

脳神経外科学

1 構 成 員

	平成 14 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（ 3 人）
医員	0 人
研修医	3 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	1 人（ 0 人）
研究生	1 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	15 人

2 教官の異動状況

難波 宏樹（教授）（H11.4.1 現職）

龍 浩志（助教授）（～ H13.6.11 H13.6.12 総合青山病院へ）

西澤 茂（助教授）（H7.9.1 浜松医科大学医学部附属病院講師 H13.11.1 浜松医科大学医学部助教授）

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 現職）

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）（H13.4.1 浜松医科大学医学部附属病院医員 H13.7.1 浜松医科大学浜松医科大学医学部附属病院助手）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	13 編（1 編）
そのインパクトファクターの合計	28.44
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	5 編

(3) 総説数 (うち邦文のもの)	3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)	3編	(3編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	5編	(2編)
そのインパクトファクターの合計	8.75	
(6) 国際学会発表数	7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., Iwadate, Y., Kawamura, K., Sakiyama, S., Tagawa, M. (2001) Efficacy of the bystander effect in the herpes simplex virus thymidine kinase-mediated gene therapy is influenced by the expression of connexin43 in the target cells. *Cancer Gene Therapy* 8:414-420.
2. Nishizawa, S., Obara, K., Nakayama, K., Koide, M., Yokoyama, T., Yokota, N., Ohta, S. (2001) Which protein kinase C isoforms are involved in the development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage? *Acta Neurochir (Wien) suppl* 77 : 21-24.
3. Nishizawa, S., Oki, Y., Ohta, S., Yokota, N., Yokoyama, T. (2001) Which factor is most reliable to indicate postoperative endocrinological cure in Cushing's disease? *Folia Endocrinologica Japonica* 77 : 24-27.
4. Nishizawa, S., Tanaka, T., Inenaga, C. (2001) RI and CT myelographies vs. MR myelography in spontaneous intracranial hypotension. Letter to Editor, *J Neurosurg* 95 : 915-915.
5. Nishizawa, S., Yokota, N., Yokoyama, T., Mukodaka, H., Watanabe, T., Hoshino, T., Ueda, Y. (2001) Prevention of postoperative complications in skull base surgery for nasal or paranasal sinus carcinoma invading the skull base. *J Clin Neurosci* 8 : 67-70.
6. Nishizawa, S., Yokoyama, T., Yokota, N., Tokuyama, T., Ohta, S. (2001) Incidentally found syringomyelia associated with Chiari I malformation. Is early interventional surgery necessary? *Neurosurgery* 49 : 637-641.
7. Ohta, S., Koide, M., Nishizawa, S., Namba, H. (2001) Cdc6 expression as a marker of proliferative activity in brain tumors. *Oncol Rep* 8 : 1063-1066.
8. 杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 横山徹夫, 難波宏樹 (2001) 視床下核およびその周辺構造の semi-microelectrode による同定 機能的脳神経外科 40 : 52-53.

インパクトファクターの小計 [12.253]

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. Chen, D., Nishizawa, S., Yokoyama, T., Yokota, N., Ohta, S., Namba, H. (2002) High-dose methylprednisolone prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage through inhibition

of protein kinase C activation. *Neurol Res.* 24(2): 215-222.

2. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. (2002) Whole-brain radiation therapy is not beneficial as an adjuvant therapy for brain metastases compared with local irradiation. *Anticancer Res* 22 : 325-330.
3. Kawamura, K., Bahar, R., Namba, H., Seimiya, M., Takenaga, K., Hamada, H., Sakiyama, S., Tagawa, M. (2001) Bystander effect in uracil phosphoribosyltransferase/5- fluorouracil-mediated suicide gene therapy is correlated with the level of intercellular communication. *Int. J Oncol* 18 : 117-120.
4. Nagatsuka, S., Fukushi, K., Shinotoh, H., Namba, H., Iyo, M., Tanaka, N., Aotsuka, A., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Kinetic analysis of [¹¹C]MP4A using a high-radioactivity brain region that represents an integrated input function for measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without arterial blood sampling. *J Cereb Blood Flow Metab.* 21 : 1354-1366.
5. Tanaka, N., Fukushi, K., Shinotoh, H., Nagatsuka, S., Namba, H., Iyo, M., Aotsuka, A., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[¹¹C]methylpiperidyn-4-yl acetate without arterial blood sampling: Methodology of shape analysis and its diagnostic power of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 : 295-306.

