

脳血管攣縮の遺伝子発現プロファイル解析  
(DNA マイクロアレイを用いて)

課題番号：13671472

平成 13 年度—平成 15 年度科学研究費補助金

(基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

平成 16 年 3 月 24 日



研究代表者 糟谷英俊 (東京女子医科大学医学部講師)



## はしがき

くも膜下出血後の脳血管攣縮は、くも膜下出血の原因である脳動脈瘤が急性期クリッピング術により安全に処置できるようになった今日、くも膜下出血の予後を大きく左右する合併症である。出血の後、4日から14日に遅発性に、出血周囲の脳主幹動脈が持続的に生理的範囲を越えて収縮し、脳の血流障害、神経症状を来し、脳梗塞をおこす病態である。この原因については、くも膜に存在する血腫から放出されるオキシヘモグロビンが主因と考えられているが、詳細は不明である。脳血管攣縮：脳主幹動脈の持続的収縮に到る過程は複雑で、シグナル伝達系と転写制御経路が複雑にからみ合っているものと考えられる。本研究は後者を解析していこうとする試みであり、脳血管攣縮の本体の解明にせまれるものと考ええる。

1 イヌくも膜下出血モデルを用いて、攣縮血管を採取し、RNAを抽出し、mRNA differential display法、DNAアレイ法、さらにTaqMan法を用いて攣縮血管に多く発現する遺伝子を網羅的に検索した。既知遺伝子としてはMCP-1、GADD45、VEGF、Neuromodulin、BiP protein、IHRP、cystatin B、SAA、ASM-like PDEなどの発現が上昇していた。次に、炎症に関連する遺伝子の発現の変化を検討を試みた。特にMCP-1に注目し、cytokine、chemokine、adhesion molecule、growth factor、extracellular matrixに属するIL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF $\alpha$ 、E-selectin、fibrinectin、ICAM-1、VCAM-1、TGF- $\beta$ 、bFGF、collagen I、collagen III、collagen IVをTaqMan法で、攣縮血管での発現量を経時的に検討した。IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8、ICAM-1は出血から7日目に最も上昇しており、collagen Iは14日目に最も上昇していた。以上から、脳血管攣縮は、炎症に関係する血管壁での反応が、血管の持続的な収縮に関係している可能性が示唆された。

2 炎症に関与するIL-1 $\beta$ やTGF- $\alpha$ のsuppressantであるMAPK inhibitor(FR167653)をイヌくも膜下出血モデルに投与し、効果を判定した。FRを1mg/kg/day投与し(n=7)day0およびday7に脳血管撮影を行ってその効果をプラセボ群(n=7)と比較した。また脳血管における炎症系cytokineの遺伝子発現量をTaqMan法を用いてコントロール群(n=7)と比較した。プラセボ群では著明な脳血管攣縮を認めたが、薬剤投与群では脳血管攣縮が有意に抑制されていた(P<0.05)。脳血管のIL-8の遺伝子発現量はプラセボ群では著明に上昇し、薬剤投与群で抑制されていた。P38MAPKが、炎症を介して脳血管攣縮に関連していると考えられた。

3 これらの作用機序をくわしく分析するために、ヒト培養平滑筋細胞にhemolysateを作用させ、細胞の遺伝子発現の変化をcDNA microarrayで網羅的にみるとともに、FR167653の作用をRT-PCRを用いて検討した。24時間では、transcription factorやoxidative stressに関与するものが、48時間後および72時間後にはinterleukinやchemokineなど炎症にかかわる遺伝子が、120時間後にはextracellular matrixがup-regulateされていた。これらの経時的変化は、イヌくも膜下出血モデルと一致する結果であった。FR167653は炎症に関するIL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8の遺伝子発現の上昇を有意に抑制し、p38MAPKのリン酸化を抑制した。

