

脳神経外科

1 構成員

	平成19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）	3人（1人）
医員	1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）	3人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	12人

2 教員の異動状況

難波 宏樹（教授）	（H11. 4. 1～現職）
杉山 憲嗣（助教授）	（H18. 11. 1～現職）
横田 尚樹（講師）	（H16. 4. 1～現職）
徳山 勤（講師）	（H19. 2. 1～現職）
平松 久弥（助手）	（H18. 10. 1～現職）
岡田 満夫（助手）	（H17. 4. 1～現職）
赤嶺 壮一（助手）	（H18. 4. 1～現職）

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）	6編（0編）
そのインパクトファクターの合計	17.72
(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）	0編（0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）	2編（0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. Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Namba H. The stepping test and its learning process in different degrees of unilateral striatal lesions by 6-hydroxydopamine in rats. *Neurosci Res* 55: 403-409, 2006
2. Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Namba H. Improvements in motor behavioral tests during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats with different degrees of unilateral parkinsonism. *Brain Res* 1120: 202-210, 2006

インパクトファクターの小計 [4.54]

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. Yokoyama T, Ando N, Sugiyama K, Akamine S, Namba H. Relationship of stimulation site location within the subthalamic nucleus region to clinical effects on parkinsonian symptoms. *Stereotactic & Functional Neurosurgery*. 84:170-5, 2006
2. Yamamoto J, Yamamoto S, Hirano T, Li S, Koide M, Kohno E, Okada M, Inenaga C, Tokuyama T, Yokota N, Terakawa S, Namba H. Monitoring of singlet oxygen is useful for predicting the photodynamic effects in the treatment for experimental glioma. *Clin Cancer Res* 12: 7132-7139, 2006
3. Tsubokawa T, Yamaguchi-Okada M, Calvert J, Solaroglu I, Shimamura N, Yata K, Zhang J.H. Neurovascular and neuronal protection by E64d after focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Res* 84: 832-840, 2006
4. Calvert JW, Cahill J, Yamaguchi-Okada M, Zhang JH: Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia in neonatal rats alters the expression of hif-1alpha and its downstream target genes. *J Appl Physiol* 101: 853-865, 2006

インパクトファクターの小計 [13.18]

(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. Namba H, Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Yokota N. Suicide gene therapy of glioma using genetically engineered human mesenchymal stem cells. *Molecular Therapy* 13, Suppl 1: S139, 2006
2. 岡田満夫, 西澤茂, 小出昌代: くも膜下出血後の攣縮血管におけるバイオメカニカルフェノタイプ変化の検討. *脳血管攣縮* 34: 45-47, 2006.

(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. 難波宏樹 「痴呆, 精神症状」(脳神経外科学大系 編集:山浦晶, 中山書店 第2巻. 検査・診断法, 第2章. 症候・病態別診断法, pp70-78) (2006年4月)

2. 難波宏樹「遺伝子導入神経幹細胞による悪性グリオーマの治療」(脳腫瘍の外科-脳腫瘍手術の進歩と限界pp.92-98, 編集:田淵和雄, メディカ出版)(2006年12月5日)

4 特許等の出願状況

	平成18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18年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (1,144万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (60万円)
(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 (200万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

難波宏樹(代表者) 基盤研究(B) 幹細胞をベクターとするグリオーマ遺伝子治療の臨床応用への研究 494万円(新規)

横田尚樹(代表者) 基盤研究(C) 髄芽腫の生物学的特性に関与する発生関連遺伝子群の機能解析 110万円(継続)

岡田満夫(代表者) 基盤研究(C) 多分割頭部電気インピーダンス加速度脈波による局所脳循環同時計測システムの開発 290万円(新規)

難波宏樹, 杉山憲嗣(分担) 霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に係る人材育成「病態モデル作成技術の教育研究の基盤整備」250万円(新規)

(2) 厚生科学研究費

杉山憲嗣(分担) こころの健康科学研究事業 補足運動野連続時期刺激による大脳基底核疾患治療の開発 60万円(新規)

(5) 受託研究または共同研究

大塚製薬: シロスタゾールのくも膜下出血後脳血管攣縮に対する作用 200万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	9件
(2) シンポジウム発表数	0件	2件
(3) 学会座長回数	0件	12件

(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	22件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Sugiyama K, Fang X, Akamine S, Namba H: The improvements of behavioral tests after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in different degrees of unilateral parkinsonian model rats in low current. The 6th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium 2006. 10. 26-28(Hamamatsu)

5) 一般発表

ポスター発表

1. Namba H, Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Yokota N. Suicide gene therapy of glioma using genetically engineered human mesenchymal stem cells. The 9th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy. Baltimore, USA, 2006. 5. 31-6. 4
2. Sugiyama K, Fang X, Akamine S, Namba H. The improvements of behavioral tests after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in different degrees of unilateral parkinsonian model rats in low current. The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Kyoto, Japan, 2006. 10. 28-11. 2
3. Yamaguchi-Okada M, Zhang JH, Nishizawa S. Matrix Metallo Proteinase-2 and 9 Inhibitor Attenuates Brain Edema Following Neurosurgical Intervention. 2006 AANS Annual Meeting. San Francisco, USA, 2006. 4. 22

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 関東機能的脳外科カンファランス (2006. 4. 1, 東京)

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 難波宏樹：痴呆性疾患の分子イメージング，第16回九州老年痴呆研究会 (2006. 6. 10, 博多)
2. 難波宏樹：脳のコリナージック分子イメージング，第9回兵庫脳循環代謝研究会 (2006. 6. 19, 神戸)
3. 難波宏樹：悪性グリオーマに対する新たな挑戦，第46回山形脳神経外科懇話会 (2006. 7. 14, 山形)
4. 難波宏樹：神経幹細胞を用いた膠芽腫の遺伝子治療，第40回腫瘍・免疫核医学研究会 (2006. 9. 9, 浜松)
5. 難波宏樹：悪性グリオーマとの20年の戦い，第1回岐阜脳腫瘍研究会 (2006. 10. 6, 岐阜)
6. 難波宏樹：悪性脳腫瘍の遺伝子治療，筑波大学人間総合科学 医学セミナー (2006. 11. 10,

筑波)

7. 杉山憲嗣：精神疾患に対する外科治療の日本での再開. 関東機能的脳外科カンファランス (2006. 4. 1, 東京)
8. 杉山憲嗣：精神疾患に対する脳神経外科の修飾術－日本における再開の準備と現状－, 第14回九州・山口機能神経外科セミナー (2006. 8. 26, 福岡)
9. 杉山憲嗣：パーキンソン氏病に対する脳深部刺激と新たな領域への展開, 第5回京都脳機能研究会 (2007. 2. 23, 京都)

3) シンポジウム発表

1. 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24回日本脳腫瘍病理学会 (2006. 6. 30, 沖縄)
2. 難波宏樹, 杉山憲嗣, 赤嶺壯一：基調講演「機能外科・運動障害」, 第65回日本脳神経外科学会総会 (2006. 10. 18-20, 京都)

4) 座長をした学会名

- 難波宏樹：第22回関東機能的脳外科カンファランス (2006. 4. 1, 東京, 特別講演)
第68回静岡県脳神経外科集談会 (2006. 4. 7, 静岡)
第39回静岡県血栓症研究会 (2006. 4. 8, 浜松)
第8回脳・神経手術モニタリングワークショップ (2006. 5. 11, 東京)
第26回日本脳神経外科コンgres総会 (2006. 5. 14, 東京, プレナリーセッション9)
第24回日本脳腫瘍病理学会 (2006. 6. 30, 沖縄)
第69回静岡県脳神経外科集談会 (2006. 7. 28, 静岡)
第65回日本脳神経外科学会総会 (2006. 10. 18-20, 京都)
第46回日本定位・機能神経外科学会 (2007. 1. 27, 福岡)
- 杉山憲嗣：第22回関東機能的脳外科カンファランス (2006. 4. 1, 東京)
第46回日本定位・機能神経外科学会 (2007. 1. 27, 福岡, 合同教育セミナー)
- 赤嶺壯一：第71回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2006. 9. 30, 名古屋)

(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
日本脳神経外科中部支部 代議員
日本脳神経外科学会 査読委員
日本定位・機能神経外科学会 運営委員
日本脳腫瘍の外科学会 運営委員
日本脳循環代謝学会 評議員
脳・神経手術モニタリングワークショップ 世話人
日本意識障害学会 理事
- 杉山憲嗣：関東機能的脳外科カンファランス 世話人

脳・神経手術モニタリングワークショップ 世話人
 日本脳神経外科学会 評議員
 日本脳神経外科中部支部 代議員
 横田尚樹：日本脳神経外科学会 評議員
 日本脳神経外科中部支部 代議員
 徳山 勤：東海脳腫瘍病理検討会 世話人
 中部内視鏡勉強会 世話人
 日本脳神経外科学会 評議員
 平松久弥：日本脳神経外科学会 評議員
 岡田満夫：東海くも膜下出血研究会 世話人
 中部脊髄外科ワークショップ 世話人
 日本脳神経外科学会 評議員
 赤嶺壮一：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（reviewer）の回数と雑誌名（国）をお書きください。

難波：Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (USA) 2回
 Experimental Cell Research 1回
 Cancer Letters 1回
 Journal of Neurotrauma 1回
 Expert Opinion on Biological Therapy 1回
 Neurologia medico-chirurgica (Japan) 5回

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

- 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
- 尾上浩隆（理化学研究所フロンティア研究システム分子プローブ機能評価研究チーム）脳深部刺激によるパーキンソン氏病治療効果の神経メカニズムの解明

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	0件

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

1999年より継続している単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSVtk) 遺伝子を導入した神経幹細胞と抗ウイルス剤ガンシクロビル (GCV) を利用した遺伝子治療の研究である。治療細胞として当初はラット胎児より採取した神経幹細胞を用いた。その理由は神経幹細胞には腫瘍細胞を追跡する機能があり、脳内を浸潤性に発育するグリオーマの治療に適していると考えられるからである。ラットの実験的脳腫瘍に対しHSVtk導入神経幹細胞を注入し、GCVを腹腔内投与することにより生じるバイスタンダー効果により腫瘍が縮小することを確認した。次に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(神経幹細胞に類似)を用いた研究を進め、HSVtk遺伝子導入間葉系幹細胞でも神経幹細胞と同等の強力なバイスタンダー効果およびグリオーマ追跡機能が認められた。今後さらに将来の臨床応用に向けて細部の確認を行ってゆく。

(難波宏樹, 徳山 勤, 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

1999年より継続している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。これらのトレーサはコリン系神経活動の低下が認知障害の原因の一つと考えられていたアルツハイマー病の早期診断法として筆者らにより開発された。現在他の認知障害を伴う疾患への応用が検討されており、クモ膜下出血後の認知障害における研究が進行中である。

(難波宏樹, 野崎孝雄¹, 尾内康臣², 入江俊章³, 福士 清³) ¹聖隷三方原病院, ²県西部浜松医療センター, ³放射線医学総合研究所)

3. パーキンソン氏病モデルラットを用いた視床下核脳深部刺激療法の行動評価的研究

我々は6-OHDAを用いたラットパーキンソン氏病モデルで視床下核へ電極を設置して臨床に用いるのと同様の短持続時間, 130 Hzの高頻度刺激を行い, その際の行動改善効果を検討した。その結果, 一般に使用されているアンフェタミン投与下の回転運動の停止を起す電流より低い電流でstepping test, rota-rod testなどの改善が得られることが分かった。

(杉山憲嗣, 方欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

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。このような重度のパーキンソン病患者に対し、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hyperactive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、3年以上経過した患者についての症状改善効果の解析を行った。すると、長期的にわたるパーキンソン病の症状改善効果は、固縮や振戦症状で高く、姿勢・歩行障害に対する改善効果が、術前と比較して効果あるものの最も低いことが分かった。その内訳を詳しく見ると、一側への体幹の傾きが出現した症例、歩行開始時の一歩目が出なくなるinitiationの障害の起こった症例、下肢の内反を呈した例など、歩行・姿勢障害の出方には様々なパターンがあることが分かった。

(杉山憲嗣，赤嶺壮一，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. 遺伝子導入幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

HSVtk遺伝子を導入したラット間葉系幹細胞を用いた研究では神経幹細胞を用いた際の同等のバイスタンダー効果および腫瘍に対する遊走能が示された。したがって間葉系幹細胞は治療用細胞として神経幹細胞より臨床的に適しているといえる。一方、間葉系幹細胞では培養中に増殖力の高い細胞が生ずることを観察しており、安全性においては神経幹細胞の方が優っているかもしれない。現在、このような増殖力を増した細胞の遺伝子発現プロファイルなどを検討中である。

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

放射線医学総合研究所にて開発された^[14C]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. パーキンソン氏病モデルラットを用いた視床下核脳深部刺激療法の行動評価的研究

従来、ラットに6-OHDAを用いて作成したパーキンソン氏病モデルの運動評価は、アンフェタミン投与下のラット回転運動が標準的な指標となっていた。しかし、我々の検討で、視床下核の刺激による運動改善効果の指標としてはこの方法は適切でなく、より臨床の運動評価に近いと思われるstepping testやrota-rod testを施行すると、より低い刺激電流でも改善効果が得られることが分かった。

4. パーキンソン氏病患者に対する脳深部電気刺激療法

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ているが、他方で、Hoehn and Yahr stage Vとなった症例には効果がないと報告されている。本研究は、以前から行っている視床下核脳深部刺激の長期効果の解析をさらに押し進めたもので、長期的に見ると、固縮、振戦に対する効果が姿勢・歩行障害に対する効果よ

り良いことが確認された。これらから推測すると、従来Hoehn and Yahr stageVとなった症例には効果がない、とされていた報告は、実際には姿勢。歩行障害に対する効果がなく、固縮、振戦には効果がある可能性が示唆された。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

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おり、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も散見される。研究代表者の難波はHSVtk/GCV遺伝子治療の研究を1995年より続けており、最初は腫瘍細胞をベクターとして用い、次に神経幹細胞を用いた。今回、さらに臨床的に採取がより簡便な間葉系幹細胞を用い良好な結果が得られている。このように浜松医大はHSVtk/GCV系遺伝子治療では国際的にも評価を受けてきている。間葉系幹細胞を用いた際の良好な研究結果は臨床への応用性を示唆するものである。
2. 放射線医学総合研究所にて開発された ^{14}C MP4Aや ^{14}C MP4Pは数少ない純国産のPETトレーサであり、また定量性が良好であることから世界で注目を受けてきた。アルツハイマー病では世界数カ国での研究がすすんでおり、パーキンソン病や進行性核上性麻痺などの報告もされているが、クモ膜下出血後の認知障害の研究はない。本研究の結果は変性疾患のみならず出血性疾患や外傷性疾患における薬物療法の可能性を探る上で重要である。
3. 4. 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13-3, 13-4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カバリー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。