

20) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 光永真人, 高原映崇, 永崎栄次郎, 河原秀次郎, 遠山洋一, 込田英夫, 小林 進, 矢永勝彦, 大草敏史, 田尻久雄. トール様受容体を刺激した樹状細胞と熱処理した癌細胞との融合細胞による細胞障害性 T 細胞の誘導 (Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells). 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 448]

## V. その他

- 1) 中村龍太, 小田原俊一, 内山 幹, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯多雅, 藤瀬清隆, 田尻久雄. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の 1 例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 66-7.
- 2) 小田原俊一, 内山 幹, 中村龍太, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯和雅, 藤瀬清隆, 大草敏史, 田尻久雄. 胃前庭部巨大潰瘍の 1 例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 68-9.
- 3) 相澤摩周, 内山 幹, 小田原俊一, 石井宏則, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 馬場仁, 高松正視, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 松永和大, 安達 世, 大村光浩, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 臨床症状発症期の消化管造影画像が得られた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. 日消誌 2008; 105(9): 1344-52.
- 4) 木下晃吉, 小田木勲, 青木孝彦, 広浜広司, 石黒晴哉, 二上敏樹, 玉城成雄, 瀬嵐康之, 須藤 訓, 穂刈厚史, 石川智久, 根岸道子, 西野博一, 田尻久雄, 池上雅博. 蛋白漏出性胃腸症を呈し, リンパ脈管筋腫症が疑われた 1 例. 日消誌. 2008. 105(12): 1775-80.
- 5) Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Omura M, Fujise K, Tajiri H. Refractory gastric antral ulcer of unknown etiology. Dig Endosc 2008; 20(4): 203-6.

## 神 経 内 科

教授: 持尾聰一郎 自律神経  
 准教授: 岡 尚省 自律神経  
 准教授: 栗田 正 神経生理  
 講師: 松井 和隆 脳血管障害  
 講師: 鈴木 正彦 神経核医学

## 教育・研究概要

### I. 変性疾患

1. パーキンソン病の嗅覚障害に関する研究  
 近年, パーキンソン病 (PD) の非運動性症候の一つとして嗅覚障害が注目されている。

PD 患者の剖検脳より得られた嗅球をリン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体染色を初めとする免疫染色で評価し, 嗅球のいずれの部位から障害が生じるかを検討した。

線香を用いた簡便法は短時間に簡便に嗅覚障害の有無をスクリーニング出来ることを過去に報告したが, PD 患者とアルツハイマー病 (AD) 患者の嗅覚障害を同法で評価した。

2. 認知症を伴うパーキンソン病およびレビー小体型認知症における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

前年度に引き続き, 相貌刺激による視覚性事象関連電位を用いて認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) およびレビー小体型認知症 (DLB) の視覚情報処理機能と幻視の関係を検討した。幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の AD 患者に比べ有意に事象関連電位の潜時が延長しており, 視覚情報処理機能の障害と幻視の関連が示唆された。また, この障害は側頭葉における顔の情報処理の最初の段階から始まることが示唆された。

3. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

これまで空間分解能の低い脳 SPECT 画像の topographical な変化は同定が困難であったが MRI と fusion させることでこの問題を解決可能となった。現在パーキンソン症候群や認知症疾患において, 脳 MRI と IMP-SPECT 合成画像の有用性について検討している。

MIBG 心筋シンチグラフィは PD の鑑別診断法として確立しているが, スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) との相関関係を検討した。

AD の診断にアミロイド PET の有用性が注目されている。2 種のアミロイドプローベ, [<sup>11</sup>C] PIB および [<sup>11</sup>C] BF227 を用いて AD 脳における集積の

特徴を比較検討した。

#### 4. ビタミンDサプリメントによるパーキンソン病臨床症状の検討

近年の研究により、黒質にはビタミンD活性化酵素とその反応性タンパクが豊富に存在することが確認された。このことはビタミンDが黒質において重要な役割を演じている可能性を示唆する。ビタミンDの投与によりPDの臨床症状が変化するか、2重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を行う。

#### 5. 神経変性疾患の病初期における起立性低血圧の検討

神経変性疾患患者は経過中に自律神経障害を呈することが少なくないが、なかでも起立性低血圧は日常生活の質に関与する。PDや多系統萎縮症における病初期の起立性低血圧について、head up tilt検査(HUT)と血中の各種ホルモン動態を測定し、その相違を検討した。

