

# 脳神経外科学

## 1 構 成 員

	平成 13 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	1 人	
研修医	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	0 人	(2 人)
研究生	1 人	
外国人客員研究員	0 人	
技官	0 人	
その他（技術補佐員等）	1 人	
合計	11 人	

## 2 教官の異動状況

- 難波 宏樹（教授）（期間中現職）
- 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）
- 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）（期間中現職）
- 小出 昌代（助手）（期間中現職）

### 3 研究業績

	平成 12 年度	
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	22 編	(7 編)
そのインパクトファクターの合計	40.815	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	7 編	
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	2 編	(2 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	(4 編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	2 編	(1 編)
(6) 国際学会発表数	11 編	

#### (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. Namba H, Tagawa M, Miyagawa T, Iwadate Y, Sakiyama S: Treatment of rat experimental brain tumors by herpes simplex virus thymidine kinase gene-transduced allogeneic tumor cells and ganciclovir. *Cancer Gene Therapy* 7 (6): 947-953, 2000
2. Nishizawa S, Duo C, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S: Endothelin-1 initiates the development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage through protein kinase C activation, but does not contribute to prolonged vasospasm. *Acta Neurochir* 142: 1409-1415, 2000
3. Nishizawa S, Obara K, Nakayama K, Koide M, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S: Protein kinase C  $\delta$  and  $\alpha$  are involved in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Eur J Pharmacol* 398: 113-119, 2000
4. Nishizawa S, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S: Preoperative hyponatremia as a clinical characteristic in elderly patients with large pituitary tumor. *Neurol Med Chir* 40 (5): 249-255, 2000
5. Yokota N, Uchijima M, Nishizawa S, Namba H, Koide Y: Identification of differentially expressed genes in rat hippocampus after transient global cerebral ischemia using subtractive cDNA cloning based on polymerase chain reaction. *Stroke* 32(1): 168-74, 2001
6. Ryu H, Yamamoto S: A simple technique for neurovascular decompression of the cranial nerves. *Br J Neurosurg* 14 (2): 132-134, 2000
7. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹: ジスキネジア脳神経外科的治療 日本臨床 58(10):159-163, 2000
8. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 龍浩志, 難波宏樹: 第7 第12脳神経の術中モニタリング 脳神経外科ジャーナル 10 (5) 330-338, 2001
9. 杉山憲嗣, 龍浩志, 山本清二, 難波宏樹, 横山徹夫: 第8脳神経への神経血管圧迫症候群
10. 一蝸牛神経同定による圧迫部位と症状との検討—機能的脳神経外科 39 (1) 20-23, 2000
11. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹, 龍浩志: 視床下核電極設置に伴った幻覚・幻聴症状 —L-dopa 感受性の増大?—機能的脳神経外科 39 (2) 72-73, 2000

12. 龍浩志:顔面痙攣に対する神経血管減圧術 JOHNS 16(3): 475-479, 2000  
インパクトファクターの小計 [ 17.495 ]

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. Yamamoto S, Ryu H, Tanaka T, Takehara Y: Usefulness of high-resolution magnetic resonance cisternography in patients with hemifacial spasm. Acta Otolaryngol Suppl 542: 54-57, 2000.
2. Yamamoto S, Teng W, Nishizawa S, Kakiuchi T, Tsukada H : Improvement in cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid hemorrhage in response to prophylactic administration of the hydroxyl radical scavenger, AVS, (+/-)-N,N'-propylenediniticotinamide: a positron emission tomography study in rats. J Neurosurg 92 (6): 1009-1015, 2000  
インパクトファクターの小計 [ 3.933 ]

