

小守林靖一、久保慶高、幸治孝裕、西川泰正、小川 彰、小笠原邦昭：自然閉塞した椎骨動脈解離から2年後に体側の椎骨動脈解離によりくも膜下出血をきたした1例。第48回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 仙台。2012, 9

佐藤雄一、太田原康成、真瀬智彦、*船山雅之、櫻村博史、小川 彰、小笠原邦昭：外傷性浅側頭動脈瘤の2例。第48回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 仙台。2012, 9

小笠原邦昭：MRI および SPECT を用いた脳虚血性病変に対する新たな脳循環代謝画像。第5回徳島脳梗塞急性期治療懇話会 徳島。2012, 9

Ogasawara K: Hemodynamic compromise and stroke recurrence in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion. APSC2012 東京。2012, 9

Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Post carotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion. Asia Pacific Stroke Conference 2012 東京。2012, 9

工藤與亮、Tian Liu、上野育子、Jonathan Goodwin、山下典生、Yi Wang、佐々木真理、村上寿孝、小笠原邦昭。MRI による OEF 画像：主幹動脈病変患者における PWT-OEF との比較。第19回東北脳循環カンファレンス 仙台。2012, 9

斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、村上寿孝、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰、佐々木真理。頸動脈内膜剥離術において MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化

は術後認知機能の改善および悪化に關与する。第19回東北脳循環カンファレンス 仙台。2012, 9

幸治孝裕、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭。未破裂脳動脈瘤患者に於ける 7T MRI を用いた穿通枝起始部の評価。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

吉田研二、小林正和、鈴木太郎、吉田浩二、小川 彰、小笠原邦昭。エダラボン先発医薬品と後発医薬品間のラジカル消去能の比較。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

小笠原邦昭。脳卒中の外科治療におけるラジカットの有用性。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

和田 司、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭。頭蓋低腫瘍症例における 7TMRI を用いた前脈絡叢動脈抽出の検討。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

松浦秀樹、藤原俊朗、村上寿孝、別府高明、佐々木真理、小笠原邦昭：脳神経外科領域生体埋入材料のアーチファクトの評価 -3.0 テスラ MRI と 7.0 テスラ MRI の比較-。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、小川 彰。術前の脳循環動態は頸動脈内膜剥離術後認知機能の変化の予知する。(社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪。2012, 10

斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、吉岡芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰。頸動脈内膜剥

離術における MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に関与する. (社)日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 大阪. 2012, 10

菅原 淳、井須豊彦、小笠原邦昭: 頸椎変性疾患と手根管症候群が合併した症例の治療経験. 第 47 回日本脊髄障害医学会 静岡. 2012, 10

千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、黒田博紀、小林正和、吉田研二、寺崎一典、小川 彰. 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil / 脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像. 第 24 回日本脳循環代謝学会総会 広島. 2012, 11

斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、吉岡芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰. CEA において MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に関与する. 第 24 回日本脳循環代謝学会総会 広島. 2012, 11

西川泰正、大塚千久美、寺山靖夫、小川 彰、小笠原邦昭. 脳深部刺激療法の現状と展望. 第 49 回日本臨床神経生理学学会学術大会 東京. 2012, 11

別府高明、森 潔史、肥田篤彦、鎌田 桂、小笠原邦昭、遠藤重厚: CO 中毒に対する HBO 併用エダラボンの相加作用に関する臨床的評価. 第 47 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会 札幌. 2012, 11

松浦秀樹、小笠原邦昭、小川 彰. 臨床における MRI アーチファクトの問題点 -脳神経領域生体埋入材料が MRI 画像に与える影響-. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 仙台. 2012, 11

幸治孝裕、久保慶高、吉田浩二、村上寿孝、南波孝昌、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭. 未破裂脳動脈瘤患者に於ける 7T MRI を用いた穿通枝起始部の評価. 第 35 回東北脳血管障害研究会 仙台. 2012, 11

斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌. 高齢者における頸動脈剥離後認知機能変化: 若年者との比較. 第 26 回日本老年脳神経外科学会 東京. 2013, 3

小笠原邦昭. 虚血性脳血管障害における iomazenil SPECT を用いた新たな脳循環代謝画像. STROKE2013 東京. 2013, 3

小笠原邦昭. 脳卒中に対するラジカットの有用性: Revisit. STROKE2013 東京. 2013, 3

小笠原邦昭. EC-IC バイパスの現状と展望: 脳外科医の立場から. STROKE2013 (第 42 回日本脳卒中の外科学会) 東京. 2013, 3

南波孝昌、西本英明、藤原俊朗、工藤與亮、佐々木真理、小林正和、吉田研二、黒田博紀、小笠原邦昭: CEA 術後過灌流は大脳白質損傷をきたし術後認知機能障害の原因となる. MRI 拡散テンソルによる検討. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

大間々真一、小笠原邦昭、小川 彰、石橋靖弘、中村元之、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、坂井一好、坂田清美: 東日本大震災による岩手県の脳卒中罹患状況への影響 -岩手県地域脳卒中登録より-. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

久保慶高、幸治孝裕、吉田研二、櫻村博史、柿野俊介、太田原康成、小川 彰、小笠原邦昭: 前床突起近傍に存在する破裂内頸チマメ状動脈瘤

の手術戦略 STROKE2013 (第 42 回日本脳卒中の
外科学会) 東京. 2013, 3

吉田研二、小林正和、鈴木太郎、吉田浩二、小
川 彰、小笠原邦昭: エダラボン先発医薬品と
後発医薬品間のラジカル消去法の比較.

STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東
京. 2013, 3

斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、
久保慶高、村上寿孝、南波孝昌: 高齢者におけ
る頸動脈内膜剥離術後認知機能変化: 若年者と
の比較. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総
会) 東京. 2013, 3

斎藤秀夫、小笠原邦昭、別府高明、小林正和、
松浦秀樹、久保慶高: 再発性 Lhermitte-Duclos
病における PET および SPECT 上の脳循環代謝所
見: 初発例との比較. 第 49 回(社)日本脳神経
外科学会東北地方会 新潟. 2013, 3

石垣大哉、笹生昌之、和田 司、西川泰正、久
保慶高、小笠原邦昭. 片側の舞踏病様不随運動
を合併した巨大下垂体腺腫の一例. 第 49 回
(社)日本脳神経外科学会東北地方会 新潟. 2013,
3

鳴海新介、佐々木真理、大庭英樹、山口真央、
小林正和、小笠原邦昭、人見次郎、板垣博幸、
高橋哲彦、寺山靖夫. 心電図非同期 MR プラーク
イメージングと解析ソフトによる頸動脈プラーク
内成分の予測: 病理標本との比較. 第 37 回日
本脳卒中学会総会(Stroke2012) 福岡. 2012, 4

幸治孝裕、太田原康成、久保慶高、山下武志、
小川 彰、小笠原邦昭. チタン合金製脳動脈瘤
クリップ長期間埋入後の性能評価. 第 41 回日本

脳卒中の外科学会(Stroke2012) 福岡. 2012,
4

小笠原邦昭: 当施設における CEA の基本とトレ
ーニング. 第 41 回日本脳卒中の外科学会
(Stroke2012) 福岡. 2012, 4

鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、
千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤
原俊朗、小川 彰: Iomazenil SPECT を用いた
貧困過灌流擬似画像: トレーサ単回投与の後期
/早期画像による可能性. 第 37 回日本脳卒中
学会総会(Stroke2012) 福岡. 2012, 4

山下武志、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、
千田光平、小林正和、吉田研二、久保慶高、小
川 彰 (代理発表: 斎藤秀夫): 術前の脳血流
SPECT と iomazenil-SPECT は CEA 後の認知機能
改善を予知する. 第 37 回日本脳卒中学会総会
(Stroke2012) 福岡. 2012, 4

大間々真一、小笠原邦昭、小川 彰、石橋靖弘、
中村元之、大澤正樹、丹野公三、小野寺敏行、
坂井一好、坂田清美: 岩手県沿岸部の脳卒中罹
患状況 -東日本大震災前後の比較-. 第 37 回日
本脳卒中学会総会(Stroke2012) 福岡. 2012, 4

西川泰正、水野昌宣、寺山靖夫、小笠原邦昭: バ
クロフェン耐性化が疑われた重傷痙性麻痺の 1
例. 第 26 回日本ニューロモデュレーション学
会 5.6 東京 2012

小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、鈴木太郎、
山下武志、小川 彰: 頸動脈内膜剥離術後認知
機能の改善と悪化: 主観的評価と神経心理検査

との比較. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

山下武志、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰（代理発表：斎藤秀夫）：術前の脳血流 SPECT と iomazenil-SPECT は CEA 後の認知機能改善を予知する. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

村上寿孝、小笠原邦昭、廣岡龍之進、小林正和、西本英明、藤原俊朗、吉田研二、山下武志、鈴木太郎、小川 彰：術前 single-slab 3D-TOF MRA は頸動脈内膜剥離術後過灌流の出現を予知できる. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

佐藤雄一、吉田研二、小林正和、黒田博紀、鈴木太郎、小川 彰、小笠原邦昭：術中モニタリングと血圧コントロール下に観血的に根治せしめた症候性頸部内頸動脈起始部血栓化動脈瘤の一例. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川 彰：¹²³I-iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像：トレーサー単回投与の後期／早期画像による可能性. 第 31 回岩手県核医学会懇話会 盛岡. 2012, 6

菅原 淳、小林正和、吉田研二、村上寿孝、小川 彰、小笠原邦昭：頸椎前方固定術後に発症した Bow-Hunter's 症候群の一例. 第 27 回日本脊髄外科学会 浦安. 2012, 6

小林正和、小笠原邦昭、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、久保慶高、藤原俊朗、小川 彰：頸部頸動脈内膜摘出術における頸動脈露出操作中の意図的高圧は術中微小塞栓による脳梗塞発症の予防となる. 第 31 回日本脳神経外超音波学会総会 大宮. 2012, 6

藤原俊朗、別府高明、西本英明、肥田篤彦、三條克己、森 潔史、工藤與亮、佐々木真理、小笠原邦昭：拡散テンソル画像を用いた全脳画像統計解析による一酸化炭素中毒亜急性期白質障害部位の特定. 第 14 回日本ヒト脳機能マッピング学会 札幌. 2012, 8

小笠原邦昭：頸動脈内膜はくり術後の認知機能変化：改善？不変？それとも悪化. 第 15 回日本病院脳神経外科学会 函館. 2012, 7

小林正和、小笠原邦昭、千田光平、吉田研二、麻生謙太、小川 彰：虚血後早期 hyperemia と内頸動脈遮断中の脳虚血重症度：頸動脈内膜剥離術における経頭蓋脳酸素飽和モニターから. 第 18 回日本脳神経モニタリング学会 東京. 2012, 7

斎藤秀夫、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、吉田研二、小川 彰：ベンゾジアゼピンレセプター結合能÷脳血流画像により CEA 術中術後脳合併症の発生を予知できる 第 22 回東北脳 SPECT 研究会. 仙台. 2012, 9

村上寿孝、幸治孝裕、久保慶高、麻生謙太、小川 彰、小笠原邦昭：頭蓋頸椎移行部破裂硬膜

動静脈瘻の1例：その組織学的検討. 第48回
(社)日本脳神経外科学会東北地方会 仙台. 2012,
9

南波孝昌、吉田研二、小林正和、吉田浩二、小
川 彰、小笠原邦昭：眼虚血症候群の急性増悪
を呈した内頸動脈閉塞に対する血行再建術を施
行した一例. 第48回(社)日本脳神経外科学会
東北地方会 仙台. 2012, 9

小守林靖一、久保慶高、幸治孝裕、西川泰正、
小川 彰、小笠原邦昭：自然閉塞した椎骨動脈
解離から2年後に体側の椎骨動脈解離によりく
も膜下出血をきたした1例. 第48回(社)日本脳
神経外科学会東北地方会 仙台. 2012, 9

