

脳神経外科学

1 構成員

	平成16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）	5人（4人）
医員	1人
研修医	1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
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	14人

2 教官の異動状況

難波 宏樹（教授）	（H11. 4. 1～現職）
西澤 茂（助教授）	（H13. 11. 1～現職）
杉山 憲嗣（講師）	（H8. 9. 1～現職）
徳山 勤（助手）	（H11. 4. 1～現職）
小出 昌代（助手）	（H12. 4. 1～現職）
赤嶺 壮一（助手）	（H13. 7. 1～現職）
北濱 義博（助手）	（H15. 4. 1～H16. 3. 31）
大石 琢磨（助手）	（H15. 4. 1～H16. 3. 31）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	13編（8編）
そのインパクトファクターの合計	18.70
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	3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	0.00
(4) 著書数（うち邦文のもの）	4編（4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	0.00
-----------------	------

(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. 小出昌代, 西澤 茂, 山口満夫, 野中雄一郎: イヌtwo-hemorrhageモデルを用いた一ヶ月にわたる脳血管攣縮の経過と攣縮血管の機能解析 脳卒中の外科 (増刊号) 31(suppl) : 67-70, 2003.
2. 中山貢一, 小原一男, 田辺由幸, 石川智久, 西澤 茂, 小出昌代: メカニカルストレスと血管反応/脳血管攣縮との類似性 日本薬理学雑誌 122 : 33-36, 2003.
3. Nishizawa S, Obara K, Koide M, Nakayama K, Ohta S, Yokoyama T : Attenuation of canine cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage by Protein kinase C inhibitors despite augmented phosphorylation of myosin light chain. J Vasc Res 40 : 169-178, 2003.
4. Nishizawa S : Letter to the editor. Priority of experimental evidence. Circ Res 93 : e25-25, 2003.
5. 西澤 茂, 小出昌代, 山口満夫, 野中雄一郎, 小原一男, 中山貢一: 血管リモデリングからみた脳血管攣縮発生機序における細胞内シグナル伝達機構 — in situ treatment studyとの比較検討 — 脳卒中の外科 (増刊号) 31(suppl) : 16-19, 2003.
6. 西澤 茂, 太田誠志, 沖 隆: 頭蓋咽頭腫術後における下垂体機能障害と長期内分泌学的予後. 日本内分泌学会雑誌 (第13回日本間脳下垂体腫瘍学会Proceedings) 79(suppl) : 104-106, 2003.
7. 杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 難波宏樹, 横山徹夫: 視床下核刺激による術中誘発電位 機能的脳神経外科 Vol 42(2), 106-107, 2003.

インパクトファクターの小計 [12.15]

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. 沖 隆, 山下美保, 中村浩淑, 西澤 茂: 高感度CRPを用いた下垂体機能低下症患者補充療法の評価. 日本内分泌学会雑誌 79(suppl) : 99-101, 2003.

インパクトファクターの小計 [0]

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, Fujimoto S, Namba H, Yamaura A : Promising survival for patients with glioblastoma multiforme treated with individualised chemotherapy based on in vitro drug sensitivity testing, Br J Cancer, 89, 1896-1900, 2003.
2. Nakayama K, Obara K, Tanabe Y, Ishikawa, T, Nishizawa S, Koide M : Mechanical stress and cerebrovascular response-resemblance to cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Nippon Yakurigaku Zasshi, 122 Suppl 33p-36p, 2003.
3. Nakayama K, Obara K, Tanabe Y, Saito M, Ishikawa T, Nishizawa S : Interactive role of tyrosine kinase, protein kinase C, and Rho/Rho kinase systems in the mechanotransduction

of vascular smooth muscles. *Biorheology* 40 : 307-314, 2003.

4. 太田誠志, 西澤 茂, 難波宏樹, 沖 隆 : Silent corticotroph adenomaにおけるprohormone convertase 1/3発現低下の意義. *日本内分泌学会雑誌*79(suppl) : 37-38, 2003.
5. Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Namba H, Tanada S, Irie T : The amygdala and Alzheimer's disease : positron emission tomographic study of the cholinergic system, *Ann N Y Acad Sci*, 985, 411-419, 2003.

インパクトファクターの小計 [6.55]

(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, Yamaguchi M, Nonaka Y, Namba H : Chronological changes of diameter, functional properties, and morphology of vasospastic artery in canine two-hemorrhage model. *J Pharmcol Sci* 94 suppl 1, 94p 2004.

