

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591677

研究課題名（和文） 血管透過性蛋白 11R による脳卒中の治療効果に関する研究

研究課題名（英文） Study of therapeutic effects of vessel-permeable 11R protein on stroke

研究代表者

小野 成紀 (ONO SHIGEKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：40335625

研究成果の概要（和文）：

小野、徳永、伊達により 11R 蛋白とヘムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、endothelial NOS、あるいは superoxide-dismutase の fusion 蛋白質を cDNA より作成した。endothelial NOS-11R 蛋白に関しては、ラット 2 回くも膜下出血モデルでの攣縮脳血管を、本蛋白投与により、拡張せしめることに成功した。

(Stroke. 38:1354-61, 2007)。小野、伊達により培養脳血管平滑筋、内皮細胞に、上述の fusion 蛋白質を投与し、細胞内移行について検討した。血管外腔投与では血管壁のすべての層に蛋白質は導入可能であった。また、100kD 以上の大きな蛋白質も血管壁細胞内へ導入が可能であることを確認した。さらに、これらは脳組織には導入されず血管のみに親和性が高いことも見出した。11R 蛋白とヘムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、および superoxide-dismutase の fusion 蛋白質を現在プラスミドから蛋白生成の段階で製作中である。

研究成果の概要（英文）：

We made fusion proteins of 11R with superoxide-dismutase, TGF-beta, low-density lipoprotein receptor, endothelial NOS, and superoxide-dismutase by using genetic recombination technique. endothelial NOS-11R transmitted into the brain blood vessels, and it made these vessels dilated, successfully. (Stroke.38:1354-61,2007). We also revealed that 11R protein could transmit into any layers of arterial vessels, and even large molecular weight proteins could penetrate into the any layers of the vessels with 11R protein. Meanwhile, we observed no signals of 11R in the brain parenchyma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管障害学、蛋白質セラピー、11R

## 1. 研究開始当初の背景

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・細胞生理学、松井秀樹教授らは、世界に先駆け beta galactosidase レポーター蛋白と融合させた、細胞膜透過性蛋白、11R をラット髄腔内に投与することにより脳神経細胞内に外来蛋白を発現させることに成功している。11R という蛋白透過ドメインペプチドにより、この、外来蛋白を直接細胞内に導入するという画期的成果を元に、我々は、従来、ウイルスベクターなどによる外来蛋白発現が困難である脳血管（特に血管平滑筋細胞）にも、本法を用いれば、大きな分子量の蛋白であっても導入可能であることを世界で初めて発見した（科学研究費、萌芽での成果）。また、我々はくも膜下出血後の脳血管攣縮という一過性であるが致死的となる脳血管狭窄病変の治療を目指して、endothelial nitric oxide synthase (eNOS) と 11R の融合蛋白を作成、これをラット脳血管に投与し、現在までの常識では考えられないほどの巨大な分子量の蛋白が、選択的に脳血管壁へ導入されることを発見、さらにラットにおける脳血管攣縮抑制効果（すなわち導入蛋白が機能的にも作用していること）を確認し、現在 high level の journal へ投稿中である。これらの成果を基に、今回我々は、高齢化社会において増加中の動脈硬化による頭蓋内外血管狭窄症、あるいは脳卒中の主な原因のひとつである脳動脈瘤、難治性である、もやもや病（特定疾患）や脳動静脈奇形に対する全く新しい治療法の開発を行う。蛋白単独投与では脳動脈瘤、脳動静脈奇形の塞栓には目標血管のターゲティングや即効性に問題があると考えられるが、11R やプラチナコイル、ステントの使用により脳血管平滑筋への効果は著明に現れると考えられる。このような潜在的に多くの罹患率があると考えられる脳血管障害に対し人へのさまざまな応用を視野に蛋白セラピーの可能性を模索する。脳血管障害の遺伝子治療に関しては、岡山大学では、世界に先駆け脳血管攣縮の実験的遺伝子治療を開始しており、その成果を十年來積み重ねており、高い評価を得ている。このような治療法の確立が可能となれば、世界的に見ても遺伝子治療や再生医療とならぶ Breakthrough となることは確実と考えられる。