## II. 脳血管障害

1. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究  
脳梗塞患者に頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を行い、椎骨動脈形成の循環動態評価を行った。更に、経頭蓋超音波の指標であるTIBIとMRA所見を比較し、その妥当性を検証した。

#### 2. 脳梗塞後の血小板由来マイクロパーティクルの推移に関する研究

血小板由来マイクロパーティクル(PMDP)は既存の血液凝固マーカーである $\beta$ -TG、PF-4に比べ、血小板活性化状態をモニターする検査として適している。脳梗塞の4症例でPMDPを追跡したところ、高値が持続した例で経過中に脳出血を発症した。PMDPが予後予測因子として活用できる可能性が示唆された。

## III. 末梢神経障害

#### 1. 糖尿病神経障害の早期発見に関する研究

糖尿病性ポリニューロパチー(DPN)では末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。本年度はこれまでに蓄積された糖尿病患者の足部の診察と神経伝導検査の所見を総括した。この結果、足趾の触覚、振動覚の診察と足底、足背の神経伝導検査がアキレス腱反射とともにDPNの早期発見に有用であることが再確認された。

#### 2. 表皮内神経の超微形態の研究

ヒトの表皮内神経(IENF)へのアプローチはPGP9.5抗体による免疫学的手法が主体であるが、超微形態の特徴はこれまで十分に知られていない。

本研究ではIENFをPGP9.5抗体による免疫学的手法と超微形態の両面から検討する。

#### 3. 重症筋無力症における嚥下動態の解析

重症筋無力症(MG)では少なからず嚥下障害を認めることがある。MG患者の嚥下機能を嚥下造影検査で評価した。特にエドロホニウムテストの前後で嚥下機能の変化を比較検討した。

## IV. 基礎研究

#### 1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経細胞(MNs)が緩徐進行性かつ選択的に障害される。MNsの選択的脆弱性に関する分子細胞機構について検討した。ラットの舌下神経のMNsでは、代謝ストレスにより、グリシン放出が誘導され、その結果NMDA受容体活性が高まることが証明できた。更に動眼神経核、顔面神経核、舌下神経核における代謝ストレスに対する反応を比較検討した。

#### 2. PirB欠損マウスにおける大脳皮質損傷後の中枢神経の可塑的变化と運動機能回復に関する検討

中枢神経損傷後に運動機能が回復しにくい原因の一つとしてミエリン由来の軸索再生阻害蛋白の存在がある。そのレセプターの一つであるPirBの欠損マウスを用いて、大脳損傷後の運動機能回復、軸索の可塑性について評価した。

#### 「点検・評価」

PDの嗅球における病理所見を学会発表して高い評価を得た。PDでは病期が進行すると肉眼的にも嗅球が萎縮することが判明した。今後は嗅球の萎縮を画像検査で評価し、PDの鑑別診断に有用か否かを検討する予定である。

DLB, PDDにおける幻視と視覚情報処理機能障害の関係を神経生理学的に確認した研究は過去になくユニークである。

AD脳における $[^{11}\text{C}]$ PIB,  $[^{11}\text{C}]$ BF227の集積は、感度だけではなく質的にも異なった。両剤の集積の意義は同一ではないと考えられる。これらのアミロイドプローベを如何に使い分けるか、更に検討していきたい。

ビタミンDサプリメントによるPD臨床症状の検討は2重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験であり、結果が注目される。

脳梗塞の神経超音波による研究では、椎骨動脈形成の程度により反対側の血流量が有意に増加する

事が確認された。今後は低形成と血管障害との病的意義についても検証して行く予定である。また、両側病変や末梢側の軽度の血管病変を除けば、TIBI判定とMRA所見は概ね一致していた。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の結果は日本臨床神経生理学会で発表し、また糖尿病学の進歩に総説として報告した。DPNの早期発見に関する検討は過去に多くあるが、足部の診察と神経伝導検査を組み合わせると検討したものは極めて少なく貴重な報告である。

MGに嚥下造影検査を施行し、口腔期、咽頭期の多彩な障害を認めた。エドロホニウムテストで多くの例は嚥下機能の改善を認め、同テストはMGの診断や食事の条件設定に有用であった。今後は同テストの特異度、感度を検討していきたい。

運動神経細胞の選択的脆弱性に関する研究では、動眼神経核、顔面神経核、舌下神経核における代謝ストレスに対する反応に明らかな差を見出した。今後はALSモデルマウスで病的な状況における運動神経細胞の分子機構を評価したい。

PirB欠損マウスでは野生型に比し大脳損傷後の運動機能回復が良好であり、軸索再生阻害蛋白が中枢神経損傷後の回復に影響していることが示唆された。今後は組織学的評価も行っていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sengoku R, Saito Y<sup>1)</sup>, Ikemura M(Univ. of Tokyo), Hatsuta H<sup>2)</sup>, Sakiyama Y<sup>2)</sup>, Kanemaru K<sup>1)</sup>, Arai T<sup>1)</sup>, Sawabe M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metro. Geriat. Hosp.), Tanaka N(Harvard School of Public Health), Mochizuki H(Juntendo Univ.), Inoue K, Murayama S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Tokyo Metro. Inst. Gerontol.). Incidence and extent of Lewy body-related  $\alpha$ -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(11): 36.
- 2) Ikemura M<sup>1)2)</sup>, Saito Y<sup>1)3)</sup>, Sengoku R<sup>1)</sup>, Sakiyama Y<sup>1)</sup>, Hatsuta H<sup>1)</sup>, Kanemaru K<sup>3)</sup>, Sawabe M<sup>3)</sup>, Arai T<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>Tokyo Metro. Geriat. Hosp.), Ito G<sup>2)</sup>, Iwatsubo T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ. of Tokyo), Fukayama M<sup>2)</sup>, Murayama S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metro. Inst. Gerontol.). Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(10): 987-99.
- 3) Fukumitsu M, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K. Adenosine A (1) receptors using 8-dicyclopropylmethyl-1-[ (11) C]methyl-3-propylxanthine PET in Alzheimer's

disease. *Ann Nucl Med* 2008; 22(10): 841-7.

- 4) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 岡 尚省, 佐藤浩則. Parkinson 病の嗅覚障害に関する検討 線香を用いた簡便法. *神経内科* 2008; 68(4): 389-92.

### II. 総説

- 1) 持尾聰一郎, 的場圭一郎. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病に起因する合併症 慢性合併症 細小血管症 糖尿病性神経障害 糖尿病性神経障害の予防・治療・管理. *日臨* 2008; 66(増刊9 新時代の糖尿病学(4)): 221-4.
- 2) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫. 【高齢者神経疾患のトータルマネージメント】個々の症状対策と行政サービス利用 入浴介護の活用と注意点. *Mod Physician* 2008; 28(5): 749-51.
- 3) 栗田 正. 糖尿病神経障害の克服をめざして 糖尿病神経障害の早期発見とマネージメント. *糖尿病の進歩* 2008; 42: 217-220.
- 4) 三村秀毅. 【Neurosonology】超音波併用脳血管造影検査法. *神経内科* 2008; 69(5): 465-71.
- 5) 河野 優, 加藤総夫. 神経難病の進行の鍵を握るグリア細胞. *実験医* 2008; 26(11): 1730-1.

### III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Yogo M, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic evaluation of vertebral artery hypoplasia by magnetic resonance angiography and ultrasonography. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.
- 2) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Variations in adenosine A2A receptors following anti-parkinsonian therapy in drug naive Parkinson's disease using 11C-TMSX PET. 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Chicago, June.
- 3) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. American Association of Neuropathologists 2008 Annual Meeting at Experimental Biology. San Diego, Apr.
- 4) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M<sup>1)</sup>, Aari O<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>HITACHI), Furuhashi H. Usefulness of brain virtual sonography for transcranial sono-

thrombolysis in patients with insufficient echo window. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.

- 5) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 余郷麻希子, 岡 尚省, 佐藤浩則. パーキンソン病の嗅覚障害; 線香を用いた簡便法. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 6) 栗田 正. (ランチョンセミナー)糖尿病神経障害の早期発見と治療. 第38回日本臨床神経生理学会学術集会. 神戸, 11月.
- 7) 松井和隆, 河野 優, 栗田 正. 脳梗塞患者に対するCandesartanのATIIレセプター局在部位別脳血流変化について. 第34回日本脳卒中学会総会. 松江, 3月.
- 8) 鈴木正彦, 浦島充佳, 橋本昌也, 荻 成行, 村上義勇, 伊藤保彦, 栗田 正, 松井和隆, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病の心交感神経障害は寡動, 発症年齢, 罹病期間と相関する. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 9) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>(日立メディコ), 古幡 博. 頭部固定具を使用したTC-CFIによるHITS/MES及び右左シャントの検索アーム型と多関節型固定具の比較. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 10) 谷口 洋, 村上善男, 仙石鍊平. 人工呼吸器管理中に認めた吞気症への対応について. 第14回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会総会. 千葉, 9月.
- 11) 谷口 洋, 持尾聰一郎, 露無松里, 飯田 実. 重症筋無力症における嚥下造影検査の検討: エドロホニウムテストに注目して. 第32回日本嚥下医学会総会. 大阪, 2月.
- 12) 豊田千純子, 磯部建夫, 持尾聰一郎. 脳梗塞後に血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)の推移を追跡した4例. 第26回日本神経治療学会. 横浜, 6月.
- 13) 橋本昌也, 石井賢二<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 石川雅智<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>(東京都老人総合研究所), 岡村信行<sup>2)</sup>, 谷内一彦<sup>2)</sup>(東北大学). アルツハイマー病脳におけるアミロイドプロローベ[11C] PIB及び[11C] BF227の比較検討. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 14) 橋本昌也, 石井賢二<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 石川雅智<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>(東京都老人総合研究所), 岡村信行<sup>2)</sup>, 谷内一彦<sup>2)</sup>(東北大学). アルツハイマー病脳におけるアミロイドプロローベ[11C] PIB及び[11C] BF227の比較検討. 第32回日本脳神経CI学会総会. 京都, 3月.
- 15) 三村秀毅. 頸動脈のStiffness Parameter  $\beta$ ・Pulsatility Indexと脳梗塞リスク. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 16) 仙石鍊平, 齊藤祐子<sup>1)</sup>, 沢辺元司<sup>1)</sup>(都老医セン

ター), 望月秀樹(順天堂大学), 井上聖啓, 村山繁雄(都老研). 嗅球はLewy小体が最初に出現する部位の一つである. 第49回日本神経病理学会. 東京, 5月. [Neuropathology 2008; 28(Suppl.): 109]

- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子(都老医センター), 初田裕幸<sup>1)</sup>, 崎山快夫<sup>1)</sup>, 井上聖啓, 村山繁雄<sup>1)</sup>(都老研). 嗅球Lewy小体(LB)関連病理(LBAS)の老化における意義. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎, 豊田千純子. III. 疾患別各論[脊髄・脊髄疾患] 4. 若年性一側上肢筋萎縮症(平山病). 小林祥泰, 水澤英洋編. 神経疾患最新の治療 2009-2011. 東京: 南江堂, 2009. p.225-6.
- 2) 持尾聰一郎. 進行性腓骨部筋萎縮症. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨編. 医学大辞典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.1413.
- 3) 松井和隆. 第I編 症候とその治療 21. 痛み. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 東京: 廣川書店, 2009. p.52-5.
- 4) 松井和隆. III. 疾患別各論[末梢神経疾患] 6. 中毒性ニューロパシー. 小林祥泰, 水澤英洋編. 神経疾患最新の治療 2009-2011. 東京: 南江堂, 2009. p.271-4.

#### V. その他

- 1) 谷口 洋, 下山 隆, 井上聖啓, 落合 文. 突発性難聴の治療後に嚥下障害が出現し, 急激な進行からギラン・バレー症候群が疑われたサルコイドーシスの37歳男性例. 耳鼻と臨 2008; 54(補2): S157-61.
- 2) 吉岡雅之, 仲田由紀, 谷口 洋, 鈴木正彦, 岡 尚省, 井上聖啓. 二重膜濾過血漿交換が有効であった抗アクアポリン4抗体陽性neuromyelitis opticaの62歳女性例. 神経内科 2008; 69(1): 82-8.
- 3) 田村洋平, 鱸居百合子, 平井利明, 栗田 正. 75歳より視力低下を繰り返し84歳時に脊髄症を呈した抗AQP4抗体陽性NMOの女性例. 第187回日本神経学会関東地方会. 東京, 11月.
- 4) 吉岡雅之, 谷口 洋, 鈴木正彦, 森脇宏人, 千葉伸太郎. sleep-induced laryngomalaciaに対しCPAPが有効であったShy-Drager症候群の56歳男性例. 第185回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 5) 河野 優, 銭谷怜史, 谷口 洋, 持尾聰一郎. Sjogren症候群によるmyelopathyとtrigeminal neuropathyの合併が疑われた40歳男性例. 第186回日本神経学会関東地方会. 東京, 9月.