学 長野 2010.09
  - 山田晋也 : CSF hydrodynamics in normal and pathophysiological conditions : 名古屋髄液フォーラム : 発表 名古屋 2010.10
  - Yamada S., JG McComb et al. : Respiration as the major force of Cerebrospinal: International society for Pediatric Neurosurgery 2010 : 発表 チェジュ 韓国 2010.11
  - 山田晋也, MRI Time —SLIP法を使用した脳脊髄液 Hydrodynamicsの観察 in normal and pathophysiological conditions— : 講演 自治医科大学 栃木 2010
  - 山田晋也, MRI Time-SLIP 法を使用した脳脊髄液 Hydrodynamics の観察— in normal and pathophysiological conditions— : 第4回大田区脳神経外科勉強会 : 講演 東京 2010. 11
  - 湯浅龍彦 第51回日本神経学会総会

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得・公開

特開番号：2010-121980「糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症の診断」  
特許番号：4385149「血清糖蛋白質をバイオマーカーとするアルツハイマー病の診断薬」

2. 特許出願  
出願番号：2010-171122「認知症診断の為の可溶性アミロイド $\beta$ 前駆体タンパク質770 $\beta$ 切断産物の検出方法」

## II. 分担研究報告

## 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

### AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of INPH on MRI) の 発症率・高次脳機能に関する地域住民疫学研究およびリスク遺伝子のゲノムワイド解析

分担研究者 加藤丈夫 山形大学医学部第3内科

研究協力者 伊関千書, 高橋賛美, 小山信吾, 川並 透, 佐藤秀則, 江見 充  
山形大学医学部第3内科・DNAチップ研究所

#### 研究要旨

**疫学調査:** 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の脳MRIの特徴である高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大のある健常(神経症状のない)高齢者をAVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of INPH on MRI) と定義し, 2000年(70歳住民)と2008年(78歳住民)に脳MRIを含む住民健診(高島町)を行った。70歳時のAVIMは268人中4人(1.5%)であり, 8年間に2人(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。

**高次脳機能評価:** 住民健診では高次脳機能検査としてmini-mental state examination (MMSE) とHasegawa dementia scale-revised (HDS-R) 等のスクリーニング検査法を用いた。もしAVIMに軽微な認知機能障害が存在するとすれば, より詳細な高次脳機能検査を行えば, AVIMの認知機能低下を捉えることができる可能性があると考え, frontal assessment battery (FAB), trail making test AおよびB (TMT-A, B) を施行し, 同年代の健常者と比較した。しかし, 両群間で有意な差は認められなかった。このことより, 脳画像所見の異常が神経症状出現に先行する可能性が示唆された。

**リスク遺伝子の探索:** 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) 解析では, 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。

#### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は高齢者に好発する疾患であり, 脳室腹腔シャント術等により症状の改善が期待できるため, “treatable gait disturbance” あるいは “preventable dementia” として, 臨床上, 見過ごしてはいけない疾患である。しかし, iNPHの有病率・発症率・病因など不明な点も多い。私達は山形県高島町・寒河江市の高齢住民の脳MRI検査を用いた疫学調査により, 神経症状を有しないが脳MRI上, iNPHに特徴的な画像所見(高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡

大) を呈する高齢者がいることを発見し, AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of INPH on MRI) と呼んだ。そして, AVIMの有病率は高齢者の約1%であること, およびAVIMはiNPHのpreclinical stageの状態である可能性を報告した。今回, 地域住民(高島町の高齢者)におけるAVIMの発生頻度(発症率)の調査を行った。また, AVIMは通常の高次脳機能スクリーニング検査(MMSEやHDS-R)では異常を認めないが, もし, AVIMに軽微な異常が存在するのであれば, さらに詳細な高次脳機能検査を行えば, 異常を検出できる可能性

もある。一方、iNPHやAVIMの病因は不明であるため、現在、有効な予防法や薬物療法は確立されていない。そこで、今回、iNPHやAVIMの遺伝的リスクをゲノムワイドに解析した。

## B. 対象と方法

① 疫学調査：2000年度の高島町の70歳の全住民は350人であり、全員に脳MRI健診を呼び掛けた。その結果、269人(男/女=101/168)が健診に参加した(受診率76.9%)。そして、8年後(2008年)の78歳時に追跡調査を施行した。検診の内容は全員を対象に脳MRI、高次脳機能検査、血液・生化学検査、血圧測定、歩行を含めた神経学的評価を行った。