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. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A: Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. Anticancer Res 29: 573-577, 2000
2. Iwadate Y, Tagawa M, Namba H, Oga M, Kawamura K, Tasaki K, Sakiyama S, Yamaura A: Immunological responsiveness to interleukin-2-producing brain tumors can be restored by concurrent subcutaneous transplantation of the same tumors. Cancer Gene Therapy 7 (9): 1263-1269, 2000
3. Iwadate Y, Mochizuki S, Fujimoto S, Namba H, Sakiyama S, Tagawa M, Yamaura A: Alteration of CDKN2/p16 in human astrocytic tumors is related with increased susceptibility to antimetabolite anticancer agents. Int J Oncol 17: 501-505, 2000
4. Kawamura K, Namba H, Bahar R, Miyauchi M, Maeda T, Hamada H, Sakiyama S, Tagawa M : Transduction of the human deoxycytidine kinase gene in rodent tumor cells induces in vivo growth retardation in syngeneic hosts. Cancer Letters 156: 151-157, 2000
5. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Tanada S, Irie T : Brain acetylcholinesterase activity in Alzheimer disease measured by positron emission tomography. Alz Dis Assoc Dis 14 (suppl 1): 114-118, 2000
6. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T : Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: A positron emission tomography study. Ann Neurol 48(2): 194-200, 2000
7. Tsujimoto T, Mochizuki S, Iwadate Y, Namba H, Nagai M, Kawamoto T, Sunahara M, Yamaura A, Nakagawara A, Sakiyama S, Tagawa M: The p73 gene is not mutated in oligodendrogliomas which frequently have a deleted region at chromosome 1p36.3.

Anticancer Res 20: 2495-2498, 2000

8. 井内俊彦, 難波宏樹, 藤本修一, 戸川貴史, 大賀 優, 大里克信: SPECTによるGliomaのP糖蛋白発現と薬剤耐性予測 CI研究 22 (3): 153-159, 2000

インパクトファクターの小計 [ 19.387 ]

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

## (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. Yokota N, Nishizawa S, Date H, Namba H, Sugimura H: Immunohistochemical findings of hereditary medulloblastomas. -Molecular pathway of underlying oncogenesis- Brain Pathology 10(4): 685, 2000
2. Yokota N, Ohta S, Tokuyama T, Nishizawa S, Date H, Namba H, Sugimura H: Immunohistochemical findings of medulloblastoma in two major hereditary diseases.-Molecular pathway of medulloblastoma oncogenesis- Brain Tumor Pathology 17, suppl-2, 2000
3. Yokota N, Ohta S, Tokuyama T: Immunohistochemical findings of medulloblastoma in two major hereditary diseases. J Neuro-Oncol, 2000
4. 小出昌代, 西澤茂, 小原一男, 中山貢一 Protein kinase C  $\alpha$  and  $\beta$  are involved in the development of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage Jpn. J. Pharmacol. 85 (Suppl.1): 88P, 2001
5. 横田尚樹: 髄芽腫瘍形成の分子的基盤-Molecular pathway underlying medulloblastoma oncogenesis-. Neuro-Oncology 10 (1): 37-40, 2000

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. 山本清二, 難波宏樹, 塚田秀夫: PETによるラットクモ膜下出血後の脳血流自動調節能の検討 ニューロイメージングカンファレンス記録集 4: 14-16, 2000
2. 横山徹夫, 杉山憲嗣, 清水貴子, 渥美哲至, 宮嶋裕明: 溝口功一両側視床下核電気刺激療法後, L-dopaを大幅に減量し得た一例。厚生科学研究特定疾患対策研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」平成12年度研究報告書 82-83, 2001