インパクトファクターの小計 [16.191]

(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. Koide, M., Nishizawa, S., Obara, K., Nakayama, K., Namba, H. (2002) Chronological change of contractile mechanism in vasospastic artery after subarachnoid hemorrhage ; from protein kinase C to tyrosine kinase. *The Japanese Journal of Pharmacology.* 88 (suppl.1): 69.
2. Namba, H., Tanaka, N., Matsuura, H., Fukushi, K., Shinotoh, H., Nagatsuka, S., Aotsuka, A., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Pixel-by-pixel mapping of acetylcholinesterase activity in human brain with [¹¹C]MP4A/PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 : 530.

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., Tanada, S., Irie, T. (2001) Reference tissue-based kinetic analysis of [¹¹C]MP4A PET data without arterial input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 : 529.
2. Shinotoh, H., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Namba, H., Aotsuka, A., Tanaka, N., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Effect of donepezil on brain AChE activity in patients with Alzheimer's

disease measured by PET. J Cereb Blood Flow Metab 21 : 345.

3. 渥美哲至, 横山徹夫, 片山容一, 清水貴子, 杉浦明, 杉山憲嗣, 金森雅男 (2001) 視床下核刺激術症例のアンケートによる満足度評価 厚生省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 56-57.

(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. Ryu, H., Yamamoto, S. (2001) Neurovascular decompression of the eighth cranial nerve for intractable vertigo and tinnitus. Operative Techniques in Neurosurgery 4 : 142-152.

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 (2001) Parkinson 病患者における視床下核刺激治療の適応 医学のあゆみ 196 : 734-736.

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, 斉藤尚亮, 木原康樹, 西澤 茂, 小原一男, 石塚達夫 (2002) 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(2) : 65-78.

(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. 西澤 茂, 横山徹夫 (2001) エイズ痴保症とエイズ関連神経疾患「脳疾患ケアの精神生物学的基礎」植村研一, 神郡 博, 櫻庭 茂 監訳 201-210.
2. 龍浩志 (2001) 「顔面神経移植・吻合術」CLIENT21 NO.9 顔面神経障害 (総編集: 野村恭也, 小松崎篤, 本庄 巖, 担当編集; 青柳 優) 253-259.

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, 西澤 茂 (2001) 運動障害「脳疾患ケアの精神生物学的基礎」植村研一, 神郡 博, 櫻庭 茂 監訳 223-246.

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

(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. (2002) Bilateral cavernous sinus actinomycosis

resulting in painful ophthalmoplegia. Case Report. J Neurosurg 96 : 600-602.

インパクトファクターの小計 [2.918]

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. Inenaga, C., Tanaka, T., Sakai, N., Nishizawa, S. (2001) Diagnostic and surgical strategies for intractable spontaneous intracranial hypotension. J Neurosurg 94 : 642-645.
2. Sakai, N., Nishizawa, S. (2001) Cerebral Air Embolism After Lung Contusion Case Illustration. J Neurosurg 95 : 909.
3. 佐藤顕彦, 大井静雄, 嶋田 務, 北浜義博, 赤嶺壮一, 平松久弥 (2001) 頭蓋内へ連続性の伸展をみた頸胸髄脂肪腫の1例. 脊椎外科 15 : 231-236.
4. 谷口幸子, 清水貴子, 中山英己, 山本淳考, 赤嶺壮一, 岩崎浩司, 佐藤顕彦, 大橋寿彦, 嶋田務, 渥美哲至, 田中 茂 (2001) 延髄外側症候群めまいを中心に. 日本神経救急研究会雑誌 14 : 24-27.