佐藤雄一、太田原康成、真瀬智彦、*船山雅之、
樫村博史、小川 彰、小笠原邦昭：外傷性浅側
頭動脈瘤の2例. 第48回(社)日本脳神経外科
学会東北地方会 仙台. 2012, 9

小笠原邦昭：MRI および SPECT を用いた脳虚血
性病変に対する新たな脳循環代謝画像. 第5回
徳島脳梗塞急性期治療懇話会 9.3 徳島
2012

Ogasawara K: Hemodynamic compromise and
stroke recurrence in patients with
symptomatic major cerebral artery occlusion.
APSC2012 9.10-12 東京 2012

Chida K, Ogasawara K, Aso K, Suga Y, Kobayashi
M, Yoshida K, Ogawa A: Post carotid
endarterectomy improvement in cognition is
associated with resolution of crossed

cerebellar hypoperfusion. Asia Pacific
Stroke Conference 2012 東京. 2012, 9

工藤與亮、Tian Liu、上野育子、Jonathan Goodwin、
山下典生、Yi Wang、佐々木真理、村上寿孝、小
笠原邦昭：MRI による OEF 画像：主幹動脈病変
患者における PWT-OEF との比較. 第19回東北脳
循環カンファレンス 仙台. 2012, 9

斎藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、村上寿孝、
藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小
川 彰、佐々木真理：頸動脈内膜剥離術におい
て MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化
は術後認知機能の改善および悪化に關与する。
第19回東北脳循環カンファレンス 仙台。
2012, 9

幸治孝裕、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌、佐々
木真理、小川 彰、小笠原邦昭：未破裂脳動脈
瘤患者に於ける 7T MRI を用いた穿通枝起始部の
評価. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会
大阪. 2012, 10

吉田研二、小林正和、鈴木太郎、吉田浩二、小
川 彰、小笠原邦昭：エダラボン先発医薬品と
後発医薬品間のラジカル消去能の比較. (社)日
本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪. 2012,
10

小笠原邦昭：脳卒中の外科治療におけるラジカ
ットの有用性. (社)日本脳神経外科学会第71回
学術総会 大阪. 2012, 10

和田 司、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭：
頭蓋低腫瘍症例における 7TMRI を用いた前脈絡

叢動脈抽出の検討. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪. 2012, 10

松浦秀樹、藤原俊朗、村上寿孝、別府高明、佐々木真理、小笠原邦昭: 脳神経外科領域生体埋入材料のアーチファクトの評価 -3.0 テスラ MRI と 7.0 テスラ MRI の比較-. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪. 2012, 10

小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、小川 彰: 術前の脳循環動態は頸動脈内膜剥離術後認知機能の変化を予知する. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪. 2012, 10

齋藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、吉岡芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰: 頸動脈内膜剥離術における MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に關与する. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会 大阪. 2012, 10

菅原 淳、井須豊彦、小笠原邦昭: 頸椎変性疾患と手根管症候群が合併した症例の治療経験. 第47回日本脊髄障害医学会 静岡 2012, 10

千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、黒田博紀、小林正和、吉田研二、寺崎一典、小川 彰: 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患における iomazenil / 脳血流 SPECT による脳酸素摂取率画像. 第24回日本脳循環代謝学会総会 広島. 2012, 11

齋藤秀夫、小笠原邦昭、西本英明、吉岡芳親、村上寿孝、佐々木真理、藤原俊朗、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰: CEA において

MRS で測定される術前後の脳代謝産物の変化は術後認知機能の改善および悪化に關与する. 第24回日本脳循環代謝学会総会 広島. 2012, 11

西川泰正、大塚千久美、寺山靖夫、小川 彰、小笠原邦昭: 脳深部刺激療法の現状と展望. 第49回日本臨床神経生理学会学術大会 東京. 2012, 11

別府高明、森 潔史、肥田篤彦、鎌田 桂、小笠原邦昭、遠藤重厚: CO 中毒に対する HBO 併用エダラボンの相加作用に関する臨床的評価. 第47回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会 札幌. 2012, 11

松浦秀樹、小笠原邦昭、小川 彰: 臨床における MRI アーチファクトの問題点 -脳神経領域生体埋入材料が MRI 画像に与える影響-. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 11.26-27 仙台 2012

幸治孝裕、久保慶高、吉田浩二、村上寿孝、南波孝昌、佐々木真理、小川 彰、小笠原邦昭: 未破裂脳動脈瘤患者に於ける 7T MRI を用いた穿通枝起始部の評価. 第35回東北脳血管障害研究会 12.1 仙台 2012

齋藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌: 高齢者における頸動脈剥離後認知機能変化: 若年者との比較. 第26回日本老年脳神経外科学会東京. 2013, 3

小笠原邦昭: 虚血性脳血管障害における iomazenil SPECT を用いた新たな脳循環代謝画像. STROKE2013 東京. 2013, 3

小笠原邦昭：脳卒中に対するラジカットの有用性：Revisit. STROKE2013 東京. 2013, 3

小笠原邦昭：EC-IC バイパスの現状と展望：脳外科医の立場から. STROKE2013 (第 42 回日本脳卒中の外科学会) 東京. 2013, 3

南波孝昌、西本英明、藤原俊朗、工藤與亮、佐々木真理、小林正和、吉田研二、黒田博紀、小笠原邦昭：CEA 術後過灌流は脳白質損傷をきたし術後認知機能障害の原因となる：MRI 拡散テンソルによる検討. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

大間々真一、小笠原邦昭、小川 彰、石橋靖弘、中村元之、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、坂井一好、坂田清美：東日本大震災による岩手県の脳卒中罹患状況への影響 -岩手県地域脳卒中登録より-. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

久保慶高、幸治孝裕、吉田研二、檜村博史、柿野俊介、太田原康成、小川 彰、小笠原邦昭：前床突起近傍に存在する破裂内頸チマメ状動脈瘤の手術戦略 STROKE2013 (第 42 回日本脳卒中の外科学会) 東京. 2013, 3

吉田研二、小林正和、鈴木太郎、吉田浩二、小川 彰、小笠原邦昭：エダラボン先発医薬品と後発医薬品間のラジカル消去法の比較.

STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

斎藤秀夫、小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、久保慶高、村上寿孝、南波孝昌：高齢者における頸動脈内膜剥離術後認知機能変化：若年者との比較. STROKE2013 (第 38 回日本脳卒中学会総会) 東京. 2013, 3

斎藤秀夫、小笠原邦昭、別府高明、小林正和、松浦秀樹、久保慶高：再発性 Lhermitte-Duclos 病における PET および SPECT 上の脳循環代謝所見：初発例との比較. 第 49 回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 新潟. 2013, 3

石垣大哉、笹生昌之、和田 司、西川泰正、久保慶高、小笠原邦昭：片側の舞踏病様不随運動を合併した巨大下垂体腺腫の一例. 第 49 回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 新潟. 2013, 3

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

分担研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

研究分担者 人見 次郎 岩手医科大学 解剖学 教授

研究要旨

本研究は、微細なグラスファイバーを用いた撮像により、脳内に留置可能な微細形状の内視鏡の開発を目的とする。脳外科手術後に頭蓋内に留置することによって、脳内環境の視覚的な経時観察が可能な医療用機器としての完成を目指すものである。これによって脳血管、脳内血流状態を始め、脳組織の状態をリアルタイムでモニターすることを可能とする。神経細胞の保護の観点から迅速な処置が必要な脳外科手術後の術後管理に新たな可能性をもたらすものとなることが期待される。微細内視鏡の試作機を開発し、その機能性について検討を行った。

A. 目的

本研究は脳外科での開頭手術の後に脳槽内に留置することによって、経時的により詳細に頭蓋内の血流や脳組織の変化を観察することを可能とする微細内視鏡の開発を進める。観察のために頭蓋内に内視鏡を挿入するとなると、その侵襲性が問題となるが、開頭手術が行われた後に閉頭時に主要脳血管が観察可能な部位に留置するという方法であれば、これは特別な侵襲性を必要とするものではない。脳組織は強固な頭蓋骨に覆われていることよって、脳外科手術の後の遅発性脳血管攣縮や脳圧の亢進などの適切な処置が必要な状況の出現に対して、経頭蓋的な方法によって間接的に脳内環境をモニターすることしか出来なかった。MRI や CT、SPECT などの画像診断の進歩はこの術後管理に対して有用なものであることは間違いないが、長期にわ

たる経時的な観察に向けた方法とは言えないのも事実である。遅発性の脳血管攣縮はくも膜下出血発作の後、4~14 日後に高頻度で生じるものであるが、いつそれが起きるのかを予測することは困難である。そのためこれまでは経頭蓋的ドップラーによって中大脳動脈の水平部の血流速度のモニターが用いられてきたが、より可視的にその血流および脳血管に生じる変化を観察することが可能となれば、素早い発見と迅速な処置、あるいは予測すらも可能となるかもしれない。頭蓋内という特異な環境ゆえに同様のアプローチは前例がないが、ドレナージのために太さ数 mm のドレンチューブの留置はよく行なわれるものであり、決して突飛なものではない。神経細胞の保護のためにとりわけ迅速な対応が必要となる脳外科術後管理において画期的な手法となり得るものと考えられる。

臨床での使用に関して、重症くも膜下出血においては、内視鏡を脳底槽あるいはシルビウス裂、大脳半球間裂などのくも膜下腔に留置し、脳内主幹動脈である内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈等の主幹動脈の口径変化を経時的に観察することにより、脳血管攣縮の状態をモニターすることを想定している。そのために高精細画像の取得と、選択的な血流・血管動態を観察することを可能とする ICG を用いた蛍光観察法の開発を行う。

B. 研究方法

本学とリコー光学㈱との共同開発体制によって開発したプラスチック製あるいはガラス製のマイクロファイバーを束ねた微細内視鏡試作機を開発する。光源の選定、留置・観察に用いる機器としての機能性を有しながら、安全性を確保できる仕様について検討を行う。

開発した試作機を用いて撮像試験を行い、性能の改良を進めていく。血流動態をより明確に観察できるように蛍光色素を用いた観察法を検討し、動物実験でその精度を確認する。

倫理面への配慮

動物モデル（ラット・マウス）を用いた微細内視鏡の脳内留置実験による安全性試験とその後の組織化学的解析については、岩手医科大学動物実験委員会において承認を受けた実験計画に基づいて行った。ヒトでの臨床安全性試験に向けては PMDA に相談の上、岩手医科大学医学倫理委員会に申請予定である。承認後に、同委員会ガイドラインと厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究を遂行する予定である。

C. 研究結果

上述のコンセプトのもと、開頭手術の際に脳槽に脳組織への圧排なく留置可能な微細なファイバー内視鏡の開発を行った。本年度は昨年度完成させたプロトタイプをたたき台として機能を洗練し、新たに ICG 蛍光をモニターできる試作機を成させることができた。これを用いて画質解像度、明度、色調観察性能の検討を進めた。

撮像のためのイメージファイバーは前年度プロトタイプではプラスチック製のマイクロファイバーを用いていた。当初の 4,000 本プラスチック製ファイバーでは解像度の改善が必要と考えられたが、試作機に用いた素線径を 10 μm にした 7,500 本プラスチック製ファイバーとすることによって大幅な解像度改善が認められた。微細内視鏡径を太くすることなく精細な画質を実現するために、ガラス製の細径のグラスファイバーを用いることによってさらに解像度を向上させることを試みた。ガラス製ファイバーは素線が径 4 μm 、10,000 本束ねたファイバーの外径でも 0.5 mm と 7,500 本プラスチック製ファイバーの 1.5 mm よりも細径化が実現された。このファイバーを用いた撮像試験ではファイバーあたりの画素数が増加したために、微細な構造に対する解像度は向上したが、同じ画角仕様の場合に撮影可能な視野は狭くなった。また、素線が細径となったことによって取得光量が減少し画像が暗くなるという現象も生じた。視野については先端部に使用するレンズを検討することによって画角を広げることは可能ではある。しかし撮像画像の暗さはガラスという素材の性質と開口数によるところが大きく、これについては照明光量を強くすることで補償する必要がある。また、ガラス製ファイバーはプラスチック製ファイバーよりも束ねた際の柔軟性で劣り、

脳内留置を行う際に血管視野へのアプローチなどにおいて課題となる可能性がある。また、血管の ICG 蛍光検出においても 10,000 本ガラス製ファイバーの方では取得光量の不足により鮮明な結果が得られなかった。これに対してプラスチック製ファイバーは血管に近接した高解像の撮像には劣るが、実際の使用には血管から一定の距離をおいて広い範囲の血管観察が想定されるため、より適した特性を持つプラスチック製ファイバーの機能を洗練させていくことが適当だと考えられる。

また前年度微細内視鏡プロトタイプでは撮像ソフトウェアの操作性および機能性が課題として上がった。今年度完成させた微細内視鏡試作機では指定した条件でタイムラプス撮影をすることができる機能を備えており、撮影した画像をムービーとして再生することができる。現在は撮像に使用するカメラの感度調節や、光量の調節、可視光/ICG 励起光の切り替えなどはそれぞれの機器で行っているが、仕様が確定した後には制御用 PC から一括して制御が行えるように予定している。

D. 考察

臨床での主なモニター対象となる脳内の主幹動脈はラットの脳血管は微小なものであるが、内視鏡試作機ではかなり細い血管まで観察することができた。これはイメージファイバーの解像度の向上とともに、照明ファイバーからの照明照射条件の最適化による。イメージファイバーについて、現在の 7,500 本プラスチックファイバーよりもさらに素線数を増やしながら細径化することに関しても検討は行っており、柔軟性を維持したままさらに画質を改善できることを期待している。今後は、より大型のヒトに構

造に近い動物モデルを用いた実験系によって機能・安全性の確認・改善を進めていく必要性が大きい。脳槽内に留置するにあたって、脳組織を空間的に圧迫することを避けるため、より細径でより高画質をコンセプトに開発を行う。

また、本研究の主眼は可視的観察を行う内視鏡の開発であるが、さらに脳組織の酸素飽和度をモニターする電極や、血流、血圧をモニターするドップラー探査子などを同時に留置することも検討していく価値があると考えられる。

E. 結論

脳内に留置することで直接的に頭蓋内環境を観察するという発想はこれまで臨床においてなされなかったアプローチである。技術面、安全性の面で開発・確認していかなければいけない部分はあるが、迅速な処置が必要な脳外科分野の医療機器として大きな可能性を持っている。また、この微細な内視鏡と、術後留置というアプローチは他の医療分野においても応用可能なものである。

今年度までに完成した基本的撮像機能を用いて今後は動物モデルを用いた機能試験および安全性試験を綿密に実施していくことが必要だと考えられる。その中から改善が必要な課題を抽出し、臨床試験に必要不可欠な機能性と高い安全性を両立させていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 結果発表

1. 論文発表

Kimura E, Deguchi T, Kamei Y, Shoji W, Yuba S, Hitomi J. Application of Infrared Laser to

the Zebrafish Vascular System: Gene Induction, Tracing, and Ablation of Single Endothelial Cells. (2013) *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (in press)

Takechi M, Yan J, Hitomi J. Rare coronary anastomoses between the aorta, pulmonary trunk, left coronary artery, and subclavian artery. *Clin Anat.* (2012) 25: 969-972.

Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, Kobayashi M, Hitomi J, Narumi S, Ohba H, Yamaguchi M, Kudo K, Terayama Y. Carotid plaque signal

differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study. *Neuroradiology.* (2012) 54: 1187-1194.

2. 学会発表

木村英二, 出口友則, 亀井保博, 東海林互, 弓場俊輔, 人見次郎 1IR-LEGO 顕微鏡を用いた血管内皮細胞における 1 細胞レベルでの遺伝子発現系の樹立. 第 35 回日本分子生物学会年会 福岡. 2012, 12

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項無し

分担研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

研究分担者 佐藤 洋一 岩手医科大学 解剖学 教授

ヒトに使用可能な蛍光プローブの開発研究: 血管イメージングと光毒性の基礎的検討

研究要旨

蛍光色素を負荷した血管標本を用いて、立体イメージングを試みた。レーザー走査を素速くおこなうことにより、褪色と光毒性は、ごく少なかった。また、カルシウム感受性蛍光色素を用いて、組織内血流動態に大きな影響を及ぼす細動脈や、炎症機転の重要な場である細静脈の血管平滑筋が、どのような反応性を有するか、細胞内カルシウム濃度($[Ca^{2+}]_i$)変動を指標として検討を加えたところ、細動脈で強い反応を引き起こすATPやセロトニンでは、細静脈の反応が起きなかった。同じ血管平滑筋に分類されるとは言え、機能・形態ともに著しい相違があると思われる。

A 研究目的

さまざまな細胞の反応性を調べるために、蛍光色素(物質)を用いた生体イメージングが盛んにおこなわれているが、その多くが培養単離細胞でなされており、生体内で起きている状況を正確にシミュレートしているかどうかはわからない。本分担者は、脳内血管のイメージングに向けた予備実験として、蛍光色素を負荷した血管標本のイメージングの可能性を検証することを目的として、立体イメージングと反応性の検証の実験をおこなった。

B 研究方法

ラット脳と精巣から細動脈と細静脈を分離し、標本とした。【血管の立体イメージング】蛍光色素 Calcein を負荷した後、488 nm のレーザー

を照射して発した蛍光画像をもとに、血管の立体イメージングをおこなった。焦点面をZ軸方向に動かして血管の立体像を再構築し、時系列的に立体画像を取得した。観察には超高速共焦点レーザー走査型顕微鏡(Yokokawa CSU-X)を用いた。【血管平滑筋の反応性解析】カルシウムイオン感受性蛍光色素(Indo-1)を負荷した後、360nmのレーザーを照射して440nmを境として長波長側と短波長側の蛍光を除算して、細胞内カルシウムイオン濃度($[Ca^{2+}]_i$)を反映する蛍光比画像をリアルタイムで取得した。刺激薬として、ノルアドレナリン、セロトニン、ATPを、また血管拡張性を期待して各種利尿薬を用いた。

(倫理面への配慮)

岩手医科大学実験動物センターの実験指針に則って、実験を行った。

C 研究結果

【血管組織立体構築イメージング】細胞内に織り込まれた Calcein は、青色光照射で強い緑色蛍光を発するが、一般的な蛍光顕微鏡では褪色が強く、また発する蛍光により細胞がダメージを受けやすい（いわゆる光毒性）。CSU-X はニポウディスク型の高速共焦点レーザー走査型顕微鏡で、画像を面としてとることができるため画像取得スピードが格段に速く、そのため光毒性が生じるには至らなかった。また、カメラを高感度の EMCCD (Andor iXon3) にしたことで、照射レーザーパワーを抑えることが可能になり、数分にわたって蛍光像を安定的に観察できた。また、ピエゾ素子を装着した対物レンズで Z 軸方向の焦点面移動をスムーズに行うことで、血管組織の立体構築が容易になった。この標本系を用いて、刺激薬による血管収縮・拡張を蛍光像で可視化できた。拡張作用を有すると予想していた利尿薬（スピロラクトン）で血管の収縮が生じたが、本法を適用することで、血管外径と内径の変化を定量化することができた。

【細動脈と細静脈の血管平滑筋の反応性の解析】細動脈は組織内血流制御において、また細静脈は炎症機転の場として重要である。そうした血管本来の組織形態を保ったままの血管標本で $[Ca^{2+}]_i$ 変動を観察したところ、細動脈の紡錘形をした平滑筋は、ノルアドレナリン、セロトニン、ATP によって $[Ca^{2+}]_i$ が上昇したが、細静脈の多角形をした平滑筋はセロトニンや ATP に対する反応は認められなかった。血管平滑筋の反応性は臓器・部位特異性が認められる場合があるが、スピロラクトンによる血管収縮と $[Ca^{2+}]_i$ 上昇に関しては脳と精巣の標本のどちらでも観察された。またスピロラクトンによって引き起こされる $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は、細胞質内と細胞膜上の受容体の双方が関与することが示唆された。

D 考察

生体内で実際におきている事象を観察する上で、蛍光イメージング法は選択肢の一つであろう。今年度の実験では、体外に取り出されたとはいえ、組織本来の形態を保ったままの標本で時系列的に連続したイメージングが可能であることが示された。その際には、励起光照射時間の短縮と超高感度カメラの併用が肝要であろう。そうして得られたデジタル蛍光像は、定量評価可能なデータであり、薬効評価などに応用できると思われる。

$[Ca^{2+}]_i$ 変動を生体内の血管で観察することは決して容易では無いとは言え、今年度の実験で解析できたように、薬効を各臓器で、或いは動脈と静脈を分けて評価できるとすれば、その恩恵は大きい。

ステロイド環を持った物質が血管平滑筋細胞の収縮を引き起こすという予想外の結果により、細胞膜上の受容体の意義を検討しなければならない、という追加実験を余儀無くされている。

F. 健康危険情報

なし

E 結論

生体内の血管イメージングにむけて、蛍光色素（物質）を用いる際には、励起光照射時間の短縮が肝要であり、血管平滑筋の多様性に富む反応性の解析には、 $[Ca^{2+}]_i$ 変動を観察できる実験系が必要と思われた。

G 研究発表

1. 論文発表

Tamagawa T, Saino T, Matsuura M, Satoh Y-I. Mechanism of spironolactone-induced Ca^{2+} increase in rat testicular arteriole smooth

muscle cells revealed by real-time laser confocal scanning microscopy. Arch Histol Cytol. (2013) in press.

Oikawa M, Saino T, Kimura K, Kamada Y, Tamagawa Y, Kurosaka D, Satoh Y-I. Effects of protease-activated receptors (PARs) on intracellular calcium dynamics of acinar cells in rat lacrimal glands. Histochem Cell Biol. (2013) (in press)

2. 学会発表

Satoh Y, Saino T, Akutsu-Yamauchi H: New era of dynamic morphology by the realtime confocal microscopy: with special reference to Ca²⁺ dynamics in living tissues. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry Kyoto. 2012, 8

Satoh Y-I, Saino T, Miura H: Effect of PARs on [Ca²⁺]_i dynamics of sympathetic ganglia of rats. 2012 Annual Meeting of ASCB. San Francisco, USA. 2012. 12

Saino T, Watson EL, Satoh Y-I: Prorptase activated receptors-2 performs the protein secretion through the phosphorylation of CAMK II in rat parptid gland acinar cells. 2012 Annual Meeting of ASCB. San Francisco, USA. 2012. 12

Oikawa M, Saino T, Kimura K, Kurosaka D, Satoh Y-I: Effect of Protease-activated receptors (PARs) on intracellular calcium dynamics of acinar cells in rat lacrymal glands. 2012 Annual Meeting of ASCB. San Francisco, USA. 2012. 12

Tamagawa Y, Saino T, Matsuura M, Satoh Y-I: The mechanism study of spironolactone-induced Ca²⁺ increases in testicular arteriole smooth muscle cells. Annual Meeting of ASCB. San Francisco, USA. 2012. 12

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項無し

分担研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

研究分担者 平 英一 岩手医科大学 薬理学 教授

研究要旨

重症頭部外傷や重症くも膜下出血後の頭蓋内環境のモニタリングを持続的に行うことは、その治療において大変重要である。そこで脳内留置型微細内視鏡の開発とインドシアニングリーン (ICG) を用いた脳血管機能解析法開発、その基盤となる ICG の脳血管描出能の検討をおこなう事が中心テーマである。本研究においては、血管に対するインドシアニンググリーンやその描出に用いる光の血管構成細胞に対する影響を検討することと、内視鏡を留置した際の周囲結合織の形成機構について検討した。

A 研究目的

血管内皮細胞及び、平滑筋細胞は生体内においては常時メカニカルストレスを受けており、培養下においても同様のストレスを与えることは生理的環境に近いと考えられる。今回、蛍光・励起光やインドシアニンググリーン負荷のこれらの細胞に与える影響を検討するにあたり、まずは、これらのストレス下における培養条件を検討することとした。

B 研究方法

メカニカルストレスを与えるためにストレッチシステムを用い、シリコン性チャンバー上での血管内皮及び平滑筋細胞の培養条件の検討を行う。チャンバーへの細胞の接着を促す条件

を決定するために、ポリリジン、コラーゲンなどの基質を、濃度を変えて接着状況を検討する。

また、蛍光・励起光を当てた状態、またはインドシアニンググリーン存在下での長期培養を行い、その細胞への影響を、細胞死、細胞接着能、細胞分裂能、細胞移動能について検討する。細胞死については、培養時にトリパンプルー法で死細胞数を測定する。接着に関しては、長期培養後に継代し、その際の接着性を見る。分裂能は、ATP法により細胞増殖能を測定し比較する。細胞移動能は、長期培養後にスクラッチを行い、そこからの移動距離で検討する。

倫理面への配慮

該当なし

C 研究結果

シリコンチャンバーへの接着は良好であったが、実際に伸展刺激を与えると、細胞が接着を維持できずに脱落した。これを改善するために、コラーゲン溶液でチャンバーを浸し、インキュベーター内で濃縮・ゲル化させた後にUV下でオーバーナイト放置し乾燥させてから細胞を播く事が有効であることが明らかとなった。

蛍光・励起光を当てた状態とインドシアニングリーン存在下での長期培養後の細胞への影響については、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞ともに、細胞死、細胞接着能、細胞分裂能、細胞移動能すべてにおいて対照群との明らかな有意差はみられなかったが、同じ条件下でのばらつきも大きく今後も再検討が必要である。

D 考察

メカニカルストレス下での検討のため、培養条件の検討に手間取ったが、一定の条件を決定することができた。来年度はこの条件下で、本年度と同様に、蛍光・励起光とインドシアニングリーの血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に対する影響を、伸展培養下で検討する必要がある。

E 結論

伸展刺激下における上記薬物、蛍光・励起光の影響はまだ不明であるが、培養条件を決定することができた。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文

Hirose M, Takeishi Y, Nakada T, Shimojo H, Kashihara T, Nishio A, Suzuki S, Mende U, Matsumoto K, Matsushita N, Taira E, Yamada M. Nicorandil prevents $G \cdot q$ -induced progressive heart failure and ventricular arrhythmias in transgenic mice. PLOS One. (2012) 7: e52667.

2 学会発表

Yasuyuki Irie, Makio Saeki, Hidekazu Tanaka, Yonehiro Kanemura, Shinpei Otake, Yoshiyuki Ozono, Toshisaburo Nagai, Yukiko Kondo, Kenzo Kudo, Yoshinori Kamisaki, Naomasa Miki, Eiichi Taira. Methamphetamine induces endoplasmic reticulum stress related gene CHOP/Gadd153/ddit3 in dopaminergic cells. The 22nd Neuropharmacology Conference, New Orleans, USA, 2012, 10

入江康至、佐伯万騎男、近藤ゆき子、上崎善規、平英一. Amida は SUMO 化を介してクロマチンリモデリング複合体機能を調節する. 第 63 回日本薬理学会北部会, 新潟, 2012, 9

近藤ゆき子、松下尚子、入江康至、平英一. A10 細胞とラット血管平滑筋初代培養細胞の周期性伸展培養による形質変化の比較. 第 63 回日本薬理学会北部会, 新潟, 2012, 9

入江康至、近藤ゆき子、平英一. 糸球体高血圧の新しい *in vitro* モデルとしての糸球体内皮細胞に対する周期的伸展刺激. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013, 3

近藤ゆき子、松下尚子、入江康至、平英一. A10 細胞とラット血管平滑筋初代培養細胞における伸展刺激と血管作動性物質刺激による発現形質

変化の比較検討. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013, 3

H 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

分担研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

研究分担者 弘瀬 雅教 岩手医科大学 薬学部 教授

研究要旨

緒言:重症頭部外傷や重症くも膜下出血後の頭蓋内環境のモニタリングを持続的に行うことは、その治療において大変重要である。そこで脳内留置型微細内視鏡の開発とインドシアニンググリーン (ICG) を用いた脳血管機能解析法開発、その基盤となるICGの脳血管描出能の検討をおこなう。

方法と結果:新規開発した脳内留置型微細内視鏡の試作品を用いて、ICGを静脈系または動脈系より急性投与した時のラット脳動脈の描出能を検討した。ラット脳動脈の描出は、麻酔下と安楽死後に行った。麻酔下ラットの尾静脈または左心室からのICGの急性投与では、脳動脈描出は明らかではなかった。一方、ラットを安楽死後、血流がなくなった状態で総頸動脈からのICGの急性投与では、脳動脈は描出された。

結論:本年度の結果から、新規開発した脳内留置型微細内視鏡を用いたICGによる脳血管の描出は、可能であることが証明された。しかし、ICGの最適濃度やICGによる血管の機能評価については、大動物(イヌなど)を使用したさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、重症頭部外傷や重症くも膜下出血後の頭蓋内環境のモニタリングを持続的に行うための、脳内留置型微細内視鏡の開発とその前臨床試験を行うことである。本年度は、インドシアニンググリーン (ICG) を用いた脳血管機能解析法開発とその基盤となるICGの脳血管描出能を検討する。

B. 研究方法

1. 新規開発した脳内留置型内視鏡の試作品を用いて、ICGを静脈系または動脈系より急性投与した時のラット脳動脈の描出能の検討

a. 麻酔下ラットの尾静脈よりICGを急性投与したときの、脳動脈描出能を検討する。

b. 麻酔下ラットの左心室よりICGを急性投与したときの、脳動脈描出能を検討する。

c. ラットを安楽死後、総頸動脈よりFCS(培養用のウシ血清)と混合したICG(1 mg/ml)を急性投与したときの、脳動脈描出能を検討する。

倫理面への配慮

動物モデル（ラット・マウス）を用いた微細内視鏡の脳内留置実験による安全性試験とその後の組織化学的解析については、岩手医科大学動物実験委員会において承認を受けた実験計画に基づいて行った。

C. 研究結果：

まず、麻酔下ラットの尾静脈より ICG を急性投与し、新規開発した脳内留置型内視鏡の試作品を用いて励起光を照射して蛍光を計測したが、脳動脈からの蛍光を検出できず、血管の描出は困難であった。次に、麻酔下ラットの左心室より ICG を同様の方法で急性投与したが、脳動脈部位からの蛍光シグナルは上昇葉認めるものの、明らかな動脈の描出はできなかった。一方、腹壁動脈はよく描出されていた。最後に、ラットを安楽死後、血流がなくなった状態で、総頸動脈より FCS（培養用のウシ血清）と混合した ICG（1 mg/ml）を急性投与したところ、明らかな脳動脈の描出が認められた。

D. 考察

これまでの脳外科手術中に行われる ICG による諸外国および日本の多くの結果を検討してみると、0.2-0.5 mg/kg の静脈内投与で十分な血管の描出像が得られている。今回の実験においても同等かまたは高容量を使用したか、安楽死後の ICG 注入意外では、明らかな脳動脈の描出は認められなかった。一方、腹壁動脈での動脈描出は認められており、脳血管での結果は、今回使用した動物がラットという小動物であり、

脳血管径も小さくまた ICG を急速に注入できないことから、脳動脈に十分量の ICG が注入されなかったために、十分量の蛍光量が得られなかったことが、血管の描出を妨げたと判断される。よって、次は大動物（イヌ）を用いて同様の実験を行い、検討する必要がある。

また今年度の研究では、ICG が最大量としてどの程度使用可能かについて検討していない。文献的には、脳外科手術中の最大使用可能量は 5 mg/kg で、一回あたり最大 25 mg/5ml 使用している。術中は短時間で使用するが、外傷時や動脈瘤手術後の血管の変化を見る場合ある程度長期になり、1日の最大量や全量の最大量について検討が必要である。また将来的には肝臓・腎臓機能が低下した高齢者においても検討が必要であろう。

外傷時や動脈瘤手術後には、血管の機能変化である収縮・拡張の度合いを知ることが大変重要である。ICG を用いた血管の描出において早期の血管収縮・拡張（血管径の変化）を明らかにすることは大変困難である。しかし、ICG の蛍光強度の時間的変化を測定して、（時間-蛍光強度カーブの作成：半定量的な解析が可能）血流変化から間接的に血管径の変化を捉えることは可能である。過去の文献においても、一回量 8.3-12.5 mg の ICG を抹消静脈ルートから投与して ICG の蛍光強度の時間的変化を測定している。次年度は、脳内留置型微細内視鏡を用いたこの評価法について、機器の改良を含めて検討していかなければならない。またこの方法の問題点として、蛍光血管造影の原理から、得られる流体の情報は実際の血流そのものではなく蛍光の描出速度であり、ICG の投与法や撮像条件に蛍光強度そのものが影響を受けるという手技的問題を抱えている。これを解決するためには、赤血球や血小板を染める蛍光色素を利用して直

接血流を測定する方法が考えられ、生体に害のない新しい蛍光プローベの開発も視野に入れ検討する必要がある。

E. 結論

本年度の結果から、新規開発した脳内留置型微細内視鏡を用いた ICG による脳血管の描出は、可能であることが証明された。しかし、ICG の最適濃度や ICG による血管の機能評価については、大動物（イヌなど）を使用したさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

Hirose M, Matsushita N. A new therapeutic approach for postoperative systemic inflammation: Effectiveness of epicardial ganglionated plexus stimulation. *Heart Rhythm*. (2012) 9: 951-952.

Kashihara T, Nakada T, Shimojo H, Horiuchi-Hirose M, Gomi S, Shibazaki T, Sheng X, Hirose M, Hongo M, Yamada M. Chronic receptor-mediated activation of Gi/o proteins alters basal t-tubular and sarcolemmal L-type Ca²⁺ channel activity through phosphatases in heart failure. *Am J*

Physiol Heart Circ Physiol. (2012) 302: H1645-H1654,

Sheng X, Nakada T, Kobayashi M, Kashihara T, Shibazaki T, Horiuchi-Hirose M, Gomi S, Hirose M, Aoyama T, Yamada M. Two mechanistically distinct effects of dihydropyridine nifedipine on Ca(V)_{1.2} L-type Ca²⁺ channels revealed by Timothy syndrome mutation. *Eur J Pharmacol*. (2012) 685: 15-23.

Hirose M, Takeishi Y, Nakada T, Shimojo H, Kashihara T, Nishio A, Suzuki S, Mende U, Matsumoto K, Matsushita N, Taira E, Yamada M. Nicorandil prevents G_s-induced progressive heart failure and ventricular arrhythmias in transgenic mice. *PLOS One*. (2012) 7: e52667.

2. 学会発表

HIROSE M, SANBE A, MATSUSHITA N, TAIRA E: Nicorandil improved electrical and structural remodeling and prevented ventricular tachyarrhythmias in a mouse model of desmin-related cardiomyopathy. European Society of Cardiology Congress 2012, Munchen Germany, 2011. 8

MATSUSHITA N, HIROSE M, TAKEISHI Y, SHIMOJO H, KASHIHARA T, NAKADA T, TAIRA E, MENDE U, YAMADA M: Olmesartan inhibits ventricular remodeling and arrhythmias in a mouse model