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

### (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：核医学を用いた脳機能の定量的測定 千葉核医学研究会誌 15: 17-23, 2000
  - 2. 西澤 茂：脳血管 2001 文献レビュー 細胞内シグナル伝達機構
- 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. 杉山憲嗣：第 14 章 てんかん（翻訳）脳疾患ケアの精神生物学的基礎 監訳 植村研一，神郡博，櫻庭繁 メディカル・サイエンス・インターナショナル社 pp. 247-265, 2001
  - 2. 西澤 茂：細胞内シグナル伝達機構 脳血管 2000 文献レビュー 板倉 徹，福内靖男（監修）金芳堂（東京）：93-99, 2000
  - 3. 西澤 茂：検体検査1：血液検査，検体検査2：髄液検査，検体検査3：内分泌機能検査 大井静雄（編著）脳神経外科ケアマニュアル 照林社（東京）：77-81, 2000
- 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. 伊豫雅臣，難波宏樹，長塚伸一郎，福士清，篠遠仁，入江俊章：精神疾患への画像診断の応用 Alzheimer 型痴呆－ PET(酵素)臨床精神医学講座 (vol.10) 精神科臨床における画像診断 pp218-227 (中山書店)
  - 2. Nagatsuka S, Fukushi K, Namba H, Shinotoh H, Tanaka N, Tanda S, Irie T: Tracer conversion rate and accuracy of compartmental model parameter in irreversibly trapped radiotracer method. Physiological Imaging of the Brain with PET (Edited by A.Gjedde, S.B.Hansen, G.M.Knudsen and O.B.Paulson, Academic Press): pp139-144, 2001
- 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. Nishizawa S, Yokoyama T, Sugiyama K, Yokota N: Intracerebral hemorrhage from a ruptured pseudoaneurysm after STA-MCA anastomosis. Case Report. Neuro Med Chir 40(8): 408-412, 2000
- 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. 赤嶺壯一, 宮本恒彦, 杉浦康仁, 竹原誠也, 平松久弥, 西澤 茂, 横田尚樹: MIB-1 Labeling Index 高値を示した小児 Prolactinoma の 1 例 脳神経外科 28(6): 547-553, 2000
- 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. Nishizawa S, Yokoyama T, Namba H, Takemae T, Sugiyama K, Yokota N, Ohta S : Cerebral Blood Flow Study with a Newly Developed Electrical Impedance Method Associated with a Change in Magnetic Field. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting 2000, 2000.4.8-13 (San Francisco, USA)
2. Sugiyama K, Ryu H, Namba H, Yamamoto S, Yokoyama T, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S : Operative outcome of Neurovascular Decompression Surgery for 134(Including Atypical) Trigeminal Neuralgia Cases. American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting 2000, 2000.4.8-13 (San Francisco, USA)
3. Ohta S, Nishizawa S, Miura K, Yamamoto S, Sugiyama K, Tokuyama T, Yokota N, Satoh A, Namba H : Significance of extensive sampling in diagnosing ganglioglioma. The 2nd International Symposium of Brain Tumor Pathology, 2000.5.11-13 (Nagoya, Japan)
4. Yokota N, Ohta S, Tokuyama T, Nishizawa S, Date H, Namba H, Sugimura H : Immunohistochemical findings of medulloblastoma in two major hereditary diseases -Molecular pathway of medulloblastoma oncogenesis- The 2nd International Symposium of Brain Pathology 2000.5.11-13 (Nagoya, Japan)
5. Nishizawa S, Yokota N, Yokoyama T, Mukodaka H, Watanabe T, Hoshino T, Ueda Y : Skull base surgery for nasal or paranasal carcinoma invading skull base -how to prevent postoperative complications- IIIrd International Congress on the cerebral venous system and IIIrd International congress on meningiomas combined with XIIth annual meeting of Japanese society for skull base surgery 2000.6.1-3 (Matsumoto, Japan)
6. Nishizawa S, Obara K, Nakayama K, Koide M, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S : Protein

kinase C  $\delta$  and  $\alpha$  are involved in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. 7th International Conference on Cerebral Vasospasm 2000.6.18-21 (Interlaken, Switzerland)

