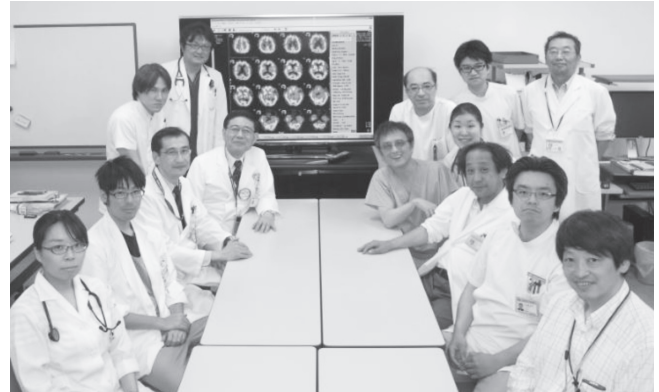


研究室紹介

大学病院 神経内科

山元 敏正



当教室の目標は大学の理念でもある“良き臨床医師の育成”であり、そのため、我々は当教室の伝統を引き継ぎ、臨床、教育、研究活動をバランスよくおこなってきました。昨今の医療情勢や本学の特徴から、臨床と教育に多くの時間が費やされるようになり、研究活動を維持するには一層の努力が必要になってきています。しかしこのような厳しい状況下にあっても研究を続けて行くことで、医局員には研究マインド（科学者の目）を身につけて欲しいと考えています。研究マインドは単に研究だけのためにあるものではありません。日常臨床で患者の訴えや症状に耳を傾け、病態を考え、それらの解決法を探る中で研究マインドが活き、新しい学術的発見に繋がるものと考えます。ただ漠然と患者を診ているだけでは臨床医としてもある一定レベル以上には達しません。

現在、研究面では基礎と臨床の両方をおこなっていますが、いずれもその成果が患者に還元できるような研究課題を掲げて、日々研究活動をおこなっています。今年4月からは、医局員の活動意欲を上げるべく、定期的にリサーチカンファを実施しています。若手医局員に新規研究課題について報告させ、スタッフ全員から助言をもらうようにしました。ここしばらくは医局員の留学機会がありませんでしたが、今後は以前のように、海外留学を経験してもらい、各研究分野の最前線にいる世界の研究者と親交を持ち、帰局後もこの経験を活かして世界的に通用する研究者になってくれることを期待しています。

以下に、当研究室の主要な研究テーマについて簡単に紹介します。

1. 各種神経疾患における自律神経機能の検討

非観血的 心拍・血圧連続測定装置、心拍変動のスペクトル解析、血漿カテコール測定、定量的軸索反射性発汗検査を用いて総合的に自律

神経機能を検討しています。過去には、ギランバレー症候群、筋委縮性側索硬化症、パーキンソン病（PD）などにおける自律神経障害の内容を詳細に検討し報告してきました。また各種血漿カテコール値や血圧・心拍変動のスペクトル解析の意義についても明らかにしてきました。これらの研究成果により、近藤（旧姓内藤）、滝口（旧姓住田）、吉丸、中里、山元が日本自律神経学会賞を受賞しています。現在、各種変性疾患における体温や発汗機能についての検討を行っています。（山元）

2. 錐体外路系疾患における臨床的検討

錐体外路系疾患の様々な臨床的特徴について注目し症例報告を中心に発表してきました。明海大学口腔外科との共同研究によるPDの咀嚼運動の解析、順天堂大学神経内科などとの多施設共同研究によるPDと疲労などの研究を実施しています。今後は、PDの四肢随意運動に及ぼすdouble taskの影響、PD脳萎縮の経時的変化などを報告していく予定です。（山元）

3. 頭痛研究

片頭痛を代表とする慢性頭痛は神経内科の中のメジャーな疾患です。片頭痛は医学生にも多く、1学年で数名の学生が外来を受診しております。昨年、日本神経学会と日本頭痛学会の監修で「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」（医学書院）が出版されました。この委員長として荒木が、委員として島津、伊藤、加藤が参加しております。また、頭痛の中でも難治性である「薬物乱用頭痛」の治療に漢方薬の「抑肝散」が有効であることを光藤が見出し、論文も学会賞を受賞しました。このエビデンスを確立すべく、厚労科研補助金により今年度から全国5施設で研究会班が立ち上がります。（荒木）

