

脳神経外科学

1 構成員

	平成15年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	1人（1人）
助手（うち病院籍）	6人（4人）
医員	1人
研修医	2人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	3人（1人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	16人

2 教官の異動状況

難波 宏樹（教授）	（H11. 4. 1～現職）
西澤 茂（助教授）	（H13. 11. 1～現職）
杉山 憲嗣（講師）	（H8. 9. 1～現職）
横田 尚樹（助手）	（H7. 4. 1～現職）
太田 誠志（助手）	（H8. 3. 1～H15. 2. 28）
徳山 勤（助手）	（H11. 4. 1～現職）
小出 昌代（助手）	（H12. 4. 1～現職）
山口 満夫（助手）	（H13. 4. 1～現職）
赤嶺 壮一（助手）	（H13. 7. 1～現職）
野中雄一郎（助手）	（H14. 4. 1～医員 H14. 5. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9編（0編）
そのインパクトファクターの合計	22.56
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4編（3編）
そのインパクトファクターの合計	2.36

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	19編 (17編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	3編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	3.13

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Koide M, Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Namba H: Chronological changes of the contractile mechanism in prolonged vasospasm after subarachnoid hemorrhage; from protein kinase C to protein tyrosine kinase. *Neurosurgery* 51: 1468-1476, 2002.
2. Yokota N, Nishizawa S, Ohta S, Date H, Sugimura H, Namba H, Maekawa M: Role of Wnt pathway in medulloblastoma oncogenesis. *Int J Cancer* 101: 198-201, 2002.

インパクトファクターの小計 [7.016]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Namba H: Neural activity of the globus pallidus interna and its anatomical relations to the optic tract in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 144: 769-776, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.957]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Chen D, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Yokoyama T, Namba H: High-dose methylprednisolone prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage through inhibition of protein kinase C activation. *Neurol Res* 24: 215-222, 2002.
2. Iuchi T, Namba H, Iwadate Y, Shishikura T, Kageyama H, Nakamura Y, Ohira M, Yamaura A, Osato K, Sakiyama S, Nakagawara A: Identification of the small interstitial deletion at chromosome band 1p34-p35 and its association with poor outcome in oligodendroglial tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 35: 170-175, 2002.
3. Iwadate Y, Namba H, Sakiyama S, Yamaura A, Tagawa M: Interleukin-12-mediated induction of systemic immunity in the periphery and recruitment of activated T cells into the brain produce limited antitumor effects compared with interleukin-2. *Int J Mol Med* 10: 741-747, 2002.
4. Nakayama K, Obara K, Tanabe Y, Saito M, Ishikawa T, Nishizawa S: Interactive role of tyrosine kinase, protein kinase C, and Rho/Rho kinase systems in the mechanotransduction of vascular smooth muscles. *Biorheology* 40: 307-314, 2003.
5. Nozaki T, Sakai N, Oishi H, Nishizawa S, Namba H: Cholinergic dysfunction in cognitive impairments after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 51: 944-948, 2002.
6. Obara K, Koide M, Nakayama K: 20-hydroxyeucisatetraenoic acid potentiates stretch-induced contraction of canine basilar artery via PKC α -mediated inhibition of K (Ca) chan-

nel Br J Pharmacol 137 (8): 1362-1370, 2002.

インパクトファクターの小計 [14.582]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 西澤 茂, 沖 隆, 太田誠志, 難波宏樹: 頭蓋内胚細胞性腫瘍の髄液播種パターンと治療方法 第12回日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceedings, 78 (suppl): 46-49, 2002.
2. 太田誠志, 西澤 茂, 難波宏樹: 下垂体腫瘍におけるMatrix Metalloproteinase-9, Ets-1 の発現 第12回日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceedings, 78 (suppl): 125-126, 2002.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Shinotoh H, Tanada S, Irie: Positron emission tomography: quantitative measurement of brain acetylcholinesterase activity using radiolabeled substrates. Methods 27: 242-250, 2002.
2. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹, 赤嶺壮一: 視床下核電極設置に伴った幻覚・妄想症状-L-dopa受性の増大? - 脳の科学 24: 475-480, 2002.

インパクトファクターの小計 [2.363]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. 横山徹夫, 杉山憲嗣, 西澤 茂, 難波宏樹: 視床下核刺激の治療効果とそのメカニズム. 脳の科学 24: 469-473, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 久山哲廣, 中山貢一, 齊藤尚亮, 木原康樹, 西澤 茂, 小原一男, 石塚達夫: プロテインキナーゼAイソザイムの細胞機能と病態における役割. - 新たな視点からの創薬への応用 -. 日本薬理学雑誌 119: 65-78, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Namba H, Tanaka N, Matsuura H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Aotsuka A, Ota T, Tanda S, Irie T: Pixel-by-pixel mapping of acetylcholinesterase activity in human brain with [¹¹C]MP4A/PET. In M. Senda, Y. Kimura and P. Herscovitch (Eds.), Brain Imaging Using PET, Academic Press, pp55-61, 2002.
2. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹: 第7章定位脳手術微小電極法. 先端医療シリーズ16 脳神経外科 機能的脳神経外科の最先端 高倉公朋, 菊池晴彦 (監), 先端技術研究所, pp246-252, 2002.
3. 杉山憲嗣: 片山容一, 山本隆充 (編) 聴神経腫瘍摘出術. 脳神経外科手術のための神経モニタリングアトラス 医学書院, pp59-66, 2003.
4. 難波宏樹: 脳腫瘍. 今日の診断指針 (第5版) 亀山正邦, 高久史磨 (総編集), 医学書院, pp590-594, 2002.
5. 難波宏樹: ほけはなぜ起こるか. 浜松医科大学公開講座「だからほける」, 静岡新聞社, pp14-19, 2003.
6. 難波宏樹: ほけを治療する 外科的治療. 浜松医科大学公開講座「だからほける」, 静岡新聞社, pp84-89, 2003.
7. 西澤 茂: 静脈洞形成術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp118, 2003.
8. 西澤 茂: 減圧術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp741, 2003.
9. 西澤 茂: 高周波破壊術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp796, 2003.
10. 西澤 茂: 後頭蓋窩手術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp819, 2003.
11. 西澤 茂: 硬膜形成術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp838, 2003.
12. 西澤 茂: 硬膜下ドレナージ. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp838, 2003.
13. 西澤 茂: 硬膜下穿刺. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp838, 2003.
14. 西澤 茂: 裁断的脳葉切除術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp925, 2003.
15. 西澤 茂: 自家骨移植片. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp991, 2003.
16. 西澤 茂: 自己骨移植 (片) (脳外科での). 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, pp991, 2003.
17. 西澤 茂: 視神経管開放術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院,

東京, pp1039, 2003.

18. 西澤 茂：静脈洞遊離術. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 (編), 医学大辞典, 医学書院, 東京, PP1188, 2003.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

1. Nagatsuka S, Fukushi K, Shinotoh H, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Namba H, Tanda S, Irie T: Reference-tissue-based kinetic analysis of [¹¹C] MP4A PET data without arterial input function. In M. Senda, Y. Kimura and P. Herscovitch (Eds.), Brain Imaging Using PET, Academic Press, pp47-54, 2002.

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ohta S, Nishizawa S, Namba H, Sugimura H: Bilateral cavernous sinus actinomycosis resulting in painful ophthalmoplegia. Case report. J Neurosurg 96: 600-602, 2002.
2. Ohta S, Nishizawa S, Oki Y, Namba H: Coexistence of thyrotropin-producing pituitary adenoma with papillary adenocarcinoma of the thyroid—a case report and surgical strategy. Pituitary 4: 271-274, 2002.
3. Tokuyama T, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Yokoyama T, Namba H: Surgical strategy for spondylodiscitis due to Candida albicans in an immunocompromised host. Nurol Medi Chir 42: 314-317, 2002.

インパクトファクターの小計 [3.134]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

4 特許等の出願状況

	平成14年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成14年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (360万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (万円)

(3) 他政府機関による研究助成	0件 (万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	6件 (810万円)

(1) 文部科学省科学研究費

難波宏樹 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「小脳髄芽腫の腫瘍形成における分子機構の解析」 100万円 (継続)

難波宏樹 (分担者) 基盤研究 (B) (2) 「脳ミトコンドリア障害のPETによるin vivo 評価法とトレーサーの開発」 260万円 (継続) (代表者 光量子医学研究センター 助教授 山本清二)

(4) 財団助成金

難波宏樹 (代表者) 喫煙科学財団 研究助成金「喫煙およびニコチンがクモ膜下出血後の脳血管攣縮に及ぼす影響について」 200万円 (継続)

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	2件	2件
(2) シンポジウム発表数	0件	9件
(3) 学会座長回数	0件	4件
(4) 学会開催回数	0件	5件
(5) 学会役員等回数	0件	12件
(6) 一般演題発表数	6件	

(1) 国際会議等開催・参加 :

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Nishizawa S : "Surgical strategy for craniopharyngioma", Internat. Neurosurgical Conference in Guangzhou 2002, Ghoungzhou (P. R. China), May 28-30, 2002.
2. Nishizawa S : "Role of protein kinase C isoforms and rho-kinase in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage", 2002 Chongqing Forum on Cerebrovascular Surgery and Vasospasm, Chongqin, (P. R. China), June 1-3, 2002.

4) 一般発表

口頭発表

1. Tanaka T, Yamamoto J, Uemura K, Zaitu Y, Tomida M, Namba H: The blood decreasing areas during hand grasping and voluntary swallowing: A functional MR imaging study with our count-down technique. The 8th Annual Meeting of the Organization for Human Brain

Mapping, June 2-6, 2002, Sendai, Japan.

2. Tanaka T, Uemura K, Ryu H, Namba H: The effect of losing the primary sensory cortex: A case report using functional MRI technique. The 8th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 2-6, 2002, Sendai, Japan.

ポスター発表

1. Nishizawa S, Koide M, Obara K, Nakayama K, Ohta S, Yokoyama T: "Specific attenuation of canine cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage by protein kinase C inhibitors despite of augmented phosphorylation of myosin light chain", 70th Annual Meeting of American Association of neurological Surgeons, April 6-11, 2002, Chicago, USA.
2. Koide M, Nishizawa S, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Effect of chronic exposure of nicotine, mimicked smoking, on the regulation of cerebral vascular tone, 12th International Vascular Biology Meeting, May 12-16, 2002, Karuizawa, Japan.
3. Nishizawa S, Koide M, Obara K, Nakayama K: "Roles of protein kinase C isoforms and myosin light chain phosphorylation in pathophysiological mechanism of vasospasm after subarachnoid hemorrhage", 12th International Vascular Biology Meeting, May 12-16, 2002, Karuizawa, Japan.
4. Yokota N, Mainprize TG, Taylor MD, Rutka JT: Identification of differentially expressed genes in medulloblastoma using suppression subtractive hybridization. Society For Neuro-Oncology 7th Annual Meeting, November 21-24, 2002, San Diego, USA.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 学会における特別講演・招待講演

1. 難波宏樹：「痴呆の外科治療の可能性」，第7回静岡県痴呆研究会，2002年11月，静岡
2. 西澤 茂：「Dolenc approach 基本と応用」，第2回神経科学セミナー，2002年，東京

2) シンポジウム発表

1. 難波宏樹：Imaging of Cholinergic system，第45回日本神経化学学会大会，2002年7月，札幌
2. 杉山憲嗣，横山徹夫，赤嶺壮一，難波宏樹：Wearing off, dyskinesia, 幻覚，開眼失効を示すパーキンソン病患者の一例，第17回日本大脳基底核研究会，2002年7月，栃木
3. 杉山憲嗣，横山徹夫，赤嶺壮一，難波宏樹，西澤 茂，徳山 勤，太田誠志，山口満夫：視床下核電気刺激療法における単極刺激と双極刺激による刺激効果の差異，第41回日本定位・機能神経外科学会，2002年10月，松本
4. 杉山憲嗣，横山徹夫，赤嶺壮一，難波宏樹：運動機能，高次脳機能，精神症状に基づいたパーキンソン氏病に対する手術方針，第61回日本脳神経外科学会総会，2002年10月，松本
5. 太田誠志，西澤 茂，横山徹夫，山口満夫，野中雄一郎，難波宏樹：巨大下垂体腺腫摘出術後の遅発性可逆性視機能障害，第7回日本脳腫瘍の外科学会，2002年11月，岐阜
6. 西澤 茂，横山徹夫，難波宏樹：聴神経腫瘍に対する手術治療 - 神経機能温存を図るために-

第63回脳神経外科学会中部地方会，2002年11月，名古屋

7. 西澤 茂，太田誠志，沖 隆，難波宏樹：「頭蓋咽頭腫術後における下垂体機能障害と長期内分泌学的予後」，第13回日本間脳下垂体腫瘍学会，2003年2月，松江
8. 太田誠志，西澤 茂，沖 隆，難波宏樹：「血清ACTH 高値のsilent corticotroph-cell adenoma におけるprohormone convertase (PC1/3) の発現低下」，第13回日本間脳下垂体腫瘍学会，2003年2月，松江
9. 沖 隆，西澤 茂，山下美保，中村浩淑：「高感度CRP を用いた下垂体機能低下症患者補充療法の評価」，第13回日本間脳下垂体腫瘍学会，2003年2月，松江

3) 座長をした学会名

- 難波宏樹 第61回日本脳神経外科学会総会
- 難波宏樹 第7回日本脳腫瘍の外科学会
- 西澤 茂 第63回脳神経外科学会中部地方会
- 徳山 勤 第62回脳神経外科学会中部地方会

4) 主催する学会名

- 難波宏樹 第31回静岡県血栓症研究会
- 難波宏樹 第4回静岡県脳循環代謝核医学研究会
- 難波宏樹 第103回静岡県脳神経外科懇話会
- 西澤 茂 日本脳神経外科国際学会フォーラム
- 西澤 茂 日本脳神経外科同時通訳夏季研修会

5) 役職についている学会名とその役割

- 難波宏樹 日本脳神経外科学会評議員
- 難波宏樹 日本核医学会推薦評議員
- 難波宏樹 日本定位・機能神経外科学会運営委員
- 難波宏樹 日本脳腫瘍の外科学会運営委員
- 難波宏樹 日本脳循環代謝学会評議員
- 西澤 茂 日本医学英語教育学会理事
- 西澤 茂 日本間脳下垂体学会世話人
- 西澤 茂 スパズムシンポジウム世話人
- 西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員
- 杉山憲嗣 日本脳神経外科学会評議員
- 徳山 勤 日本脳神経外科学会評議員
- 赤嶺壯一 日本脳神経外科学会評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

難波宏樹 2002年, Internal Journal of Cancer (Germany) , 1回

難波宏樹 2002年, Histology and Histopathology (Spain) , 1回

横田尚樹 2002年, Journal of Neurochemistry (USA) , 1回

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	4件

(1) 国際共同研究

J. T. Rutka教授（トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター）髄芽腫の腫瘍形成機構における分子機構の解析 平成13年6月～現在継続中，試料（cDNAおよび抗体の提供，ヒト脳腫瘍培養細胞株の譲与）の交換，研究者（横田尚樹）の派遣，文部科学省長期在外研究費，及び科学研究費補助金（基盤研究C）

成果：Identification of differentially expressed genes in medulloblastoma using suppression subtractive hybridization. Naoki Yokota^{1, 2}, Todd Mainprize¹, Michael Taylor¹ and James T. Rutka¹

論文投稿中

(2) 国内共同研究

入江俊章（放射線医学総合研究所）Positron Emission Tomographyによる脳内アセチルコリンエステラーゼ活性のin vivo測定

中山貢一（静岡県立大学薬学部薬理学教室）クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生における機序の解明について

竹前 忠（静岡大学工学部 電気，電子工学科）磁気併用電気インピーダンス方による脳循環測定についての研究

理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経性物研究チーム ヒトSLITRK family geneのクローニングと発現機能解析，平成14年11月～現在継続中

成果：Human SLITRK family gene: genomic organization and expression profiling in normal brain and brain tumor tissue. Aruga J, Yokota N and Mikoshiba K. Gene. 印刷中

(3) 学内共同研究

悪性脳腫瘍に対する神経幹細胞を用いた遺伝子治療の開発（病理学第2）

脳腫瘍形成機構の分子的基盤の解析（臨床検査医学）

中枢神経系における遺伝子治療基礎研究システムの開発（微生物学）

喫煙を模したニコチン長期曝露が血管内皮細胞機能に与える影響について（光量子医学研究センター）

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. Positron Emission Tomography (PET) による脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性のin vivo測定

¹¹Cにて標識したアセチルコリン類似物質N-methyl-4-piperidyl acetate ([¹¹C]MP4A) , N-methyl-4-piperidyl propionate ([¹¹C] MP4P) とPETを用いて脳内AChE活性の非侵襲的な定量測定を行っている。入力関数測定用の動脈採血が不要で計算時間が短くpixel-by-pixelの計算画像も作成可能な高速解析法を開発し、その信頼性を検証中である。コリン系神経活動が低下して認知機能が落ちている痴呆性疾患を対象疾患としているため、被験者の負担からも得られた計測値の安定性からも短時間で非侵襲的計測は臨床上有用である。現在、さらに簡便かつ高速のスクリーニング計測法を開発中である。

(難波宏樹, 入江俊章¹, 福士 清¹, 篠遠 仁¹, 長塚伸一郎¹) ¹放射線医学総合研究所

2. クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生機序解明に関する研究

クモ膜下出血後には脳血管攣縮という病態が発生し、患者の予後を大きく左右する。その発生原因はいまだ明らかにされていない。われわれは、これまで一貫して、犬を用いたクモ膜下出血モデルを作成し、クモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮の発生機序を解明する研究を行ってきた。主な研究の内容は、クモ膜下出血が発生した後、脳血管平滑筋の細胞内の血管収縮機構について明らかにすることにある。これまでの実験で、脳血管平滑筋内に存在する蛋白リン酸化酵素C (PKC) が脳血管攣縮の発生維持に重要な働きをしていることを明らかにした。さらに、PKCにはいくつかの種類 (isoform) が存在するが、なかでも、PKCdeltaがその発生に、PKCalphaが脳血管攣縮の維持に関与することを解明した。犬を用いた治療実験でも、これらの阻害剤を使って犬を治療すると、クモ膜下出血後の脳血管攣縮が有意に抑制されることを明らかにし、論文に発表、国際学会でも招待講演を行っている。

(西澤 茂, 小出昌代, 小原一男 (静岡県立大学) , 中山貢一 (静岡県立大学))

3. 磁気併用電気インピーダンス法による非侵襲的脳循環測定装置の開発に関する研究

静岡大学工学部電気・電子工学科と共同で、磁気併用電気インピーダンス法による、非侵襲的脳

循環測定装置の開発に関する研究を行っている。頭部に一定の周波数を持つ定電流を流し、これに重畳するように頭部に磁場をかけると、脳の側から脳循環動態に良く相関する電気インピーダンス脈波が計測できる。これを左右別々に行うことによって、左右から独立してこのインピーダンス脈波を計測することができ、脳虚血に陥った時にどのように血流が低下しているのかを、radioisotopeやcold-Xenon gasを吸入するような侵襲的な方法ではなく、非侵襲的に行うことができる。繰り返し測定が可能で、さらにbed sideでも容易に行う事ができるので、病態、治療の評価に特に優れている。犬を用いた動物実験を繰り返し、一定の成果が得られた後、学内の倫理委員会の承認を得て、すでに臨床応用を開始している。この結果は、これまでのradioisotopeを用いた検査や、cold-Xenon gas吸入による結果とよく相関し、きわめて簡便、かつ非侵襲的で、すぐれた検査方法である。この研究テーマでは、文部科学省から3年間にわたる科学研究費を得ている。さらに今回、研究を継続するため新たに3年間の研究助成金の交付を得た。

(西澤 茂, 横山徹夫, 竹前 忠 (静岡大学))

4. パーキンソン氏病患者に対する脳深部電気刺激療法

パーキンソン氏病に対する治療は、従来よりL-dopaを中心に行われているが、罹病期間の長い重度のパーキンソン氏病患者ではL-dopaに対する抵抗性が出現し、さらにwearing off, on-offやdyskinesiaなどの副作用が報告されるようになった。この様な重度のパーキンソン氏病患者に対し、視床、淡蒼球、視床下核などの脳深部構造を電気刺激することによって症状の改善を測るのが本プロジェクトの目的である。特に視床下核はパーキンソンモデルによる動物実験でもhyper activeとなっていることが報告されており、同部の高頻度刺激によって活動が抑制され、電気刺激によりパーキンソン症状が改善することが期待された。先年に引き続き、今年度も症例数を重ね、平成14年度までに36名の患者に52手術を施行し、同治療を行ったが、3名を除き、全例で症状の改善が見られた。特に両側施行例でwearing off (offの時間80%)の者が術後offの時間が消失するなどの著効例が見られた。

(杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

5. 視床下核刺激時の幻覚、妄想症状に対する検討

重度パーキンソン氏病患者に対する視床下核電気刺激療法は、薬剤抵抗性の患者においてパーキンソン症状の著明な改善が得られる治療法であるが、時に術後に幻覚、妄想症状を起こす事が報告されている。先年に引き続き今年度も術後の幻覚・妄想症状を当科で経験した症例について検討を加えた。このような症例が現在までに6例で認められた。これらの幻覚妄想症状は、L-dopaの内服によって副作用として出現する幻覚妄想症状と類似し、全例で一過性であったが、長い物では1ヶ月以上に及んで症状が出現することを経験した。治療にはL-dopaによる幻覚妄想症状と同様の治療を行えば幻覚妄想症状は消失し、また出現の機序として黒質のprincipalis (SN Pr) に対する繊維入力障害やドーパの過剰によって同部に対する抑制が外れ、SN Prの過興奮が起こった結果、側頭葉内側部に対する抑制が外れて起こることが推察された。

(杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

6. パーキンソン氏病動物モデルを用いた学習機能の検討

パーキンソン氏病では、運動症状だけでなく、様々な認知障害、高次脳機能障害が確認されている。我々は6-OHDAを用いたラットパーキンソン氏病モデルでドパミン神経細胞破壊前と後での運動学習の取得時間を検討し、パーキンソン氏病における高次脳機能障害の機序解明を目指している。

(杉山憲嗣, 方欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

7. 髄芽腫の腫瘍形成機構の解析

小児悪性脳腫瘍は小児癌の中で白血病に次ぐ重要な疾患であり、小児の固形癌としては最も頻度が高い。中でも髄芽腫は小児悪性脳腫瘍の中で最も頻度が高い重要な腫瘍である。当教室では以前、理化学研究所との共同研究により小脳顆粒細胞系譜特異的転写因子Zic-1をヒト、及びマウスにおいてクローニングし、髄芽腫における特徴的な発現を報告した (Yokota N, Cancer Res 1996)。本分子は最近いくつかのグループよりSAGEやcDNA Microarrayを用いた髄芽腫での特異的な発現の報告を認め、現在本腫瘍の特異的転写因子として認知されている。さらにTurcot症候群とGorlin症候群という髄芽腫を発症する家族性疾患を相次いで経験する機会を持ち (Yokota N. Neuro-oncolgy, 2000), WntとHedgehogシグナルの遺伝子の変異と発現の変化を例髄芽腫の孤発例においても解析したところ、これらの遺伝子カスケードが孤発例においても腫瘍形成に重要な役割を果たしていることに加え、新たにAxin1のmutationが本腫瘍形成に関与していることを明らかにした (Yokota N. Int J Cancer, 2002)。

また、トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター (カナダ) との共同研究では、SSH法を用いて、実際のヒト髄芽腫とptcノックアウトマウスに発生したマウスの髄芽腫モデルにおいて髄芽腫サブトラクションライブラリーを作成、スクリーニングし、髄芽腫の腫瘍形成に関連する多くの遺伝子を単離することに成功した (投稿中)。さらに最近理化学研究所との共同研究により、ある種の膜蛋白質が髄芽腫に強く発現していることが判明し、現在その機能解析を行っている。

(横田尚樹)

8. 遺伝子導入神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

悪性グリオーマの治療は近年の手術・放射線・化学療法の進歩にもかかわらず過去30年目覚ましい改善が見られず、最も悪性のグリオブラストーマではその平均余命は1年程度である。われわれは近年、再生・移植医療への応用が期待されている神経幹細胞のグリオーマ治療への応用を検討してきた。この細胞は損傷部位に集積する傾向があることから、神経幹細胞を用いて手術で取りきれなかった腫瘍の浸潤部位に治療遺伝子を運ぶことができる。単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子と抗ウイルス剤、ガンシクロビルによる「自殺遺伝子治療」では、遺伝子導入細胞のみならず遺伝子非導入細胞に対しても抗腫瘍効果が及ぶbystander効果と呼ばれる効果があり、この現象を利用する。GFP-transgenic ratより採取した神経幹細胞を用いることにより、移植された神経幹細胞を追跡することが可能であり、脳腫瘍移植ラットの脳内における移植神経幹細胞の動態を検討中である。

(徳山 勤, 小出昌代, 李少一, 山本淳考, 難波宏樹)

9. 視床下核高頻度電気刺激による神経保護作用の検証

重症パーキンソン病患者に対して、視床下核高頻度電気刺激術は効果的な治療法であることが確認されているが、この治療法によって、症状の改善が見られるだけでなく、病状の進行も抑制されているとの報告がある。

この理由として推察されているメカニズムとして以下の説が言われている。

パーキンソン病は、黒質緻密帯のドーパミンニューロンの変性、脱落によりドーパミンの産成が低下し、その結果、視床下核の活動性が過剰な状態となっている。視床下核の神経繊維は、黒質緻密帯にも投射しているため、視床下核の神経伝達物質であるグルタミン酸の濃度が、黒質緻密帯にて上昇している。グルタミン酸は興奮性のアミノ酸であり、細胞内のカルシウム流入を増大させる結果、細胞死をきたすと考えられている。このため、黒質緻密帯におけるドーパミンニューロンの変性、脱落が促進され、パーキンソン病の病状が進行するものと考えられている。

視床下核を高頻度刺激すると、なぜパーキンソン病の症状が改善するかというメカニズムはまだ分かっていない。現状では、高頻度刺激が視床下核の活動性そのものをブロックする可能性の他、視床下核が他の核に伝達するシグナルを整える可能性が報告されている。しかし、これらの説は電気生理学的手法による実験結果から生まれたものであり、他の実験手法による裏づけがなされていない。

そこで、電気生理学的手法ではない、他の方法で視床下核高頻度刺激のメカニズムを調べてみることにした。方法としては、線条体を6-OHDAで破壊したパーキンソンモデルラットを用いて、その視床下核に刺激電極を設置し、高頻度刺激を行い、黒質におけるグルタミン酸濃度を、マイクロダイアリシス法を用いて定量を試みる。高頻度刺激にて視床下核の活動性が抑制されるのであれば、黒質におけるグルタミン酸濃度が低下し、黒質緻密帯におけるドーパミンニューロンの脱落も抑制されるものと思われる。刺激終了後、免疫組織化学的手法（TH染色）を用いて、ドーパミンニューロンの脱落、変性の度合いを確認する。

この実験は、視床下核高頻度刺激のメカニズム解明の手がかりとなり、細胞保護作用が明らかになれば、近年注目されている、幹細胞移植療法において、移植された幹細胞の定着を補助する方法として高頻度刺激を応用する可能性も考えられる。

（赤嶺壮一，杉山憲嗣）

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. (12-2) 研究成果については、英文の論文として逐次発表している。国際学会でもその成果を発表し、最近では、国際学会から講演に招待され、その成果について発表している。現在、PKC delta, PKC alphaの阻害剤を開発する創薬の研究に取り組み、今後臨床応用できるように新薬の開発を行う予定である。
2. (12-3) 現在は、この方法について、国際学会でその成果を報告しているところである。特許はすでに得ている。現在、さらにこの研究をすすめ、多分割で脳の複数箇所から同時に電気インピーダンス脈波を計測できる装置を開発中であり、より精密に脳循環動態を把握できるように研究中である。間もなく、臨床応用できる計測装置を開発できると考えている。

3. パーキンソン氏病に対する脳深部刺激療法は当施設で以前より積極的に推進している治療法で、12-4, 12-5共にこの数年間継続している研究である。機能的脳外科手術は、患者の確実な機能的快復と、さらに安全性が求められる術式で、症例数を重ね、経験を積むことによる確実性の向上とさらには合併症を起こさない対策、合併症を起こした際のリハビリ法の研究がともに必要である。両研究ともそのような観点から重要である。特に12-5は当教室で初めて発表され、治療法を提唱したことも他施設からも認知されており、多施設での同様の経験が増えるに連れ、研究に対し評価をうけ始めている。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. (12-2) われわれは、長年の基礎研究に裏付けされた実験データを継続的にこれまで報告してきた。われわれの実験論文は、世界的にも極めて独創性の高い論文であると評価され、多くの論文に我々の実験結果が必ず引用されている。脳血管の収縮について、これまでは一定の定説があったが、われわれの実験結果はそれをくつがえして、全く新しい観点から脳血管攣縮の機序を解明しようとするものであり、世界的にも注目を集めている。それが、最近の国際学会での招待講演につながっている。この分野においては、世界的にもtop leaderとしての評価を受けている。今後、さらにこの研究を進め、先に述べた創薬の研究につなげ、新しい臨床に応用できる新薬の開発をぜひ目指したい。

2. (12-3) この研究は、世界中でどこでも行われておらず、われわれのみが行っている極めて独創的な研究である。国際的にも、学会で報告を行っており、注目を浴びている。今後、さらに研究を継続し、多分割法で脳の複数箇所からインピーダンス脈波を計測できるように機器を開発中である。

これらの機器が開発され、臨床応用可能となったときには、一般病院でも使用可能となるように、臨床機器としてcommercial baseに乗せられるようにしたいと考えている。

3. (12-4, 5, 6) この研究は、以前より当施設で一貫して取り組んでいるパーキンソン氏病に対する外科的治療に付随した問題点を継続的に研究し、その確実性、安全性をさらに向上させたものである。今後も同治療法に関する臨床実験、基礎実験を行い、さらに薬理的、分子生物学的手法を取り入れた研究に発展させていく予定である。

15 新聞、雑誌等による報道