② 高次脳機能評価：山形県高島町と寒河江市の61歳以上の住民健診の一環として、神経学的診察、脳MRI撮像を行った。受診した790名のうち12名(1.5%、平均年齢 $74 \pm 4$ 歳)に画像上iNPHの特徴(Evans index  $> 0.3$ かつ高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化)が認められた。HDS-Rが20点以下またはMMSEが23点以下であるか、歩行障害を認める人をMRI-supported possible iNPH群(6名：男4名、女2名)とし、それ以外をAVIM群(6名：男3名、女3名)とした。健診においてHDS-RとMMSEが共にカットオフ値以上であった21名(男11名、女性10名、平均年齢78歳)を対照群とした。高次脳機能検査として、iNPHで低下するとされている前頭葉機能検査「frontal assessment battery (FAB), trail making test AおよびB」を施行した。2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。P<0.05を統計学的に有意と判断した。

③ リスク遺伝子の探索：AVIM 4例とMRI-supported possible iNPH 4例の計8例(疾患群)および健常高齢者10例(健常高齢者群)の末梢血DNAをAgilent 400K Human Whole Genome microarray (392,824 CNV probesを搭載：Agilent Tech. Santa Clara, CA)を用いてゲノムワイドにCNV(copy number variation)を解析した。さらに、別の健常高齢者100例の末梢血DNAをdeCODE-Illumina CNV370K chip(deCODE Genetics, Iceland)でゲノムワイドにCNVを解析した。免疫組織化学染色は、非神経疾患患者の剖検脳(n=5)を抗SFMBT1抗体(N-14, Santa Cruz Biotech, USA)を用いてABC法にて免疫染色を行った。

## C. 研究結果

① 疫学調査：70歳269人のうち78歳までの死亡者は30人(男/女=16/14)、78歳時に脳MRIを受診した人は167人(男/女=65/102)であった。70歳時にEvans index  $> 0.3$ であった受診者は8.2%(22/269人)、78歳時にEvans index  $> 0.3$ であった受診者は16.8%(28/167人)であった。明らかな神経症状がなく、Evans index  $> 0.3$ かつ高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化の所見が認められる場合をAVIMと定義すると、70歳時のAVIMは1.5%(4/268人)であった。このうち、8年間の経過で2人に神経症状が出現したが、残りの2人は無症候のままであった。78歳までの8年間に新たにAVIMになった人は3人(3/167人：1.8%)いた(年間発生率は少なくとも0.2%と推測)。これらの人達の脳MRIを後方視的に見ると、脳室拡大(Evans index  $> 0.3$ )は認められなかったが、8年前のMRIでも高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化が認められた。

② 高次脳機能評価：FAB(total score：対照群 $12.6 \pm 2.2$ ；AVIM群 $13.0 \pm 2.5$ ；MRI-supported possible iNPH群 $7.0 \pm 3.9$ )。TMT-A(対照群 $74.8 \pm 23$ ；AVIM群 $66.0 \pm 35$ ；MRI-supported possible iNPH群 $107.1 \pm 52$ )。TMT-B(対照群 $23.17 \pm 9.5$ ；AVIM群 $140.0 \pm 51$ ；MRI-supported possible iNPH群では3例でdrop out)。以上の結果より、AVIMと対照群との間で、前頭葉機能の検査結果に有意な差は認められなかった。一方、MRI-supported possible iNPH群では、対照群と比較してほとんどの検査項目で有意に低下していた。

③ リスク遺伝子の探索：Agilent 400K CNV arrayによる解析では、疾患群 8例のうち4例でSFMBT1遺伝子のintron 2の12 kbに亘る領域にsegmental copy number lossが認められた。健常高齢者群10例では、そのような変化は認められなかった。deCODE/Illumina CNV370K chipによる別の健常高齢者100例の解析でも、SFMBT1遺伝子の上記の領域にsegmental copy number lossが認められたのは1例のみであった。免疫組織化学的に正常脳でのSFMBT1蛋白質の局在を見ると、主に、血管壁の内皮細胞や中膜平滑筋細胞、脳室壁の上皮細胞、脈絡叢の上皮細胞、等に免疫染色が認められた。

## D. 考察

① 疫学調査：これまで私達は、山形県高島町と寒河江市の高齢者を対象に脳MRI健診を行って

きた。今回のAVIM発症率の調査は、高島町の高齢者の追跡調査の結果により算定した。

今回の検討により、地域住民でも加齢に伴い脳室拡大を有する人の頻度が増加することが確認された。さらに、AVIMからは8年間の経過で高率(半数)に神経症状が出現したことより、AVIMはiNPHを含む神経疾患の予備軍である可能性が示唆された。一方、初回健診時(2000年)に脳室拡大のなかった受診者からも新たなAVIMが3人(3/167人:1.8%)出現したことより、年間発症率は少なくとも0.2%と推測された。また、後方視的にみると、脳室拡大(Evans index > 0.3)をきたす前に、高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化が出現していた。このことは、脳室拡大に先行し、くも膜下腔の変化が先に起こる可能性を示唆している。

