

- 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., Itohara, 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., Namihira, 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.
- Okano, 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. 発達期における上衣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
- 池田麻記子・廣田ゆき・大塚隆信・澤本和延. 神経幹細胞がもたらす再生医学のプレイクスルー. *現代医学* 55, 255-262, 2007.
- 2. 学会発表**
- 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1「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., 岡野栄之, 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

分担研究者 橋本康弘, 城谷圭朗, 奈良清光, 二川了次, 本多たかし,
阿部正文, 星 京香, 遠山ゆり子 福島県立医科大学
久野 敦, 伊藤浩美, 成松 久 産業技術総合研究所
新井 一, 宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科
湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院

研究要旨 我々は、脈絡叢上皮細胞から分泌されるトランスフェリンが「髄液型糖鎖」を持つことを見出した。この髄液型トランスフェリンは特発性正常圧水頭症で低値となることから、新たな診断マーカーとなることが示された。

A. 研究目的

髄液は中枢神経系に由来する成分を含んでおり、iNPHのバイオマーカー検索の優れた研究対象であると考えられる。本研究では、髄液中の糖タンパク質の糖鎖に着目して、新たなiNPHの診断マーカーの開発を試みた。

B. 研究方法 C

糖タンパク質は髄液よりカラムクロマトグラフィにて精製した。糖鎖はレクチンアレイ法および質量分析機で解析した。タンパク質部分は質量分析機で解析した。

(倫理面への配慮)

ヒト材料を用いる実験では本人の同意書をとっている。また実験計画は研究所の倫理委員会による承認を受けている(承認番号613)。

C. 研究結果

バイオマーカー候補分子のスクリーニング：

糖タンパク質はタンパク部分が同一でも、糖鎖部分が異なると電気泳動での移動度が異なる。我々は、この現象を利用して糖鎖アイソフォームのスクリーニングを行った。その結果、ユニークな糖鎖を持つトランスフェリン(TF)を髄液に見出した。髄液より髄液型TFを完全精製し、その糖鎖構造を決定したところ、髄液に特徴的な糖鎖であることが判明した。この髄液型TFをiNPH患者の髄液

で測定したところ、コントロール群に比べて1/3に低下していた。すなわち髄液型TFは新たなバイオマーカーになることが示された。

D. 考察

従来は疾患マーカーの検索手段として、プロテオミクスが盛んに行われてきた。これによって数多くのマーカーが見出されたが、全世界で激しい研究競争が行われているため、この手法で見出されるマーカーはほぼ限界点に達したと考えられる。一方、我々はほとんどのタンパク質が糖鎖修飾を受けていることに着目して、糖鎖部分も含めての解析を行った。髄液の糖タンパク質糖鎖の中には、血清にはほとんど見られない特徴的なものがあり、この糖鎖を持つ一群の糖タンパク質を網羅的に解析することができた。これらの分子は、新たな中枢神経疾患マーカーになることが期待される。

E. 結論

本研究により、髄液には血清には見られない髄液型TFがあり、iNPHの診断マーカーになることが示された。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. 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
2. 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
 3. 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
 4. Takashima, Hashimoto, et al. “Analysis of CMP-sialic acid transporter-like proteins in plants”, *Phytochemistry*, 70, 1973-1981, 2009
 5. Kitazume, Hashimoto, et al. “Molecular insights into b-galactoside α 2,6-sialyltransferase secretion in vivo”, *Glycobiology*, 19(5) : 479-487, 2009
 6. 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
 7. Tachida, Hashimoto, et al. “Interleukin-1 β upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons : Resulting decrease of Abeta producton”, *J. Neurochem*, 104(5) : 1387-1393, 2008
- II. 学会発表
1. 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)
 2. 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)
 3. 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)
 4. 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)
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 橋本康弘 : 「疾患マーカーとしての α 2,6-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)
 14. 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回日本神経科学学会大会, 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)
 15. 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)

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-

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 β 前駆体タンパク質770 β 切断産物の検出方法」

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】

分担研究者 松前光紀 東海大学医学部外科学系脳神経外科領域

研究要旨 頭蓋内を循環する髄液流の非侵襲的な測定方法の確立に向けて、我々はMRIを用いた手法を提案し、基礎的検討を続けている。平成20年度から平成22年度までに、Phase Contrast法(PC法)を用いた、1心拍内の脳脊髄液(CSF)運動の可視化を報告した。昨年度までに確立された手法に基づき、より純粋な脳脊髄液運動を評価する事を目的に検討を行った。

A. 研究方法

正常ボランティアにて第三脳室を含み脳底部脳槽を含む範囲に撮像範囲を決め、PC法を用いたデータ収集を行い、それぞれのPhase 画像より運動ベクトルを算出し、重畳して可視化した。また同時に撮影した、同一スライスのT2強調画像を用いて、高信号領域をマスクとして抽出し、PC法にて撮像された画像から差分を行って、関心領域としてのCSF腔を決定した。さらに、脳神経外科医により、血管構造と考えられる領域を意図的に削除させ、よりCSF運動範囲を意図的に選択した。