7. Nishizawa S, Chen D, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S, Namba H : Endothelin I initiates the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage through protein kinase C activation, but does not contribute in prolonged vasospasm. 7th International Conference on Cerebral Vasospasm 2000.6.18-21 (Interlaken, Switzerland)
8. Yokota N, Nishizawa S, Date H, Namba H, Sugimura H : Immunohistochemical findings of hereditary medulloblastomas – Molecular pathways underlying oncogenesis- XIVth International Congress of Neuropathology 2000 2000.9.3-6 (Birmingham, UK)
9. Nishizawa S, Obara K, Nakayama K, Koide M, Yokoyama T, Ohta S : Which protein kinase C isoforms are involved in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage? XIth International Vascular Biology Meeting 2000.9.5-9 (Geneva, Switzerland)
10. Sugiyama K, Yokoyama T, Namba H, Ryu H, Nishizawa S, Yokota N, Tokuyama T, Ohta S : Changes of higher brain functions after thalamotomy, pallidotomy and subthalamic deep brain stimulation. Fourth Congress of the Asian Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery 2000.10.29-11.2 (China)
11. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Tokuyama T, Namba H : Semimicroelectrode recording findings in the subthalamic region in the Parkinson's disease. Fourth Congress of the Asian Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery 2000.10.29-11.2 (China)

#### 4 特許等の出願状況

	平成 12 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 12 年度	
(1) 文部省科学研究費	2 件	(320 万円)
(2) 厚生省科学研究費	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	2 件	(250 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）	11 件	(690 万円)

##### (1) 文部省科学研究費

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－」140 万円（継続）

西澤 茂（代表者） 基盤研究（C）（1）「磁気併用電気インピーダンス法による脳循環計測システムの開発に関する研究」180万円(新規)

(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（新規）

西澤 茂（代表者） （財）浜松科学技術振興研究会「磁気併用電気インピーダンス法による脳循環計測システムの開発に関する研究」50万円(新規)

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

	平成12年度
(1) 特別講演・招待講演回数	1件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	1件
(3) 学会座長回数	8件
(4) 学会開催回数	0件
(5) 学会役員等回数	4件

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. Namba H

Recent advances and trends in chemotherapy

Recent Advances in Glioma Therapy (2000.12.13, New Delhi, India)

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. Namba H

Recent advances and trends in chemotherapy for glioma

The 49th Annual Conference of the Neurological Society of India  
(2000.12.14-17, Madras, India)

(3) 座長をした学会名

難波宏樹 第20回日本脳神経外科コンgres総会 (2000.5.19-21, 横浜)

難波宏樹 第12回東海脳腫瘍研究会 (2000.7.29, 名古屋)

難波宏樹 第39回日本定位・機能脳神経外科学会 (2000.10.21-22, 福岡)

難波宏樹 第59回日本脳神経外科学会総会 (2000.10.24-26, 福岡)

難波宏樹 第5回ニューロイメージングカンファレンス (2001.1.27, 名古屋)

西澤 茂 東海間脳下垂体研究会(2001.2.17, 名古屋)

杉山憲嗣 第58回中部地方会 (2000.4.1, 名古屋)

横田尚樹 第59回中部地方会 (2000.10.7, 福井)



(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 日本核医学教育・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 日本医学英語教育学会世話人
- 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
- 山口満夫 日本脳神経外科学会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成 12 年度
学術雑誌編集数	3 件

- 龍 浩志 Facial Nerve Research, Editorial Board
- 龍 浩志 Neurologia Medico-Chirurgica, Review Board
- 西澤 茂 Journal of Medical English, Editor

## 9 共同研究の実施状況

	平成 12 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	2 件

(1) 国際共同研究

1. 髄芽腫の腫瘍形成機構における分子的基盤の解析 (トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター)

(2) 国内共同研究

1. 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
2. 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
3. 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

### (3) 学内共同研究

1. 脳腫瘍形成機構の分子的基盤の解析 (臨床検査医学講座)
2. 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 (微生物学講座)

## 10 産学共同研究

	平成 12 年度
産学共同研究	1 件

1. アラガン (株) ポットクス注 100 使用成績調査(対象疾患：片側顔面麻痺)

## 11 受賞 (学会賞等)

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子を導入した神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療 (TK 幹細胞療法)