② 高次脳機能評価：今回使用した前頭葉機能検査では、AVIMで明らかな異常を検出できなかった。これらの検査で異常が明らかになるのは、歩行障害を含め水頭症の症候が臨床的にも認められるようになった段階であった。異常が認められなかった理由として、検査の感度が不十分であった可能性は否定できない。一方、画像上の異常所見が先行し、それが閾値を越えると、認知機能低下を含め、神経症状が出現する可能性も考えられた。

③ リスク遺伝子の探索：日本人の健常高齢者では、SFMBT1 遺伝子のintron 2のsegmental copy number lossは稀な変異であった(110例中1例:0.9%)。一方、解析した例数が少ないので結論を出すことはできないが、疾患群(AVIMとMRI-supported possible iNPH)の8例中4例にそのような変異が認められたことは、SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossはAVIM/iNPHの遺伝的リスク(遺伝素因)になっている可能性が示唆された。

## E. 結論

① 70歳以上の地域高齢者でのAVIMの発症率は年間0.2%と推定された。

② AVIMは、詳細な前頭葉機能検査を行っても異常は指摘できなかった。

③ SFMBT1 遺伝子のsegmental copy number lossは、AVIMおよびMRI-supported possible iNPHの遺伝的リスクとなる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

① 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

② 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

### 2. 学会発表

① 加藤丈夫, 伊関千書, 高橋賛美, 和田学, 川並透: シンポジウム「特発性正常圧水頭症(iNPH): 病態研究最近の進歩」: 疫学研究-iNPHとAVIM. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月

② 伊関千書, 高橋賛美, 和田学, 川並透, 栗田啓司, 加藤丈夫: 認知機能の低下は死亡に影響する一山形県高島町の高齢者の縦断研究から. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月

③ 高橋賛美, 伊関千書, 和田学, 川並透, 栗田啓司, 門間政亮, 鈴木匡子, 加藤丈夫: 地域在住高齢者の高次脳機能の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月

④ 伊関千書, 高橋賛美, 川並透, 鈴木匡子, 加藤丈夫: 脳MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴が認められた高齢住民の前頭葉機能検査. 第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年, 6月

⑤ 高橋賛美, 和田学, 伊関千書, 門間政亮, 鈴木匡子, 植木優夫, 田宮元, 加藤丈夫: 地域在住高齢者における糖尿病と高次脳機能の検討. 第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年, 6月

⑥ 飯島寛, 佐藤秀則, 石井美穂, 伊東紀子, 加藤丈夫, 江見充: 分節重複領域(segmental duplication)とCNV多型の位置構造関係. 第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010

年10月

- ⑦ 佐藤秀則, 加藤丈夫, 石井美穂, 飯島 寛, 伊東紀子, 江見 充: CNV多様性と散在性反復配列のゲノム構造における関連性. 第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010年10月
- ⑧ Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T: Frontal lobe function in individuals with AVIM [asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) on MRI]. The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Geneva, September, 2010
- ⑨ 伊関千書, 高橋賛美, 永沢光, 小山信吾, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫: A symptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の疫学調査. 第50回日本神経学会総会(仙台)2009年(ベストポスター賞受賞)
- ⑩ Iseki C, Kawanami T, Kato T: Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. FY2009 International Symposium From Yamagata to the World: Opening the Gate to Advanced Medicine, Yamagata; Nov 2009
- ⑪ 加藤丈夫: 「イブニングセミナー」地域の“健康”高齢者から学ぶ: 「認知症と死亡率」および「AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)」。第50回日本神経病理学会 総会, 高松; 2009年6月
- ⑫ 加藤丈夫: 「基調講演」高齢者における Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)。第32回日本脳神経CI学会総会, 京都; 2009年3月
- ⑬ 高橋賛美, 伊関千書, 佐藤裕康, 永沢 光, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫: 地域の高齢住民における認知症とEvans indexの関係。第50回日本神経学会総会, 仙台; 2009年5月
- ⑭ 伊関千書: 地域住民を対象としたasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) に関する検討。第18回日本脳ドック学会総会, 東京; 2009年6月
- ⑮ 伊関千書, 加藤丈夫, 鈴木匡子: 脳MRIで特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴が認められた高齢者の前頭葉機能検査。第33回日本高次脳機能障害学会学術総会, 札幌; 2009年10月
- ⑯ 伊関千書, 川並 透, 和田 学, 栗田啓司, 加藤丈夫: 脳MR画像上で特発性正常圧水頭症 (iNPH) が疑われた高齢住民の追跡調査。第105回日本内科学会総会, 東京; 2008年4月