## 研究組織

研究代表者：糟谷英俊（東京女子医科大学医学部講師）  
研究分担者：恩田英明（東京女子医科大学医学部助手）  
研究分担者：笹原篤（東京女子医科大学医学部助手）  
研究分担者：佐々木寿之（東京女子医科大学医学部助手）  
研究分担者：米山琢（東京女子医科大学医学部助手）  
研究分担者：赤川浩之（東京女子医科大学医学部助手）

## 交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	1,800 千円	0 千円	1,800 千円
平成 14 年度	600 千円	0 千円	600 千円
平成 15 年度	700 千円	0 千円	700 千円
総計	3,100 千円	0 千円	3,100 千円

## 研究発表

### （1）学会誌等

- 1 Aihara Y, Kasuya H, Onda H, Hori T, Takeda J: Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:212-217, 2001
- 2 Aihara Y, Onda H, Teraoka M, Yokoyama Y, Seino Y, Kasuya H, Hori T, Inoue I, Kojima I, Takeda J: Assignment of the human gene encoding brain/pancreatic islet-type Na<sup>+</sup>-dependent inorganic phosphate cotransporter to chromosome 11q14.3. *Cytogenet Cell Genet* 92:167-169, 2001
- 3 Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I: A genome-wide scan for intracranial aneurysms and a possible involvement of elastin gene. *Am J Hum Genet* 69:804-819, 2001
- 4 Kasuya H: Statistical techniques and vasospasm. *J Neurosurgery* 96:381, 2002 (letter)
- 5 Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Okada Y, Hori T: Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke* 33: 1011-1015, 2002
- 6 Abe Y, Kasuya H, Suzuki S, Yamanishi Y, Hori T: Effect of a platelet-activating factor

(PAF) antagonist, E5880, on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in a canine double-hemorrhage model. *Eur J Pharmacol* 455:127-133, 2002

7 Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T: Bedside monitoring of circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34:956-960, 2003

8 Hiyama H, Kasuya H, Dan S, Hori T: Orbital syndrome after a surgery of vestibular schwannoma via middle fossa approach. *Acta Neurochir (Wien)* 145:83-85, 2003

9 Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Hori T, Nakajima T, Inoue I: Endoglin is not a major susceptibility gene for intracranial aneurysm among Japanese. *Stroke* 34:1640-1644, 2003

10 Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Jinnai N, Nakajima T, Hori T, Inoue I: Association of positional and functional candidate genes FGF1, FBN2, and Lox on chromosome 5q31 with intracranial aneurysm. *J Hum Genet* 48:309-314, 2003

11 Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Akagawa H, Hashiguchi K, Nakajima T, Hori T, Inoue I: Collagen type I  $\alpha$  2 (COL1A2) is the susceptible gene for intracranial aneurysms. *Stroke* 35:443-448, 2004

12 Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Hori T, Inoue I: Role of p38 mitogen-activated protein kinase on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004 (in press)

13 Kasuya H: Fisher's classification. *J Neurosurg* 2004 (letter) (in press)

14 竹下幹彦、川俣貴一、糟谷英俊：中枢神経系の合併症。 *Heart View* 5: 618-624, 2001

15 竹下幹彦、川俣貴一、糟谷英俊：髄膜炎の補助療法 ステロイドは有効か。 *化学療法の領域* 17:1244-1249, 2001

16 糟谷英俊、恩田英明、竹下幹彦、岡田芳和、氏家弘、堀智勝：未破裂無症候性脳動脈瘤の治療指針。 *脳卒中の外科* 29: 282-285, 2001

17 糟谷英俊、堀智勝：脳神経領域の突然死。 *Cardiovascular Med-Surg* 3: 433-438, 2001

18 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、米山琢、白石和子、堀智勝：脳神経外科患者における深部静脈血栓症、肺塞栓症：危険因子とヘパリンの使用経験。 *脳神経外科速報* 13: 857-862, 2003

19 赤川浩之、糟谷英俊、米山琢、恩田英明：脳血管障害の遺伝子異常：脳動脈瘤。 *脳神経外科速報* 14:258-265, 2004

20 糟谷英俊、赤川浩之、米山琢、恩田英明：脳動脈瘤と遺伝子。分子脳血管病 (in press)

(2) 口頭発表

1 Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T: A genom-wide search for human intracranial aneurysms genes reveals major susceptibility loci on chromosome 5, 7 and 14. The fourth annual meeting of the AANS/CNS Section on cerebrovascular Surgery and the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. The Big Island Hawaii Feb 9-12, 2001 Abstract pp134

2 Kasuya H, Onda H, Kawashima A, Okada Y, Hori T: Efficacy of nicardipine prolonged-release implants to prevent clinical vasospasm. The fourth annual meeting of the AANS/CNS Section on cerebrovascular Surgery and the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. The Big Island Hawaii Feb 9-12, 2001 Abstract pp92

3 Kasuya: Genetic analysis for intracranial aneurysm. Invited lecture in Chonbuk National University, Chonju Korea, January 23, 2002 (invited lecture)

4 Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T: Genome-wide linkage and haplotype association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting. Chicago April 6-11, 2002 Abstract pp 802

5 Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Hori T: Normoreninemic hypoaldosteronism after subarachnoid hemorrhage. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting. Chicago April 6-11, 2002 Abstract pp1034

6 Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Sasaki T, Hori T: Association of intracranial aneurysm with haplotype frequency in fibroblast growth factor-1 gene. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting. Chicago April 6-11, 2002 Abstract pp1020

7 Kasuya H: Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. Symposium in honor of Bryce Weir. Chicago April 5, 2002 (invited lecture)

8 Kasuya H, Onda H, Sasaki T, Sasahara A, Hori T: Clinical trial of nicardipine prolonged-release implants for prevention of vasospasm. 8<sup>th</sup> International Conference on Cerebral Vasospasm. Chicago July 9-12, 2003 Abstract pp47 (invited lecture)

9 Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Akagawa H, Yoneyama T, Hori T: Bedside monitoring of circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage. 8<sup>th</sup> International Conference on Cerebral Vasospasm. Chicago July 9-12, 2003 Abstract pp40

10 Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Hori T: Effects of MAPK inhibitor

(FR167653) on cerebral vasospasm in a canine double-hemorrhage model. 8<sup>th</sup> International Conference on Cerebral Vasospasm. Chicago July 9-12, 2003 Abstract pp31

11 Sasahara A, Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Hori T: Microarray analysis of hemolysate-induced differential gene expression in cultured human vascular smooth muscle cells. 8<sup>th</sup> International Conference on Cerebral Vasospasm. Chicago July 9-12, 2003 Abstract pp59

12 Kasuya H: Nicardipine prolonged-release pellet for preventing cerebral vasospasm. Department of Neurosurgery, Philipps University Hospital, Marburg, Germany, Oct 6, 2003 (invited lecture)

13 Kasuya H: Genetic analysis for intracranial aneurysms. Department of Neurosurgery, Philipps University Hospital, Marburg, Germany, Oct 6, 2003 (invited lecture)

14 Kasuya H: Nicardipine prolonged-release pellet for preventing cerebral vasospasm. Department of Neurosurgery, Klinikum Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Oct 10, 2003 (invited lecture)

15 Kasuya H: Genetic analysis for intracranial aneurysms. Department of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Klinikum Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Oct 10, 2003 (invited lecture)

16 糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：くも膜下出血後の低アルドステロン血漿。第30回日本脳卒中の外科学会。大阪 2001 3/14,15 抄録集 pp104

17 糟谷英俊、恩田英明、岡田芳和、堀智勝：ニカルジピンペレットを用いたスパズム治療の成績：付帯条件を満たす症例について。第17回スパズムシンポジウム 大阪 2001/3/14 抄録集 pp35 (シンポジウム)

18 原嶋志保、恩田英明、糟谷英俊、岡田芳和、堀智勝：Subclavian steal syndromeの一例。第83回日本脳神経外科学会関東地方会。東京 2001 9/1

19 恩田英明、糟谷英明、米山琢、堀智勝：ゲノム全域を網羅した脳動脈瘤のゲノム解析。第2回日本分子脳神経外科学会 名古屋 2001 9/7,8 抄録集 pp49

20 米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤感受性候補遺伝子として FGF1 の関連解析による検討。第2回日本分子脳神経外科学会 名古屋 2001 9/7,8 抄録集 pp44

21 糟谷英俊：脳動脈瘤責任遺伝子の解明 第6回脳神経外科カンファレンス(徳島、香川) 徳島 2001 8/25 (特別講演)

22 糟谷英俊、堀智勝：再発顔面痙攣の一例。第4回脳神経減圧術研究会 岡山

2001 10/23 抄録集 pp 2 4

23 糟谷英俊、恩田英明、岡田芳和、堀智勝：重症くも膜下出血の治療：ニカルジピンペレットを用いて。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp50

24 団志郎、糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：くも膜下出血後の低アルドステロン血症。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp346

25 笹原篤、糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：くも膜下出血急性期管理：DDGアナライザーを用いて。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp355

26 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、堀智勝：脳動脈瘤原因遺伝子の同定：未破裂脳動脈瘤治療への応用の可能性。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp164

27 佐々木寿之、糟谷英俊、藍原康雄、恩田英明、堀智勝：MAPK inhibitor (FR167653)を用いたイヌくも膜下出血モデルにおける脳血管攣縮への効果。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp81

28 米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤感受性候補遺伝子として FGF1 の関連解析による検討。第60回日本脳神経外科学会総会 岡山 2001 10/24,25,26 抄録集 pp360

29 糟谷英俊、恩田英明、米山琢、堀智勝：マッピング情報を利用した脳動脈瘤の責任遺伝子同定 平成13年度 特殊な脳血管障害の遺伝解析に関する研究 第2回班会議 大阪 2001 12/7

30 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、高倉公朋、堀智勝：脳動脈瘤の遺伝解析。第27回遺伝医学研究会 東京 2002 3/8

31 糟谷英俊、恩田英明、米山琢、堀智勝：脳動脈瘤の遺伝解析。第15回東海クモ膜下出血研究会 名古屋 2002/4/19

32 岡田芳和、恩田英明、糟谷英俊、氏家弘、伊関洋、比嘉隆、山根文孝、中谷幸太郎、堀智勝：安全確実な脳動静脈奇形の外科的治療戦略—流入動脈塞栓術と open MRI navigation の応用。第31回日本脳卒中の外科学会 仙台 2002/4/25, 26 pp102

33 糟谷英俊、恩田英明、岡田芳和、氏家弘、堀智勝：内頸動脈瘤の手術：私達の方法。第31回日本脳卒中の外科学会 仙台 2002/4/25, 26 pp92

- 34 米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：罹患同胞対連鎖解析で得られた 5q31 領域に存在する脳動脈瘤候補遺伝子の検討。第 27 回日本脳卒中学会総会 仙台 2002/4/24,25 プログラム抄録集 pp180
- 35 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、岡田芳和、堀智勝：脳血管攣縮予防の現状 打開：ニカルジピンペレットを用いて。第 18 回スパズムシンポジウム 仙台 2002/4/26 抄録集 pp43
- 36 佐々木寿之、糟谷英俊、藍原康雄、堀智勝：MAPK inhibitor (FR167653) の脳血管攣縮への効果：イヌくも膜下出血モデルを用いて。第 18 回スパズムシンポジウム 仙台 2002/4/26 抄録集 pp25
- 37 糟谷英俊：脳動脈瘤の遺伝解析 第 5 回 JKW フォーラム 神奈川 2002 5/25
- 38 高須雄一、恩田英明、糟谷英俊、岡田芳和、堀智勝：新生児無脾症候群に合併した破裂脳動脈瘤の 1 手術例。第 87 回日本脳神経外科学会関東地方会 東京 2002/9/14
- 39 糟谷英俊：脳血管攣縮、成因、治療、管理 第 66 回十勝脳神経懇話会 帯広 2002/8/23/ (招待講演)
- 40 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、堀智勝：脳動脈瘤と endoglin 遺伝子の連鎖解析、関連解析 第 3 回日本分子脳神経外科学会 仙台 2002/8/31,9/1 抄録集 pp40
- 41 米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤罹患患者集団における Alpha 1-antitrypsin deficiency allele S,Z の頻度について。第 3 回日本分子脳神経外科学会 仙台 2002/8/31,9/1 抄録集 pp40
- 42 米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤罹患患者集団における Alpha 1-antitrypsin deficiency allele S,Z の頻度について。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本 2002/10/2,3,4
- 43 竹下幹彦、川俣貴一、糟谷英俊、井澤正博、堀智勝：抗凝固療法下における非外傷性頭蓋内出血の治療—PT-INR を指標として。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本 2002/10/2,3,4
- 44 佐々木寿之、糟谷英俊、恩田英明、藍原康雄、堀智勝：MAPK inhibitor (FR167653) の脳血管攣縮への効果：イヌくも膜下出血モデルを用いて。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本 2002/10/2,3,4
- 45 丸山隆、村垣善浩、川俣貴一、日山博文、糟谷英俊、堀智勝：錐体斜台部腫瘍に対する各種 approach の手術成績。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本

2002/10/2,3,4

46 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、四宮あや、堀智勝：くも膜下出血患者の循環血液量モニタリング。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本 2002/10/2,3,4

47 堀智勝、林基弘、村垣善浩、丸山隆、糟谷英俊、井澤正博：聴神経腫瘍術後の機能温存—gamma knife と open surgery との比較。第 61 回日本脳神経外科学会総会 松本 2002/10/2,3,4

48 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、堀智勝：くも膜下出血患者の循環血液量変化。第 8 回日本脳神経外科救急学会 大阪 2003/17,18 抄録集 pp86

49 川島明次、岡田芳和、糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：椎骨動脈解離性動脈瘤の治療予後の検討。第 3 2 回日本脳卒中の外科学会 東京 2003/3/14,15 プログラム抄録集 pp126

50 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、岡田芳和、堀智勝：重症くも膜下出血の治療、管理。第 3 2 回日本脳卒中の外科学会 東京 2003/3/14,15 プログラム抄録集 pp113

51 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、堀智勝：脳動脈瘤原因遺伝子同定のための研究戦略。第 3 2 回日本脳卒中の外科学会 東京 2003/3/14,15 プログラム抄録集 pp49

52 佐々木寿之、糟谷英俊、恩田英明、笹原篤、堀智勝：血管平滑筋培養細胞における遺伝子発現の変化：cDNA Microarray, Real-time RT-PCR を用いて。第 1 9 回スバズムシンポジウム 東京 2003/3/14 抄録集 pp21

53 糟谷英俊、笹原篤：くも膜下出血に伴う脳血管攣縮の分子生物学。平成 1 5 年度脳動脈瘤の責任遺伝子同定と出血前診断への臨床応用 班会議 弘前 2003/4/25

54 赤川浩之、米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤と COL1A2 の遺伝子の SNPs 関連解析。第 4 回日本分子脳神経外科学会。東京 2003/9/3,4 プログラム抄録集 pp17

55 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、赤川浩之、堀智勝：脳動脈瘤と連鎖を認めた 7q11 の連鎖不平衡マッピング。第 4 回日本分子脳神経外科学会。東京 2003/9/3,4 プログラム抄録集 pp18

56 糟谷英俊：脳動脈瘤の責任遺伝子同定。第 1 3 回脳血管シンポジウム 大阪 2003/9/6 プログラム抄録集 pp13-14 (招待講演)

57 糟谷英俊、堀智勝：再発顔面痙攣の手術。第6回脳神経減圧術研究会。2003/9/30  
抄録集 pp29

58 糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：ニカルジピンペレットのスパズム予防効果。  
第62回日本脳神経外科学会総会 仙台 2003/10/1,2,3

59 恩田英明、糟谷英俊、米山琢、赤川浩之、堀智勝：脳動脈瘤と連鎖を認めた  
第7番染色体長腕の物理地図の作製と連鎖不平衡マッピング。第62回日本脳神  
経外科学会総会 仙台 2003/10/1,2,3

60 赤川浩之、米山琢、恩田英明、糟谷英俊、堀智勝：脳動脈瘤とCOL1A2の遺  
伝子のSNPs関連解析。第62回日本脳神経外科学会総会 仙台 2003/10/1,2,3

61 高須雄一、糟谷英俊、佐々木寿之、塩川和彦、久保長生、堀智勝：cauda equina  
spinal AVMの一症例。第92回日本脳神経外科学会 関東地方会 2003/11/29

### (3) 出版物

1 Kasuya H, Onda H, Kawashima A, Sasahara A, Hori T: Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir [Suppl]*77: 13-16, 2001

2 Kasuya H, Kawashima A, Sasahara A, Onda H, Hori T: Development of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm. *Acta Neurochir [Suppl]*77: 217-220, 2001

3 Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Akagawa H, Yoneyama T, Hori T: Circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage. Loch Macdonald (ed): *Cerebral Vasospasm VII Proceedings of the 8th International Conference on Cerebral Vasospasm*. Chicago 2003 Thieme Medical Publishers, Inc. (in press)

4 Sasaki T, Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Hori T: Effects of MAPK inhibitor (FR167653) on cerebral vasospasm in a canine double-hemorrhage model. Loch Macdonald (ed): *Cerebral Vasospasm VII Proceedings of the 8th International Conference on Cerebral Vasospasm*. Chicago 2003 Thieme Medical Publishers, Inc. (in press)

5 糟谷英俊、平沢研一、竹下幹彦、岡田芳和、堀智勝：くも膜下出血急性期患者管理：DDGアナライザーを用いて。浅野孝雄、大田富男、その他：脳血管攣縮 vol 16 2001, 中外医学社 pp101-105

6 糟谷英俊、恩田英明、竹下幹彦、岡田芳和、堀智勝：新しいスパズム治療：ニカルジピンペレットの臨床効果。浅野孝雄、大田富男、その他：脳血管攣縮 vol 16 2001, 中外医学社 pp124-128

7 糟谷英俊、恩田英明、川島明次、笹原篤、岡田芳和、堀智勝：ニカルジピンペ

レット(NP)の有効性と安全性。脳卒中の外科 (増刊号) 29 (suppl): 96-99, 2001

8 糟谷英俊、堀智勝：IX 小脳テント髄膜腫 テント切痕髄膜腫；subtemporal approach 高倉公朋、斉藤勇、河瀬、寺本明：脳神経外科 Advanced Practice 7 髄膜腫 2002 メジカルビュー社 pp118-127

9 佐々木寿之、糟谷英俊、恩田英明、藍原康雄、井ノ上逸朗、堀智勝：MAPK inhibitor (FR167653)の脳血管攣縮への効果—イヌくも膜下出血モデルを用いて— 脳卒中の外科 (増刊号) 30 (suppl): 50-53, 2002

10 糟谷英俊、恩田英明、佐々木寿之、岡田芳和、堀智勝：ニカルジピンペレット(NP)の有効性と安全性 (第2報)。脳卒中の外科 (増刊号) 30 (suppl): 137-141, 2002

11 佐々木寿之、糟谷英俊、恩田英明、堀智勝：血管平滑筋培養細胞における遺伝子発現の変化：cDNA Microarray、Real-time RT-PCR を用いて。脳卒中の外科 (増刊号) 31 (suppl):51-56, 2003

## 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし