

# 脳神経外科学

## 1 構 成 員

	平成11年3月31日現在	平成12年3月31日現在
教授	1人	1人
助教授	1人	1人
講師（うち病院籍）	2人 (2人)	2人 (2人)
助手（うち病院籍）	5人 (2人)	4人 (2人)
医員	0人	0人
研修医	2人	2人
大学院学生（うち他講座から）	0人 (人)	0人 (人)
研究生	0人	0人
外国人客員研究員	2人	0人
技官	1人	0人
その他（技術補佐員等）	1人	1人
合計	14人	11人

非常勤講師	0人	1人
-------	----	----

## 2 教官の異動状況

植村 研一（教授）（～H11.3.31停年退官）

難波 宏樹（教授）（～H11.3.31千葉がんセンター医長。H11.4.1～現職）

龍 浩志（助教授）（期間中現職）

西澤 茂（講師）（期間中現職）

杉山 憲嗣（講師）（期間中現職）

山本 清二（助手）（～H11.2.28。H11.3.1～本学光量子研究センター助教授）

田中 篤太郎（助手）（～H11.3.31。H11.4.1～焼津市立病院へ）

今村 陽子（助手）（～H11.3.31。H11.4.1～浜松リハビリテーションセンターへ）

横田 尚樹（助手）（期間中現職）

太田 誠志（助手）（期間中現職）

徳山 勤（助手）（～H11.3.31浜松赤十字病院より。H11.4.1～現職）

塚本 勝之（助手）（～H11.10.31本学医員。H11.11.1～現職）

### 3 研究業績

	平成10年度		平成11年度	
原著論文数（うち邦文のもの）	27編	（6編）	26編	（5編）
そのインパクトファクター合計	46.17		42.40	
論文形式のプロシーディングズ数	9編		7編	
総説数（うち邦文のもの）	5編	（5編）	3編	（3編）
そのインパクトファクター合計	0		0	
著書数（うち邦文のもの）	4編	（2編）	2編	（2編）
症例報告数（うち邦文のもの）	2編	（1編）	9編	（1編）
国際学会発表数	12編		12編	

#### (1) 原著論文（当該教室所属の人全部に下線）

1. Nishizawa S, Yokota N, Yokoyama T, Uemura K (1998) Obligatory roles of protein kinase C and nitric oxide in the regulation of cerebral vascular tone: An implication of a pathogenesis of vasoospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 140:1063-1068.
2. Nishizawa S, Ryu H, Yokoyama T, Kitamura S, Uemura K (1998) Intentionally staged operation for large and high-flow cerebral arteriovenous malformation. *J Clin Neurosci* 5 (suppl.1):78-83.
3. Nishizawa S, Yokoyama T, Ohta S, Uemura K (1998) Surgical indications for and limitations of staged transsphenoidal surgery for large pituitary tumors. *Neurol Med Chir* 38:213-220.
4. Nishizawa S, Yokoyama T, Uemura K (1998) Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors (pituitary incidentaloma). *Neurosurgery* 43:1344-1350.
5. Ohta S, Yokoyama T, Nishizawa S, Uemura K (1998) Regrowth of the residual tumour after acoustic neurinoma surgery. *Bri J Neurosurgery* 12(5):419-422.
6. Ohta S, Yoshida J, Yamamoto S, Uemura K, Wakabayashi T, Mizuno M, Sakurai K, Terakawa S (1998) Video-enhanced microscopic visualization of apoptotic cell death caused by anti-Fas antibody in living human glioma cells. *Brain Tumor Pathology* 15:19-21.
7. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Nishizawa S, Nozue M (1998) Neurovascular compression syndrome of the eighth cranial nerve. What are the most reliable diagnostic signs? *Acta Neurochir (Wien)* 140:1279-1286.
8. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Uemura K, Nozue M (1998) Neurovascular decompression of the eighth cranial nerve in patients with hemifacial spasm and incidental tinnitus: an alternative way to study tinnitus. *J Neurosurg* 88:232-236.
9. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Uemura K, Miyamoto T (1998) Hemifacial spasm caused by vascular compression of the distal portion of the facial nerve. Report of seven cases. *J Neurosurg* 88:605-609.
10. Ryu H, Yamamoto S, Miyamoto T (1998) Atypical hemifacial spasm. *Acta Neurochir (Wien)* 140:1173-1176.
11. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S (1998) Superoxide dismutase mimic does not affect the early process of glutamate neurotoxicity in rat hippocampal culture. *Adv.in*

- Neurotrauma Res. 10:35-39.
12. Yamamoto S, Nishizawa S, Tsukada H, Kakiuchi T, Yokoyama T, Ryu H, Uemura K (1998) Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats: chronic vasospasm shifts the upper and lower limits of the auto-regulatory range toward higher blood pressures. *Brain Res* 782:194-201.
  13. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Tanaka T, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1998) Neural activity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Acta Neurochir* 140:1287-1291.
  14. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K (1998) Therapeutic strategy for recurrent /residual non-functioning pituitary tumor. *ホルモンと臨床(99 特別増刊号) 間脳下垂体腫瘍* 8:46-50.
  15. 太田誠志, 西澤 茂, 植村研一 (1998) 海綿静脈洞浸潤を呈する下垂体腫瘍における focal adhesion kinase の意義. *ホルモンと臨床(99 特別増刊号) 間脳下垂体腫瘍* 8:108-110.
  16. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 今村陽子, 龍 浩志, 植村研一 (1998) Posteroventral pallidotomy の凝固巢形成部位と術後高次脳機能. *機能的脳神経外科*36:43-48.
  17. 杉山憲嗣, 龍 浩志, 山本清二, 横山徹夫, 植村研一 (1998) 三叉神経痛 (非典型例を含む) 142 例の手術成績. *機能的脳神経外科*37:65-66.
  18. 山本清二, 龍 浩志, 杉山憲嗣, 田中篤太郎, 横田尚樹, 太田誠志, 西澤 茂, 横山徹夫, 植村研一 (1998) 顔面痙攣に対する神経血管減圧術の手術成績と減圧法. *Facial N Res Jpn* 18:118-120.
  19. Namba H, Iyo M, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Suhara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T (1999) Human cerebral acetylcholinesterase activity measured with PET: Procedure, normal values and effect of age. *Eur J Nucl Med* 26:135-143.
  20. Nishizawa S, Oki Y, Ohta S, Yokota N, Yokoyama T (1999) Long-term follow-up of post-operative endocrinological results in Cushing' s disease - predictable factors of post-operative "endocrinological cure" -. *Clinical Endocrinology* 47:40-45.
  21. Nishizawa S, Oki Y, Ohta S, Yokota N, Yokoyama T, Uemura K (1999) What can predict postoperative "endocrinological cure" in Cushing' s disease? *Neurosurgery* 45:239-244.
  22. Nishizawa S, Yokoyama T, Uemura K (1999) Magnetic resonance cisternography using the fast spin echo method for the evaluation of vestibular schwannoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*39:282-287.
  23. Nishizawa S, Yokoyama T, Yokota N, Kaneko M (1999) High Cervical Disc Lesions in Elderly Patients -Presentation and Surgical Approach. *Acta Neurochir (Wien)*141:119-126.
  24. Ryu H, Tanaka T, Yamamoto S, Uemura K, Takehara Y, Isoda H (1999) Magnetic resonance cisternography used to determine precise topography of the facial nerve and three components of the eighth cranial nerve in the internal auditory canal and cerebellopontine cistern. *J Neurosurg* 90: 624-634.
  25. Ryu H, Yamamoto S (1999) Microvascular decompression (Letter). *J Neurosurg* 91: 1063-1065.
  26. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Nishizawa S, Nozue M (1999) Neurovascular compression syndrome of the eighth cranial nerve. Can the site of compression explain the symptoms? *Acta*

- Neurochir (Wien)141:495-501.
27. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Yokota N, Tanaka T (1999) Neurovascular decompression for trigeminal neuralgia in elderly patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39:226-230.
  28. Sugiyama K, Yokoyama T, Yamamoto T, Uemura K (1999) Localization of the optic tract by using subcortical visual evoked potentials (VEPs) in cats. *Clinical Neurophysiology* 110, 92-96.
  29. Yamamoto S, Teng W, Kakiuchi T, Tsukada H (1999) Disturbance of cerebral blood flow autoregulation in hypertension is attributable to ischemia following subarachnoid haemorrhage in rats: a PET study. *Acta Neurochir (Wien)* 141 : 1213-1219.
  30. Yokoyama T, Imamura Y, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1999) Prefrontal dysfunction following unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 90 : 1005-1010.
  31. Yokoyama T, Nishizawa S, Sugiyama K, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1999) Intraoperative evoked facial muscle responses and recovery process of the facial nerve in acoustic neuroma surgery. *Br J Neurosurg* 13 : 570-575.
  32. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1999) Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 45:41-49.
  33. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1999) Visual evoked potentials during posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 44:815-824.
  34. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Yamamoto S, Uemura K (1999) Visual evoked oscillatory responses of the human optic tract. *J Clin Neurophysiol*, 16(4):391-396.
  35. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 龍 浩志, 難波宏樹 (1999) 重度パーキンソン氏病に対する視床下核電気刺激療法—両側刺激の有用性, および術後PET所見—. *機能的脳神経外科*38(1):46-47.
  36. 田中篤太郎, 植村研一, 峯田周幸, 星野知之, 磯田治夫 (1999) 追跡眼球運動検査中の functional MRI *Equilibrium Res* 58(6) 657-662.
  37. 山本清二, 寺川 進, 櫻井孝司, 松村伸治 (1999) 虚血性神経細胞死における活性酸素の役割に関する検討 *臨床成人病*29 : 1386-1388.  
インパクトファクターの合計 小計 10年度 [11.74] 11年度 27.34 ]

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. 峯田周吉, 浅井美洋, 龍 浩志 (1999) めまいを示す神経血管圧迫症候群の平衡神経所見について *Equilibrium Res* 58:330-334.

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. Nakayama T, Tanaka K, Kaneko M, Yokoyama T, Uemura K (1998) Thrombolysis and angioplasty for acute occlusion of intracranial vertebrobasilar artery. *J Neurosurg*. 88:919-922.
2. Reis DJ, Kobylarz K, Yamamoto S, Golanov EV (1998) Brief electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus conditions long-lasting salvage from focal cerebral ischemia:

canditioned central neurogenic neuroprotection. Brain Res 780:161-165.

3. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K (1998) Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke 29:1584-1587.
4. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K (1998) Postcontract magnetic resonance imaging to predict progression of traumatic epidural and subdural hematomas in the acute stage. Neurosurgery 43(1): 66-71.
5. 白坂有利, 小嶋康則, 野田幸男, 島尾三郎, 植村研一 (1998) ラット latex bead 大槽注入モデルにおけるICAM-1の発現. 神経免疫研究11:44-47.
6. Iuchi T, Iwadate Y, Namba H, Osato K, Saeki N, Yamaura A, Uchida Y (1999) Glucose and methionine uptake and proliferative activity in meningiomas. Neurol Res 21:640-644.
7. Mochizuki S, Iwadate Y, Namba H, Yoshida Y, Yamaura A, Sakiyama S, Tagawa M (1999) Homozygous deletion of the p16/MTS-1/CDKN2 gene in malignant gliomas is infrequent among Japanese patients. Int J Oncol 15:983-989.
8. Sakai N, Nakayama K, Tanabe Y, Izumiya Y, Nishizawa S, Uemura K (1999) Absence of plasma Protease-Antiprotease Imbalance in the Formation of Saccular Cerebral Aneurysms. Neurosurgery 45 : 34-39.
9. Serbulea M, Kakumu S, Thant AA, Miyazaki K, Machida K, Senga T, Ohta S, Yoshioka K, Hotta N, Hamaguchi M (1999) Hyaluronan activates mitogen-activated protein kinase via Ras-signaling pathway. Int J Oncol 14 : 733-738.
10. Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T (1999) Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 46:62-69.
11. 岩立康男, 大賀優, 田川雅敏, 難波宏樹, 崎山 樹, 山浦 晶 (1999) 脳腫瘍に対する皮下移植を併用した免疫遺伝子療法 神経免疫研究12:127-131.

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [12.80] 11年度 [15.06]

D. 筆頭著者, 共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが, 当該教室に所属する者が含まれるもの (すなわち, 浜松医科大学に移動する以前になされたもの)

1. Iwadate Y, Tagawa M, Fujimoto S, Hirose M, Namba H, Sueyoshi K, Yamaura A (1998) Mutation of the p53 gene in human astrocytic tumours correlated with increased resistance to DNA-damaging agents but not to anti-microtubule anti-cancer agents. Br J Cancer. 77:547-551.
2. Namba H, Iwadate Y, Iyo M, Fukushi K, Irie T., Sueyoshi K., Tagawa M, Sakiyama S (1998) Glucose and methionine uptake by rat brain tumor treated with prodrug-activated gene therapy. Nucl Med Biol 25: 247-250.
3. Namba H, Iyo M, Shinotoh H, Nagatsuka S, Fukushi K, Irie T (1998) Preserved acetylcholinesterase activity in aged cerebral cortex. Lancet 351:881-882.
4. Namba H, Tagawa M, Iwadate Y, Kimura M, Sueyoshi K, Sakiyama S(1998) Bystander effect-

Mediated therapy of experimental brain tumor by genetically engineered tumor cells. Hum Gene Ther 9:5-11.

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [21.63] 11年度 [0]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

1. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S (1998) Early process of glutamate neurotoxicity is independent of superoxide radical in rat hippocampal culture. Neurosci Res (suppl) 22:S366.
  2. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S, Uemura K (1998) Early process of glutamate neurotoxicity is independent of superoxide radical in rat hippocampal culture. Soc Neurosci 23:756.
  3. 山本清二, 寺川 進, 櫻井孝司, 松村伸治 (1998) 光技術を応用したミトコンドリア機能の評価. バイオイメーjing 22:85-86.
  4. Namba H, Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Yamaguchi M, Tanada S, Irie T (1999) PET analysis of acetylcholinesterase activity in the brain without blood sampling in the healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab 19, Suppl.1: S3.
  5. Nishizawa S, Uemura K, Yokoyama T (1999) Dysfunction of nitric oxide following subarachnoid hemorrhage induces protein kinase C (PKC) activation, resulting in PKC-dependent vascular contraction such as vasospasm. Proceedings of the Vth International Conference on Cerebral Vasospasm. (ed) by Nicholas Dorsh, Oslington Consulting Ptytd. Australia:16-18.
  6. Nishizawa S, Yokota N, Yokoyama T, Uemura K (1999) Down-regulation of protein kinase C (PKC) eliminates tonic vascular contraction induced by inhibition of nitric oxide (NO):direct evidence for a linkage between PKC and NO in the development of vasospasm. Proceedings of 14th Spasm Symposium in Kyoto 14 : 30-39.
  7. Yamamoto S, Teng W, Tsuboi T, Sakurai T, Terakawa S (1999) Rapid nuclear change induced by mitochondrial respiratory inhibitors in rat hippocampal neurons. Neurosci Res suppl 23 : S313.
  8. Yamamoto S, Teng W, Tsuboi T, Sakurai T, Terakawa S (1999) A rapid increase in intracellular calcium is essential for DNA fragmentation in the initial process of glutamate neurotoxicity. Soc Neurosci 25 : 281.
  9. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S (1999) Glutamate induces mitochondrial dysfunction and DNA fragmentation independently of superoxide in the initial process of neurotoxicity. J Cereb Blood Flow Metab 19(suppl 1):s457.
- 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. Matsumura S, Yamamoto S, Miyakawa A (1998) Imaging of two types of calcium-transients induced by neuronal excitations in the rat hippocampal slice. Neurosci Res (suppl) 22:S265.

2. Sakurai T, Terakawa S, Yamamoto S, Watanabe A, Koshimoto H, Suga T, Hirano M (1998) Excitotoxicity in CA1 neurons of the rat hippocampus induced by local application of glutamate to a dendritic region. *Neurosci Res (suppl)* 22:S366.
3. 松村伸治, 山本清二, 宮川厚夫 (1998) 膜電位及び細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化の同時イメージング. *バイオイメージング* 22:155-156.

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. Shirasaka A, Kojima Y, Noda Y, Shimao S, Uemura K (1998) Complications of tube feeding for patients with chronic consciousness disturbance. *The Society for Treatment of coma* 7:233-237.
2. Nagatsuka S, Fukushi K, Namba H, Shinotoh H, Tanaka N, Tanada S, Irie T (1999) Tracer conversion rate and accuracy of compartmental model parameter in irreversibly trapped radiotracer method. *J Cereb Blood Flow Metab* 19,Suppl.1:S786.

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

1. Nagatsuka S, Fukushi K, Namba H, Iyo M, Shinotoh H., Tanada S., Irie T (1998) precision of kinetic parameters in irreversibly trapped radiotracers. *Neuroimaging* 57(4):A61.
2. Shinotoh H, Yamaguchi M, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Hattori T, et al. (1998) Brain acetylcholinesterase activity in progressed supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimaging* 57(4):A32.

### (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. 今村陽子 (1998) 臨床高次脳機能評価マニュアル. 新興医学出版, 東京.
2. 植村研一 (1998) 効果的学術発表のコツ. *麻酔*47: s 184 s 190.
3. 植村研一 (1998) 指導医に必要な教育学的基礎知識と技法. *日本内科学会雑誌* 87(9):1822-182.
4. 植村研一 (1998) 印象に残った脳神経外科的めまい症例. *Modern Physician* 19(2):203-204.
5. 西澤 茂 (1998) 脳虚血とPKC. *生体の科学*49(4):287-289.
6. 今村陽子, 植村研一 (1999) 脳(頭部)外傷後の精神障害 *Annual Review 神経*1999: 222-229. (中外医学社・東京)
7. 難波宏樹 (1999) SPECTによる局所脳血流量の定量的測定 *千葉医学雑誌*75 (5):249-252.
8. 山本清二, 寺川 進, 櫻井孝司, 松村伸治, 植村研一 (1999) グルタミン酸による神経細胞死と活性酸素の発生. 虚血性神経細胞死(金澤一郎, 吉岡 亨, 山下純宏, 監修; 山嶋哲盛 編集) *サイメッド・パブリケーションズ*, 東京, pp26-34.

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (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. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Uemura K (1998) Topography of the cochlear component of the eighth cranial nerve as determined by recording cochlear compound action potentials in the cerebellopontine cistern. In : Hashimoto I ed. Recent Advance in Human Neurophysiology Elsevier(Amsterdam) ,225-234.
2. Yamamoto S, Ryu H, Yokoyama T, Nishizawa S, Sugiyama K, Yokota N, Ohta S, Uemura K (1998) Technical pitfalls that cause unsuccessful neurovascular decompression for hemifacial spasm. New Horizons in facial Nerve Research and Facial Expression(eds N Yanagihara and S Murakami), Kugler Publications. The Hague, The Netherlands,333-337.
3. 横山徹夫, 杉山憲嗣, 植村研一 (1998) 難治性疼痛「脳深部刺激療法」. 駒井則彦編, 定位脳手術, 金芳堂, 京都, pp338-347.
4. 龍 浩志 (1999) 顔面痙攣: 神経血管減圧術 小松崎篤 (監), 犬山征夫, 本庄 巖, 森山 寛 (編)「耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス (上巻) 医学書院 (東京) 224-228.

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. Sakurai T, Terakawa S, Yamamoto S, Koshimoto H, Watanabe A (1999) Glutamate-induced degeneration of CA1 neurons in the rat hippocampus studied by video microscopy and laser Photolysis of a caged compound. In:Kuba K,Higashida H,Brown D.A,Yoshioka T. eds.Slow synaptic responses and modulation. Springer-Verlag(Tokyo),361-366.

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. 長塚伸一郎, 難波宏樹, 篠遠 仁, 伊豫雅臣, 福土 清, 入江俊章 (1999) アセチルコリンアナログを用いた中枢アセチルコリンエステラーゼ活性のin vivo測定 (石川春律, 吉岡亨, 山下純宏, 監修; 山嶋哲盛, 編集) 脳のイメージング (サイメッド・パブリケーションズ) 69-80.

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの



## (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, Yokoyama T, Nishizawa S (1998) Massive haemorrhage into acoustic neurinoma related to rapid growth of the tumour. Br J Neurosurg 12:455-457.
2. 横田尚樹, 横山徹夫, 西澤 茂, 植村研一 (1998) Cisternal portion より発生した顔面神経鞘腫の1例. Facial N Res JPN 18:61-64.
3. Ohta S, Ryu H, Miura K (1999) Eighteen year survival of a patient with malignant pleomorphic xanthoastrocytoma associated with von Recklinghausen neurofibromatosis. Br J Neurosurg 13: 420-422.
4. Ryu H, Makino A, Hinokuma K (1999) An arachnoid cyst involving only the hypoglossal nerve: case report and review of the literature. Br J Neurosurg 13: 492-495.
5. Ryu H, Nishizawa S, Yamamoto S (1999) One-stage removal of a large Dumb-bell-shaped cervical neurinoma without laminectomy or interbody fusion in a child. Br J Neurosurg. 13(6):587-590.
6. Yokota N, Yokoyama T, Nishizawa S (1999) Facial nerve schwannoma in the cerebellopontine cistern. Findings on high resolution CT and MR cisternography. Br J Neurosurg 13:512-515.
7. Yokota N, Yokoyama T, Ryu H (1999) Aneurysm of persistent primitive hypoglossal artery. Br J Neurosurg 13:608-610.
8. Yokoyama T, Nishizawa S, Sugiyama K, Yokota N, Ohta S, Uemura K, Hinokuma K, Inenaga C (1999) Primary intraorbital ectopic meningioma. Skull Base Surg 9: 47-50.

### 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. Uchiyama H, Nishizawa S, Satoh A, Yokoyama T, Uemura K (1999) Post-traumatic apoplexy —two case report—. Neurol Med Chir (Tokyo) 39:36-39.
2. Yamaguchi M, Bun T, Kuwahara T, Kitamura S (1999) Very Late-onset Symptomatic Cerebral Vasospasm Caused by a Large Residual Aneurysmal Subarachnoid Hematoma. -Case Report- Neurol Med Chir (Tokyo)39:677-680.
3. 佐藤晴彦, 財津 寧, 山本清二 (1999) Intracranial subfrontal schwannoma の1例 —放射線学的特徴について— 脳神経外科ジャーナル8:539-543.

### D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

## (6) 国際学会発表

- 1 . Isoda H, Takehara Y, Isogai S, Masunaga H, Takahashi H, Takahashi M, Kaneko M, Tanaka T, Nozaki A (1998) MR Angiography of intracranial aneurysm model-a comparison of contrast enhanced 3D MR angiography with TOF MR angiography. The 6 th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. April, Sydney.
- 2 . Nishizawa S, Uemura K, Yokoyama T, Yokota N (1998) Down regulation of protein kinase C(PKC) eliminates tonic vascular contraction induced by inhibition of nitric oxide(NO): direct evidence for the linkage between PKC and NO in the development of vasospasm. The 66th Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons. April, Philadelphia.
- 3 . Sugiyama K, Yokoyama T, Uemura K (1998) Bilateral effects of unilateral postero-ventral pallidotomy: quantitative analysis using tremometer and finger tapping test. The 66th Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons. April, Philadelphia.
- 4 . Yokoyama T, Imamura Y, Sugiyama K, Nishizawa S, Uemura K (1998) Cognitive and intellectual dysfunctions following unilateral posteroventral pallidotomy. The 66th Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons. April, Philadelphia.
- 5 . Tanaka T, Uemura K, Imamura Y, Isoda H, Kaneko M (1998) Prefrontal localization of auditory kana pick-out test by used of functional MRI. The 4 th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. June, Montreal.
- 6 . Hirai T, Ryu H, Takizawa T, Fujii M, Yoshida M, Yamamoto Y, Shimano T, Kikuchi T (1998) Gamma knife radiosurgery for the treatment of AVMs. Three year follow up results. The 2nd International Symposium on Cerebral and Spinal Cord AVM. June, Kyoto.
- 7 . Nishizawa S, Yokota N, Yokoyama T, Uemura K (1998) Key roles of protein kinase C and nitric oxide in the regulation of cerebral vascular tone, and in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. The 10th international vascular biology meeting. August, Cairns.
- 8 . Nishizawa S, Yokoyama T, Uemura K (1998) Therapeutic strategy for pituitary incidentaloma. The American Congress of Neurological Surgeons. November, Seattle.
- 9 . Sugiyama K, Yokoyama T, Uemura K (1998) Relationship between lesioning sites and higher brain functions after posteroventral pallidotomy. The American Congress of Neurological Surgeons. November, Seattle.
10. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S, Uemura K. (1998) Early process of glutamate neurotoxicity is independent of superoxide radical in rat hippocampal culture. 28th Annual Meeting of Society for Neuroscience, July, Los Angeles.
11. Sugiura T, Sugiura N, Sugiyama K, Yokoyama T (1998) Chaotic approach to the quantitative analysis of Parkinson's disease. Proc. of 20th IEEE Engineering Medicine and Biology Conference. November, Hong Kong.
12. Nishizawa S, Yokoyama T, Sugiyama K, Uemura K (1998) Newly developed DC-operated self-retaining retractor for microneurosurgery. Osaka 1999 International Joint Meeting on Skull Base Surgery and Neurosurgical Techniques and Tools. March, Osaka.
13. Yamamoto S, Ryu H (1999) Carotid endarterectomy with a simple external shunt. CVD' 99

- International Stroke Society Regional Meeting at Yokohama. April, Yokohama.
14. Sugiyama K, Yokoyama T, Ryu H, Uemura K, Nishizawa S, Yokota N (1998) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. The third Congress of the Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery. Junr, Seoul.
  15. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S (1999) Anatomical relation between the globus pallidus interna and the optic tract in the Parkinson's disease. The third Congress of the Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery. June, Seoul.
  16. Namba H, Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Yamaguchi M, Tanaka N, Tanada S, Irie T (1999) PET analysis of acetylcholinesterase activity in the brain without using blood sampling in the healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. The 19th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (BRAIN 99) June, Copenhagen.
  17. Yamamoto S, Terakawa S, Sakurai T, Matsumura S (1999) Glutamate induces mitochondrial dysfunction and DNA fragmentation independently of superoxide in the initial process of neurotoxicity. The 19th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism. (BRAIN 99) June, Copenhagen.
  18. Nagatsuka S, Fukushi K, Namba H, Shinotoh H, Tanaka N, Tanada S, Irie T (1999) Tracer conversion rate and accuracy of compartment model parameter in irreversibly trapped radiotracer method. The 4th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET 99). June, Copenhagen.
  19. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Nozue M, Iwasaki S (1999) Neurovasucular decompression of the eighth cranial nerve In patients wIth hemifacial spasm and Incidental tinnitus. 6Th International Tinnitus Seminar. September, England.
  20. Yamamoto S, Teng W, Tsuboi T, Sakurai T, Terakawa S (1999) A rapid increase in intracellular calcium is essential for DNA fragmentation in the initial process of glutamate neurotoxicity. Society for Neuroscience, 29th Annual Meeting. October, Miami Beach.
  21. Nishizawa S, Yokoyama T, Sugiyama K, Yokota N, Uemura K (1999) Newly-developed DC-operated self-retaining retractor for microneurosurgery. The American Congress of Neurological Surgeons. 49th Annual Meeting. October, Boston.
  22. Ohta S, Yoshida J, Yamamoto S, Nishizawa S, Yokoyama T, Ryu H, Sakurai T, Terakawa S (1999) Apoptotic process of human glioma cell induced by interferon-beta gene transfection mediated by cationic liposomes:video-enhanced microscopy visualization in living cells. The American Congress of Neurological Surgeons 49th Annual Meeting. October, Boston.
  23. Sakai N, Nakayama K, Tanabe Y, Izumiya Y, Nishizawa S, Uemura K (1999) Absence of Plasma Protease-Antiprotease Imbalance in the Formation of Saccular Cerebral Aneurysms. The AmericanCongress of Neurological Surgeons 49th Annual Meeting. October, Boston.
  24. Sugiyama K, YokoyamaT, Ohuchi T, OkadaH, Nishizawa N, Yokota N, Nanba H (1999) Activation of Medial Frontal Cortex due to Deep Brain. Stimulation of Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease -Positron Emission Tomography Study- The American Congress of

#### 4 特許等の出願状況

	平成10年度	平成11年度
特許取得数（出願中含む）	0件	0件

〔平成10年度〕

〔平成11年度〕

#### 5 医学研究費取得状況

	平成10年度	平成11年度
文部省科学研究費	2件（220万円）	2件（320万円）
厚生省科学研究費	0件（万円）	0件（万円）
他政府機関による研究助成	0件（万円）	0件（万円）
財団助成金	0件（万円）	0件（万円）
受託研究または共同研究	0件（万円）	0件（万円）
奨学寄附金その他（民間より）	2件（150万円）	5件（450万円）

〔平成10年度〕

(1) 文部省科学研究費

横田尚樹（代表者） 基盤研究（B）(2)「虚血脳損傷修復におけるiNOSの機能解析と星状細胞特異的iNOSの単利同定」60万円（継続）

山本清二（代表者） 基盤研究（C）(2)「グルタミン酸による神経細胞死におけるミトコンドリア呼吸障害の役割」160万円（新規）

(2) 厚生省科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

〔平成11年度〕

(1) 文部省科学研究費

山本清二（代表者） 基盤研究（C）(2)「グルタミン酸による神経細胞死におけるミトコンドリア呼吸障害の役割」100万円（継続）

難波宏樹（代表者） 基盤研究（C）(2)「自殺遺伝子導入によるバイスタンダー効果を用いた悪性脳腫瘍に対する治療—Herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir systemにおける

検討一」220万円（新規）

- (2) 厚生省科学研究費
- (3) 他政府機関による研究助成
- (4) 財団助成金
- (5) 受託研究または共同研究

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

[平成10年度]

[平成11年度]

## 7 学会活動

	平成10年度	平成11年度
招待講演回数	2件	3件
国際・国内シンポジウム発表数	4件	1件
学会座長回数	3件	3件
学会開催回数	2件	0件
学会役員等回数	11件	12件

[平成10年度]

### (1) 学会における特別講演・招待講演

1. 龍 浩志（1998）顔面痙攣・耳鳴り合併症。第18回日本脳神経外科コンgres, 3月, 名古屋
2. 西澤 茂（1998）脳血管攣縮における protein kinase C, nitric oxide第8回脳血管シンポジウム, 9月, 大阪

### (2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 西澤 茂, 横山徹夫, 太田誠志, 龍 浩志, 植村研一（1998）残存再発非機能性下垂体腺腫に対する治療方針（シンポジウム）第8回日本間脳下垂体腫瘍学会, 1.29-30, 神戸
2. 西澤 茂（1998）脳血管攣縮における protein kinase Cと nitric oxide の役割について（特別シンポジウム）第14回スパスムシンポジウム, 7.25-26, 京都
3. 植村研一（1998）指導医に必要な教育学的基礎知識と技法。第95回日本内科学会, 4.9-11, 博多
4. 西澤 茂（1998）脳血管攣縮とprotein kinase C, NO. 第8回脳血管シンポジウム, 9.5, 大阪

### (3) 座長をした学会名

西澤 茂 脳神経外科学会中部地方会

西澤 茂 東海間脳下垂体研究会

西澤 茂 東海クモ膜下研究会

(4) 主催する学会名

1. 7月11・12日 第1回日本医学英語教育研究会（アクトシティ浜松）

2. 3月13・14日 第1回ヒト脳機能マッピング研究会学術集会（アクトシティ浜松）

(5) 役職についている学会名とその役職

植村研一 日本脳神経外科学会評議員

龍 浩志 日本脳神経外科学会評議員

龍 浩志 日本脳神経外科 review board

龍 浩志 日本脳神経外科学会コンgres review board

龍 浩志 日本顔面神経研究会編集委員

西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員

西澤 茂 日本脳神経外科学会コンgres 評議員

田中篤太郎 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

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

太田誠志 日本脳神経外科学会評議員

[平成11年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 難波宏樹（1999）自殺遺伝子を用いた悪性脳腫瘍の遺伝子治療. 第48回静岡県脳神経外科集談会 7.9, 静岡

2. 難波宏樹（1999）脳機能の定量的測定. 第30回千葉核医学研究会 10.23, 千葉

3. 難波宏樹（1999）HSV-TK遺伝子導入細胞によるバイスタンダー効果を利用した悪性脳腫瘍の治療. 東海脳腫瘍研究会特別講演会 10.25, 名古屋

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 西澤 茂, 沖 隆, 太田誠志, 横田尚樹, 横山徹夫, 植村研一（1999）Cushing 病における長期治癒判定基準と長期意治療予後（シンポジウム）第9回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2.18-19, 東京

(3) 座長をした学会名

西澤 茂 日本脳神経外科学会中部地方会

西澤 茂 東海間脳下垂体研究会

西澤 茂 東海クモ膜下出血研究会

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

難波宏樹 日本脳神経外科学会評議員  
難波宏樹 日本核医学会認定医審査委員  
龍 浩志 日本脳神経外科学会評議員  
龍 浩志 日本脳神経外科 review board  
龍 浩志 日本顔面神経研究会運営委員  
西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員  
西澤 茂 日本脳神経外科学会コンgres評議員  
西澤 茂 日本医学英語教育研究会理事  
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  
太田誠志 日本脳神経外科学会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成10年度	平成11年度
学術雑誌編集数	4件	1件

[平成10年度]

龍 浩志 Facial nerve research Editorial Board  
龍 浩志 neurologia medIco-cherugica Review Board  
龍 浩志 脳神経外科ジャーナル Review Board  
西澤 茂 Journal of Medical English Editor

[平成11年度]

西澤 茂 Journal of Medical English Editor

## 9 共同研究の実施状況

	平成10年度	平成11年度
国際共同研究	0件	0件
国内共同研究	3件	6件
学内共同研究	0件	0件

[平成10年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

(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(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

木村元彦 (静岡大学工学部) 振戦の定量的解析

(3) 学内共同研究

[平成11年度]

(1) 国際共同研究

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

田川雅敏 (千葉県がんセンター) 悪性グリオーマの遺伝子治療に関する研究

杉浦敏文 (静岡大学工学部) パーキンソン症状のカオス解析による評価

尾内康臣 (県西部医療センター附属先端医療技術センター) 視床下核刺激時の脳内賦活部位のPETによる同定

(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

(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

(3) 学内共同研究

## 10 産学共同研究

	平成10年度	平成11年度
産学共同研究	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

## 11 受賞 (学会賞等)

[平成10年度]

[平成11年度]

## 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 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



脳内アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性を非侵襲的に測定するための方法を開発するために以下のような研究を行った。脳血液関門を通過した後、脳内AChEにより代謝され、脳内に蓄積されるアセチルコリン類似物質を何種類かトレーサとしてデザイン、合成し、これらの中よりN-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A)をヒトにおけるPET用トレーサとして選択し<sup>13</sup>Cにてラベルした。血液中で代謝されたMP4Aを分離することにより正確な入力関数を測定し、動態解析を用いて脳内AChE活性値を定量的に測定した。本研究により臨床的にアルツハイマー病と診断された患者の大脳皮質ではAChE活性が有意に低下することが確認された。MP4A/PETはアルツハイマー病のスクリーニング法として有用と考えられる。またパーキンソン病や進行性核上性麻痺における研究でもこれらの疾患の生化学的特徴が明らかにされた。

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

## 2. ラット実験グリオーマに対する単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ(HSV-TK)遺伝子導入腫瘍細胞を用いたTK細胞療法

HSV-TK遺伝子を用いる自殺遺伝子治療においては、ガンシクロビル(GCV)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あり、bystander効果と呼ばれている。ラット脳内9L glioma細胞移植モデルにおいて脳内に生着した腫瘍をHSV-TK遺伝子導入細胞(9L/TK)の腫瘍内移植とGCVの全身投与によりbystander効果を利用して治療することが可能である。臨床応用を考慮し、別の細胞株であるC6 glioma細胞(C6/TK)を治療用細胞として用いたところ、この条件でもbystander効果により脳腫瘍の縮小がみられた。しかしながら、C6/TKによる腫瘍縮小効果は9L/TKを用いたときよりも弱い。Bystander効果の発現に重要と考えらるギャップ結合蛋白(connexin43)の発現が9Lで高く、C6では低いことがその原因の一つと考えられた。Connexin43遺伝子を導入したC6/TK細胞を用いin vitroの実験系でbystander効果の強化が認められることよりbystander効果にはギャップ結合蛋白の発現が重要であることが確認された。

(難波宏樹<sup>1</sup>, 田川雅敏<sup>1</sup>) <sup>1</sup>千葉県がんセンター

## 3. 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

目的：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ことを目的とする。

概要：クモ膜下出血後には脳血管攣縮という異常に長期に持続する脳血管の収縮が起こるが、そのメカニズムについては全く明かにされていない。われわれは血管平滑筋内に存在するprotein kinase Cというリン酸化酵素がその発生に重要な役割を担っていると考え、その役割を明らかにするために、基礎実験を行っている。犬の脳底動脈を用い、クモ膜下出血、脳血管攣縮のモデルを作成し、脳底動脈を摘出してprotein kinase Cの活性化程度を測定、さらにはwestern blotting methodを用いてprotein kinase Cのisoformの発現を明らかにしようとしている。

目的の達成度：Protein kinase Cの活性化についてはすでに測定が終了し、攣縮血管ではその活性が有意に亢進していることが証明された。また、western blottingでもすでに脳血管攣縮に関係しているprotein kinase Cのisoformの同定に成功した。

(西澤 茂<sup>1</sup>, 中山貢一<sup>1</sup>, 小原一男<sup>1</sup>, 小出昌代<sup>1</sup>) <sup>1</sup>静岡県立大学

#### 4. 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

目的：磁気併用電気インピーダンス法を用いて非侵襲的に脳循環を測定することを目的とする。

概要：電気インピーダンス法では従来より、頭部に一定の周波数を持つ渦電流を流すことにより、インピーダンス脈波が測定でき、これによって脳循環動態が測定出来ることが知られていたが、この方法だと解像度が悪く、どこからその脈波が発生しているのかが全く分からない。われわれは、この方法に改良を加え、一定の渦電流に磁場を頭部に加えることにより、より空間分解能がよく、しかも左右別々の任意の場所からインピーダンス脈波を測定できる機器を開発した。これにより、ベッドサイドでも非侵襲的に繰り返し、能循環測定できる。

目的の達成度：犬の虚血モデルを作成し、この機器でインピーダンス脈波を測定、これが、他の能循環測定法による総循環動態とよく相関していることを明らかにした。臨床的に、中大脳動脈の閉塞患者において、この方法で脳循環の測定を行い、SPECTによる脳循環動態とインピーダンス脈波の出現がよく相関することを証明した。

(西澤 茂, 横山徹夫, 竹前 忠) 静岡大学

#### 5. 成長ホルモン産生性下垂体腫瘍における術中迅速成長ホルモン測定に関する研究

目的：成長ホルモン産生性下垂体腫瘍における成長ホルモンの術中迅測定を行い、術中の腫瘍摘出度を知り、術後のホルモン正常化を目的とする。

概要：成長ホルモン産生性下垂体腫瘍の摘出術において、手術で摘出が不完全な場合、術後成長ホルモンを正常化するための後療法が必要となるが、術中に腫瘍が摘出できたと判定した時点で、血中の成長ホルモンレベルを radioimmunoassay 法で迅速に測定し、摘出前後でその値の比を測定して、術後のホルモン正常化率、MRI 上での摘出度と比較検討し、術中に腫瘍の摘出度が判定できるようにする。この方法を用いることによって、的確に術中に成長ホルモン産生性下垂体腫瘍の摘出度が判定でき、術後成績の向上に役立てることが出来る。

目的の達成度：統計的に、短時間の incubation によっても、従来の測定方法と変わらない成長ホルモンの値を測定出来ることをすでに明らかにしている。この方法を用いて10例以上の手術症例に応用して、一定の成果を見ている。今後さらに測定時間の短縮化を図り、手術時間の短縮化に努める予定である。

(西澤 茂, 太田誠志, 横山徹夫, 沖 隆) 第二内科

#### 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。平成10年度に9名、平成11年度に3名の患者に同治療を施行したが、2名を除き、全例で症状の改善が見られたが、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。一方、脳浮腫などの合併症も認められた。

(杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹)

#### 7. 視床下核刺激時の脳内賦活部位のPETによる同定

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、パーキンソン氏病の四徴に対して効果があることから注目されているが、脳内のどの部位が賦活されることによってパーキンソン症状が改善するのか明らかでなかった。そこで視床下核に脳深部電気刺激療法を施行した六名のパーキンソン氏病患者に刺激がonの時とoffの時、また安静時と足運動時にPETを撮像し、おのおのsubtractionして脳内賦活部位を判定した。その結果、安静で視床下核の刺激を行ったときは視床、小脳が、運動時に刺激を行ったときは補足運動野、背側前頭葉が賦活されることが分かった。

(杉山憲嗣, 尾内康臣, 横山徹夫, 難波宏樹)

#### 8. 淡蒼球内節手術の高次脳機能に対する影響の研究

淡蒼球手術は重度パーキンソン氏病に対する外科的治療として、パーキンソン氏病の、固縮、振戦、寡動に効果が有ることが知られている。しかしながら、淡蒼球手術の高次脳機能への影響に関する報告は見られていなかった。そこでわれわれの教室で開発した浜松方式高次脳機能テストを用いて、パーキンソン氏病に対する淡蒼球内節手術患者の術前後の高次脳機能検査を施行した。その結果、左側淡蒼球手術後70%の患者で術後約1ヶ月の間、一過性に流暢性の低下が出現することが分かった。しかしながら、右側手術では特に高次脳機能の低下する症例はなく、またMMSが20点以下の症例2例で高次脳機能の1ヶ月を越した低下が見られたが、他の症例では全て一過性であった。この高次脳機能低下の原因が淡蒼球内のassociationに関連した部位の障害で起こっているのか、それとも淡蒼球の下部に存在するbasal nucleus of Mynertの障害によって起こっているのかを判断する目的で手術後MRIでの凝固巣の形成部位、大きさと高次脳機能テストとの関連を検討したが、凝固巣の大きさと流暢性との間に、相関が認められた他は、部位に関して相関を示す所見は得られなかった。

(杉山憲嗣, 横山徹夫, 今村陽子, 難波宏樹)

#### 9. 振戦解析装置, finger tapping testによるパーキンソン症状の定量的評価法の開発

パーキンソン氏病の症状は振戦、固縮、寡動、姿勢歩行障害が四徴として知られているが、各々の重症度は臨床的に医師の経験から判断されている。点数を付ける評価法も存在するが、それらは5段階評価などで客観性に問題があり、術前術後の評価や薬物増減時に定量的、統計的に症状を評価したい、との要求を満たすものではなかった。振戦解析用の装置は過去に種々開発されているが、すべては直線運動を解析するものでパーキンソン氏病の様に回転性の要素の強い振戦には対応していなかった。このため、今回振戦の回転要素をも評価し得、定量的評価を行える装置の開発を行った。同時に寡動の定量的評価として、finger tapping testをも施行した。磁気によって3時限空間内の位置を出力する装置を使用し、3時限的直線要素および3時限的回転要素の合わ

せて6軸の振戦を同時に定量的に測定し得る装置を開発した。さらにfinger tappingで寡動の定量的評価を行い、合わせてカオス解析を施行してパーキンソン氏病の自動判定をも試みた。

(杉山憲嗣, 横山徹夫, 木村元彦<sup>1</sup>, 杉浦敏文<sup>1</sup>, 難波宏樹) 静岡大学工学部

#### 10. 顔面けいれんの原因についての臨床的研究

顔面けいれんの原因は、顔面神経が中枢神経から出る部分(root exit zone: REZ)が血管による圧迫で引き起こされると考えられていたが、我々は顔面神経のREZよりももっと抹消が血管により圧迫されても顔面けいれんが引き起こされることを実際の症例をもって証明した。更に顔面神経の圧迫部位により症状の出現様式が異なる点も証明した。この事は顔面けいれんのメカニズムについても治療に関しても新たな一石を投じるものである。

(龍浩志, 山本清二, 杉山憲嗣)

#### 11. 血管圧迫症候群としての「めまい」「耳鳴り」の臨床的研究

第8脳神経が血管による圧迫で「めまい」「耳鳴り」が起こることは予測されていたが確定的ではなかった。我々は第8脳神経に対する血管圧迫が手術で認められた症例と症状との関係について統計学的に調べ、血管圧迫を認めた症例では「めまい」「耳鳴り」が明らかに統計学的に有意の差をもって認められ、第8脳神経を減圧することにより症状が消失、または改善することを証明した。又電気生理学的手法を用いて第8脳神経の微細なトポグラフィーが解明でき、このデータを利用して「めまい」と「耳鳴り」では第8脳神経の血管圧迫部位が明らかに異なることを証明した。この事は今後の「めまい」「耳鳴り」の治療に新たな道を拓くものである。

(龍浩志, 山本清二, 杉山憲嗣)

#### 12. MR cisternographyによる頭蓋内の脳神経の微細構造の描写法に関する臨床的研究

術前に頭蓋内の脳神経の微細な構造や周囲の血管との関係を知る事は手術計画をたてる際に非常に重要である。MR cisternographyを用いて正常者、及び第8脳神経の血管圧迫症例、聴神経腫瘍症例について正常な微細構造、腫瘍と正常神経との関係、神経と周囲の血管との関係を調べた。MRI cisternographyによって、頭蓋内の脳神経の微細な正常構造、腫瘍と正常神経や血管との関係が極めて詳細に解析できる事が分かった。この方法は今後の手術計画をたてる際に極めて有用であることが証明された。

(龍浩志, 田中篤太郎, 山本清二, 竹原康雄, 磯田治夫)

#### 13. 虚血脳損傷修復の基盤となる分子機構の解析

目的：本研究は、虚血性脳損傷修復過程において発現し、その現象に深く関与している遺伝子群を単離同定して、これらの遺伝子群が損傷修復機序にどのような関与をしているか解析する事を目的とした。

概要：ラット一過性全脳虚血モデルを用いてPCRを用いたsubtracted cDNA libraryを作製し、これをスクリーニングしてより得られたクローンをDNA sequenceを行い、ホモロジー検索をデータベース上にてを行った。さらにこれらの中から、有用と思われるクローンに関してRT-PCRにて

mRNAレベルにて経時的な発現の解析を行った。

目的の達成度：これまで本現象に関与が指摘されていなかった多くの分子が新たに同定でき、その発現状況及び機能よりその分子的基盤の理解がさらに深まった。

(横田尚樹, 西澤 茂, 難波宏樹)

#### 14. 髄芽腫の腫瘍形成機構の分子的基盤の解析

目的：小児期に発症する脳腫瘍で最も多いとされる髄芽腫はWnt及びHedgehog signal pathwayがその腫瘍形成に重要な役割を果たしていると考えられる。髄芽腫例において、これらのsignalの構成要素の発現および遺伝子変異解析し、本腫瘍形成機構の分子的基盤の解明を目指す。

概要：遺伝性および孤発性髄芽腫の腫瘍組織標本においてbeta-catenin, Wnt, Zic, Gli-1等それぞれのシグナルカスケードの構成要素の発現状況を免疫組織学的に解析すると共に、beta-catenin, ptcなどの遺伝子変異を解析する。

目的の達成度：遺伝性の髄芽腫に置いては従来一つのカスケードを形成するものと考えられていたこれらのカスケードが各々独立しているものであることが判明し、これはさらに現在孤発例の解析によりさらに検証されている。さらにこれらのシグナルカスケードの構成要素でこれまで遺伝子変異が報告されていなかった分子に新たに遺伝子変異が発見された。

(横田尚樹, 太田誠志, 徳山 勤, 西澤 茂, 難波宏樹)

#### 15. アポトーシス抑制遺伝子survivinのグリオーマにおける発現

アポトーシスの新たな抑制タンパクであるsurvivinが各種癌細胞で優位に発現していることが明らかになった。survivinの発現を抑制することにより、腫瘍の増殖をコントロールする遺伝子治療の可能性が注目されている。

そこで、脳腫瘍のうち、グリオーマ細胞における、survivinの発現を、RT-PCR法によって調べたところ、多くのグリオーマ細胞でも他の癌細胞と同様にsurvivinは発現していた。現在、発現量を半定量化することにより、悪性度、予後との相関を検討中である。

(徳山 勤, 太田誠志, 横田尚樹, 西澤 茂, 難波宏樹)

#### 16. DNA複製における分子機構の解明と脳腫瘍悪性度診断への応用

目的：複製開始点に結合し、複製前結合体を形成する未知の因子を同定し、複製機構分子機序の解明を目的としている。複製を制御する因子を用いた腫瘍の生物学的悪性度診断への応用、さらにこれら因子の強制発現による脳腫瘍の遺伝子治療への応用を試みる。

概要および目的の達成度：出芽酵母を用いたtwo-hybrid assayにより、ORC3と相互反応を示すたんぱく質の新規遺伝子核酸配列2種類を得た。現在これらの全長を得て、アミノ酸配列の同定、機能解析に向けての研究を開始している。これまで、腫瘍の悪性度は主にKi67をもちいた増殖能により判定されている。35例の種々の脳腫瘍手術摘出標本を用いたCdc6の発現の免疫組織学的診断は、Ki67よりも鋭敏であり、かつその発現陽性率は、必ずしも相互に強い関連を示していない。

(太田誠志, 小出昌代)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 幅広い年齢層（24-89歳）の健常者における研究では大脳皮質のアセチルコリンエステラーゼ (AChE)活性は加齢により変化しなかったが、アルツハイマー病では大脳皮質のAChE活性が著しく低下しており、痴呆が老化の延長線上にあるものではないことが示された。、パーキンソン病と進行性核上性麻痺は臨床上鑑別診断が難しいが、進行性核上性麻痺では視床のAChE活性が顕著に低下することより、これらの二疾患の生化学的相違が明らかにされた。
2. ラット脳内に9L glioma細胞（9L/WT, 10<sup>6</sup>個）を移植すると全例4週間以内に腫瘍死するが、生着した脳腫瘍内に単純ヘルペスウィルス・チミジンキナーゼ(HSV-TK)遺伝子導入9L細胞（9L/TK）を注入し、その後ガンシクロビル(GCV)を全身投与すると9L/WT細胞と9L/TK細胞の間に生ずるbystander効果により腫瘍を縮小させることができる。臨床応用を考慮し、最初の脳腫瘍とは別の細胞株（今回はC6細胞）にHSV-TK遺伝子を導入し（C6/TK）、同様の治療を試みたところ、効果はやや劣るが9L/WT細胞とC6/TK細胞の間にもbystander効果が生じ、腫瘍の縮小がみられた。これらの結果よりヒト/グリオーマに対してHSV-TK遺伝子を導入した培養細胞株の移植とGCVによる治療の可能性が考えられる。
3. 脳血管攣縮の発生における protein kinase C の役割、また発生に関係しているprotein kinase C のisoform を同定したことわれわれの研究は、世界でも top priority であり、大きな注目を浴びている。
4. 磁気併用電気インピーダンス法による脳循環の測定においては、その測定機器の開発は世界でも類がなく、まったくわれわれの独創的な機器であり、特筆されるべきものである。

6-9.振戦の回転要素をも3時限的に解析出来る装置は今まで全く報告が無く、現在のところ我々が開発した装置だけである。さらに視床下核刺激の足運動に関する脳内賦活部位の報告も、現在のところ我々の報告のみしか見られていない。パーキンソン氏病の各外科治療後の高次脳機能変化は最近散見されるようになったが、我々の報告が最初のものであった。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定用のpositron emission tomography (PET)用トレーサ、<sup>11</sup>C-MP4Aは我が国で開発された数少ない新規トレーサで、世界に先駆けて1995年より放医研にて臨床試験が始まり、1996年よりアルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺などの患者における研究が始まっている。本法は脳内の生化学的変化を非侵襲的かつ定量的に評価することができる画期的な方法であり、前述の疾患以外にも数多くの神経疾患における研究が期待される。定量のためには経時的な動脈採血や血液内の代謝産物の分離など煩雑な手技が必要であるため、現在は簡便な解析法を開発中である。
2. 遺伝子治療はすでに欧米では数多くの臨床試験が進行しており、HSV-TK/GCV系の自殺遺伝子

治療は免疫遺伝子治療に次いで多くのプロトコルが進行中である。しかしながら、浸潤性脳腫瘍であるグリオーマに対する臨床試験ではウイルス粒子またはウイルス産成細胞が十分に腫瘍全体に行き届かないため、満足できる治療効果が得られていない。また組みかえウイルスの出現などの危険性も指摘されている。我々の研究では自殺遺伝子遺伝子を導入した腫瘍細胞を用いることによりウイルスを使用せず、また治療用細胞を脳腫瘍内に十分行き渡らせることができるという点で他に類を見ない方法である。

3. 脳血管攣縮の発生に関わる protein kinase Cのisoform が同定できたことで、これらのantagonistを用いることで脳血管攣縮の治療に役立てられる可能性がある。

4. 脳循環測定法はすでに臨床に応用しており、非侵襲的脳循環の測定に役立っている。

二つの研究は、世界的にもtop priority であり、どこでも行なわれていない。すでに論文をいくつかpublishしており、極めて注目されている。国際学会でもすでに何度か発表している。

二つの共同研究は、現在でも、それぞれ継続中であり、これからも共同研究を続けていく予定である。

6-9.上記研究は13にも記した通りユニークなものであり、全て何らかの形で国際学会での報告を行い、一定の評価を得ている。上記研究は全てパーキンソン氏病などの不随意運動疾患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たものであり、臨床的に即使用し得るものである。例えば、振戦解析装置はパーキンソン氏病のみならず、他の振戦の評価にもbed sideで使用可能で、また今後パーキンソン氏病に対して他の治療法が出現した場合でもその治療の客観的評価に使用し得る。また視床下核刺激のPETによる評価は、本治療法の作用機序に光をあてるだけでなく、今後、有効例、無効例の判定に使用しうる可能性が有る。

## 15 新聞、雑誌等による報道

難波：原子力産業新聞，1999年3月11日，「進展する放医研の画像診断研究」

杉山：静岡新聞 平成11年3月11日

浜松医科大学25周年（9）

パーキンソン病 「電気刺激」で治療効果