B. 研究結果

撮像断面から得られた解剖学的情報と、髄液の流れをベクトル表示させ、頭蓋腔の比較的広い範囲で画像表示することが可能であった。(図1)T2強調画像を用いた関心領域の設定により、解剖学的構造上に認めるノイズを消去でき、より視覚的な把握が改善された。また、血管周囲に存在すると考える大きなベクトル(おそらく血流情報)が、意図的な関心領域の選択によって削除する事で、各脳室内、大槽、脳底部脳槽でのCSF運動が明瞭となった。このようにして、複数名のボランティアにおける髄液のベクトル表示を行った。その結果で髄液の流れをパターン化し、健常者データと水頭症患者のデータを分類し比較検討することを試みた。しかし、髄液の流れのみで単純に健常者と水

頭症患者を比較することは困難であった。よって得られたデータを基に、流体力学的解析を試みることにした。流体力学的解析にはNavier-Stokesの式を用い、髄液の発散、回転 圧力勾配を解析した。

図1 ボランティアにおける撮像断面

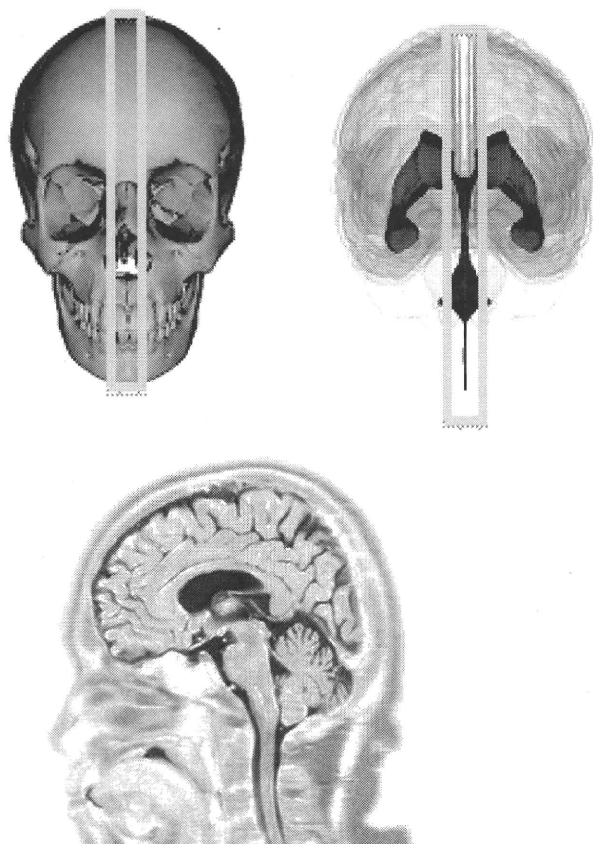


図2 血流成分除去前の画像

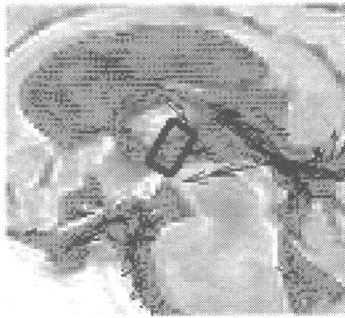
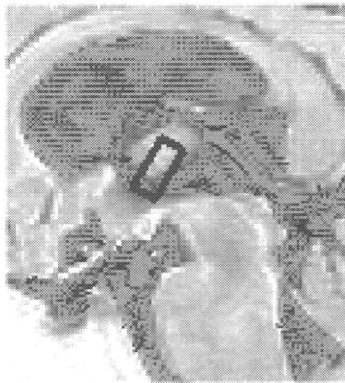


図3 血流成分除去後の画像



C. 結論

頭蓋内における髄液循環を可視化するにあたり、流れのパターンから、患者の分類を試みることは限界がある。しかしPC法による頭蓋内髄液循環の解析は、髄液循環に伴う流れの速さを定量化することができる。よって、脳室拡大を呈する患者の髄液循環を定量的に、グルーピングすることが可能である。流体力学的解析を用い、髄液の循環動態を評価した。流体の流れを表現する、発散、回転、圧勾配など、物理的変量の可視化を行った。その結果、中脳水道の流入部や流出部周囲での発散、第三脳室内部での髄液の回転運動、第四脳室出口付近や橋前槽での圧勾配など、旧来行われてきた髄液流の古典的解釈と異なった解析手法が確立された。今後この手法を用い、正常ボランティアにおける髄液循環動態を年齢別に解析し、データベースを構築する。次に、特発性水頭症患者、脳血管障害や外傷後の二次性水頭症患者、中脳水道狭窄症に合併する脳室拡大患者、アルツハイマー病患者、パーキンソン病患者など、各々の病態における髄液循環動態を明らかとし、本法を治療法選択の一助とする方針である。