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, Yamada M, Shinotoh H, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Sato K, Shiraishi T, Namba H, Tanada S, Irie T : Transmission scan can be omitted from the determination of cerebral regional acetylcholinesterase activity using MP4P PET, *J Cereb Blood Flow Metab*, 23 Suppl 1, S671, 2003.
2. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, Sato K, Shiraishi T, Namba H, Tanada S, Irie T : Brain acetylcholinesterase activity in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, *J Cereb Blood Flow Metab*, 23 Suppl 1, S598, 2003.

(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

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

(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 : Louis Sokoloff [松下正, 他編 精神医学文献事典, p.253] 弘文堂, 2003

2. 難波宏樹：ほけと脳梗塞 「無病息災」 浜松医科大学公開講座，p.58-64 静岡新聞社，2003
3. 西澤 茂：Dolenc Approach — 復習と応用 —. 新井 一（編），顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖 XV，pp 17-25，サイメッド・パブリケーションズ，東京，2003.
4. 西澤 茂：外傷性脳動脈瘤．第II巻，E. 頭部外傷，坪川孝志，平川公義，阿部 弘，菊池晴彦，田中隆一，松本 悟（編），脳神経外科疾患の手術と適応（第二版），pp362-374，朝倉書店，東京，2003.

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

(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

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

4 特許等の出願状況

	平成15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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (260万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(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）	12件 (751万円)

(1) 文部科学省科学研究費

西澤 茂（代表者）基盤研究（C）多分割頭部電気インピーダンス法による局所脳循環同時計測システムの開発に関する研究 180万円（新規）

山本淳考（代表者）特別研究員奨励費 悪性腫瘍に対する光線力学療法の有用性 80万円（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（継続）

(5) 受託研究または共同研究

寺川 進（代表者）COE 200万円（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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	2件	2件
(2) シンポジウム発表数	3件	7件
(3) 学会座長回数	1件	18件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	15件
(6) 一般演題発表数	6件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Nishizawa S : Mechanism of vasospasm and experimental therapy. The Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons, Breakfast Seminar, San Diego, (USA) 2003.4.
2. Nishizawa S : A review of pathophysiological mechanism of vasospasm - controversial issues- The 8th International Conference on Cerebral Vasospasm, Chicago (USA), 2003.7.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Namba H : Awake craniotomy for brain tumor surgery, The 3rd Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium, Daegu (Korea), 2003.9.
2. Namba H : Recent advances in treatment of malignant glioma, The 5th Asian Conference of Neurological Surgeons, (Indonesia), 2004.1.
3. Nishizawa S : Surgical strategies for large craniopharyngioma, The 5th Asian Conference of Neurological Surgeons, (Indonesia), 2004.1.

5) 一般発表

口頭発表

1. Nagatsuka S, Fukushi K, Yamada M, Shinotoh H, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Sato K, Shiraiishi T, Namba H, Tanada S, Irie T : Transmission scan can be omitted from the determination of cerebral regional acetylcholinesterase activity using MP4P PET, The

- 6th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAINPET 03), 2003.7, Calgary (Canada)
2. Nishizawa S, Obara K, Koide M, Nakayama K, Yamaguchi M : " Protein kinase C isoforms, Rho kinase and myosin light chain phosphorylation as a mechanism of vasospasm after SAH". 8th International Conference on Cerebral Vasospasm, 2003.7, Chicago (USA)
 3. Koide M, Nishizawa S, Yamamoto S, Yamaguchi M, Nonaka Y, Terakawa S : Nicotine exposure, mimicking smoking, potentiated vasoconstriction in canine basilar artery via protein kinase C activation and attenuation of nitric oxide synthesis. 8th International Conference on Cerebral Vasospasm, 2003.7, Chicago (USA)
 4. Yamaguchi M, Nishizawa S, Koide M, Nonaka Y : "Smooth muscle phenotype change in canine basilar artery following subarachnoid hemorrhage.", 8th International Conference on Cerebral Vasospasm, 2003.7, Chicago (USA)
 5. Obara K, Nishizawa S, Koide M, Mitate A, Nakayama K : "Interactive role of protein kinase C isoforms and Rho-kinase in canine cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.", 8th International Conference on Cerebral Vasospasm, 2003.7, Chicago (USA)

ポスター発表

1. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, Sato K, Shiraishi T, Namba H, Tanada S, Irie T : Brain acetylcholinesterase activity in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, The 21th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (BRAIN 03), 2003.6, Calgary (Canada)

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 難波宏樹 : ほけと脳梗塞, 浜松医科大学公開講座「無病息災を目指す～早期発見早期治療」7月, 浜松
2. 難波宏樹 : 神経幹細胞を利用した脳神経疾患の治療, 第62回日本脳神経外科学会総会「現状と展望」10月, 仙台