## 2. 研究の目的

我々の用いる、脳血管に対する蛋白セラピーは世界的に見ても初めての試みであり、かつ、血管平滑筋を特異的にターゲットとしている点で独創的である。脳血管は他の体血管と異なり、血液脳関門を有し血管平滑筋、血管内皮細胞への外来遺伝子や蛋白の導入は非常に困難で、従来のベクターでは高濃度の薬剤、あるいはウイルス量が必要であるこ

とから副作用を来しやすかった。我々の方法では、遺伝子を導入するのではなく遺伝子産物である蛋白を直接平滑筋を中心に導入することにより、より効率よく、たとえ大きな分子量のたんぱく質であっても、目的の物質を目的の細胞に選択的に導入できると期待される。この方法を用いれば、従来、遺伝子導入が難しいとされた脳血管平滑筋などに容易に目的蛋白を導入できるだけでなく、可溶性小分子蛋白（たとえば一酸化窒素産生蛋白や一酸化炭素産生蛋白）発現ベクターを細胞外膜などの近接細胞に導入し、拡散作用で血管平滑筋へデリバリーしていた従来のアデノウイルスなどによる導入に比べ、格段に幅広い種類の蛋白がターゲットになりうるものと予想される。また、高齢化社会を迎える中で、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳血管性認知障害、もやもや病、脳動静脈奇形などの、難治性で潜在的に多くの罹患率があると考えられる脳血管障害にも応用可能である。

## 3. 研究の方法

(1) 本実験の計画、指揮、総括は小野が行う。遺伝子組み換え手技に長けた、小野、松井、伊達、市川により 11R 蛋白とヘムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、endothelial NOS、あるいは superoxide-dismutase の fusion 蛋白を cDNA より作成する。松井、市川は培養脳血管平滑筋、内皮細胞に、上述の fusion 蛋白を投与し、細胞内移行について検討する。また、移行に必要な細胞環境、時間、細胞毒性などの基礎的データを収集する。また、小野、伊達が、11R 蛋白をラット脳底動脈スライスに *ex vivo* で作用させた場合、血管壁細胞への移行を経時的に観察しどの層にどのように移行するかを詳細に検討する。11R 蛋白とヘムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、endothelial NOS、あるいは superoxide-dismutase の fusion 蛋白の作成が困難な場合が予想されるが、この場合制限酵素、発現ベクターの組み合わせを工夫することにより対策する。

(2) 11R-レポーター蛋白および 11R-各種蛋白の脳血管への導入（松井、伊達、杉生、徳永）

本実験の計画、指揮、総括は小野が行う。11R-レポーター蛋白および 11R-各種蛋白融合蛋白（ヘムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、endothelial NOS、あるいは superoxide-dismutase）をラット脳室、脳槽内からの投与、あるいは静脈内から投与し蛋白の導入効率を検討する（松井、伊達担当）。

In vivoにおいて、どの血管壁細胞に蛋白が導入されたかを確認し、これらの投与方法の中から臨床応用する上でもっとも適切な方法を見出す(杉生、徳永担当)。また、in vivoにおける細胞毒性、脳に与える影響などについても組織切片を作成し検討する。また、肝臓、腎臓、肺など他の臓器への11R-各種蛋白の移行を検討する。各蛋白の移行の度合いについての評価が抗体等の精度により困難な場合がある。蛋白特異的な抗体を自作して対応する。

#### 4. 研究成果

へムオキシゲナーゼ-1、endothelial NOS、等の蛋白と11Rとのfusion蛋白質をcDNAより作成、培養脳血管平滑筋、内皮細胞に、上述のfusion蛋白質を投与し、細胞内移行について検討、広くほぼすべての細胞に数時間以内で移行することが確認できた。また、移行に必要な細胞環境、時間、細胞毒性などの基礎的データを収集しており、神経細胞毒性は現時点では確認されなかったため、中枢神経系への広い応用が視野に入ってきた状況である。11R蛋白とへムオキシゲナーゼ-1、superoxide-dismutase、TGF-beta、low-density lipoprotein receptor、superoxide-dismutaseのfusion蛋白質の作成は困難であるが、制限酵素、発現ベクターの組み合わせを工夫することにより対応中である。11Rとのfusion蛋白質の投与方法についてはラット脳室、脳槽内からの投与、あるいは静脈内から投与し脳血管に対しては脳槽投与が比較的優れた導入効率を示すことが示唆された。動脈硬化ウサギモデル作成は、食餌により高脂血症、高血圧をウサギに対し負荷、頸動脈、動脈硬化病変および一部脳血管にも動脈硬化病変を作成するのに成功した。本モデルを作成し、現在11R蛋白の動脈硬化病変に対する導入効率について検討中である。また、もやもや病モデルは、ラット頸動脈結紮により、脳虚血を惹起、さらに数カ月単位で経過観察することで、一部にもやもや血管増生を確認した。モデルの安定性が現在は課題であり、脳側副血行路の種間での違いを確認、最適モデルの検討を行っている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20件)

1. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: Effectiveness of cisternal injection of milrinone Nishiguchi M, Ono S, Iseda K, Manabe H, Hishikawa T, Date I Neurosurgery 66(1): 158-164, 2010 (査読有)
2. Protein transduction method for cerebrovascular disorders Ogawa T, Ono S, Ichikawa T, Arimitsu S, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Tomizawa K, Matusi H, Date I Acta Med Okayama 63(1): 1-7, 2009 (査読有)
3. 先天性水頭症に対する神経内視鏡の有効性の検討 伊達 勲, 小野成紀 小児の脳神経 34(1): 97-98, 2009 (査読有)
4. 脳梗塞に対する gene therapy 安原隆雄, 田尻直輝, 王 Feifei(他 14名 11番目)脳卒中 31: 420-424, 2009 (査読有)
5. Rebleeding from a vertebral artery dissecting aneurysm after endovascular internal trapping: adverse effect of intrathecal urokinase injection or incomplete occlusion?: Case report Sugiu K, Tokunaga K, Ono S, Nishida A, Date I Neurologia medico-chirurgica 49(12): 597-600, 2009 (査読有)
6. 頭蓋底外科後の整容に関わる問題点—問題回避のための手術の工夫を中心に— 小野成紀, 安原隆雄, 市川智継, 富永 進, 木股敬裕, 伊達 勲 第1回研究会記録集 日本整容脳神経外科研究会 1: 29-30, 2009 (査読無)
7. 頸動脈狭窄症に対するAngioguard XPを用いた頸動脈ステント留置術の治療成績—PercuSurge GuardWireによる治療成績との比較— 徳永浩司, 杉生憲志, 西田あゆみ, 平松匡文, 菱川朋人, 小野成紀, 伊達 勲 Journal of Neuroendovascular Therapy 3(2): 79-85, 2009 (査読有)
8. Effects of deferoxamine-activated hypoxia-inducible factor-1 on the brain stem after subarachnoid hemorrhage in rats Hishikawa T, Ono S, Ogawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I Neurosurgery 62(1): 232-241, 2008 (査読有)
9. Continuous evaluation of regional oxygen saturation in cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage using INVOS<sup>®</sup>, portable near infrared spectrography Ono S, Arimitsu S, Ogawa T, Manabe H, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I Acta Neurochir Suppl 104: 215-218, 2008 (査読有)
10. Effect of deferoxamine-activated hypoxia inducible factor-1 on the brainstem following subarachnoid haemorrhage Ono S, Hishikata T, Ogawa T, Nishiguchi M, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I Acta Neurochir Suppl 104: 69-73, 2008 (査読有)
11. Direct protein transduction method to cerebral arteries by using 11R: new strategy for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage Ogawa T, Ono S(11名 2番目) Acta Neurochir Suppl 104: 161-163, 2008 (査読有)
12. Endothelia nitric oxide synthase-11R protein therapy for prevention of cerebral vasospasm in rats: a