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

## 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

分担研究者 稲富雄一郎 済生会熊本病院

### 研究要旨

1. 急性期病院における正常圧水頭症入院患者の動向を検査した。35例の入院契機は他院からの紹介が29例(83%)であり、当院初診の6例は他科入院中紹介2例、救急外来1例であり当科外来初診は3例であった。主要症候の頻度は2005年以前→2006年以降で認知症90→86%、歩行障害76→90%であった。
2. 当院でシャント術を受けた患者について、頭部画像について経時的に群間比較した。21名のうち12名(58%)が有効と判定された。有効群、無効群間で、臨床像、画像所見に両群間で差はなかった。Evans Indexの経過中推移については無効群では比較的变化がないが、有効群では術後21-30日に一旦上昇し、その後は数年掛けて徐々に低下した。

### A. 研究目的

今回、我々は1. 急性期病院における特発性正常圧水頭症(iNPH)入院患者の動向を検証した。また、シャント術前後の頭部CT/MRI画像を経時的に観察した。

### B. 研究方法

対象は当院に2003~2009年の7年間にNPHを主病名に入院した患者について、入院契機、主要症候、補助検査、治療について後方視的に調査した。またシャント術を受けた患者について頭部CT等にて術前・術後に主としてEvans Indexにより経時的に評価した。本研究では患者個々の情報は充分保護されているものと判断した。

### C. 研究結果

92名がNPHの診断で入院、40例が初診時iNPHと診断、うち87%に当たる35例(平均73歳、男性63%)がiNPHと診断確定。入院契機は他院紹介29例、内訳はリハ・神経専門科20例、一般内科6例、精神科3の17施設。当院初診の6例は他科入院中紹介2例、救急外来1例、脳ドック0例、当科外来初診は3例。主要症候の頻度は2005年までは認知症90%、歩行障害76%、排尿障害26%も、2006年以後は認知症

86%、歩行障害90%、排尿障害28%(図1)。

21名がiNPHの診断でシャント術(VP2例、LP19例)施術。うち12名(58%)が有効と判定。有効群、無効群間で、年齢、性別、術前臨床症候に差はなし。ではEvans Indexなどの画像所見指標に両群間差はなし。Evans Indexは経過中は無効群では変化がないが、有効群では術後21-30日で一旦上昇し、以後は数年掛けて徐々に低下(図2)。

### D. 考察

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と考えられる。また主要症候が認知症から歩行障害へと認識が変わって来ている可能性がある。

治療効果を術前に予測可能な指標は確認できなかった。特に長期経過例では不可逆性脳障害を考慮すべきであると考えられる。またシャント術有効例では、術直後には治療効果と脳室縮小が同期しない可能性がある。Evans Index以外の指標による評価、前向き調査が必要と考えられる。

### E. 結論

iNPHは、一般病院で歩行障害を主訴に紹介され

る傾向にある。シャント術の治療効果を術前に予測できる画像所見上の指標はなかった。シャント術有効例では、術直後には治療効果と脳室縮小が必ずしも同期しない可能性がある。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

図1：入院時主要症候の動向

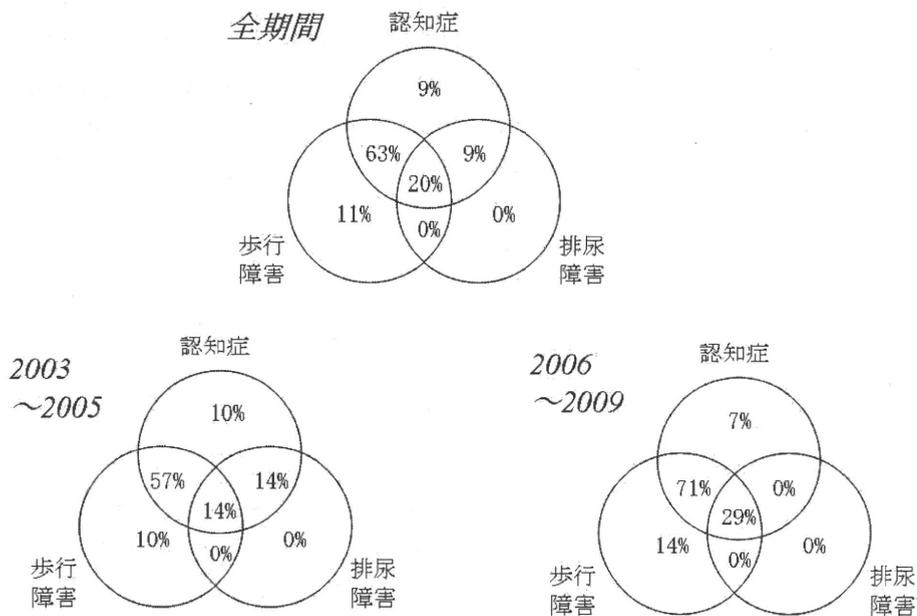
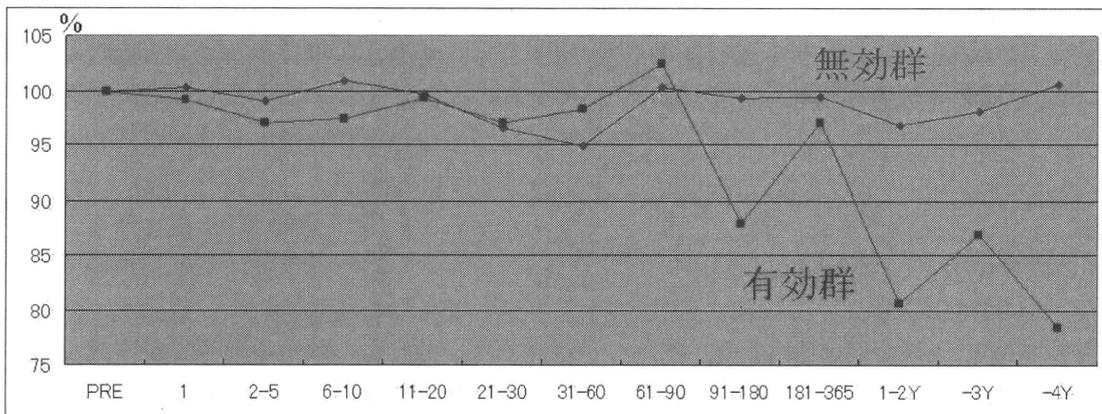


図2：術前比Evans Indexの経時的変化



## 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

分担研究者 和泉唯信 徳島大学病院神経内科

**研究要旨** 特発性正常圧水頭症(iNPH)における、シャント手術前後の中脳サイズの変化に関して画像評価を行った。また、自律神経障害の評価として、手術前後での心電図変化(QT dispersion, JT dispersion)と画像所見との関連を検討した。術後に歩行が改善した患者群では中脳の前後径と左右径から算出された面積の有意な増加がみられたが、歩行が改善しなかった群のそれでは変化が乏しかった。iNPHの治療で中脳の形態の変化が歩行障害に関与している可能性を示唆された。心電図変化は術前後の中脳サイズの変化とは関連がなかった。

2006年度に実施した老人福祉施設入所者におけるiNPH頻度調査の対象者につき、予後や画像変化を追跡し、新たなiNPH発症の有無を調査した。Evans index(EI)が0.3未満から0.3以上に進展した例の中にiNPH様の特徴的な画像所見を認めた例があり、ある時点でEI 0.3未満であっても、iNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆された。EIが0.3以上であった29例のうち、3年の経過で新たに定型的なiNPHに進展した例は認めなかった。高齢化・過疎化の進んだ地域の神経内科専門の診療所において、iNPHの頻度を調査した。開院から18ヶ月間で受診機会のあった3,075例のうち、iNPHは20例(女性11例、男性9例、年齢70-89歳・平均78.8±5.2歳)で、受診者全体の0.7%、神経内科疾患の1.0%、認知症患者の3.5%であった。

### A. 研究目的

高齢化・過疎化の進んだ地域において、高齢者福祉施設および神経内科専門診療所でのiNPH疫学調査を実施した。また、iNPHにおけるシャント手術前後の画像変化および心電図変化について調査した。

### B. 研究方法

シャント手術を行ったiNPH 21例につき、術前後で頭部CTを実施し、術前後の中脳面積(前後径と左右径の積)を比較した。心電図変化(QT dispersion, JT dispersion)と画像所見との関連を検討した。

2006年度に実施した老人福祉施設入所者におけるiNPH頻度調査の対象者で、経過3年で転帰が確認できた109例(平均年齢87.1±9.2歳)を対象とし、予後や画像変化を追跡し、新たなiNPH発症の有無を調査した。

高齢化・過疎化の進んだ地域で新規開院した神経内科専門診療所において、開院から18ヶ月間で受診機会のあった3,075例(女性1,823例、男性1,252

例、年齢7~101歳・中央値73歳・平均67.4±18.3歳)を対象としてiNPHの頻度を調査する目的で疾患分布を調査した。

(倫理面への配慮)

臨床データ管理に際して、個人情報厳密に管理し、プライバシー保護を行った。

### C. 研究結果

手術前後の中脳面積は、歩行障害の改善した例では術前 $6.85 \pm 1.05 \text{cm}^2$ が術後 $8.34 \pm 0.91 \text{cm}^2$ と有意に増加していたものの、歩行障害が不変だったものは術前で $5.36 \pm 0.89 \text{cm}^2$ 、術後 $6.06 \pm 0.56 \text{cm}^2$ と差を認めなかった。EIは歩行改善群で術前 $0.33 \pm 0.04$ 、術後 $0.32 \pm 0.04$ 、不変群で術前 $0.34 \pm 0.05$ 、術後 $0.32 \pm 0.04$ といずれも術前後で差はなかった。心電図変化に関しては術前の中脳サイズ、術前後の中脳の変化とは関連がなかった。

老人福祉施設入所者の追跡調査においては、72例で頭部MRIの追跡検査を実施しえた。前回EI 0.3未満で今回EI 0.3以上に進展した例が8例あり、い

ずれも認知症を有していた。その8例中1例のみ、画像上iNPH様の所見を認めた(該当例は、3年前の入所時の診断はアルツハイマー型認知症(AD)で、すでに寝たきり・全介助の状態であった。MRI所見では、側頭葉内側面、海馬領域の萎縮が著明であったが、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大を認め、3年の経過でその傾向が強まっていたことから、ADとpossible iNPHとの合併が疑われた)。前回EI 0.3以上の29例のうち、新たに定型的なiNPH画像を呈した例はなかった。

神経内科専門診療所における疾患分布調査では、1,959例(63.7%)が神経内科領域の疾患であった。そのうち、認知症疾患が564例(28.8%)と最も多く、以下、脳血管障害(18.7%)、頭痛(12.6%)、変性疾患(10.7%)の順であった。認知症疾患の内訳では、ADが258例(45.7%)と多数を占め、iNPHは20例(3.5%、女性11例、男性9例、年齢70~89歳・平均78.8±5.2歳、possible 11名、probable 6名、シャント術後3例)であった。

#### D. 考 察

シャント術前後の画像変化については、CTのみの評価ではあるが、術後に歩行が改善した群でEIに差がみられないものの中脳の拡大が観察され、これが歩行障害の改善に関与していた可能性がある。iNPHにおける歩行障害の機序に中脳の圧排の関与が示唆され、この容積回復が歩行改善の目安となりうると考えられた。

本邦のiNPH診療ガイドライン(2004年)では、possible iNPHの必須項目にEI 0.3以上の脳室拡大が挙げられ、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化所見は参考項目として扱われている。本研究の結果からは、ある時点でEI 0.3未満であってもiNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆され、脳室拡大の程度よりもパターンの特異性が重要であると考えられた。

iNPHの頻度に関しては、まだ十分に明らかにされていない。今回の調査では、iNPHは受診者全体の0.7%、神経内科疾患の1.0%、認知症疾患の3.5%を占めた。受診機会がなく診断に至っていない潜在例が存在する可能性が十分にあり、実際の頻度はさらに高いと推測される。

#### E. 結 論

iNPHにおける歩行障害の機序に中脳の圧排の関与が示唆された。ある時点でEI 0.3未満であってもiNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆された。高齢化地域の神経内科専門外来において、iNPHの頻度は認知症疾患の3.5%であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

和泉唯信：A型ボツリヌス毒素(BTX-A)療法。今日の治療指針 私はこう治療している。2009年度版、医学書院、東京、2009、p640-641。

和泉唯信：高次脳機能障害と認知症。めんたる・へるす57：48-83、2009。

和泉唯信：「ふらつきます」—小脳性運動失調・深部感覚障害など。Medicina 46：282-285、2009。

Zabstein CP, et al：LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 24(7)：1034-1041、2009。

Kamada M, et al：Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurological Sci 282：69-71、2009。

織田雅也ほか：高齢者医療・福祉施設群における感染性胃腸炎対策。日老医誌47：92-93、2010。

Harada M, et al：Incidence and clinical correlation of intracranial hemorrhages observed by 3-tesla gradient echo T(2)\*-weighted images following intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. Cerebrovasc Dis 29：571-575、2010。

Maruyama H, et al：Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature 465：223-226、2010。

##### 2. 学会発表

織田雅也ほか：血管性認知症と特発性正常圧水頭症の合併が考えられた1例。第21回日本老年医学会中国地方会、広島、2009年11月。

織田雅也ほか：当院における認知症診療の現況。第28回日本認知症学会総会、宮城、2009年11月。

織田雅也ほか：iNPH頻度調査を実施した老人福祉施設入所者を対象とした追跡調査。第11回正常圧水頭症研究会、大阪、2010年2月。

織田雅也ほか：当院における認知症診療の現況。第51回日本神経学会総会、東京、2010年5月。

織田雅也ほか：認知症対応型グループホーム入所者における特発性正常圧水頭症の頻度調査. 第52回日本老年医学会総会, 兵庫, 2010年6月.

織田雅也ほか：慎重な経過観察を要した高齢者頭部外傷の2例. 第22回日本老年医学会中国地方会, 岡山, 2010年11月.

#### H. 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

## 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

分担研究者 橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室

**研究要旨** 自然発症Ⅱ型糖尿病ラットの脳細小動脈レベルにおける動脈硬化性変化の組織学的検討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評価の試み

### A. 研究目的

脳組織における細動脈病変が、脳全体の生理機能を変化させ、髄液循環障害にいたることを実験的手法で解明することが目的である。

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus；以下iNPH)において、疫学的検討では糖代謝異常がリスクファクターとして挙げられる。さらに、iNPH剖検例において、脳組織の細動脈硬化所見が、毛細血管のみに認められることが報告されている。しかしながら、糖代謝異常における中枢神経系の変化については、他臓器に比して十分に解明されていない。

iNPHの病態を兼ね備える動物モデルは確立されていないため、今回我々は、脳組織に細動脈病変を起こしうる病態をもつ動物として自然発症Ⅱ型糖尿病ラットを用い、①脳の細動脈硬化性変化、②髄液吸収機能、③頭蓋内圧モニターの圧波形解析からの脳コンプライアンスの評価、を行った。

これらの結果は、iNPHの病態解明の一助となりうるものである。

### B. 研究方法

週齢60週の自然発症Ⅱ型糖尿病ラット(Spontaneously Diabetic Torii rat；以下SDTrat)とコントロールとして同週齢のSDratを使用した。

#### ① 形態学的評価

- 1) 病理学的検討 週齢40および60週に両群それぞれの腎臓、脳を摘出し光顕的、電顕的病理組織評価をおこなった。
- 2) 放射線学的検討 頭部MRI(T2, DWI, PWI)をおこなった。

#### ② 機能的評価

各群、週齢60週ラットに対しContinuous infusion method (Davson H. et al, 1970) を施行。

- 1) 髄液吸収 上記手法においてCSF out flow resistanceを計測し両群間で比較した。
- 2) 脳コンプライアンス 上記手法において得られる圧波形を解析した。とくに頭蓋内圧上昇にともなう波形変化に注目し、微分解析を加えることにより波形成分の構成因子の変化から脳コンプライアンスを推定した。さらに同週齢数の水中毒モデル(著明な脳浮腫を伴い、脳コンプライアンスが低下する)を作製し、比較対象とした。

(倫理面への配慮)

動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき、動物愛護上の配慮を行っている。

### C. 研究結果

#### ① 形態学的評価

- 1) 40週齢では腎・脳ともに電顕的・光顕的病理組織評価において変化をみなかった。60週齢ではSDT ratは糖尿病性腎症に特徴的とされる基底膜の肥厚、メサングウム増生の所見が確認された。さらに、脳組織において光顕的評価は変化がなかったものの、電顕的評価において細動脈レベルの基底膜の肥厚所見が確認された。
- 2) 60週齢での頭部MRI(T2, DWI)では、両群ともに水頭症所見、脳梗塞所見をみなかった。PWIにおいても脳血流分布に差はなかった。

#### ② 機能的評価

- 1) 髄液吸収 CSF Out flow resistanceは両群で

差がなく、髄液吸収能に関し差異は示されなかった。

- 2) 脳コンプライアンス 脳室内持続注入量の増加に伴う頭蓋内圧の上昇は、両群でみられた。しかしながら、SDT群はcontrol群での上昇圧の1/2程度に留まった。同時に圧波形の振幅を比較したところ、control群では、頭蓋内圧上昇に伴い振幅の増大をみたが、SDT群では振幅の増大はさほどみられなかった。さらに、その頭蓋内圧波形の解析をおこなった(Gerlach, J. et. al, 1952)。正常圧レベルでは両群間に明らかな差は認められないが、頭蓋内圧亢進時、Control群ではP1が増大し、SDT群ではP2が増大していることが示された。一方、水中毒モデルにおける同様の実験では、SDT群と同様の振幅変化、波形変化であった。

#### D. 考察

病気の進行したSDT ratでは、脳細動脈の基底膜の肥厚性変化が生じた。以前より、この部位は血液-髄液の移動時に大きく影響をきたす部位と考えられていたが、形態的変化を報告したものはない。本実験における形態的変化は、何らかの髄液循環の機能障害を生じるものと推測する。Continuous infusion methodにおいて両群間で差異がみられなかったことから、基底膜の肥厚は髄液吸収能に関係しないようである。

頭蓋内圧波形解析において、両群は明らかな違いを呈し、SDT ratは、比較対象の水中毒モデルと類似の変化を示した。水中毒モデルは、細胞性浮腫モデルであり、その病態から、頭蓋内圧上昇・

脳コンプライアンス低下をきたす。よって、本検討からは、SDT ratにおける脳コンプライアンスの低下が、波形変化として得られたものと推測する。

SDT ratにおける細動脈硬化の形態的変化と脳コンプライアンス低下は、直接の因果関係は不明である。しかしながら、脳細動脈は脳内に無数に存在しており、基底膜肥厚は脳コンプライアンスを低下せしめる変化と推測する。

#### E. 結論

糖尿病の病期進行にともない、潜在的に脳細動脈レベルでの変化が生じ、脳コンプライアンスに影響を与えている可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
特になし
2. 学会発表  
特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## 脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析