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

分担研究者 山田晋也 東海大学附属大磯病院 准教授

研究要旨 特発性水頭症は、シャントによって症状が直後から改善することからも髄液循環障害がその病因であり、脳脊髄液循環動態の理解が病態解明につながるため髄液循環を描出するツールの開発は重要である。本研究では、新しく開発されたMRI撮像法であるTime-SLIP法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出方法の開発を進めた。脳脊髄液生理循環は、従来信じられていた概念と大きく異なることが検証され、新たな解析プログラムによって脳脊髄液の拍動流に関連する新たなdriving forceの関与に関する知見が得られてきた。さらに水頭症発生時における脳脊髄液拍動流の変化、加齢に伴い髄液hydrodynamicsの変化が捉えられ新たな知見が得られた。

A. 研究目的

MRIを使用して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のトレーサーとして、生理的条件下での脳脊髄液の動きを乱すことなく観察することが可能となった(Time-Slip法)。教科書的に現在まで言われている脳脊髄液の循環とTime-SLIP法による脳脊髄液循環動態観察による知見を比較検討する。また新たな解析プログラムを開発、正常脳と特発性水頭症脳での髄液hydrodynamicsの変化をとらえ水頭症病態解明につなげることで、より精度の高い診断、新たな治療法の開発につなげる。

B. 研究方法

装置名：EXCELART/Vantage V7, 使用コイル：NV SPEEDER。脳脊髄液Time-Slip法にて撮像を行った。本法では、任意の場所を励起できる選択IRパルスと、非選択IRパルスを組み合わせる事で脳脊髄液そのものを内因性のトレーサーとして髄液の流れを可視化した。

(倫理面への配慮)

本研究は施設倫理審査委員会の承認を得て、インフォームド コンセントを得て施行された。

C. 研究結果

正常者脳においては、脳室内では第三脳室、第四脳室に脳脊髄液のturbulence flowが特徴的に認めら

れた。くも膜下腔においては橋前槽に拍動性の強い髄液の流れを認めた。シルビウス裂内にも早い髄液の拍動流を認めるがシルビウス裂から脳表に向かう髄液、脳円蓋部、脳表の髄液にはまったく流れが認められなかった。特に脳槽脳脊髄液の拍動と循環は呼吸をそのdriving forceとしている様相が観察された。水頭症脳においては、第三脳室と第四脳室間の中脳水道を流れる脳脊髄液の拍動は強くなるが第三脳室と側脳室間の髄液のexchangeは消失していることが特徴的所見として捉えられた。各種水頭症において髄液循環障害の原因に応じた脳脊髄液循環の変化が認められた。脳槽における脳脊髄液の動きでは、くも膜下出血後正常圧水頭症では橋前槽の髄液拍動流の消失が特徴的に認められた。新たに解析プログラムを開発することにより、髄液のdriving forceの解析が可能となり、結果として脳脊髄液は呼吸により強く拍動する知見が得られた。従来の心拍による髄液の拍動の概念に加へ、呼吸連動する拍動という新たな所見が可視化されてきたと言える。水頭症脳では、これも従来いわれていた中脳水道の拍動流速の増加所見よりも、第三脳室と側脳室間の髄液の交換の消失の所見がより水頭症に特徴的であることが示された。

髄液の循環動態は高齢によって変化してくることが、同年齢層の非水頭症脳での所見と比べることにより初めて明らかとなってきた。

D. 考 察

正常者脳における、脳脊髄液のexchangeおよび、第三脳室、第・脳室内の脳脊髄液のturbulence flowが脳室内脳脊髄液循環の特徴的所見として認められたが、この乱流により脈絡叢から産性される微量な分泌物質は第三脳室内でvortexされ第三脳室内脳脊髄液に均等に分布されることにより脳脊髄液を介して効果的に視床下部、下垂体、松果体等の周囲脳組織に効果的に作用する機能と考えられた。さらに、このよく攪拌された脳脊髄液は中脳水道を何度もto and flowを繰り返しながら通過し最終的に脳室系からくも膜下腔に流出する。脳脊髄液が中脳周囲あるいは第・脳室底の脳組織間液とexchangeをするためにも効果的な動きであると考えられる。往来から知られる神経伝達方法であるwired(synaptic) transmissionに対しこの第三脳室、第四脳室での脳脊髄液を介した微量分泌物の脳組織への作用(CSF volume transmission)の存在を示唆する所見と考えられた。水頭症脳においては、第三脳室と第四脳室間の脳脊髄液の拍動は強くなるが第三脳室と側脳室間の髄液のexchangeは消失していることが特徴的所見として捉えられた。脳コンプライアンス低下、モンロー孔拡大に伴う、両側脳室と第三脳室の単脳室化の結果として考えられた。脳槽における脳脊髄液の循環動態観察としては、正常者において橋前槽に拍動性の強い髄液の流れを認められ、くも膜下出血後の正常圧水頭症では橋前槽の髄液拍動流の消失が認められることから頭蓋内脳槽における脳脊髄液の重要な循環部位と考えられた。特に脳槽脳脊髄液の拍動と移動は呼吸をそのmajor driving forceとしている様相が観察された。シルビウス裂から脳表に向かう髄液、脳円蓋部、脳表の髄液は、正常者、病的状態にかかわらずまったく流れが認められず、くも膜顆粒を脳脊髄液の吸収路とする教科書的な概念は人においても再考を要することが強く示唆された。髄液の拍動のdriving forceは心拍以外に呼吸による駆動を受けることが新たなプログラムにより可視化され髄液循環生理学を考える上で重要な所見と考えられた。水頭症脳では従来いわれていた中脳水道の拍動流速の増加所見よりも、第三脳室と側脳室間の髄液の交換の消失の所見がより水頭症に特徴的であることが、初めて明らかとなってきた。このプログラムは水頭症診断がより確実にされることが期待され、新たな治療法の開発にもつながる可能性が示唆された。