インパクトファクターの小計 [5.836]

(6) 国際学会発表

1. Nishizawa, S., Chen, D., Yokoyama, T., Yokota, N., Ohta, S. (2001) Endothelin-1 initiates the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage through protein kinase C activation. but does not contribute to prolonged vasospasm. 69th Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons, 4.21-26 Toront, Canada.
2. Shinotoh, H., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Namba, H., Aotsuka, A., Tanaka, N., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Effect of donepezil on brain AChE activity in patients with Alzheimer's disease measured by PET. 20 th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (BRAIN 2001), 6.9-13 Taipei, Taiwan.
3. Nagatsuka, S., Fukushi, K., hinotoh, H., Tanaka, N., Aotsuka, A., Ota, T., Namba, H., Tanada, S., Irie, T. (2001) Reference tissue-based kinetic analysis of [¹¹C] MP4A PET data without arterial input function. 5 th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAINPET 2001), 6.9-13 Taipei, Taiwan.
4. Namba, H., Tanaka, N., Matsuura, H., Fukushi, K., Shinotoh, H., Nagatsuka, S., Aotsuka, A., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2001) Pixel-by-pixel mapping of acetylcholinesterase activity in human brain with [¹¹C] MP4A/PET. 5th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAINPET 2001, 6.9-13 Taipei, Taiwan.
5. Tanaka, T., Yamamoto, J., Uemura, K., Zaitzu, Y., Tomida, M., Namba, H. (2001) The evaluation of the cerebral cortices during voluntary swallowing: a functional MR imaging study. 7 th Organization for Human Brain Mapping, 6.11 Brighton, UK.

6. Nishizawa, S., Yokoyama, T., Namba, H. (2001) Is early interventional surgery necessary for incidentally found syringomyelia associated with Chiari I malformation? The 3rd Biennial Japan-Korea Conference on Spinal Surgery, 6.21-22 Yokohama, Japan.
7. Koide, M., Nishizawa, S., Namba, H. (2001) Chronological change of contractile mechanism in vasospastic artery after subarachnoid hemorrhage. 7th International Symposium on Resistance Artery, 7.7 Muskoka Sands, Ontario, Canada.

4 特許等の出願状況

	平成 13 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 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	2 件 (400 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）	11 件 (540 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」250 万円（新規）

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開発に関する研究」150 万円（継続）

(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

	平成 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	3 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	6 件
(3) 学会座長回数	10 件
(4) 学会開催回数	1 件
(5) 学会役員等回数	18 件

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. Nishizawa, S. (2001) Role of PKC isomers in cerebral vasospasm. 7th International Symposium on Resistance Arteries. 7.4-8 Muskoka Sands, Ontario, Canada.
2. 難波宏樹 (2001) 核医学的手法を用いた脳機能の定量的評価, 第7回東海脳神経核医学研究会, 7.21, 名古屋
3. 西澤 茂 (2002) Dolenc approach 復習と応用 第16回微小脳神経外科解剖セミナー 3. 17-18, 大阪

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. Namba, H., Shinotoh, H., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Iyo, M., Tanaka, N., Aotsuka, A., Ota, T., Tanada, S., Irie, T. (2002) Acetylcholinesterase imaging in Alzheimer's disease and related disorders. 9th International Conference : Peace through Mind/Brain. 01.31, Hamamatsu.
2. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹, 赤嶺壮一, 西澤 茂, 横田尚樹, 徳山 勤, 太田誠志, 山口満夫 (2001) 視床下核電極設置に伴った幻覚・妄想症状:L-dopa 感受性の増大?, 第16回日本大脳基底核研究会, 7.15, 三島
3. 徳山 勤, 横田尚樹, 西澤 茂, 難波宏樹, 伊達裕昭 (2001) 髄芽腫腫瘍形成の分子的基盤: Turcot および Gorlin 症候群における腫瘍の免疫組織学的所見, 第29回日本小児神経外科学, 9.6-8, 静岡
4. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 難波宏樹, 赤嶺壮一, 西澤 茂, 横田尚樹, 徳山 勤, 太田誠志, 山口満夫 (2001) 視床下核およびその周辺構造の semi-microelectrode による同定, 第40回日本定位・機能神経学会, 10.22-23, 岡山
5. 西澤 茂, 横山徹夫, 難波宏樹 (2001) 傍鞍部髄膜腫に対する手術アプローチについて, 第60回日本脳神経外科学会総会, 10.24-26, 岡山
6. 杉山憲嗣, 横山徹夫, 西澤 茂, 横田尚樹, 太田誠志, 徳山 勤, 難波宏樹 (2001) 聴神経手術モニタリングの実際, 第31回日本臨床神経生理学会サテライトシンポジウム, 11.7, 東京