分担研究者 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

**研究要旨** 側脳室内の脳脊髄液の流動は、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。我々は、脳脊髄液内に分泌される蛋白質Slitを欠損する遺伝子改変マウスを用い、脳梗塞後の神経再生過程を経時的に解析した。その結果、Slitは傷害部周囲の活性化アストロサイトとの相互作用の制御により、脳室下帯から脳梗塞部に供給される新生ニューロンの移動効率を高め、神経再生に促進的に機能していることが明らかになった。これらから、正常圧水頭症の病態における脳脊髄液流の障害は、神経再生メカニズムにも影響を与える可能性が示唆される。

### A. 研究目的

側脳室外側壁に存在する脳室下帯では、成体においても神経幹細胞/前駆細胞が持続的にニューロンを産生しており、脳損傷後の修復・再生を担う特殊な領域である。側脳室壁の繊毛の協調運動が作り出す脳脊髄液の流動は、側脳室内に分泌される様々な蛋白質の脳内分布に影響を与える。我々はこれまでに、正常脳においてこの流動が新生ニューロンの前方への移動方向の決定に関与していることを見出したが、神経再生過程における役割は不明である。本研究では、大脳動脈閉塞術(MCAO)によって作製する線条体梗塞・側脳室拡大モデルを用い、脳脊髄液内に分泌されるSlit蛋白質の神経再生過程における機能を解析し、脳梗塞後の再生・修復過程と脳脊髄液流の役割、および正常圧水頭症の病態との関係を検討した。

### B. 研究方法

Slit遺伝子のノックアウト(Slit KO)マウスを用い、MCAOによって線条体梗塞・側脳室拡大モデルを作製した。傷害後の神経組織の修復過程を組織学的に解析し、野生型マウスと比較を行った。MCAO3日後・7日後・18日後の脳固定切片において、ニューロンの脱落範囲の計測、脳室下帯における神経幹細胞/前駆細胞の増殖活性の変化、脳室下帯で産生され梗塞巣に向けて移動する新生ニューロンの定量・移動形態の解析を行った。

本研究のすべての動物実験は、名古屋市立大学

大学院医学研究科動物実験委員会の承認のもと、日本実験動物学会の「動物実験に関する指針」に則して行った。

### C. 研究結果

MCAO後のニューロン脱落範囲、脳室下帯の神経幹細胞/前駆細胞の増殖活性が最も高くなるMCAO7日目に定量した増殖細胞・神経前駆細胞数には、Slit KOマウス・野生型マウス間に有意な差は見られなかった。

新生ニューロンの傷害部への移動については、移動開始初期にあたるMCAO7日後の脳切片では顕著な差異は見られなかったが、多数の新生ニューロンが細胞塊を形成して傷害部へ移動するMCAO18日後においては、これらの新生ニューロン数はSlit KOマウスでは有意に減少していた。

次にSlit受容体であるRoboの発現パターンを免疫染色法により解析したところ、非侵襲時には線条体には発現していないRobo2・Robo3が、新生ニューロンが移動する傷害線条体に存在する活性化アストロサイトにおいて強く発現していた。野生型マウスでは、線条体を移動する新生ニューロンが活性化アストロサイトの突起に沿った細長い細胞塊を形成するのにに対し、Slit KOマウスでは新生ニューロンが異常な球状の凝集塊を形成し、アストロサイトと新生ニューロンの相互関係にも異常がみられた。これらの結果から、Slitは傷害部への新生ニューロンの移動において、アストロサイ

トとの相互作用を調節し、移動促進的に作用していることが示唆された。

#### D. 考察

Slitは、脳の発生において細胞の移動や軸索伸長の方向を制御するガイダンス分子として知られるが、成体においても脈絡叢で産生され脳脊髄液中に分泌されている。我々は本研究において、傷害後のニューロン再生過程においてSlitが活性化アストロサイトと新生ニューロンの相互作用を制御することにより新生ニューロンの傷害部への供給を促進していることを示唆する結果を得た。

本研究により、脳脊髄液中の蛋白質が新生ニューロンの移動制御により再生過程に寄与している可能性が示唆された。このモデルでは、傷害部の器質化・萎縮に伴い脳室拡大が生じるため、脳脊髄液の流動の変化により脳室内蛋白質の分布にも異常が生じる。正常圧水頭症における脳脊髄液流の障害においても、神経再生過程の抑制が生じている可能性が考えられる。

#### E. 結論

脳室内や側脳室周囲に分布するSlit蛋白質は、脳梗塞モデルの神経再生過程で、側脳室周囲の神経幹細胞により産生された新生ニューロンの傷害部への移動に必要であり、この機能には傷害により活性化されたアストロサイトに存在する受容体Roboとの相互作用が関与している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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., Shimozawa, 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. Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia. *Neurosci Res* 66, 390-