3) シンポジウム発表

1. 徳山 勤, 西澤 茂, 難波宏樹 : Surgical strategy for large and long-term results of endocrinological state 第63回日本脳神経外科学会総会ビデオシンポジウム, 2003.10, 仙台
2. 西澤 茂, 太田誠志, 沖 隆, 難波宏樹 : 「頭蓋咽頭腫術後における下垂体機能障害と長期内分泌学的予後」, 第13回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2003.2, 松江
3. 太田誠志, 西澤 茂, 沖 隆, 難波宏樹 : 「血清ACTH高値のsilent corticotroph-cell adenomaにおけるprohormone convertase (PC1/3) の発現低下」, 第13回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2003.2, 松江
4. 沖 隆, 西澤 茂, 山下美保, 中村浩淑 : 「高感度CRPを用いた下垂体機能低下症患者補

- 充療法の評価」, 第13回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2003.2, 松江
5. 西澤 茂, 小出昌代, 山口満夫, 野中雄一郎, 難波宏樹, 小原一男, 中山貢一: 「血管リモデリングからみた脳血管攣縮発生機序における細胞内シグナル伝達機構 — *in situ* treatmentとの比較検討」, 第19回スパスム・シンポジウム, 2003.3, 東京
 6. 西澤 茂, 太田誠志, 沖 隆: Absence of prohormone convertase 1/3 causes clinically silent corticotroph pituitary adenomas of subtype I — immunohistochemical study —. 第76回日本内分泌学会学術総会, 2003.5, 横浜
 7. 中山貢一, 小原一男, 田辺由幸, 石川智久, 西澤 茂, 小出昌代: メカニカルストレスと血管反応/脳血管攣縮との類似性, 第31回薬物活性シンポジウム, 2003.11, 横浜

4) 座長をした学会名

- 難波宏樹 第23回日本脳神経外科コンgres総会, 2003.5, 大阪
- 難波宏樹 第15回東海脳腫瘍研究会, 2003.7, 名古屋
- 難波宏樹 第8回日本脳腫瘍の外科学会, 2003.11, 那覇
- 難波宏樹 第4回静岡県臓器提供に係る連絡会, 2004.1, 静岡
- 難波宏樹 エリア座談会「脳梗塞の診断と治療 — 急性期から慢性期 —」, 2004.2, 浜松
- 西澤 茂 東海間脳下垂体研究会, 2003.2, 名古屋
- 西澤 茂 日本間脳下垂体腫瘍学会, 2003.2, 松江
- 西澤 茂 東海頭蓋底外科研究会, 2003.3, 名古屋
- 西澤 茂 International Conference on Cerebral Vasospasm, 2003.7, Chicago, USA
- 西澤 茂 Japan Neurosurgery English Forum, 2003.7, 岡山
- 西澤 茂 静岡神経病理懇談会, 2003.9, 浜松
- 西澤 茂 日本脳神経外科学会総会, 2003.10, 仙台
- 西澤 茂 日本脳神経外科学会中部地方会, 2003.11, 名古屋
- 西澤 茂 日本間脳下垂体腫瘍学会, 2004.2, 金沢
- 西澤 茂 静岡神経病理懇談会, 2004.2, 浜松
- 西澤 茂 東海頭蓋底外科研究会, 2004.3, 名古屋
- 西澤 茂 第14回臨床内分泌update, 2004.3, 岐阜
- 西澤 茂 スパスムシンポジウム, 2004.3, 名古屋
- 杉山憲嗣 第62回日本脳神経外科学会総会, てんかん・機能外科(2), 2003.10, 仙台

(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
- 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
- 難波宏樹 日本脳腫瘍の外科学会運営委員
- 難波宏樹 日本脳循環代謝学会評議員
- 難波宏樹 脳・神経手術モニタリングワークショップ世話人

西澤 茂 日本脳神経外科学会評議員・代議員
西澤 茂 日本脳神経外科学会同時通訳団副団長
西澤 茂 日本医学英語教育学会理事・機関誌編集幹事
西澤 茂 日本脳神経外科国際学会フォーラム世話人
西澤 茂 日本内分泌学会代議員
西澤 茂 日本脳卒中学会専門医
西澤 茂 International Conference on Cerebral Vasospasm
Organizing Committee Member
西澤 茂 ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meeting
Executive Committee Member
西澤 茂 日本間脳下垂体腫瘍学会世話人
西澤 茂 スパズム・シンポジウム世話人
西澤 茂 日本意識障害学会評議員
西澤 茂 アメリカ脳神経外科学会会員
西澤 茂 アメリカ脳神経外科コンgres会員
西澤 茂 ニューヨーク科学アカデミー会員
杉山憲嗣 日本脳神経外科学会評議員
杉山憲嗣 関東機能的脳外科カンファレンス世話人
杉山憲嗣 脳・神経手術モニタリングワークショップ世話人
徳山 勤 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）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

西澤 茂 Journal of Medical English Education, Editorilal Board, インパクトファクター無

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

難波宏樹 J Cereb Blood Flow Metab, 2回 (USA)

難波宏樹 Neurosurgery, 1回 (USA)

難波宏樹 J Radiat Res, 1回 (Japan)

難波宏樹 Neurol med-chirur, 10回 (Japan)

西澤 茂 Life Sci, 1回 (USA)

西澤 茂 J Neurol Sci, 1回 (USA)

西澤 茂 Neurology India, 1回 (India)

9 共同研究の実施状況

	平成15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	0件

(1) 国際共同研究

Professor John Zhan (ルイジアナ大学) Pathophysiology of vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

(2) 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

中山貢一 (静岡県立大学大学院) クモ膜下出血後の脳血管攣宿発生機序に関する研究

竹前 忠 (静岡大学工学部) 磁気併用電気インピーダンス法による非侵襲的脳循環測定法の開発に関する研究

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	1件

1. クモ膜下出血後脳血管攣縮治療薬の探索, 持田製薬(株)

11 受賞

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

脳内AChE活性の非侵襲的な定量測定を目的として, PET用の¹¹C標識アセチルコリン類似物質 N-methyl-4-piperidyl acetate ([¹¹C]MP4A), N-methyl-4-piperidyl propionate ([¹¹C]MP4P) を開発した。認知機能と脳内AChE活性の関連から, 各種痴呆性疾患において応用してきた。定量測定法も入力関数測定用の動脈採血が不要で計算時間が短く pixel-by-pixel の計算画像も作成可能な高速解析法を開発した。PET施設は限られていることからSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT) のためのトレーサ開発や既存の検査との関連等につき検討中である。

(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. 遺伝子導入神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

悪性グリオーマの治療成績は過去30年目覚ましい改善が見られず, 最も悪性のグリオブラストーマではその平均余命は1年程度である。米国にて単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子と抗ウイルス剤 (ガンシクロビル) を用いた「自殺遺伝子治療」が臨床応用され注目

されたが、悪性グリオーマ治療のブレイクスルーをもたらすには至らなかった。遺伝子導入のために腫瘍内に打ち込まれるウイルス産生細胞が浸潤性の腫瘍をカバーしきれないことが、その重大な原因の一つと考えられている。われわれは近年、再生・移植医療への応用が期待されている神経幹細胞のグリオーマ治療への応用を検討してきた。この細胞は腫瘍などに集積する傾向があることから、手術で取りきれなかった浸潤部位に治療遺伝子を運ぶことができる。HSV-TK遺伝子が腫瘍近辺に運ばれるとガンシクロビル投与によりbystander効果と呼ばれる効果が生じ、遺伝子非導入細胞に対しても抗腫瘍効果が及ぶことが知られている。HSV-TK遺伝子を導入した神経前駆細胞の腫瘍内投与とガンシクロビルの全身投与による新しい遺伝子治療を開発中である。

(難波宏樹, 徳山勤, 小出昌代, 李少一, 山本淳考)

3. クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生機序解明に関する研究

クモ膜下出血後には脳血管攣縮という特異な病態が発生し、2週間の長期にわたって脳血管の収縮がおこり、この病態が患者の予後を大きく左右する。しかし、その原因は未だに明らかにされていない。われわれは、これまで、一貫してイヌのモデルを用いて脳血管攣縮を作成し、イヌの脳底動脈を用いてその発生機序の解明を行ってきた。特に、血管平滑筋内のシグナル情報伝達機構に着目し、血管平滑筋内に存在する、protein kinase C (PKC) delta とalphaが脳血管攣縮発生、維持に重要な役割を果たしていることを突き止め、論文に発表してきた。さらには、他のシグナル伝達機構であるprotein tyrosine kinase (PTK) や、rho-kinaseとPKCの相互作用について研究し、脳血管攣縮発生における各シグナル情報伝達機構の相互関係について明らかにする目的で研究を行い、論文に発表し、また海外の学会で招待講演を行っている。

(西澤 茂, 小出昌代, 小原一男 (静岡県立大学) 中山貢一 (静岡県立大学))

4. 磁気併用電気インピーダンス方による非侵襲的脳循環測定装置の開発に関する研究

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

(西澤 茂, 竹前 忠 (静岡大学))

5. パーキンソン氏病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。先年に引き続き、今年度も症例数を重ね、平成15年度までに42名の患者に64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, 赤嶺壮一, 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

重度パーキンソン氏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。先年に引き続き今年度も術後の幻覚・妄想症状を当科で経験した症例について検討を加えた。このような症例が現在までに6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、多くは一過性であったが、1例幻覚・妄想が消失しない例があることを経験した。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、黒質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。本症状は当教室から日本では初めて発表されたが広く世界的に認知される事象となった。

(杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

7. パーキンソン氏病動物モデルを用いた学習機能の検討

パーキンソン氏病では、運動症状だけでなく、様々な認知障害、高次脳機能障害が確認されている。我々は6-OHDAを用いたラットパーキンソン氏病モデルでドパミン神経細胞破壊前と後での運動学習の取得時間を検討し、パーキンソン氏病における高次脳機能障害の機序解明を目指し、またパーキンソン氏病モデルでの脳内GABA, glutamate, dopamineなどの神経伝達物質の変化を計測しようと試みている。

(杉山憲嗣, 方欣, 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. (12-1) [^{14}C]MP4Aと[^{14}C]MP4Pの反応性の異なる2種類のトレーサを使うことにより、広いダイナミックレンジでの測定が可能となった(高活性の線条体, 小脳から低活性の大脳皮質まで)。
2. (12-2) ラットより採取した神経前駆細胞にHSV-TK遺伝子を導入し治療細胞とした遺伝子治療の基礎研究では、ラット脳腫瘍モデルに対し劇的な抗腫瘍効果が得られた。現在、臨床応用を考慮し、腫瘍内に投与する遺伝子導入神経前駆細胞の量やガンシクロビル全身投与のタイミングな

ど具体的なプロトコル作成の準備のための実験を行っている。

3. (12-3) 研究成果は逐次国際学会で発表し、国際的に有名な論文にも発表している。国際学会で招待講演を行うことも多い。われわれのこれまでの研究成果を踏まえ、PKC delta, alphaの阻害剤の開発を行えば脳血管攣縮の決定的な治療薬となる可能性があり、すでにその創薬の研究を開始した。
4. (12-4) 現在、新しい多分割方式による新しい脳循環測定装置に関する研究成果を国際学会で発表すべく準備中である。装置が完成し次第、倫理委員会の承認を得て、臨床応用に入りたいと考えている。
5. (12-5-7) 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12-5, 12-6共にこの数年間継続している研究である。機能的脳外科手術は、患者の確実な機能的快復と、さらに安全性が求められる術式で、症例数を重ね、経験を積むことによる確実性の向上とさらには合併症を起こさない対策、合併症を起こした際のリハビリ法の研究がともに必要である。両研究ともそのような観点から重要である。特に12-6は当教室で初めて発表され、治療法を提唱したことも他施設からも認知されており、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。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. (12.1) [^{14}C]MP4Aおよび[^{14}C]MP4Pはいずれも我が国の放射線医学総合研究所において開発され、臨床応用されているトレーサーであり、特に痴呆性疾患の研究には極めて有用であることを証明してきた。一方、われわれはクモ膜下出血後の認知障害にもコリン系神経の障害が関与していることを"Tropicamide Test"により示したが、本トレーサを用いた研究によりさらに詳細な検討を加える予定である。今後、さまざまなコリン系神経に関連する疾患への応用の可能性も考えられる。
2. (12-2) 以前より難波らはHSV-TK遺伝子を導入した脳腫瘍細胞の腫瘍内投与とガンシクロビル[®]の全身投与による遺伝子治療を検討してきた。この方法自体は世界的にも独特なものであり、論文としては国際的にも評価を受けてきたが、悪性腫瘍の治療とはいえ、生きている腫瘍細胞を患者に投与することには問題が残る。そこで治療細胞を腫瘍細胞から神経幹細胞に置き換えた系に変えているが、予想以上の抗腫瘍効果が得られたことより、臨床応用への道が開かれる可能性が大きい。
3. (12-3) われわれは、長年の基礎研究に裏付けされた実験データを継続的に論文や国際学会で発表してきた。われわれの実験成果は国際的にも高い評価を得、多くの論文にわれわれの論文が必ず引用されている。独創的な点は、従来から考えられていた血管収縮の機構に関する定説を覆し、新しい観点から血管収縮機構を解明したことにある。こお分野においては、われわれの研究は世

界的に見ても top leader 的な評価を得ている。現在、国際脳血管攣縮学会の organizing committee member にも推挙され、国際学会の運営にも大きく貢献している。

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

5. (12-5-7) これら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。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 西澤 茂 先端巨大症の治療設計, アクロン4 No3, 2003 p6-9