(3) 座長をした学会名

- 難波宏樹 第60回日本脳神経外科学会総会
龍 浩志 第24回日本顔面神経研究会
西澤 茂 第60回日本脳神経外科学会
西澤 茂 第29回日本小児神経外科学会
西澤 茂 日本医学英語教育学会
西澤 茂 東海間脳下垂体研究会
西澤 茂 第12回日本間脳下垂体腫瘍学会
杉山憲嗣 第40回日本定位・機能神経学会
太田誠志 第60回脳神経外科学会中部地方会
太田誠志 第61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13回東海脳腫瘍研究会

(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

龍 浩志 日本脳神経外科学会査読委員

龍 浩志 日本脳神経外科学会評議員

龍 浩志 日本顔面神経研究会運営委員，機関紙編集委員

龍 浩志 脳神経減圧研究会世話人

西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員

西澤 茂 日本脳神経外科コンgres評議員

西澤 茂 日本医学英語教育学会世話人，機関誌編委員

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

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

太田誠志 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

山口満夫 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

	平成 13 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

9 共同研究の実施状況

	平成 13 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	4 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機構の解析

トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター (カナダ) J. T. Rutka 教授

(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. 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)
2. 脳腫瘍形成機構の分子的基盤の解析 (臨床検査医学)
3. 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)
4. 喫煙およびニコチンがくも膜下出血後の脳血管攣縮に及ぼす影響についての研究 (浜松医科大学光量子医学研究センター)

10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	2 件

1. アラガン (株) ボトックス注 100 使用成績調査 (対象疾患: 片側顔面麻痺)
2. 三菱ウェルファーマ (株) ラジカット注使用成績調査 (対象疾患: 脳梗塞)

11 受賞 (学会賞等)

1. 小出昌代 第 75 回 日本薬理学会年会 年会優秀発表賞
Chronological change of contractile mechanism in vasospastic artery after subarachnoid hemorrhage; from protein kinase C to tyrosine kinase.
(クモ膜下出血後二週間目の攣縮血管における収縮特性の変化～プロテインキナーゼ C とチロシンキナーゼの活性変動～)

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
 ^{14}C にて標識したアセチルコリン類似物質 N-methyl-4-piperidyl acetate (^{14}C]MP4A) 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。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。定量測定のためには入力関数を測定し非線形最小二乗法による動態解析が行われるが、計算時間が長くなるため pixel-by-pixel の画像診断は困難であった。今回、すでに脳血流や FDG-PET では標準的に行われている統計画像処理のための高速解析法を開発した。MP4A は主に大脳皮質に測定レンジがあるが、さらに高活性域の測定レンジを得るためにもう一つの類似物質 N-methyl-4-piperidyl Propionate (^{14}C]

MP4P) の臨床応用も開始された。

(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における収縮メカニズムの変化について

脳動脈瘤破裂などにより生じるクモ膜下出血は、外科的に脳動脈瘤を clipping することによって再出血を防止することができる。しかし、クモ膜下出血では、数日後より脳血管攣縮と呼ばれる脳の広範にわたる血管の持続的かつ強い収縮が生じ、結果として脳梗塞を引き起こし、患者の最終的な予後を悪くしている。現在まで、そのメカニズムについては未だ明らかになっていない。我々はこれまでに、クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生に脳血管平滑筋に存在する protein kinase C が深く関与していることを世界で初めて基礎実験により明らかにした。さらにこの protein kinase C は現在まで10種類以上の isoform が発見されている。このうち脳血管攣縮に関係する isoform を同定する基礎実験を行い、protein kinase C の δ タイプと α タイプがその成因に強く関与していることを世界で初めて明らかにすることができた。現在、その inhibitor を用い、治療実験を行い薬理学的効果を検証中であるが、現在まで十分な脳血管攣縮抑制効果が得られ、創薬の研究にとりかかっているところである。

一方、クモ膜下出血後の脳血管攣縮は一週間以上にもわたって、その収縮が持続することがひとつの特徴であり、問題である。そこで、クモ膜下出血後の脳血管攣縮モデルを長期にわたり解析することにより脳血管攣縮が持続するメカニズムの解明を試みた。脳血管攣縮動物モデルを二週間にわたり観察、解析した結果、クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生と共に protein kinase C が活性化し、その活性は一週間ほど持続することを明らかにした。しかし、脳血管攣縮発生から十日ほど経つと protein kinase C の活性は脳血管攣縮発生前と同レベルまで低下した。それに対して、脳血管攣縮発生直後には活性の変化が認められなかった protein tyrosine kinase が、脳血管攣縮発生数日後より活性化し、脳血管攣縮発生後十日以上経っても依然高い活性を示すことを明らかにした。さらに、脳血管攣縮が発生した血管を経時的に摘出し、その収縮特性を検討した結果、時間の経過に伴い、受動張力の亢進、筋原性収縮の低下、刺激に対する発生張力の減少などを認めた。これら研究結果より、クモ膜下出血後の脳血管攣縮における血管収縮メカニズムは経時的に変化しており、脳血管攣縮発生およびその直後には protein kinase C が、脳血管攣縮発生から一週間ほどすると protein tyrosine kinase が重要な働きをしていることが明らかとなった。これらのことから、脳血管攣縮には、経時的に異なったメカニズムが関与していることが明らかになりつつある。

(西澤 茂, 小出昌代, 山口満夫)

3. 磁気併用電気インピーダンス法を用いた非侵襲的脳循環測定法の開発に関する研究

脳梗塞患者の診断、治療において、脳循環動態の測定は必須の検査である。現在、脳循環測定できる方法としては、radioisotope を用いた single photon emission tomography (SPECT) と cold-Xenon を吸入して CT を行う方法とがあるが、いずれも、被爆の問題があり、侵襲的で繰り返し検査を施行することができなかった。そこで、われわれは、頭部に一定の周波数を持つ定電流を流し、それに頭部に磁場をかけ、そこで発生する同じ周波数をもつ電流を重畳するようにし

て、頭部から電気インピーダンスを計測することに成功した。この電気インピーダンスは脳循環動態を反映することが知られており、われわれの方法は、より正確に、再現性よくこの電気インピーダンスを測定できるようにしたことである。これによって、ベッドサイドでも、何回でも繰り返し脳循環を測定することが可能になった。また、被爆の問題がなく、極めて非侵襲的といえる。現在動物実験による基礎的データの集積を終え、臨床応用に入っている。この装置を、今後より簡略にした装置を開発し、製品化して広く臨床に使えるように研究をおこなっているところである。

さらに、より精密な装置を開発し、左右の脳の複数箇所から同時に脳循環動態を測定できる装置を開発すべく基礎実験を行っている。

(西澤 茂, 横山徹夫, 難波宏樹, 竹前 忠)¹ 静岡大学工学部電気・電子工学科

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 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。平成13年度までに28名の患者に48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, 横山徹夫, 難波宏樹)

5. 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。前年度に視床下核の最適刺激部位を決定する目的で monopolar 刺激による最適部位決定法を施行したが、さらに本年までに20名の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 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)

6. 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。当科で経験した症例についても同様に幻覚妄想症状が4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, 横山徹夫, 難波宏樹)

7. 髄芽腫の腫瘍形成機構の分子生物学的検討

小脳の顆粒細胞由来の脳腫瘍である髄芽腫は Wnt signal と Hedgehog signal の異常によって発生することが判明したが、その下流遺伝子群の詳細は未だ不明である。ヒト髄芽腫組織から mRNA を抽出し、正常ヒト小脳組織との間で Suppressive Subtractive Hybridization (SSH) を用いた cDNA クローニングを行い、髄芽腫で特徴的に発現する遺伝子群の同定を行った。Hedgehog signal に異常を持つ ptc ノックアウトヘテロ接合マウスに発生する髄芽腫においても同様に SSH を用いた cDNA クローニングを行い、本シグナルの下流遺伝子群の同定を試みた。その結果、細胞増殖に関連する遺伝子群, apoptosis 関連遺伝子群, 発生過程の神経細胞において発現するその他の遺伝子群等, 多数の遺伝子を新規に本腫瘍の形成機構に関与するものとして同定できた。さらにこれらの遺伝子群の発現を約40例の実際のヒト髄芽腫症例において確認し、そのパターンからこれらの発現が腫瘍形成のシグナルにどの様に影響され、また腫瘍の形質の決定にどのように機能しているかを解析した。

(横田尚樹, 徳山 勤, 難波宏樹)

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

従来再生しないといわれてきた中枢神経にも神経幹細胞といわれる細胞が存在することがわかり、再生・移植医療への応用が期待されている。この細胞は損傷部位に集積する傾向があることから、われわれは浸潤性発育を特徴とするグリオーマ治療への応用を考えてきた。つまり手術で取りきれない浸潤部位に神経幹細胞を利用して治療遺伝子を運ばせようという試みである。利用する遺伝子としては単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子などが考えられる。HSV-TK 遺伝子と抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いる「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。マウス神経幹細胞の培養・継代にはすでに成功しており、現在効率的な遺伝子導入法を検討中である。また神経幹細胞にはそれ自身に抗腫瘍効果があるといわれており、マウス脳腫瘍モデルにて検証中である。

(徳山 勤, 小出昌代, 李少一, 難波宏樹)

9. 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する high dose MTX 投与と放射線照射の併用療法

近年、諸外国のみならず本邦においても中枢神経系原発悪性リンパ腫（CNS lymphoma）の発生頻度が急増しているがこの腫瘍に対する標準的な治療法は未だ確立していない。放射線治療によく反応するものの、多くの例で再発し依然として予後不良であるため、化学療法による治療が試みられ、現在大用量の methotrexate (MTX) を用いた全身化学療法の有効性が示されている。われわれは CNS lymphoma に対して MTX の大量急速投与と放射線治療の併用療法を行っている。3.5g/m² の大用量の MTX を 3 時間で点滴静注、これを 2 週間毎に 3 コール施行した後、全脳に 30Gy の放射線照射を行っている。CR に至らなかった症例にはさらに γ ナイフによる定位的放射線照射を追加している。症例はまだ少ないが、有効な治療法であり、今後の症例の積み重ねと長期の経過観察が必要と考えている。

(徳山 勤, 山口満夫, 太田誠志, 西澤 茂, 難波宏樹)

10. 下垂体腺腫の海綿静脈洞浸潤における Matrix Metalloproteinase, Ets-1 の役割について

下垂体腺腫は良性で予後良好な腫瘍であるが、時に悪性の性格を示し、海綿静脈洞を初めとした周囲正常組織へ浸潤性に増殖することが知られている。しかしながら、その機序については、未だ不明な点が多い。われわれは種々の脳腫瘍において、腫瘍の浸潤能とゼラチナーゼである Matrix Metalloproteinase-2 および 9 の発現との関連を、免疫組織学的また gelatin zymography を用いて検討してきた。下垂体腺腫においては、ホルモン機能、海綿静脈洞浸潤の有無等により分類した腺腫における MMP-9 の発現について比較検討し、海綿静脈洞浸潤を呈するプロラクチン産生下垂体腺腫において発現は明らかに強く、強発現症例においては MIB-1 で示される増殖能も高いことが示された。基礎実験においては、高発現 MMP-9 は増殖にも関与するといわれており、これを裏付けるものと思われた。今後はさらにその機序を解明するため、MMP 上流の転写因子である Ets-1 の発現を臨床検体にて検討し、さらに下垂体培養腫瘍細胞を用いて分子生物学的検討をすすめる予定である。

(太田誠志)

11. ACTH 産生下垂体腺腫発生における Prohormone Convertase 1/3 (PC 1/3) 発現の意義について

ACTH 産生下垂体腺腫は通常高コルチゾル血症を呈し、Cushing's disease として典型的な症候を呈するものである。非機能性下垂体腺腫中 6 - 8 % の症例では、免疫組織学的に ACTH 陽性であるにも関わらず Cushing 症状を呈さないため、silent corticotroph cell adenoma と呼ばれる。ほとんどの症例では血清中の ACTH は正常であるが、希ながら血清 ACTH が高いにも関わらず、コルチゾルは正常で Cushing 症状を呈さない症例を認める。ACTH の前駆体である POMC は PC1/3 により ACTH とされ、ホルモン活性を得るとされている。下垂体腺腫は種々の程度でこの PC1/3 を有しており、その意義は未だ不明である。ホルモン活性によらず、ACTH 高値を呈する下垂体腺腫における PC1/3 の発現について検討する。

(太田誠志)

12. くも膜下出血症例の来院時動脈血 Base Excess 値を用いた新しいくも膜下出血重症度分類の作成

Base Excess (以下 BE) は生体の代謝性因子として体内の塩基の状態を把握するために臨症分野では広く応用されている。くも膜下出血発症初期には、脳の Primary Brain Damage にともなうカテコールアミンの上昇により心臓障害をはじめとする全身の循環障害が起こる。その際、体内では少なからず嫌気性代謝が充進し代謝性アシドーシスが進行したり、急性呼吸性アシドーシスの病態に陥る可能性があり、BE はその病態を簡潔にかつ迅速に反映していると思われる。われわれはくも膜下出血症例の退院時 Glasgow Outcome Scale (以下 GOS) に強く相関するとされる Primary Brain Damage の指標として来院時 BE を用い、特に Overall Outcome の改善に重要な意義を持つ W.F.N.S. Grade III と Grade IV のくも膜下出血症例を中心に検討している。将来的には運動障害など神経症状と合わせ、くも膜下出血発症時に Outcome を予測可能な重症度分類の作成を目指している。

(山口満夫, 西澤 茂, 赤嶺壮一, 太田誠志, 徳山 勤, 杉山憲嗣, 難波宏樹)

13. 後頸部痛の発生における機序の解明について

緊張型頭痛、偏頭痛に代表されるいわゆる頭痛症の患者の中に、あらゆる薬剤にも反応しない非常に難治性の症例がある。それらの中には頸椎機能撮影において、正常可動域とはかけ離れた動きを示す例が有意に多いことを確認してきた。つまり上位頸椎関節関連痛が直接原因となっておる可能性が示唆される。将来的にはこれらの例に対し、制動を目的とした治療を行い、前後の臨床症状あるいは筋電図の変化を元に新しい疾患概念として確立させようと考えている。

(山口満夫, 西澤 茂, 赤嶺壮一, 太田誠志, 徳山 勤, 杉山憲嗣, 難波宏樹)

14. 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さらに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が、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が考えられている。

そこで、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）

15. 喫煙によるニコチン曝露が循環動態に与える直接的影響について

脳血管障害のリスクファクターのひとつに喫煙が挙げられる。喫煙が脳循環に及ぼす影響については様々な報告があるが、これらが喫煙により血中に取り込まれた物質による血管壁への直接的な影響の結果なのか、喫煙による交感神経系の活性化を介したものなのか、明らかとなっていない。一方、脳血管は交感神経の効果器への神経伝達物質であるノルアドレナリンに対する感受性が極めて低いことより神経因子による緊張性の調節はあまり発達していないと考えられており、喫煙の脳血管障害への影響を明らかにするためには喫煙の脳血管への直接的な影響を検討することが必要であると考えられた。喫煙によりタバコより発生する煙には2000以上もの化合物が含まれており、中でもニコチンが最も強い薬理活性を有していることはよく知られている。そこで、摘出した脳血管および培養した脳血管内皮細胞に直接ニコチンを曝露し、その影響を検討することとした。脳血管の緊張は収縮と弛緩のバランスにより決定されることから、ニコチンの脳血管への影響は収縮能と弛緩能に分けて検討を行った。摘出したイヌ脳底動脈を独自に開発した張力測定装置に懸垂し、各種薬物に対する張力変化を測定した。脳血管の収縮能はニコチン曝露前後の刺激による発生張力を指標とし、比較を行った。脱分極性収縮の大きさはニコチン曝露の前後で変化はなかったが、血管作動性物質である uridine 5'-triphosphate による収縮は有意に増強された。そこで、クモ膜下出血後の脳血管攣縮など血管の収縮増強への関与が示されている protein kinase C の活性を測定したところ、ニコチン曝露により protein kinase C 活性は有意に上昇していた。一方、uridine 5'-triphosphate により前収縮させた脳血管に内皮細胞依存性血管弛緩物質である substance P を作用させ得られた血管の弛緩反応は、ニコチンを曝露した脳血管標本において有意に減弱していた。培養脳血管内皮細胞を用いて、実際に血管内皮細胞で産生される血管弛緩因子である一酸化窒素量を測定した結果、一酸化窒素産生量はニコチン曝露群の血管内皮細胞において有意に低下していた。これらの研究結果より、喫煙による血中ニコチン濃度の上昇が脳血管における収縮反応の増強かつ弛緩反応の減弱を引き起こすことが明らかとなった。このことより、喫煙者がクモ膜下出血を起こした場合、脳血管の収縮反応が亢進かつ弛緩反応が減弱していることによりより重度の脳血管攣縮が発生する可能性があると考えられた。

（小出昌代，西澤 茂，山本清二¹，山口満夫，寺川 進¹，難波宏樹）¹ 浜松医科大学光量子医学研究センター

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. (12-1) 計算時間が著しく長くかかる従来の非線形最小二乗法を数学的に線形化することにより高速演算が可能となり、パラメータ画像の作成が可能となった。標準脳上に割り振られたされた

パラメータ画像（標準化画像）を用いた正常者のデータバンクを作成するにより、個々の患者の AChE 活性低下部位の統計学的診断が可能となった。

2. (12-4, 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が、以前より症例数も増え、さらに確実性が増した。13-3 は本手術法の術後に起こる合併症として知られているものであるが、本症状に対する機序と治療法を提唱したのは国内では当施設が最初と思われる。本治療法の安全性を一步前進せしめる事が出来たものと考えている。
3. (12-8) 胎児マウス脳より神経幹細胞を取りだし、培養・継代することに成功し、現在遺伝子導入を試みている。神経幹細胞にはそれ自身に抗腫瘍効果があるといわれているが、ヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いた神経幹細胞のラット脳腫瘍株に対する抗腫瘍効果は明らかでなかった。神経幹細胞は中枢神経内でなければ生存できない可能性があり現在脳腫瘍モデルにて検証中である。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. (12-1) [¹¹C]MP4A および [¹¹C]MP4P はいずれも我が国で開発されたトレーサーであり、臨床応用は MP4A は放射線医学総合研究所で、MP4P は米国ミシガン大学で開始された。認知機能に関係するコリン系神経活動を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、特に痴呆性疾患の研究には極めて有用であることが証明されている。定量測定の簡便化に伴い、近年欧米各国でも本法を用いた研究が進行中である。アルツハイマー病などの変性性痴呆のみならず、クモ膜下出血や正常圧水頭症など脳神経外科学疾患に伴う痴呆症状にもコリン系神経の障害が関与していることがわかってきており、今後このような疾患への臨床応用が期待される。
2. (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、さらに薬理学的、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。
3. (12-7) 本研究は一部トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター（カナダ）J. T. Rutka 教授との国際共同研究によって行われている。
4. (12-8) 浸潤性悪性脳腫瘍であるグリオーマは手術や放射線・化学療法では治癒が望めない。新しい治療モダリティとして遺伝子治療が注目されており、欧米では HSV-TK とガンシクロビルを用いる自殺遺伝子治療やサイトカイン遺伝子を用いた免疫遺伝子治療が臨床に用いられている。ウイルス産成細胞を用いた遺伝子導入には限界があること、およびわが国ではウイルスを用いた遺伝子導入を臨床に持ち込みにくいことから、われわれは浸潤部にも到達する神経幹細胞の利用を進めてきた。神経幹細胞の再生・移植医療への応用は広く研究されているが、悪性脳腫瘍への応用は世界的にもほとんど類を見ない。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自身を用いた治療法を開発しているが、腫瘍細胞を用いた臨床試験にはやはり問題が残る。今回の神経幹細胞を用いた動物実験は今まで実績を積んできた HSV-TK 遺伝子導入細胞療法 of 臨床応用に向けての基礎作りである。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 西澤 茂 (2001) クモ膜下出血後の脳血管変縮にタンパクリン酸化酵素 C が関与 (医療における最先端), 静岡新聞, 12月夕刊