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。ラット脳腫瘍モデルにおいて、脳内に生着した腫瘍を HSV-TK 遺伝子を導入した腫瘍細胞を既存の腫瘍内に移植し、その後 GCV を全身投与することにより 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、腫瘍細胞のかわりに HSV-TK 遺伝子を導入した神経幹細胞を用いる方法を開発中である。神経幹細胞は損傷部位に集積する傾向があることが知られており、浸潤性発育を特徴とするグリオーマ治には理想的と考えられる。

(難波宏樹, 横田尚樹, 徳山勤, 小出昌代)

2. 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) 活性の非侵襲的な定量測定のため、何種類かのアセチルコリン類似物質を候補トレーサーとして検討してきたが、ヒトにおける positron emission tomography (PET) 用トレーサーとしては  $^{11}\text{C}$  にて標識した N-methyl-4-piperidyl acetate ( $[^{11}\text{C}] \text{MP4A}$ ) を選択した。認知機能がコリン系神経活動と密接に関係していることより、主に痴呆性疾患において検討を重ねてきた。定量的脳内 AChE 活性の測定には、コンパートメント・モデルを用いた動態解析を行うが、血液代謝物を考慮した正確な入力関数の測定が必要であり、これまでの非線形最小二乗法は計算時間が著しく長かった。今回、アルツハイマー病などのスクリーニング・テストとして feasible な入力関数を必要としない高速解析法を開発した。

(難波宏樹, 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

3. 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 11 年度までに 14 名、平成 12 年度に 7 名の患者に同治療を施行したが、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。前回、脳浮腫などの合併症が認められたことを報告したが、その原因として、探索電極の刺入回数が問題であることが分かった。

(杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹)

#### 4. 視床下核刺激時の刺激最適部位と最適刺激法の決定

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。しかしながら、視床下核のどの部位を刺激すると最もパーキンソン症状の改善が良いか、また術中所見で得られた視床下核内の神経活動との関連は明らかでなかった。そこで視床下核に脳深部電気刺激療法を施行した 8 名の重度パーキンソン氏病患者で前胸部に刺激用 generator 埋め込み後に 4 連電極の各電極を前胸部の case を reference として monopolar 刺激を行い、刺激が off の時、および各電極での刺激時に UPDRS (unified Parkinson's disease rating scale) で臨床的点数評価を施行し、さらに bipolar 刺激との対比を行った。この結果、bipolar 刺激よりも monopolar 刺激の方が各電極の相違をより明確に出来る事が分かった。さらに、術中、視床下核の神経活動が最も活発なのは視床下各最腹側部であるが、最適刺激部位は最背側部で、視床下核内であることが分かり、さらに視床下核の背側の核外の部位も視床下核内最背側部について症状改善効果が認められることが分かった。この部位の刺激は恐らく zona incerta 刺激されるために効果が出るものと思われた。

(杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹)

#### 5. 第 9-12 脳神経に対する術中モニター法の開発

後頭蓋窩(小脳橋角部、斜台部、大後頭孔)の手術では、特に聴神経腫瘍、髄膜腫などの腫瘍の手術で、第 7 以下の脳神経の機能障害が術後に生じ、患者の ADL に影響することがある。この為、これらの合併症を防ぐ目的で術中モニターを置くことが以前から推奨されていたが、実際にモニターされているのは、多くの場合第 7, 8 脳神経のみで、第 9-12 脳神経に対するモニター法は確立していなかった。第 11 脳神経は胸鎖乳突筋上、または僧帽筋上に電極を置くことでモニターは可能であるが、第 9-10 脳神経、第 12 脳神経のモニターの対象となる喉頭筋、舌筋は、口腔内に電極を設置せねばならず、安全かつ確実な電極設置法に懸念が存在した。特に針電極を使用することは、術中の電極の脱失、深部への迷入、それに伴う、血管、神経などの重要臓器の損傷が心配された。これに対し、クリップ式針電極(関谷、外眼筋用に開発したもの)を使用することで口腔内筋の安全かつ確実なモニターが可能となった。さらに、第 11 脳神経、第 12 脳神経では、顔面神経の最適刺激と考えていた 0.6 mA は刺激として過剰すぎ、0.2-0.3 mA が適性刺激であることが判明した。これらの手技を用い、術中に第 7 以下の全ての脳神経のモニターが可能となった。

(杉山憲嗣, 龍浩志, 横山徹夫, 難波宏樹)

## 6. 髄芽腫の腫瘍形成機構における分子的基盤の解析研究成果

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。髄芽腫孤発例において、これらの signal の構成要素の遺伝子変異および最近注目されている promotor 領域のメチル化の状態を解析した。Wnt signal pathway に関して検索したところ、全 27 例中、7 例において beta-catenin の発現増強を免疫組織学的に認めた。この内 2 例は最上流である Wnt-1 そのものの発現増強を認め、1 例に APC 遺伝子の truncation, 1 例に beta-catenin の GSK-3beta によるリン酸化部位のアミノ酸変異を来す遺伝子変異（1 塩基置換）を、また 1 例に AXIN1 遺伝子の LOH と複合体形成に必須と考えられる領域に frame shift を来す 1 塩基欠失を認めた。またプロモーター領域に CpG island をもつ Rb 遺伝子のメチル化の有無を調べたところ、少なからぬ症例において本遺伝子のメチル化が証明できた。本腫瘍は本邦では比較的症例が少なく新鮮な組織標本が得られないため、現在のところ解析は過去の症例のパラフィン標本より PCR 法を用いて行うものが主体とならざるをえない。またそのために LOH を証明するための正常組織（血液等）サンプルを得られない症例が少なくない。客観的な評価に耐える症例数を確保するには、今後倫理規定をクリアの上で系統的に脳腫瘍の組織サンプルを集積しバンク化することが、この種の解析には必須であると考えられる。

（横田尚樹，徳山勤，難波宏樹）

## 7. 脳腫瘍における第 1 染色体短腕欠失の有無と治療効果，予後についての解析

脳腫瘍の中でもグリオーマは脳組織に浸潤性に広がり手術で全摘不可能であり、その予後は腫瘍細胞の生物学的性質に依存している。近年に至ってもその治療成績は向上していないが、グリオーマのひとつである退形成性乏突起膠腫において、第 1 染色体短腕に欠失のある群は化学療法が有効で平均生存期間も優位に長いことが報告され、さらに最も悪性度の高いグリオーマである膠芽腫においても同様に第 1 染色体短腕に欠失のある群は化学療法が有効である可能性が示唆されている。本研究では、脳腫瘍（おもにグリオーマ）における遺伝子変異（おもに第 1 染色体短腕の欠失の有無）を解析し、治療に対する反応性の相違，臨床経過を検討している。

（徳山勤，太田誠志，小出昌代，難波宏樹）

## 8. 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

細胞周期制御機構の破綻と発癌との関連は現在までに多くの情報が蓄積されており、癌抑制遺伝子を始めとする細胞周期の制御因子は癌の遺伝子治療にも応用されつつある。また、Ki67 を代表とする増殖能の指標は、癌の悪性度診断に広く応用されている。しかしながら、神経膠腫のように多型性に富み、多核細胞が出現するような悪性腫瘍では、必ずしも Ki67 が腫瘍の悪性度を正確に反映するとは限らず、また、良性腫瘍においては、より鋭敏な生物学的指標が求められている。近年の細胞周期研究は、ORC1-6, Cdc6, Mcm 等 DNA 複製開始を直接制御する因子が解明されつつある。筆者は、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、複製機構のさらなる分子機構の解明を目的として研究を進めている。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たい。筆者は、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。筆者の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。ORC3 と結合する新規たんぱく質について GST 結合蛋白を作成し、たんぱく質間相互作用を解析する予定である。さらに、ORC1, 2, 4, 5, 6, Cdc6, Mcm 等他の因子についても、出芽酵母を用いた two-hybrid assay により新規結合蛋白の同定を試みる。次に、細胞周期中複製開始点近傍への結合離脱を繰り返す Cdc6 は、ある種の腫瘍細胞においては、強制発現により細胞の分裂を伴わない複製を繰り返させ、細胞を自壊に追い込むことがあり、これを悪性脳腫瘍培養細胞を用いて検証する。これまでの、分裂を止めるという視点とは異なる遺伝子治療の可能性を検討する。脳腫瘍摘出標本を用いた免疫組織学的研究においては、今後 prospective な検討をし、悪性度診断、治療計画や経過観察計画決定の補助として役立つ予定である。鋭敏な指標であることより、悪性腫瘍のみならず残存良性腫瘍の再発の可能性の検討等、広く脳腫瘍の質的診断に有用である可能性がある

(太田誠志, 小出昌代, 難波宏樹)

#### 9. 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おこり、それに基づく遅発性脳虚血発作により患者の予後が決定されるが、その発生メカニズムについてはまだよく分かっていない。われわれはこれまでの研究で、脳血管に存在する protein kinase C (PKC) というリン酸化酵素がその発生に重要な役割を果たしていることをこれまでの基礎実験結果から明かにしてきた。PKC の活性化は攣縮血管で明らかに亢進しており、さらに Western blotting の結果、脳血管に存在する PKC isoform の同定に成功した。さらに、これらの isoform のうち、脳血管攣縮に関係する isoform が何かまで同定することができた。さらにこの実験結果を検証するため、これらの isoform の阻害剤を用いて isoform の発現が抑制されるかどうか、脳血管攣縮の予防ができるかどうかの実験を行っている。

目的の達成度：脳血管攣縮の初期には PKC  $\delta$  が、脳血管攣縮の維持には PKC  $\alpha$  が深く関与していることが明らかにされた。PKC  $\delta$  が初期に抑制されると、初期の脳血管攣縮は予防されるが、その予防効果は長期間持続しない。しかし、PKC  $\alpha$  を抑制すると長期の予防効果がえられることが明らかにされた。

(西澤 茂, 小出昌代, 難波宏樹, 中山貢<sup>1</sup>, 小原一男<sup>1</sup>) <sup>1</sup>静岡県立大学薬学部

#### 10. 磁気併用電気インピーダンス法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できることが知られていた。われわれは、この実験方法を応用し、解像度をさらに上昇させ、さらには左右別々に脳循環測定が可能になるよう

に、磁気併用電気インピーダンス法による脳循環測定法を開発した。これにより任意の場所から、左右別々に、何度でも繰り返しベッドサイドで非侵襲的に脳循環測定が可能になる。

目的の達成度：犬脳虚血モデルを作成し、この機器を用いてインピーダンス脈波を測定し、これが他の脳循環測定法による結果と一致するかどうかを検証したところ、インピーダンス脈波の二つのファクターが脳循環測定に有用であることが分かった。現在、その臨床応用を試み、実現性が可能になるように治験を重ねているところである。

(西澤 茂, 竹前 忠<sup>1</sup>, 横山徹夫, 難波宏樹)<sup>1</sup> 静岡大学工学部

#### 11. 成長ホルモン産生性下垂体腫瘍, 及びその他のホルモン産生性下垂体腫瘍における治癒判定基準についての研究

目的：ホルモン産生性下垂体腫瘍において、術後の下垂体ホルモン機能の治癒判定を作成することを目的とする。

概要：ホルモン産生性下垂体腫瘍においては、手術で腫瘍を完全に摘出し、術後ホルモン機能が正常に復することが目的とされるが、どの検査によって、術後内分泌学的に治癒といえるかが問題となる。その治癒判定基準を作成することを目的として、種々のホルモン産生性下垂体腫瘍について検討を行った。特に、成長ホルモン産生性下垂体腫瘍においては、術中に成長ホルモンをサンプリングしてその値を測定することによって、術中の腫瘍の摘出度を判定できるようにしている。

目的の達成度：成長ホルモン産生性下垂体腫瘍においては、術中、摘出を終えた判断したときにサンプリングした血中の成長ホルモン値が、術後長期の治癒判定を知る目安になることが分かった。

Cushing 病 (ACTH 産生性下垂体腫瘍) においては術後一週間目の CRH 負荷テストによる ACTH の反応がもっとも術後の治癒判定基準に有効であることがわかった。

(西澤 茂, 太田誠志, 難波宏樹, 沖 隆<sup>1</sup>)<sup>1</sup> 浜松医科大学第二内科

### 13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. (12-2) 従来の非線形最小二乗法は理論的には最も正確な AChE 活性値が得られるが、計算時間がかかりパラメータ画像を作るには不適切である。これを線形化することにより計算時間が大幅に短縮された。また一方入力関数を用いず、脳内に参照部位を設定する方法が可能であり、痴呆性疾患のスクリーニング・テストとして feasible な解析法が開発された。

2. (12-3, 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、今回の研究 13-1, 2 は今までの研究をさらに推進したものである。刺激部位の同定に monopolar 刺激を使用したのは国内では当施設が最初と思われる。

3. (12-5) 当施設は以前より種々の術中モニター法を開発してきたが、第 9-12 脳神経に対する術中モニター法もその延長線上にある研究である。第 9-12 脳神経に対する術中モニター法は、未だに手技が確立していないが、安全性かつ確実性を持った手技として同方法を一步前進せしむる事が出来た。

4. (12-6) 髄芽腫における AXIN1 の遺伝子変異の報告はこれまでなく、これが初めての報告となる。また Rb 遺伝子に関してもこれまで遺伝子変異はないと報告されており、本遺伝子の腫瘍形成への関与はないとされてきたが、プロモーター領域のメチル化による癌抑制 遺伝子の不活化という新たな視点より、Rb 遺伝子が髄芽腫の腫瘍形成に深く関与しているものと推察された。

## 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. (12-1) HSV-TK/GCV 系を用いた方法は遺伝子治療中で最も臨床に用いられているプロトコルの一つである。しかしながら浸潤性脳腫瘍であるグリオーマに対して、ウイルス産成細胞を用いた遺伝子導入には限界があり満足できる治療効果が得られていない。今回の研究は、治療用細胞を脳腫瘍内に十分行き渡らせるために HSV-TK 遺伝子を導入した神経幹細胞を用いるという点で独創的である。実験的脳腫瘍に IL-4 遺伝子導入神経幹細胞を治療用に用いるという方法が報告されているが、それ以外では脳腫瘍治療に神経幹細胞を応用するという報告はない。われわれは以前より実験的脳腫瘍に対し HSV-TK 遺伝子を導入した腫瘍細胞を治療用に用い効果を認めてきており、今回の神経幹細胞を用いる方法はその延長線にあり、臨床応用へむけての研究といえる。
2. (12-2) [<sup>11</sup>C]MP4A は我が国で開発された数少ない PET 用トレーサーで、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る。世界に先駆けて 1995 年より放射線医学総合研究所にて臨床試験が始まっているが、近年欧米でも追試が行われている。開発当初の煩雑な解析法を簡便化し、スクリーニング・テストとして feasible な測定法を確立し、世界に発信することは方法を開発した者の責任と考える。今後、これらの簡便法による定量値の精度と感度を検証してゆく予定である。
3. (12-3, 4, 5) これら研究は 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内および国際学会での報告を行い、一定の評価を得ている。研究 (12-3, 4) は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たものであり、研究 (12-5) は脳神経外科の手術をより安全にするための手技の開発であり、共に臨床的に即使用し得るものである。第 9-10 脳神経の術中モニターは今後、術中モニター所見と術後症状との関連がどの様であるかを明らかにする必要がある。

## 15 新聞, 雑誌等による報道