E. 結 論

従来の脳脊髄液循環の観察法に比べてデータの平均化等の必要がないことから観察されたものそのものが脳脊髄液の循環と考えることができる本方法では、画像化プロセスの段階でのバイアスの入らないことが特徴である。今回の新たなMRI撮影方法の工夫、開発により往来教科書に述べられてきた脳脊髄液の循環動態とは大分異なる脳脊髄液の循環動態が観察された。今後さらに、正常者における脳脊髄液の流れを再考するとともに水頭症病態における脳脊髄液循環動態の変化、特徴につき研究を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
6. McComb JG, Yamada S : Cerebrospinal Fluid Physiology : Youman's Neurological Surgery, 6 edition. In press
7. 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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
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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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

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

分担研究者 藤井幸彦 新潟大学脳研究所脳神経外科 教授

研究要旨 高磁場MR画像から3DAC imageおよびLambda Chart解析を用いてNPHにおける脳実質内水分子の拡散特性を視覚的評価が可能となる方法論で解析し、その病態および治療評価応用への正当性に関して検討する。

A. 研究目的

高磁場MR画像解析により正常圧水頭症(NPH)の病態を視覚的評価が可能となるよう解析し、治療評価方法としての意義を探求する。

B. 研究方法

嚢胞性疾患および脳腫瘍に伴う水頭症例に対して、その治療前後で3T-MR装置を用い覚醒下で撮影を施行する。取得データから、3D-SPGR法によるwhole brain再構成画像から頭蓋内のvolume changeを術前後で比較する。拡散テンソル解析として、mean diffusivityの指標となるADC値、および不等方性拡散の指標となるFA値を解析のパラメーターとし3DAC imageとLambda Chart解析を行い、術前後で比較検討する。

C. 研究結果

6歳の右中頭蓋窩クモ膜嚢胞(MFAC)例における解析では、頭蓋内容量は、術後2ヶ月では術前に比して髄液腔は全体の1.7%減少；灰白質は1.4%の増加；白質は0.3%の増加を認めた。Lambda Chart解析では、trace(ADC)は術前後で著変を認めなかったが、anisotropic angle(FA)は術後2ヶ月で両側前頭側頭葉において増大を認めた。

また64歳の下垂体腺種に伴うNPHに相同する水頭症例では、V-P shunt術後にADC値が低下した一方FA値の増加を認めた。3DAC imageでは、この変化は輝度(ADC値)の低下と色調(FA値)の明瞭化として、特に脳室周囲の神経線維で視覚的に確認が可能であった。

D. 考察

クモ膜嚢胞例で測定出来た両側前頭側頭葉におけるanisotropic angle(FA)増大の主な要因は、第一固有値の高値によると思われる。不等方性拡散の指標となるanisotropic angleの変化は脳内における水の拡散特性の変化を捉えており、これは脳内微細構造の変化を反映している。

右側MFACの手術後に脳実質のvolumeが増大し、更に脳内微細構造の変化が両側前頭側頭葉で生じたことを拡散テンソル解析により観測し得たものと考えられる。

一方、下垂体腺種に伴うNPH例で3DAC imageを用いて確認したADC値の低下とFA値の増加は諸家の報告に合致している。3DAC imageはADCおよびFA情報を内在しており、また撮像データからそれぞれの抽出が可能である。解剖学的情報を保全したまま、治療効果判定に有用なADCおよびFA情報が得られ、臨床応用が容易である。更に定性評価としての視認性を提供するため、周術期評価には極めて有用と考えられる。

E. 結論

正常圧水頭症関連疾患において脳内微細構造の手術前後における変化を拡散テンソル解析により観測し得た。脳内微細構造を解析する上でLambda Chartおよび3DAC imageは臨床評価法として極めて有用と思われる。未解明の部分が多いNPHの病態解析および治療評価への応用が期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujii Y, Nakada T : Diagnostic Neuroimaging by Magnetic Resonance Imaging : Update. *Neurol Med Chir*, 2010, 50(9), 833-838
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Yoshimura J, Nishiyama K, Fukuda M, Watanabe M, Igarashi H, Fujii Y : Adult cerebellopontine angle medulloblastoma originating in the pons mimicking focal brainstem tumor. *J Neuroimag*, 2009, 19(4), 385-387
9. 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
10. 大石 誠, 福多真史, 斉藤明彦, 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
11. Itoh K, Kitamura H, Fujii Y, Nakada T : Neural substrates for visual pattern recognition learning in Igo. *Brain Res* 1227, 2008, 162-173
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

2. 学会発表

1. Kenichi Nishiyama, Junichi Yoshimura, Manabu Natsumeda, Atsuko Harada, Tetsuya Nagatani, Masakazu Miyajima, Yukihiro Fujii. Akinetic mutism associated with recurrent hydrocephalus (3rd Annual meeting of The International Society for Pediatric Neurosurgery, Jeju, South Korea, 2010)
2. Kenichi Nishiyama, Atsuko Harada, Junichi Yoshimura, Hiroshi Mori, Yukihiro Fujii. Outcome analysis of ETV for conversion into shunt independency (Hydrocephalus 2009, Baltimore USA, 2009)
3. Kenichi Nishiyama, Yukihiro Fujii. Periventricular Vascular Perspectives on

Endoscopic CSF Division (9th International conference on Cerebrovascular Surgery, Nagoya, 2009)

4. 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)
5. 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)
6. 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)

7. 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)

**G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)**

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 森 悦朗 東北大学医学部高次機能障害学

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の臨床症候については未だ不明な点が多く、より多面的な検討が必要不可欠である。我々は(1)疫学、(2)認知機能・精神症状、(3)神経画像の三点に着目し、詳細な評価を行った。疫学調査の結果、65歳以上の高齢地域住民のうちpossible iNPHの有病率は2.9%であった。また認知機能・精神症状については注意・遂行機能障害を評価するCount-backward test、および無為無関心といった精神症状が、神経変性疾患、特にアルツハイマー病との鑑別に有用である事が示唆された。神経画像を用いた形態学的検討では、iNPHにおいて大脳白質が広範に障害されており、脳室周囲の間質性浮腫、大脳後方領域における白質線維の歪曲、軸索障害、脱髄の存在が示唆された。また症状発現に関与しうる特徴的な形態学的変化を生じる事が示唆された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)の臨床症候および神経画像に関する研究はこれまで十分ではなかった。我々はiNPHの臨床症候について(1)疫学、(2)認知機能障害および精神症状の評価、(3)神経画像学的評価を行い、iNPHにおける臨床症候とそれに関連すると考えられる大脳の形態学的検討を行った。

B. 研究方法

1. 疫学

1996年に行われた旧田尻町認知症有病率調査において無作為抽出された65歳以上の住民のうち170例の頭部MRIと臨床データを対象とした。MRIに関してはiNPHの画像の特徴である側脳室の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を評価した。Evans' index 0.3以上の例に対して、NPHの3徴である歩行障害、排尿障害、認知障害の有無を、神経学的所見の記録、CDR、質問表の記載より判定した。

2. 認知機能障害・精神症状

Definite iNPH患者20名およびアルツハイマー病(AD)患者20名を対象に神経心理学的評価を行った。全患者に対し、Count-backward test(①20から1まで出来るだけ速く4回数えてもらう、②各施行時に数えようとして間違えた数字を記録し、その平均値(First error score)を算出)を施行した。精神症状に関してはdefinite iNPH 49名および年齢等を一

致させたAD患者49名を対象とした。精神症状の評価はNeuropsychiatric Inventory(NPI)に認知の変動の項目を加えたNPI plusを用いた。iNPH49名のうち32名には、手術1年後にNPI plusを再度施行した。

3. 神経画像を用いた形態学的検討

iNPHにおける大脳白質障害の分布を検討するため、definite iNPH20名および年齢等を揃えたAD 20名、パーキンソン病(PD)患者20名を対象とし、大脳白質の評価を行った。拡散テンソル画像を用い、自由水の拡散の強さを反映する指標であるMean Diffusivity(MD)と拡散異方性の指標であるFractional Anisotropy(FA)を全ての被験者で測定した。全被験者の大脳白質画像を使用して作成した大脳白質テンプレートを用いて標準化し、各ボクセルのMD値およびFA値を各疾患群で比較した。さらにiNPHのシャント術による大脳の形態学的変化の評価を目的として、シャント術にて症状の改善を認めた21名のdefinite iNPH患者を対象とし、術前および手術1年後にMRIの撮像を行った。左大脳半球、テント下脳、脳室、シルビウス裂より上位及び以下のクモ膜下腔の体積をMRIのデータを用いて測定した。

C. 結果

1. 疫学

13人の対象者(7.6%)のMRIでEvans' indexが0.3

以上と測定された。そのうちの5人が、Evans' index が0.3以上でかつ高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化を呈しており、iNPHの所見を認めた。それら5人の対象者すべてに認知障害を認めた。

2. 認知機能障害・精神症状

Count-backward testのFirst error scoreはiNPH群においてAD患者群より有意に高く ($p < 0.005$), iNPH群ではFirst error scoreとFABの総点数と間に負の相関が認められた ($r = -0.667, p < 0.005$)。判別分析の結果、First error scoreは最もiNPH患者とAD患者を鑑別する因子であった ($D^2 = 1.439, F[1, 38] = 14.391, p < 0.005$)。精神症状については、iNPHで最も有症率が高かったのは無為無関心 (78.4%)で、ADの有症率 (56.8%) に比して有意に高く ($p < 0.05$)、重症度スコアでも有意に高かった ($p < 0.05$)。iNPHの無為無関心のスコアはMMSEの得点と負の相関を示し ($r.s. = -0.383, p < 0.05$)、TMT-Aの達成時間と正の相関を示した ($r.s. = 0.326, p < 0.05$)。シャント術後、各下位項目の有症率の改善は有意ではなかったが、重症度スコアの比較では認知の変動が有意に改善した ($p < 0.05$)。

3. 神経画像を用いた形態学的検討

MD値の結果を図1に、FA値の結果を図2に示した。AD群、PD群と比較し、iNPH群においては両脳室周囲の白質において有意なMD低値が認められ、その部位は両内包、両側頭蓋、両脳梁体部後方、両放線冠、両眼窩前頭皮質下白質を含んでいた。またiNPH群では脳梁全体、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質下白質において有意なFA低値が認められ、特に上縦束、矢状層を含む部位に顕著であった。脳体積については、大脳半球とテント下脳の体積は術後有意な変化を認めなかった ($p = 0.231, 0.586$)。脳室とシルビウス裂以下のクモ膜下腔の体積は有意に減少し ($p = 0.001, 0.024$)、変化率は各々 -26.1% と -4.5% であった。シルビウス裂より上位のクモ膜下腔の体積は有意に増加し ($p < 0.001$)、変化率は 43.5% であった。

図1

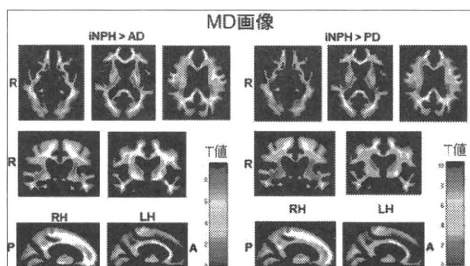
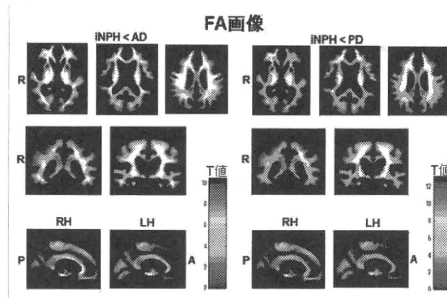
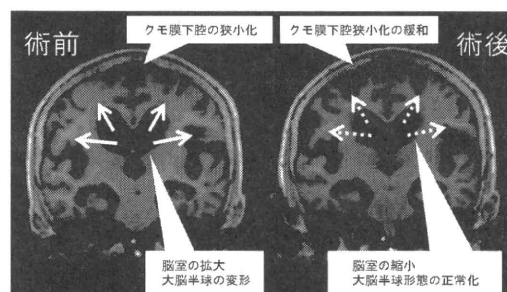


図2



D. 考察

疫学調査における65歳以上の高齢地域住民のうちpossible iNPHの有病率は2.9% (95%信頼区間: 1.0~6.7%)であり、見逃されているまたは誤診されているiNPH患者が一定数地域に存在する事を示した。そのためiNPHの鑑別は必要不可欠であり、認知面、行動面および神経画像による詳細な評価が重要となる。認知機能に関してはCount-backward testによるFirst error scoreが、iNPHの注意・遂行機能障害を簡便に評価し、かつADとiNPHを鑑別し得る有用性の高い指標である事が示唆された。精神症状については無為無関心の有症率および重症度が高く、ADとの鑑別に有用と考えられる。また神経画像を用いた検討により、iNPHにおける大脳白質のMD高値部位は両側側脳室周囲に分布し、脳室拡大に関連した間質性浮腫の存在を反映したものと推察された。FA低値部位は大脳白質の後方領域に有意であり、病理学的先行研究の結果を踏まえると、脳室拡大に伴う同部位の線維束歪曲、軸索障害、脱髄の存在が予想された。シャント術は頭蓋内の髄液の分布を変化させ、押し広げられていた大脳半球を収縮させる効果があった。またiNPHでは大脳半球が脳室内の髄液より圧を受けて頭蓋に向けて押し広げられることが症状発現に関与することが示唆された。



E. 結論

iNPHにおける臨床症候について多面的な検討を行った。鑑別には認知機能や精神症状、および神

経画像による詳細な評価が重要であり、その根拠となりうる証拠を提供した。

G. 研究発表

1. 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.
2. 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.
3. Saito M, Nishio Y, Kanno S, et al. Neuropsychiatric profiles of idiopathic normal pressure hydrocephalus (abstract) . *Ann Neurol*. 2009 ; 66 : S49.
4. 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.

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

分担研究者 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 森 朋子, 竹内 優 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科

服部高明 東京医科歯科大神経内科

田宮亜堂 千葉大学医学部脳神経外科

澤浦宏明 鎌ヶ谷総合病院 脳神経外科

張 家正 横浜南共済病院脳神経外科

研究要旨 本研究では特発性正常圧水頭症(iNPH),あるいは2次性水頭症の治療法の新しい治療法の開発整備を目標とする。それにはNPHの病態に基づいた薬物療法の開発を視野に入れる必要がある。そうした立場から、初年度はNPH症例の脳SPECT研究,2年度は拡散テンソル画像を用いた定量的解析,3年度は五苓散を用いた薬物療法の試みについて研究を進めた。まず,3D-SSP研究結果から,iNPHは,前方優位型76例(58.0%),後方優位型18例(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37例(28.2%)の3つに分類されることが判明した。シャント術は前方優位型ではすべての症状が改善し,混合型では歩行と尿失禁が改善した。しかし,後方優位型で症状の改善を得られなかった。次に拡散テンソル画像の結果からは,iNPHでは皮質脊髄路の微小構造が変化している可能性を指摘し,これがiNPHの歩行障害を招来すると推論した。3年目の五苓散試験では,外科手術を望まない5例のNPH患者とシャント術後に効果の減弱した患者1例に五苓散を試み,いずれの症例でも運動機能が顕著に改善した。これは観血的治療法によらない内科的治療法への展望を開く発見である。今後更に発展させて行くべき分野が開けた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH),あるいは2次性水頭症の治療法は,現時点ではVP-シャント術,或いはLP-シャント術などの観血手術しかなく,例外的に繰り返し髄液タップがなされることがある。そうした中で,NPHの治療のスペクトラムを広げて行く努力が求められる。その為には,NPHの病態に基づいた治療の確立が急務であるが,NPHのリハビリ技術の開発,薬物療法の開発を視野に入れる必要がある。本研究では,そうした立場から,平成20年度はNPH症例の脳SPECT研究,平成21年度は拡散テンソル画像を用いた定量的解析,平成22年度は五苓散を用いた薬物療法の試みについて研究を進めた。

B. 研究方法と対象

(1)平成20年度:歩行障害,尿失禁や痴呆のうち,

少なくともひとつを有し,脳室拡大(Evans index > 0.28)を認め,脳血流SPECT及び髄液短絡術を施行された症例である。治療効果の判定にはNPH grading scaleを用いた。99mTc-HMPAO SPECTを162例(年齢は56~91歳)に施行し,patlak plot法により平均脳血流量(ml/100g/min)を測定し,acetazolamide 500mg 負荷後の血流増加率より脳血管反応性(%)を測定した。2)123I-IMP SPECTを131例(年齢は59~94歳)に施行し,iSSPによる3D-SSP解析を行なった(張ほか)。

(2)平成21年度:iNPH10例,健常対象12例に対して,1.5TMRIにて,拡散テンソル解析を行い,両群で皮質脊髄路のTractographyを描出した。皮質脊髄路を4領域に分割し,両群で比較検討した(服部ほか)。

(3)平成22年度:画像診断にてNPHが疑われ,

髄液タップテストが陽性であった症例で、何らかの理由でシャント術が適応にならなかった5症例とiNPHとiNPHと診断されVP-短絡術が実施されたものの、その後、シャント術の効果が薄れて来た1症例を対象に五苓散を投与(一日5.0g)して、運動機能に及ぼす効果を3mTUGと2分間歩行距離で検討した(湯浅ほか)。

C. 結果

(1) 平成20年度：1) 髄液短絡術有効例では、脳血流量や脳血管反応性は有意に低下していた。

髄液短絡術無効例の脳血流量も低下していたが、脳血管反応性は保たれていた。髄液短絡術改善症例の脳血流量と脳血管反応性はいずれも有意に増加した。2) 3D-SSP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76例(58.0%)、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18例(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37例(28.2%)の3つに分類した。術後3~4ヶ月では前方優位型と混合型において、すべての症状で改善を認めたが、後方優位型は歩行のみ改善を認めた。術後12~36ヶ月では、前方優位型はすべての症状において改善を認め、混合型は歩行と尿失禁において改善を認めた。しかし、後方優位型は有意な改善を認めなかった。

(2) 平成21年度：Tractographyによって描かれた皮質脊髄路の形態的な特徴としては、iNPH症例のそれは、側脳室拡大を受けて、対症例より大きく屈曲していた。iNPH症例では皮質脊髄路の微小構造が変化している可能性がある。

(3) 平成22年度：今回様々な原因による5症例のNPH(2次性NPH1例、iNPH2例、AVIM1例、Binswangerに伴うNPH1例)と1例のシャント術々後iNPH症例に五苓散を試み、いずれも有効ないし著効が得られた。

D. 考察

特発性正常圧水頭症の病態研究と治療研究を行った。平成20年度の結果から、特発性正常圧水頭症の脳血流量や脳血管反応性は低下しており、hemodynamic ischemiaがあつて、それは白質水分量増加に起因すると考えられた。そして、平成21年度のTractographyの結果から、iNPHの皮質脊髄路は大きく屈曲していて、その微細構造の異常を来していると推定され、そのことがiNPHの歩行障

害形成に何らかの形で寄与していると推定された。このようにiNPHでは、一つには血液循環動態にも異常があつて、それが脳白質の水分量の異常蓄積をもたらすところに根本的な病態の存在が疑われる。しかも、平成22年度の五苓散がいずれも有効であったというpreliminaryな結果は、NHPにおける脳内水分貯溜が症状発現の大きな原因であることを示唆していて、今後こうした脳実質の水分管理の方向がNHP治療の内科的な治療手段として脚光を浴びる日が到来するかもしれないと考える。また、3D-SSPの結果から、iNPHは前方優位型が特徴的と思われた。それに対して後方優位型や混合型はアルツハイマー病の合併と考えられ、認知障害の改善が不良であるという結果が得られた。特発性正常圧水頭症の診断ならびに治療成績の予測に、脳循環病態の解析は有用である可能性が示された。

E. 結論

正常圧水頭症は、iNPH、2次性水頭症、そして、何らかの神経変性疾患(AD, PSP, PDなど)に併存する(併存NPH)に分類されるが、原因の如何をとわず、途中の病態カスケードには、共通路があり、NPHの病態形成に髄液循環障害とその起点に脳のコンプライアンスの低下の存在が示唆された。

五苓散は、(1)タップテストにて改善を示すNPH例で、髄液シャント術の第2選択肢として、或いは、(2)シャント術々後例で何らかの理由で効果が減衰して来た例において、代替医療として考慮すべき価値のある治療法と考える。今後は、多施設で検討すると共に、五苓散の高次脳機能に及ぼす効果や意欲改善の有無などを検討する必要がある。

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 第51回日本神経学会総会(湯浅)
日本磁気共鳴医学会(服部)

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 堀 智勝 森山記念病院

研究要旨 機能MRI, tractography, 携帯歩行計を用いてシャント術前後の上肢, 下肢機能障害ならびにその改善の程度を評価しそれらのmodalityの有効性を検討した.

A. 研究目的

正常圧水頭症に智なる機能障害の病態と治療の解明を目的とする.

B. 研究方法

機能MRIとtractographyを用いて上肢・下肢の皮質機能, 皮質下機能をLPシャント前後で比較検討した. また, 携帯歩行計を用いて, VPシャント前後の歩行の変化を検討し, 高次機能との関連を検討した.

(倫理面への配慮)

いずれの検査も患者には非侵襲的であり倫理的問題はない.

C. 研究結果

機能MRIでは下肢のみでなく上肢にも機能障害のあることが示された. またtractographyでは錐体路の機能低下が示され, これらの低下はシャント後改善することが判明した. シャント術前後でいずれの症例の歩行速度も改善したが, 携帯歩行計で解析すると歩容を改善する要素は症例により異なり, 歩行サイクルが速くなるもの, 蹴りだしの強さが強くなるもの, それらのばらつきが強くなるものなど, 症例により異なる経過を示した. また, FAB総点が歩行能力と相関し, iNPHにおける指標として有用である可能性が示唆された.

D. 考察

従来3徴とされるiNPHの症状ではあるが, 上肢機能にも異常が見られることが機能MRIにより示

された. また, 歩行障害は従来, 歩幅の減少, 足の挙上低下, 歩隔の拡大が3大特徴とされ, シャント手術による有意な改善は, 主に歩幅の拡大によるものとする報告もある. しかし, 今回のわれわれの研究では, シャント手術前後での歩容の改善の内容は症例によって異なっていた.

E. 結論

機能MRI, tractography, 携帯歩行計などの新しいmodalityを導入することで, 従来抽出されなかった正常圧水頭症の病態を明らかにすることが可能であると考えられた.

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし