

脳神経外科学

1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助手（うち病院籍）	4人（2人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	2人（0人）
研究生	2人
外国人客員研究員	1人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	2人
合 計	15人

2 教員の異動状況

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（講師）	（H16.4.1～現職）
徳山 勤（助手）	（H11.4.1～現職）
稲永 親憲（助手）	（H17.4.1～H18.3.31）
岡田 満夫（助手）	（H17.4.1～現職）
山村 泰弘（助手）	（H17.10.1～H18.3.31）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9編（2編）
そのインパクトファクターの合計	23.61
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4編（4編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	5編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）

そのインパクトファクターの合計	0
-----------------	---

(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. Yamaguchi-Okada M, Nishizawa S, Koide M, Nonaka Y: Biomechanical and phenotypic changes in the vasospastic canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. J Appl Physiol 99: 2045-2052, 2005
2. Yamaguchi M, Calvert JW, Kusaka G, Zhang JH: One-stage anterior approach for four-vessel occlusion in rat. Stroke 36: 2212-2214, 2005
3. Yamamoto J, Hirano T, Li S, Koide M, Kohnno E, Inenaga C, Tokuyama T, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Selective accumulation and strong photodynamic effects of a new photosensitizer, ATX-S10 · Na(II), in experimental malignant glioma. Int J Oncol 27: 1207-1213, 2005
4. Nishizawa S, Ohta S, Oki Y: Spontaneous resolution of diabetes insipidus after pituitary stalk sectioning during surgery for large craniopharyngioma -Endocrinological evaluation and clinical implications for surgical strategy- Neurol Med Chir 46: 126-135, 2006
5. 西澤 茂, 太田誠志, 沖 隆: 頭蓋咽頭腫の治療戦略 日内分泌会誌 (第15回日本間脳下垂体腫瘍学会Proceeding) 81 : suppl 136-138, 2005
6. 杉山憲嗣, 稲永親憲, 難波宏樹: パーキンソン病に対する視床下核刺激療法 ペインクリック 26 : S338-S347, 2005

インパクトファクターの小計 [12.09]

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. Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H: Bystander effect-mediated gene therapy of gliomas using genetically engineered neural stem cells. Cancer Gene Ther 12 (7) : 600-607, 2005
2. Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H: Potent bystander effect in suicide gene therapy using neural stem cells transduced with herpes simplex virus thymidine kinase gene. Oncology 69: 503-508, 2005
3. Yatsushige H, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Zhang JH: Role of c-jun n-terminal kinase in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. Stroke 36: 1538-1543, 2005

インパクトファクターの小計 [11.52]

(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. 難波宏樹: 遺伝子導入神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療 Medical Research Information Center (MRIC) メールマガジン情報集 臨時 27 : 21-24, 2005
2. 難波宏樹: 脳内コリン系神経の分子イメージング: 分子設計から臨床応用まで 神経研究の

進歩 49：967-974, 2005

3. 杉山憲嗣, 稲永親憲, 難波宏樹, 赤嶺壯一：Semi-microelectrode による基底核ニューロンの分析 臨床脳波 47：616-624, 2005
4. 難波宏樹：神経幹細胞を用いた脳腫瘍治療の最新知見 脳神経外科速報 16：31-39, 2006

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. Yamaguchi M: Smooth muscle phenotype change in canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. In: Macdonald RL (Ed), Cerebral vasospasm, advances in research and treatment, New York, Thieme, pp62-64, 2005
2. Namba H, Tokuyama T, Yokota N, Sakai N, Tanaka T, Yamamoto S, Terakawa S, Tsagaan B, Abe K: Image guided surgery for gliomas. In Kanno T and Kato Y (Eds.) Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology, Springer-Verlag Tokyo, pp22-28, 2006
3. 杉山憲嗣：視床手術（刺激術），板倉 徹（編），定位脳手術入門 医学書院，東京，pp53-62, 2005
4. 難波宏樹：脳活動と代謝（脳神経外科学大系第1巻 神経科学，第3章，脳循環代謝）山浦 晶（編），中山書店，pp139-144, 2006
5. 難波宏樹：痴呆，精神症状（脳神経外科学大系第2巻 検査・診断法，第2章 症候・病態別診断法）山浦 晶（編），中山書店，pp70-78, 2006

4 特許等の出願状況

	平成17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17年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件（ 400万円）
(2) 厚生科学研究費	0件（ 0万円）
(3) 他政府機関による研究助成	0件（ 0万円）
(4) 財団助成金	0件（ 0万円）
(5) 受託研究または共同研究	1件（ 120万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	6件（15,220万円）

(1) 文部科学省科学研究費

1. 西澤 茂（代表者）基盤研究（C）多分割頭部電気インピーダンス法による局所脳循環同時計測システムの開発に関する研究70万円（継続）

2. 山本淳考（代表者）特別研究員奨励費 悪性腫瘍に対する光線力学療法の有用性90万円（継続）
3. 横田尚樹（代表者）基盤研究（C）髄芽腫の生物学的特性に関する発生関連遺伝子群の機能解析 240万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

1. 山本淳考（寺川 進（代表者）COE120万円（継続）

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	4件	5件
(2) シンポジウム発表数	2件	6件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	2件	20件
(6) 一般演題発表数	6件	

(1) 国際学会等開催・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: Signal transduction mechanisms in the pathophysiology of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. University of Vermont, Department of Pharmacology, Pharmacology Seminar, 2005.4, Burlington, Vermont, USA
2. Nishizawa S: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors: surgical results. The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Department of Neurosurgery, Neurosurgical Seminar, 2005.8, Shenyang, China
3. Nishizawa S: Surgical approaches and post-operative results for large craniopharyngioma. The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Department of Neurosurgery, Neurosurgical Seminar, 2005.8, Shenyang, China
4. Nishizawa S: Skull base surgery for various intracranial lesions. The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Department of Neurosurgery, Neurosurgical Seminar, 2005.8, Shenyang, China

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Namba H: Use of genetically engineered neural stem cells for glioma therapy. The 5th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, 2005.9, Daegu (Korea)
2. Sugiyama K, Inenaga C, Namba H, sawashita,K, Akamine S, Yokoyama T: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson'S disease patients of Hoehn and Yahr stage IV. The 5th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, 2005.9, Daegu (Korea)

5) 一般発表

口頭発表

1. Nishizawa S, Yamaguchi M, Kitahama Y: Characteristics of cervical degenerative disease in highly elderly patients - retro-odontoid mass - Pathogenesis and surgical strategies. The 73rd Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons, 2005.4 New Orleans, USA
2. Tanaka N, Matsuura H, Shinotoh H, Hirano S, Sato Y, Shiraishi T, Sendoda S, Namba H, Tanada S, Irie T: Validation of [¹¹C]MP4A and [¹¹C]MP4P as tracers for quantifying brain AChE activity with PET based on *in vivo* and *in vitro* human studies. The 7th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAINPET 05), 2005.6, Amsterdam, the Netherland

ポスター発表

1. Yokota N, Yamamoto J, Koide M, Li S, Tokuyama T, Namba H, Mikoshiha K, Aruga J: Predominant expression of human Slitrk6 in Medulloblastomas. American Association of Cancer Research, 96th Annual Meeting. 2005.4, Anaheim, USA
2. Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, Shiraishi T, Hirano S, Tanada S, Namba H, Iyo M, Irie T: Monte Carlo simulation for reference tissue-based linear analysis of [¹¹C]MP4A and [¹¹C]MP4P: assessment of optimal regions and optimization for precise measurement of brain AChE activity. The 7th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET 05). 2005.6, Amsterdam, the Netherland
3. Yatsushige H, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Colohan ART, Zhang JH: Role of c-Jun N-terminal Kinase in cerebral vasospasm of subarachnoid hemorrhage. XXIIInd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & VIIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (Brain05 & BrainPET05). 2005.6, Amsterdam, the Netherland
4. Sugiyama K, Akamine S, Namba H, Sawashita K: Three years follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease. The 14th Meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2005.6, Rome, Italy

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第7回脳神経手術モニタリングワークショップ2005.5, 北九州

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 西澤 茂: Dolenc Approach 基本と応用 第21回東海頭蓋底外科学研究会, 2005.5 名古屋

2. 西澤 茂：成人頭蓋咽頭腫に対する治療戦略 第25回日本脳神経外科コンgres イブニングセミナー 2005.5 小倉
3. 西澤 茂：第3脳室内腫瘍に対する anterior interhemispheric trans-lamina terminalis approach- fronto-basal interhemispheric approach との違い 第19回微小脳神経外科解剖セミナー 2005.5 小倉
4. 西澤 茂：わかりやすい脳の血管の病気の話 平成17年度（第27回）浜松医科大学公開講座 2005.8 浜松
5. 杉山憲嗣：定位脳手術ハンズオン-MRI targeting- 第45回日本定位・機能神経外科学会 2006.1, 大宮

3) シンポジウム発表

1. 難波宏樹, 李 少一, 徳山 勤, 山本淳考, 横田尚樹：Bystander effect-mediated gene therapy of gliomas using herpes simplex virus thymidine kinase gene-transduced neural stem cells and ganciclovir 第11回日本遺伝子治療学会 2005.7, 東京
2. 西澤 茂：卒業試験を英語で試行して。－医学部学生からみた医学英語教育の needs－ 第8回日本医学英語教育学会総会, シンポジウム「医学英語検定試験を考える」2005.7 東京
3. 難波宏樹, 李 少一, 徳山 勤, 山本淳考, 横田尚樹：間葉系幹細胞を用いた悪性グリオーマに対するHSVtk/GCV遺伝子治療 第6回日本分子脳神経外科学会 2005.9, 大阪
4. 難波宏樹：悪性グリオーマの神経幹細胞療法 第64回日本脳神経外科学会総会 2005.10, 横浜
5. 横田尚樹, 難波宏樹, James T. Rutka：髄芽腫に発現する発生関連遺伝子群の同定 第21回日本小児がん学会 2005.11, 宇都宮
6. 杉山憲嗣, 稲永親憲, 澤下光二, 難波宏樹：術後4年を経過したパーキンソン氏病, 視床下核電気刺激療法施行例24例の検討 第45回日本定位・機能神経外科学会 2006.1, 大宮

4) 座長をした学会名

- 難波宏樹 特発性正常圧水頭症セミナー (2005.4, 浜松)
- 難波宏樹 第25回日本脳神経外科コンgres総会 (2005.5, 小倉)
- 難波宏樹 第64回日本脳神経外科学会総会 (2005.10, 横浜)
- 難波宏樹 第10回日本脳腫瘍の外科学会 (2005.11, 佐賀)
- 難波宏樹 第45回日本定位・機能神経外科学会 (2006.1, 大宮)
- 横田尚樹 第64回日本癌学会総会 (2005.9, 札幌)
- 杉山憲嗣 第21回関東機能的脳外科カンファレンス (2005.9, 東京)
- 岡田満夫 第69回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2005.11, 津)

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 難波宏樹 日本脳神経外科学会評議員・代議員
- 難波宏樹 日本脳神経外科学会査読委員

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
 難波宏樹 脳・神経手術モニタリングワークショップ世話人
 難波宏樹 日本意識障害学会理事
 西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員・代議員
 西澤 茂 日本脳神経外科学会同時通訳団副団長
 西澤 茂 日本医学英語教育学会理事・機関誌編集幹事
 西澤 茂 日本脳神経外科国際学会フォーラム世話人
 西澤 茂 日本内分泌学会代議員
 西澤 茂 International Conference on Cerebral Vasospasm Organizing Committee Member
 西澤 茂 ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meeting Executive Committee Member
 西澤 茂 日本間脳下垂体腫瘍学会世話人
 西澤 茂 スパズム・シンポジウム世話人
 西澤 茂 日本意識障害学会評議員
 杉山憲嗣 日本脳神経外科学会評議員
 横田尚樹 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
 稲永憲親 日本脳神経外科学会評議員
 岡田満夫 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（reviewer）の回数と雑誌名（国）をお書きください。

難波宏樹 J Cereb Blood Flow Metab 2回（USA）
 難波宏樹 Neurol med-chirur 9回（Japan）
 西澤 茂 Life Sci, 1回（USA）
 西澤 茂 J Neurol Sci, 1回（USA）
 西澤 茂 Neurology India, 1回（India）

9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

1. 入江俊章（放射線医学総合研究所），尾内康臣（県西部医療センター）：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
2. 尾上浩隆（理化学研究所）：positron emission tomography を用いたサルパーキンソン氏病モデルにおける視床下核電気刺激療法の脳内賦活部位，神経伝達物質変化の研究
3. 中山貢一（静岡県立大学大学院）：クモ膜下出血後の脳血管攣宿発生機序に関する研究
4. 竹前 忠（静岡大学工学部）：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法の開発に関する研究

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	2件

1. クモ膜下出血後脳血管攣縮治療薬の探索，持田製薬(株)
2. クモ膜下出血後脳血管攣縮モデルに対するCilostazol の影響，大塚製薬(株)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 遺伝子導入幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

さまざまな治療戦略の開発にもかかわらず，過去30年以上の間，治療成績に改善が見られていない悪性グリオーマの新規治療戦略の開発を目的として，遺伝子導入神経幹細胞をベクターとする方法の研究を継続している。ラットの実験的脳腫瘍に対し，単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ（HSVtk）遺伝子を導入したラット神経幹細胞を注入後，抗ウイルス剤ガンシクロビル（GCV）を投与すると，バイスタンダー効果により腫瘍の縮小が見られる。現在，同じ実験系において，より臨床的に用いることが容易な骨髄由来の間葉系幹細胞を用いた研究を進めている。HSVtk遺伝子導入間葉系幹細胞でも神経幹細胞と同等，またはより強力なバイスタンダー効果が認められており，将来の臨床応用に向けて期待される。

（難波宏樹，徳山 勤，山本淳考，横田尚樹）

2. 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

アルツハイマー病の早期診断法として期待されている¹¹C標識アセチルコリン類似物質，N-methyl-4-piperidyl acetate（[¹¹C] MP4A）およびN-methyl-4-piperidyl propionate（[¹¹C] MP4P）とPETを用いた脳内AChE活性の非侵襲的定量的測定の研究である。クモ膜下出血後の認知障害においてコリン系神経活動の低下が示唆されており，本疾患患者における[¹¹C]MP4A-PET検査を進めている。

（難波宏樹，野崎孝雄¹，佐藤晴彦¹，酒井直人²，田中篤太郎²，尾内康臣³，入江俊章⁴，福士 清⁴）

¹聖隷三方原病院，²聖隷浜松病院，³県西部浜松医療センター，⁴放射線医学総合研究所）

3. 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特異な病態が発生し，2週間の長期にわたって脳血管の収

縮がおこり、この病態が患者の予後を大きく左右する。しかし、その原因は未だに明らかにされていない。われわれは、これまで、一貫してイヌのモデルを用いて脳血管攣縮を作成し、イヌの脳底動脈を用いてその発生機序の解明を行ってきた。特に、血管平滑筋内のシグナル情報伝達機構に着目し、血管平滑筋内に存在する、protein kinase C (PKC) delta と alpha が脳血管攣縮発生、維持に重要な役割を果たしていることを突き止め、論文に発表してきた。さらには、他のシグナル伝達機構である protein tyrosine kinase (PTK) や、rho-kinase と PKC の相互作用について研究し、脳血管攣縮発生における各シグナル情報伝達機構の相互関係について明らかにする目的で研究を行い、論文に発表し、また海外の学会で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))

4. 磁気併用電気インピーダンス方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。すでに左右別々に同時に非侵襲的に脳循環を測定する装置を開発したが、この装置にさらに改良を加え、現在多分割方式で、脳の複数の部位から脳循環が測定できる装置を開発中である。この装置が完成すれば、従来行われていた、radioisotope を用いた single photon emission tomography (SPECT) や、cold Xenon 吸入法による脳循環測定法などの侵襲的な方法にとって変わって、脳循環を bed side で繰り返し行える可能性がある。方法は全く非侵襲的なので、なんどでも繰り返し行える利点があり、脳梗塞の進展経過、脳梗塞治療薬の判定に十分使用可能な装置となる。すでに3年間の科学研究費を得、基礎的研究を行った後、さらに3年間の科学研究費を得て、臨床応用可能な装置の開発に関する研究を行っている。

(西澤 茂, 竹前 忠 (静岡大学))

5. 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た結果、パーキンソン氏病モデルラットでは、正常ラットに比べて運動学習の遅延が認められることが判明した。

(杉山憲嗣, 方 欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

6. 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。このよう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

ね脳深部刺激施行後、4年以上経過した患者が24名となった。これらの患者の中には、現在もADLの保たれているグループとADLの保たれていないグループが存在した。これら2グループを検討したところ、両グループ間でパーキンソン症状の重度の時期（off時）のUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）は統計的に有意差がないものの、ADLの良好なグループでは、術前からパーキンソン症状の軽度な時期（on時）のUPDRSがADL不良グループと比して統計的に有意に良好であることが判明した。即ち、長期予後から見た視床下核脳深部刺激術最良適応例は、wearing off現象が存在し、術前の off 時の状態とその持続時間とは無関係に on 時の状態の良い例であることが判明した。

（杉山憲嗣，赤嶺壮一，難波宏樹）

7. くも膜下出血後脳血管攣縮に関する研究

脳血管攣くも膜下出血後脳血管攣縮の病因として血管平滑筋の形質転換が関与しているという全く新しい説を提唱し、論文発表ならびに学会発表を行った。この説は今後のこの病態の治療を飛躍的に進歩させる可能性があり、国内外で高い評価を得ている。

（岡田満夫，西澤 茂，難波宏樹）

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. (12-1) HSVtk 遺伝子を導入したラット神経幹細胞および間葉系幹細胞を用いた研究では良好な結果られている。HSVtk 遺伝子導入ヒト間葉系幹細胞株を用いた研究でもヒトグリオーマ細胞株に対し強力なバイスタンダー効果が示された。

2. (12-2) 放射線医学総合研究所にて開発された $[^{14}C]$ MP4A をトレーサとして、県西部浜松医療センター付属のPETセンターにおいても臨床研究を開始した。

3. (12-3) 研究成果は逐次国際学会で発表し、国際的に有名な論文にも発表している。国際学会で招待講演を行うことも多い。われわれのこれまでの研究成果を踏まえ、PKC delta, alpha の阻害剤の開発を行えば脳血管攣縮の決定的な治療薬となる可能性があり、すでにその創薬の研究を開始した。

4. (12-4) 現在、新しい多分割方式による新しい脳循環測定装置に関する研究成果を国際学会で発表すべく準備中である。装置が完成し次第、倫理委員会の承認を得て、臨床応用に入りたいと考えている。

5. (12-5) パーキンソン氏病動物モデルラットでの学習機能低下

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。これらは、大脳皮質におけるレビー小体出現などにより大脳皮質の機能障害が出現し、主にアセチルコリン系の機能低下によって発現する物と考えられていたが、パーキンソン氏病動物モデルラットという、ドパミン系の障害を起こしたモデルで運動記憶の獲得遅延が起こることが

始めて証明された。これらの事は、パーキンソン氏病における認知障害、高次脳機能障害を考える上で、またドパミン系の高次脳機能に対する役割を考える上で極めて重要である。

6. (12-6) 重度パーキンソン氏病に対する視床下核脳深部刺激療法は、薬剤抵抗性の症例にも効果が存在することが報告される一方で、Hoehn and Yahr stage Vとなったドパミンが全く無効となった症例には効果がないことが報告され、どのタイミングで外科的処置に移行すれば患者にとって最も良い効果が得られるのか、が問題であった。我々の今回の長期成績に基づいた検討は、この疑問に有る程度の解答を出したものである。

7. (12-7) 新しいラット全脳虚血を開発。新しい実験モデルを開発し論文発表した。発表後、国内外より複数の問い合わせがあり、今後このモデルが世界的に普及する可能性が高い。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. (12-1) 神経幹細胞や間葉系幹細胞が脳内を活発に移動し、脳腫瘍を含む損傷脳部位に集積する性質を持つことが知られている。これらの細胞を応用して浸潤性発育を特徴とするグリオーマの治療に用いようとする研究が最近散見されるが、HSVtk/GCV system を用いているのは浜松医大のみである。HSVtk/GCV system はグリオーマに対する遺伝子治療に最初に用いられた系であり、その抗腫瘍効果には定評がある。研究代表者の難波はHSVtk/GCV 遺伝子治療の研究を10年来続けており、国際的にも評価を受けてきている。今回の間葉系幹細胞を用いた方法は臨床応用へ向けての大きな一歩となった。

2. (12-2) 放射線医学総合研究所にて開発された $[^{14}\text{C}]$ MP4A および $[^{11}\text{C}]$ MP4P はアルツハイマー病などの認知障害の研究に有用であり、世界的に注目を受けた。今回、研究対象としているクモ膜下出血後の認知障害での研究は世界でも行っているところがない。本研究でクモ膜下出血後の認知障害においてコリン系神経活動の低下が証明されればアリセプトなどの薬物療法の可能性が考えられてくる。

3. (12-3) 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論文や国際学会で発表してきた。われわれの実験成果は国際的にも高い評価を得、多くの論文にわれわれの論文が必ず引用されている。独創的な点は、従来から考えられていた血管収縮の機構に関する定説を覆し、新しい観点から血管収縮機構を解明したことにある。こお分野においては、われわれの研究は世界的に見ても top leader 的な評価を得ている。現在、国際脳血管攣縮学会の organizing committee member にも推挙され、国際学会の運営にも大きく貢献している。

4. (12-4) この研究は、世界中でどこでも行われておらず、全くわれわれの独創的な研究である。新しい、多分割方式の脳循環測定装置を完成し、臨床応用に持っていき、高度先進医療として活用していきたいと考えている。

5. (12-5-6) 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13-1, 13-2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13-2は長年問題となっていた事柄に当教室が初めて解答を出したものであり、多施設での同様の経験が増えるに連れ、研究に対し評価を受けている。

現在、理化学研究所の分子イメージングチームとの共同研究で、パーキンソン氏病モデルサルを用いて視床下核脳深部刺激を施行し、行動評価を行い、同時に positron emission tomography によって脳内賦活部位、刺激強度、刺激頻度による差異、脳内神経伝達物質の変化をみるプロジェクトを推進中である。

6. (12-7) 犬を用いたくも膜下出血後脳血管攣縮の研究は、この領域の研究には最も優れたモデルでありながら技術的に困難であり、国内外問わず実施できる施設は非常に少ない。当教室では、以前よりこのモデルを利用し、PKCの脳血管攣縮への関与を中心として国際的リーダーとして研究を継続している。このたび明らかにした脳血管攣縮への血管平滑筋形質転換の関与は、PKCとの関連からも非常に興味深く今後研究がさらに発展していくと考えられる。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 難波宏樹：悪性グリオーマ治療の新たな試み－“自殺遺伝子”導入のベクターに神経幹細胞 (Medical Tribune 2005年5月5日)
2. 難波宏樹：言語機能損なわず脳腫瘍を摘出 (静岡新聞2005年8月20日)
3. 難波宏樹：幹細胞注入で脳腫瘍を治療 (中日新聞2005年9月14日)