4. 発汗障害に関する研究

発汗障害、とくに特発性後天性全身性無汗症

(AIGA) に関する臨床研究を行っています。全身性無汗症では高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症します。夏には外出できないなど、QOLが著しく損なわれる疾患です。これまで、厚労省研究班の一員として研究を行ってきました。とくにAIGAには若年男性に多く、手掌・足底の発汗は保たれ、全身の疼痛やコリン性蕁麻疹を伴う一群 (IPSF) が存在することを報告しました。IPSFは早期にステロイド治療を行うと完全寛解することができる疾患ですが、未だ内科医、皮膚科医にも本症の存在が認知されておらず、正しい診断と治療が受けられていない患者様がたくさんいます。近年は、浜松医大との共同研究でIPSFでは汗腺のムスカリン受容体の発現が低下していることを報告し、病態解明を進めています。(中里)

5. アルツハイマー病 (AD) に関する研究

脳循環代謝を基礎として虚血性脳血管障害ならびに認知症の画像と基礎の研究を行っています。負荷定量脳血流SPECTを用いた脳梗塞再発や血管性認知症進行における脳循環予備能低下の影響の検討や、アミロイドPETと糖代謝PETを用いAD治療薬の検討を行っています。参加している共同研究の一つにAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) があります。ADNIはADの根本的治療薬の開発に必須である超早期段階での画像を含むバイオマーカーを確立するために日・米・欧・豪などで行われている世界規模の研究です。我々も国内約40施設の一つとしてJ-ADNIにも参加しています。ADの危険遺伝子にはApoE以外にもいくつか知られており、診断のみならず病態解明への手がかりとして研究されています。我々はAD危険遺伝子の一つであるNedd9について、その生理的・病理的機能の解析やAD診断法への応用について研究しています。(佐々木)

6. 虚血性脳障害における脳保護療法に関する研究

マウスにおける脳虚血・再灌流負荷時の脳内一酸化窒素(NO)とヒドロキシラジカル代謝の検討をしております。今日、脳卒中の急性期治療は依然、抗血栓療法と抗脳浮腫療法が主体です。血栓溶解療法(t-PA)は2005年に認可されましたが、出血などの重篤な合併症の問題や、適応が発症4.5時間以内と限られているのが現状です。また現在、有効性が確立され使用されている脳保護薬はフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンのみであり十分とはいえません。我々の研究の目的は、脳保護作用が期待される薬剤をマウスに投与した群とコントロール群とで脳

虚血・再灌流負荷時のNOとヒドロキシラジカル代謝を比較検討し、その薬剤の脳保護作用のメカニズムを解明することです。さらには新たな脳保護薬の開発へのtranslational researchとすることが目標です。(伊藤)

主要論文

- 1) Yamamoto T, Takiguchi N, Tamura N, Iwasaki S, Araki N. An unusual focal leg dystonia in descending stairs responsive to anticonvulsants. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:60-2.
- 2) Morita A, Okuma Y, Kamei S, Yoshii F, Yamamoto T, et al. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med* 2011;50:2163-8.
- 3) Yamamoto T, Tamura N, Kinoshita S, Itokawa K, Sumita N, et al. A case of sick sinus syndrome and autonomic failure with Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2009;12:115-7.
- 4) 慢性頭痛の診療ガイドライン委員会編. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 東京: 医学書院; 2013.
- 5) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. Idiopathic pure sudomotor failure: Anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology* 2004;63:1476-80.
- 6) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. QSART in Idiopathic Pure Sudomotor Failure. *Clin Auton Res* 2005;15:414-6.
- 7) Sasaki T, Iwata S, Okano HJ, et al. Nedd9 protein, a Cas-L homologue, is upregulated after transient global ischemia in rats: possible involvement of Nedd9 in the remodeling of damaged neurons. *Stroke* 2005;36:2457-62.
- 8) Minoshima S, Sasaki T, Petrie E. Fluorodeoxyglucose PET imaging of dementia: principles and clinical applications. In Wahl RL, Beanlands RSB, editors. *Principles and practice of PET and PET/CT*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 500-15.
- 9) Ito Y, Ohkubo T, Asano Y, et al. Nitric oxide production during cerebral ischemia and reperfusion in eNOS- and nNOS-knockout mice. *Curr Neurovasc Res* 2010;7:23-31.
- 10) 加藤裕司, 荒木信夫, 大久保毅, 他. Effects of adrenomedullin on nitric oxide production during forebrain ischemia and reperfusion in mice. *脳循環代謝* 2010;21:1-6.