- preliminary report Ogawa T, Ono S (10名2番目) Acta Neurochir Suppl 104: 165-167, 2008 (査読有)
13. Endovascular treatment for ruptured cerebral aneurysms in elderly patients Sugiu K, Tokunaga K, Nishida A, Hayase H, Ono S, Onoda K, Date I Journal of Stroke & Cerebrovascular Disease 17(5)Supplement 1: S92, 2008 (査読有)
  14. 頸動脈ステント留置術と抗血小板療法 平松匡文、杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、早瀬仁志、菱川朋人、小野成紀、三好康之、伊達 勲 新薬と臨床 57(12): 1987-1993, 2008 (査読有)
  15. Novel protein transduction method by using 11R: an effective new drug delivery system for the treatment of cerebrovascular diseases Ogawa T, Ono S, (10名2番目) Stroke 38(4): 1354-1361, 2007 (査読有)
  16. Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage Iseda K, Ono S, Onoda K, Satoh M, Manabe H, Nishiguchi M, Takahashi K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I Journal of Neurosurgery 107: 128-135, 2007 (査読有)
  17. Packing efficacy of hydrocoil embolic system: in vitro study using ruptured aneurysm model Watanabe K, Sugiu K, Tokunaga K, Sasahara W, Ono S, Date I Neurosurg Rev 30: 127-130, 2007 (査読有)
  18. 塞栓術にて完治せしめた成人pial AVFの1例 伊丹尚多、杉生憲志、徳永浩司、小野成紀、小野田恵介、伊達 勲 脳神経外科 35(6): 599-605, 2007 (査読有)
  19. 高齢者に対する脳神経血管内治療 杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、佐々原渉、小野成紀、小野田恵介、伊達 勲 Geriatric Neurosurgery 19: 39-41, 2007 (査読有)
  20. 新しい脳動脈瘤塞栓コイルの使用経験—MicrosphereとMicroplex— 杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、早瀬仁志、小野成紀、小野田恵介、伊達 勲 Journal of Neuroendovascular Therapy 1(1): 45-53, 2007 (査読有)
- [学会発表] (計 41件)
1. 第16回日本神経内視鏡学会：富山，2009.12 神経内視鏡手術における周術期画像情報管理システム(PICS)の有効性 市川智継、小野成紀、黒住和彦、安原隆雄、伊達 勲
  2. 第14回関西脳神経外科手術研究会：大阪，2009.12 もやもや病に対する我々の複合的血行再建術の手技と工夫 徳永浩司、菱川朋人、伊丹尚多、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
  3. 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery : Nagoya, 2009.11 Emergent endovascular treatment of ruptured vertebral artery dissecting aneurysms Sugiu K, Tokunaga K, Nishida A, Itami H, Okuma Y, Hishikawa T, Ono S, Date I
  4. 第25回日本脳神経血管内治療学会総会：富山，2009.11 Cerecyte coilあるいはMatrix2 coilを用いた脳動脈瘤塞栓術の手術手技と治療成績 徳永浩司、杉生憲志、西田あゆみ、大熊 佑、伊丹尚多、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
  5. 第25回日本脳神経血管内治療学会総会：富山，2009.11 コイル塞栓術後再発瘤に対する再塞栓術 西田あゆみ、大熊佑、伊丹尚多、小野成紀、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
  6. 第25回日本脳神経血管内治療学会総会：富山，2009.11 頸動脈ステント留置術において回収されたdebrisの組織学的検討 伊丹尚多、大熊 佑、菱川朋人、西田あゆみ、小野成紀、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
  7. 第25回日本脳神経血管内治療学会総会：富山，2009.11 くも膜下出血で発症した多発性細菌性脳動脈瘤の一例 大熊 佑、杉生憲志、徳永浩司、伊丹尚多、有光帥二、上利 崇、西田あゆみ、小野成紀、伊達 勲
  8. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 破裂解離性椎骨動脈瘤に対する急性期治療 杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、伊丹尚多、大熊 佑、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
  9. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 バイパス術併用による海綿静脈洞部大型・巨大内頸動脈瘤の外科的治療 徳永浩司、伊丹尚多、菱川朋人、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
  10. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 Percu surge guard wireまたはangioguard XPを用いた頸動脈ステント留置術の治療 西田あゆみ、徳永浩司、杉生憲志、大熊 佑、伊丹尚多、有光帥二、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
  11. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 もやもや病における出血・虚血合併症例の臨床像 菱川朋人、徳永浩司、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
  12. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 肺高血圧症を合併したもやもや病の検討 伊丹尚多、徳永浩司、菱川朋人、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
  13. (社)日本脳神経外科学会第68回学術総会：東京，2009.10 頸部内頸動脈ステント内血栓症の対処法 大熊 佑、杉生憲志、徳永浩司、小野成紀、西田あゆみ、菱川朋人、有光帥二、伊丹尚多、伊達 勲

14. 第18回中国四国脳神経血管内手術研究会：高知，2009.09 過灌流症候群high risk例に対するStaged Angioplastyの検討 伊丹尚多、西田あゆみ、大熊 佑、菱川朋人、小野成紀、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
15. 第18回中国四国脳神経血管内手術研究会：高知，2009.09 Conus medullaris arteriovenous malformation (AVM) の1例一直達手術と血管内手術のcombined approachの有用性—大熊 佑、杉生憲志、徳永浩司、三好康之、西田あゆみ、伊丹尚多、菱川朋人、近藤聡彦、有光帥二、安原隆雄、小野成紀、伊達 勲
16. 第11回中国四国脳卒中研究会：高知，2009.09 頸動脈狭窄症に対する外科的治療—頸動脈ステント認可後の動向—大熊 佑、杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、伊丹尚多、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
17. 第11回中国四国脳卒中研究会：高知，2009.09 肺高血圧症を合併したもやもや病に関する検討 伊丹尚多、徳永浩司、菱川朋人、大熊 佑、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
18. 第58回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会：大阪，2009.09 後下小脳動脈遠位部破裂脳動脈瘤の治療経験 松井利浩、伊丹尚多、小野成紀
19. 第23回中国地方脳神経外科手術研究会：倉敷，2009.08 CEAにおけるcarotid plaque en bloc extractionの意義 菱川朋人、徳永浩司、西田あゆみ、小野成紀、杉生憲志、伊達 勲
20. The 6th International Intracranial Stent Meeting 2009：Sendai，2009.08 Computational fluid dynamics of carotid arteries after carotid endarterectomy or carotid artery stenting based on postoperative patient-specific data Tokunaga K，Hayase H，Nakayama T，Sugiu K，Nishida A，Arimitsu S，Hishikawa T，Ono S，Ohta M，Date I
21. Swiss-Japanese neurosurgical joint meeting：Zurich，2009.07 Computational fluid dynamics of carotid arteries after carotid endarterectomy or carotid artery stenting based on postoperative patient-specific data Tokunaga K，Hayase H，Nakayama T，Sugiu K，Nishida N，Arimitsu S，Hishikawa T，Ono S，Ohta M，Date I
22. 第2回整容脳神経外科研究会：東京，2009.06 脳神経外科に関係した頭部以外の開閉創について 小野成紀、安原隆雄、伊達 勲
23. 第8回岡山脳卒中研究会：岡山，2009.06 頸動脈狭窄症に対する外科的治療—頸動脈ステント認可後の動向—大熊 佑、杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、伊丹尚多、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
24. CAS一周年岡山血管内治療フォーラム：岡山，2009.06 頸動脈狭窄病変の治療—CAS保険認可1年を経て—杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、伊丹尚多、大熊 佑、小野成紀、伊達 勲
25. 第8回日本頸部脳血管治療学会：北九州，2009.05 脳血管造影のABC（シンポジウム）杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、伊丹尚多、大熊 佑、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
26. 第8回日本頸部脳血管治療学会：北九州，2009.05 頸部内頸動脈ステント内血栓症の増悪により頸動脈ステント留置術を追加した一例 平松匡文、杉生憲志、有光帥二、西田あゆみ、徳永浩司、小野成紀、伊達 勲
27. 第8回日本頸部脳血管治療学会：北九州，2009.05 PercuSurge GuardWireまたはAngioguard XPを用いた頸動脈ステント留置術の治療成績 徳永浩司、杉生憲志、西田あゆみ、伊丹尚多、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
28. 第67回（社）日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会：高松，2009.04 大浅錐体神経鞘腫の1例 菱川朋人、安原隆雄、上利 崇、島津洋介、小野成紀、伊達 勲
29. 第25回スパズムシンポジウム：松江，2009.03 脳血管攣縮検出のための簡易型脳内酸素飽和度監視装置INVOSの長所・短所 小野成紀、有光帥二、菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
30. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会：盛岡，2008.10 頸動脈狭窄症に対するステント留置術と内膜剥離術—治療成績、術後の頸動脈形状、血流速度およびcomputational flow dynamicsの比較検討—徳永浩司、杉生憲志、早瀬仁志、有光帥二、菱川朋人、西田あゆみ、小野成紀、中山敏男、太田 信、伊達 勲
31. 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
32. 第17回中国四国脳神経血管内手術研究会：岡山，2008.09 遠位塞栓予防フィルター使用下ステント留置術の初期経験—特にno flowへの対策について—平松匡文、杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、早瀬仁志、菱川朋人、小野成紀、伊達 勲
33. 第23回岡山Vascular Biology研究会：岡山，2008.09 頸部内頸動脈狭窄症におけるCEAとCAS前後の血行力学的シミュレーション 早瀬仁志、中山敏男、徳永浩司、杉生憲志、西田あゆみ、有光帥二、菱川朋人、小野成紀、太田 信、伊達 勲
34. 第7回日本頸部脳血管治療学会：長崎，2008.06 頸部内頸動脈狭窄症におけるCEAとCASの術前後の3D-CTA、

- 3D-Angiography画像を用いた生体力学シミュレーション(第2報)  
早瀬仁志、中山敏男、徳永浩司、杉生憲志、西田あゆみ、有光帥二、小野成紀、太田 信、伊達 勲
35. 第24回スパズムシンポジウム：京都, 2008. 03 簡易型脳内酸素飽和度監視装置INVOSによるくも膜下出血後脳血管攣縮の検出 小野成紀、有光帥二、小川智之、真鍋博明、小野田恵介、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲
36. 第24回スパズムシンポジウム：京都, 2008. 03 11Rを用いた新しいタンパク質導入法—脳血管障害治療への効果的な新しい薬物導入システムの確立— 小野成紀、小川智之、市川智継、有光帥二、小野田恵介、徳永浩司、杉生憲志、富澤一仁、松井秀樹、伊達 勲
37. 第24回スパズムシンポジウム：京都, 2008. 03 ウサギくも膜下出血モデルにおけるHMGB1 中和抗体の脳血管攣縮抑制効果 有光帥二、小野成紀、小野田恵介、徳永浩司、杉生憲志、西堀正洋、伊達 勲
38. World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting, 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons : Nagoya, 2007. 11 Continuous evaluation of regional oxygen saturation using INVOS for monitoring of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (Luncheon Seminar)Ono S, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I
39. he 2nd Meeting of Asian Stroke Forum : Kyoto, 2007. 09 Endovascular treatment for ruptured cerebral aneurysms in elderly patients Sugiu K, Tokunaga K, Nishida A, Hayase H, Ono S, Onoda K, Date I
40. The 2nd Meeting of Asian Stroke Forum:Kyoto, 2007. 09 Nobel definition of vasospasm using angiography Ono S, Kambara H, Ichikawa T, Onoda K, Tokunaga K, Date I
41. The 2nd Meeting of Asian Stroke Forum : Kyoto, 2007. 09 Feasibility of INVOS(R) as novel continuous monitoring system of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage Ichikawa T, Ono S, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I
- HMGB1 抗体の脳血管攣縮抑制効果 有光帥二、小野成紀、徳永浩司、杉生憲志、西堀正洋、伊達 勲 脳血管攣縮 24, 伊達 勲編, にゅーろん社, 東京, 2009, pp33-36
3. 簡易型脳内酸素飽和度監視装置INVOS®; によるくも膜下出血後脳血管攣縮の検出 小野成紀、有光帥二、小川智之、菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 脳血管攣縮 24, 伊達 勲編, にゅーろん社, 東京, 2009, pp67-69
6. 研究組織  
(1)研究代表者  
小野 成紀 (ONO SHIGEKI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：40335625
- (2)研究分担者  
徳永 浩司 (TOKUNAGA KOJI)  
岡山大学・岡山大学病院・講師  
研究者番号：40294467
- (3)連携研究者  
伊達 勲 (DATE ISAO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：70236785
- 杉生憲志 (SUGIU KENJI)  
岡山大学・岡山大学病院・講師  
研究者番号：40325105
- 市川智継 (ICHIKAWA TOMOTSUGU)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：10362964
- 松井秀樹 (MATSUI HIDEKI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：30157234

以上

〔図書〕(計 3件)

1. 11Rを用いた新しいタンパク質導入法—脳血管障害治療への効果的な新しい薬物導入システムの確立— 小野成紀、小川智之、市川智継、有光帥二、菱川朋人、徳永浩司、杉生憲志、富澤一仁、松井秀樹、伊達 勲 脳血管攣縮 24, 伊達 勲編, にゅーろん社, 東京, 2009, pp11-14
2. ウサギくも膜下出血モデルにおける抗