

脳神経外科学

1 構成員

	平成17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	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	3人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	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）
横田 尚樹（講師）	（H16.4.1～現職）
徳山 勤（助手）	（H11.4.1～現職）
小出 昌代（助手）	（H12.4.1～現職）
澤下 光二（助手）	（H16.4.1～H17.3.31）
航 晃仁（助手）	（H16.8.1～H17.3.31）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	12編（5編）
そのインパクトファクターの合計	16.95
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	2編（1編）
そのインパクトファクターの合計	4.72
(4) 著書数（うち邦文のもの）	7編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	2編（0編）

そのインパクトファクターの合計	0.98
-----------------	------

(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. Nishizawa S, Yamaguchi M, Matsuzawa Y : Interlaminar fixation using the 3XS system for atlantoaxial instability : surgical results and biomechanical evaluation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44 : 61-67, 2004
2. Yokota N, Mainprize TG, Taylor MD, Kohata T, Loreto M, Ueda S, Dura W, Grajkowska W, Kuo, JS, Rutka JT : Identification of differentially expressed and developmentally regulated genes in medulloblastoma using suppression subtraction hybridization. *Oncogene* 23(19) : 3444-3453, 2004.
3. Fang X, Namba H, Akamine S, Sugiyama K : Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with cerebral hemorrhage. *Neurol Res* 27(1) : 73-76, 2005
4. Koide M, Nishizawa S, Yamamoto S, Yamaguchi M, Namba H, Terakawa S : Nicotine exposure, mimicked smoking, directly and indirectly enhanced protein kinase C activity in isolated canine basilar artery, resulting in enhancement of arterial contraction. *J Cereb Blood Flow Metab* 25 : 292-301, 2005
5. Nishizawa S, Yamaguchi M, Kitahama Y : Retro-odontoid disc hernia in high elderly patients - surgical strategies and post-operative care -. *Spinal Surgery* 19 : 11-18, 2005
6. 小出昌代, 西澤 茂, 山本清二, 難波宏樹, 寺川 進 : 喫煙を模した nicotine の低濃度長期暴露が脳血管トーンスの調節に与える影響について 脳血管攣縮 20 : 68-73, 2004
7. 西澤 茂, 太田誠志 : Large pituitary adenoma に対する経蝶形骨洞手術の適応と限界 - ナビゲーションを使用して - 日本内分泌学会雑誌 (第14回日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceedings) 80 (suppl) : 44-46, 2004
8. 西澤 茂, 小出昌代, 山口満夫, 小原一男, 中山貢一 : クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生のメカニズム - 細胞内 signal transduction と血管平滑筋の形質転換 - 脳卒中 26 (4) : 538-543, 2004
9. 西澤 茂, 小出昌代, 山口満夫 : クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生における収縮機構とシグナルトランスダクション - protein kinase C isoform と Rho-kinase の相互作用について - 脳血管攣縮 20 : 32-36, 2004
10. 杉山憲嗣 : 視床手術 (刺激術) 脳神経外科 32 (5) : 531-539, 2004

インパクトファクターの小計 [13.67]

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. Obara K, Nishizawa S, Koide M, Nozawa K, Mitate A, Ishikawa T, Nakayama K : Interactive role of protein kinase C δ with Rho-kinase in the development of cerebral vasospasm in a canine-hemorrhage model. *J Vasc Res* 42 : 67-76, 2005.
2. Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, Aotsuka A, Tanaka N, Sato K, Shiraishi T, Tanada S, Arai H, Irie T. A simple method for the detection of abnormal brain regions in Alzheimer's disease patients using [¹¹C]MP4A : comparison with [¹²³I]IMP SPECT.

(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. Nishizawa S, Lahe I : Review. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. Trends Cardiovasc Med 15 : 24-34, 2005
2. 西澤 茂 : 「解剖を中心とした脳神経手術手技 Dolenc approach の手術手技」 脳神経外科 33 : 119-130, 2004

(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. Koide M, Nishizawa S, Yamamoto S, Yamaguchi M, Nonaka Y, Terakawa S : Nicotine exposure potentiates vasoconstriction of canine basilar artery via protein kinase C activation and attenuation of nitric oxide synthesis, in Cerebral Vasospasm Advances in Research and Treatment, in R.Loch Macdonald (ed) : pp122-125, Thieme, New York · Stuttgart, 2004
2. Nishizawa S : Controversial issues regarding the pathophysiology of vasospasm : A review, in Cerebral Vasospasm Advances in Research and Treatment, in R.Loch Macdonald (ed) : pp103-105, Thieme, New York · Stuttgart, 2004
3. Nishizawa S, Koide M, Obara K, Nakayama K, Yamaguchi M : Protein kinase C isoforms, Rho kinase, and myosin light chain phosphorylation as mechanisms of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, in Cerebral Vasospasm Advances in Research and Treatment, R.Loch Macdonald (ed) : pp36-40, Thieme, New York · Stuttgart, 2004
4. 西澤 茂 : 脳腫瘍の診断. 山浦 晶 (総編集), 脳神経外科学大系, 第6巻 中山書店, 東京, pp138-162, 2004
5. 西澤 茂 : 脳梗塞を未然に防ぐ. 静岡新聞社 (編), 未病の医学, 静岡新聞社, 静岡, pp58-65, 2005
6. 杉山憲嗣 : 慢性電気刺激装置. 山浦 晶 (総編集), 脳神経外科学大系, 第10巻 中山書店, 東京, pp70-78, 2005

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. Obara K, Nishizawa S, Koide M, Mitate A, Nakayama K : Interactive role of protein kinase C isoforms and Rho kinase in vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage, in Cerebral Vasospasm Advances in Research and Treatment, in R.Loch Macdonald (ed) : pp138-141, Thieme, New York · Stuttgart, 2004

(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, Ohta S, Yamaguchi M : Encephalocele in the ethmoid sinus presenting as a massive intracerebral hemorrhage after a "polypectomy" : a case report. Am J of Otolaryngol 26 : 67-70, 200
2. Yamamoto J, Nishizawa S, Yamaguchi M, Akamine S, Tokuyama T, Sugiyama K, Namba H : Differences in diffusion-weighted and T2-weighted magnetic resonance imaging findings in the acute and chronic stage of ischemic cerebrovascular disease - two case reports - Neurol Med Chir 44 : 245-248, 2004

インパクトファクターの小計 [0.98]

4 特許等の出願状況

	平成16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16年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (190万円)
(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	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (186万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	7件 (320万円)

(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 100万円（継続）

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 90万円（継続）

(5) 受託研究または共同研究

難波 宏樹（代表者）学術研究プロジェクト 100万円（新規）

寺川 進（代表者）COE 86万円（継続）

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	5件	5件
(2) シンポジウム発表数	2件	5件
(3) 学会座長回数	2件	17件

(4) 学会開催回数	0件	2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, Ohta S : Surgical strategy for craniopharyngioma - surgical and long-term endocrinological results- The 7th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery. Taipei (Taiwan), 2004. 4
2. Namba H : Current concept and future prospect of glioma therapy. Lecture at Department of Neurology, Huashan Hospital of Fudan University. Shanghai (China), 2004. 11
3. Namba H : Current concept of glioma therapy. The 1st ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meet and Cadaver Dissection Course. Bali (Indonesia), 2004. 12
4. Nishizawa S : Anterior skull base approach for various intracranial lesions. The 1st ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meet and Cadaver Dissection Course. Bali (Indonesia), 2004. 12
5. Nishizawa S : Surgical approaches for craniopharyngioma. The 1st ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meet and Cadaver Dissection Course. Bali (Indonesia), 2004. 12

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Sugiyama K, Akamine S, Namba H, Sawashita K, Yokoyama T, Koh A, Nishizawa S, Yokota N : Three Years Follow Up of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Advanced Parkinson'S Disease. The 4th Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium, Hamamatsu, 2004. 12
2. Namba H, Tokuyama T, Yokota N, Sakai N, Tanaka T, Yamamoto S, Terakawa S : Image guided surgery for gliomas. The 6th International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery, Nagoya, 2005. 3

4) 国際学会・会議等での座長

1. Namba H : The 1st ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meet, Bali, Indonesia, 2004.12
2. Namba H : The 4th Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium, Hamamatsu, 2004. 12

5) 一般発表

口頭発表

1. Nishizawa S, Koide M, Yamaguchi M : Interrelated roles of rho-kinase, MLC20 phosphorylation, and PKC isoforms in the pathophysiology of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. 2004 The Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons.

2004. 5, Orland, Florida (USA)
2. Sugiyama K, Akamine S, Namba H, Sawashita K, Yokoyama, T, Koh T : Three years follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced parkinson's disease. 5th ASSFCN Kaoshung, 2004. 11, (Taiwan)
 3. Nishizawa S : Anterior skull base approach for various intracranial lesions. The 1st ACNS/AASNS/WFNS Joint Educational Neurosurgical Meet and Cadaver Dissection Course. 2004. 12, Bali(Indonesia)

ポスター発表

1. Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H : Bystander effect-mediated gene therapy of gliomas using genetically engineered neural stem cells. The 3rd Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. 2004. 10, Shanghai(China)
2. Yamamoto J, Tokuyama T, Li S, Koide M, Hirano T, Yamamoto S, Yokota N, Terakawa S, Namba H : Tissue distributions of a new photosensitizer ATX-S10 · Na(II) in experimental glioma of rats. The 3rd Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. 2004. 10, Shanghai(China)
3. Sawashita K, Sugiyama K, Namba H, Akamine S, Koh A : Intraoperative evoked potentials with subthalamic nucleus stimulation. 5th ASSFCN 2004. 11, Kaoshung(Taiwan)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第67回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 2004.10, 浜松
2. 第1回日本脳神経外科学会中部支部市民公開セミナー 2004.10, 浜松

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 杉山憲嗣 : 手術合併症と対策 : 脳深部電気刺激療法における合併症とその対策 第43回日本定位・機能神経外科学会 2004.4, 奈良
2. 西澤 茂 : 「糖尿病が招く神経・血管の病気」日本薬理学会主催市民公開講座 2004.6, 静岡
3. 西澤 茂 : 「脳梗塞を未然に防ぐ」浜松医科大学・静岡新聞主催市民公開講座 2004.7, 浜松
4. 西澤 茂 : 「成長ホルモン産生性下垂体腫瘍に対する治療戦略」ファイザー学術講演会「下垂体ホルモン分泌亢進を考える」 2004.10, 浜松
5. 西澤 茂 : 「Dolenc Approach 基本と応用」第21回東海頭蓋底外科研究会 2005.3, 名古屋

3) シンポジウム発表

1. 杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 難波宏樹, 横山徹夫 : パーキンソン氏病に対する脳深部刺激術に伴

- う精神症状—視床下核と淡蒼球電気刺激療法の比較— 第43回日本定位・機能神経外科学会 2004. 4, 奈良
2. 西澤 茂, 小出昌代, 小原一男, 中山貢一: クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生における収縮機構とシグナルトランスダクション—protein kinase C isoform, Rho-kinase, tyrosine kinase の相互作用— 第110回日本薬理学会関東部会 2004. 6静岡
 3. 李 少一, 徳山 勤, 山本淳考, 小出昌代, 横田尚樹, 難波宏樹: 遺伝子導入神経前駆細胞を用いた bystander 効果による glioma の遺伝子治療 第22回日本脳腫瘍学会 2004. 10, 松島
 4. 杉山憲嗣, 赤嶺壮一, 澤下光二, 難波宏樹, 横山徹夫, 航 晃仁: Semi-microelectrode による基底核ニューロンの分析 第34回日本臨床神経生理学会学術大会 2004. 11, 東京
 5. 難波宏樹: 脳内コリン系神経の分子イメージング 第40回脳のシンポジウム 2005. 3, 名古屋

4) 座長をした学会名

- 難波宏樹 第43回日本定位・機能神経外科学会 (2004. 4, 奈良)
- 難波宏樹 第6回脳神経手術モニタリングワークショップ (2004. 5, 徳島)
- 難波宏樹 第22回脳腫瘍病理学会 (2004. 5, 新潟)
- 難波宏樹 第7回浜松脳神経障害とフリーラジカル研究会 (2004. 7, 浜松)
- 難波宏樹 静岡県脳循環代謝核医学研究会 (2004. 7, 静岡)
- 難波宏樹 日本癌学会総会 (2004. 10, 福岡)
- 難波宏樹 第63回日本脳神経外科学会総会 (2004. 10, 名古屋)
- 難波宏樹 第22回日本脳腫瘍学会 (2004. 10, 松島)
- 難波宏樹 第67回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2004. 10, 浜松)
- 難波宏樹 日本脳神経外科学会中部支部市民公開セミナー (2004. 10, 浜松)
- 難波宏樹 第64回静岡県脳神経外科集談会 (2004. 11, 静岡)
- 難波宏樹 第9回日本脳腫瘍の外科学会 (2004. 11, 金沢)
- 難波宏樹 第28回日本てんかん外科学会 (2005. 1, 大阪)
- 難波宏樹 日本定位・機能神経外科学会 (2005. 1, 大阪)
- 難波宏樹 第9回ニューロイメージングカンファレンス (2005. 2, 名古屋)
- 西澤 茂 第63回日本脳神経外科学会総会 (2004. 10, 名古屋)
- 西澤 茂 第14回日本間脳下垂体腫瘍学会 (2005. 2, 東京)

(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 日本脳神経外科学会査読委員
- 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
 難波宏樹 日本意識障害学会理事
 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
 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
 澤下光二 日本脳神経外科学会評議員
 航 晃仁 日本脳神経外科学会評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(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 5回 (USA)
 難波宏樹 Cancer Detection and Prevention 1回 (USA)
 難波宏樹 Neuropsychopharmacology 1回 (USA)
 難波宏樹 Neurol med-chirur 9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16年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	0件

(1) 国際共同研究

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

髄芽腫の腫瘍形成機構の分子機構の解析, トロント大学小児病院脳腫瘍研究センター (カナダ), 平成13年6月～現在継続中, 試料 (cDNAおよび抗体の提供, ヒト脳腫瘍培養細胞株の譲与)の交換, 及び研究の分担

Yokota N, Mainprize TG, Taylor MD, Kohata T, Loreto M, Ueda S, Dura W, Grajkowska W, Kuo, JS, Rutka JT : Identification of differentially expressed and developmentally regulated genes in medulloblastoma using suppression subtraction hybridization. *Oncogene* 23(19), 3444-3453, 2004.

(2) 国内共同研究

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, 入江俊章 (放射線医学総合研究所), 尾内康臣 (県西部医療センター)

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

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, 竹前 忠 (静岡大学工学部)

ヒトSLITRK family gene のクローニングと発現機能解析, 理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経性物研究チーム, 平成14年11月 現在継続中

Human SLITRK family gene : genomic organization and expression profiling in normal brain and brain tumor tissue. Aruga J, Yokota N and Mikoshiba K. *Gene* 315 (2) Oct, 87-94, 2003

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	1件

- クモ膜下出血後脳血管攣縮治療薬の探索, 持田製薬(株)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 遺伝子導入神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

過去30年、治療成績に改善が見られていない悪性グリオーマの治療目的にて、遺伝子導入神経幹細胞をベクターとして用いる新たな遺伝子治療を開発中である。すでに米国にて臨床応用されたレトロウイルスをベクターとして用いた単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSVtk) 遺伝子と抗ウイルス剤ガンシクロビル (GCV) による「自殺遺伝子治療」は安全性は確認されたが、その臨床効果は不十分であった。しかしながらHSVtk/GCV system には、周辺の遺伝子非導入細胞にまで抗腫瘍効果を及ぼすバystanダー効果とよばれる好都合な現象があることが知られている。われわれはこの効果を最大限に活かすために、脳内での移動能の低いレトロウイルスのかわりに、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をベクターとして用いている。ラット脳腫瘍モデルにおいて腫瘍内へHSVtk 遺伝子導入神経幹細胞を注入し、GCVを全身投与するとバystanダー効果を介した著しい抗腫瘍効果と有意な生存期間の延長が観察された。神経幹細胞には腫瘍に向けて活発に移動するため、腫瘍移植と対側の脳にHSVtk 遺伝子導入神経幹細胞を移植しても、GCVの全身投与により明らかな抗腫瘍効果が示された。現在、神経幹細胞に比較して患者からの採取がより容易と考えられる骨髄由来の間葉系幹細胞を用いた同様の研究が進行中であるが、やはり抗腫瘍効果が観察されている。以上の結果より、脳または骨髄から採取した幹細胞を利用した遺伝子治療の臨床応用が期待される。

(難波宏樹, 徳山勤, 横田尚樹, 小出昌代, 李 少一, 山本淳考)

2. Positron Emission Tomography (PET) による脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性の in vivo 測定

継続研究中である¹⁴C標識アセチルコリン類似物質、N-methyl-4-piperidyl acetate ([¹⁴C] MP4A) およびN-methyl-4-piperidyl propionate ([¹⁴C] MP4P) を用いた脳内AChE活性のPETによる非侵襲的定量的測定の研究である。認知機能と脳内コリン系神経活性の関連から、各種認知障害疾患において本法を応用してきた。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”により示してきた。今回、本法を用いてPET研究を行うために県西部医療センターにおいて健常ボランティアおよびクモ膜下出血後の認知障害患者における検査が開始されている。

(難波宏樹, 野崎孝雄¹, 佐藤晴彦¹, 酒井直人², 田中篤太郎², 尾内康臣³, 入江俊章⁴, 福士 清⁴)

¹聖隷三方原病院, ²聖隷浜松病院, ³県西部浜松医療センター, ⁴放射線医学総合研究所

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。このよう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、以前より一貫して取りくんでいる課題である。先年に引き続き、今年度も症例数を重ね、平成16年度までに54名の患者に78手術を施行し、同治療を行った。視床下核の電気刺激療法で、時に幻覚、妄想が出現することが日本では初めて当教室から発表され、最近この現象が学会内でも注目を集めるに到ったが、今年度は比較的安全とされる淡蒼球に対する脳深部刺激療法を視床下核電気刺激療法と平行して施行し、各々の手術効果、安全度を比較検討した。現在も同検討を続行している。全例で症状の改善は得られたが、淡蒼球電気刺激療法では、視床下核と比し、すぐに刺激強度を上げねば十分な効果が得られなくなる傾向が認められた。

(杉山憲嗣, 澤下光二, 稲永親憲, 難波宏樹)

6. ジストニアに対する脳深部刺激療法

パーキンソン氏病に対する脳深部刺激療法の際に、パーキンソン氏病に伴ったジストニア症状が改善することから、全身性の難治性ジストニア患者に脳深部刺激療法を施行し、症状の改善を図るのが、本プロジェクトの目的である。以前より施行してきた、パーキンソン氏病、各振戦に対する脳深部刺激療法をさらに適応対象の拡大をしたものである。現在まだ1例に施行したのみで、現在その改善効果を経過観察中であるが、現在の時点でジストニア症状の改善効果は顕著で

ある。

(杉山憲嗣, 澤下光二, 稲永親憲, 難波宏樹)

7. パーキンソン氏病動物モデルを用いた視床下核電気刺激療法の研究

我々は以前より臨床症例で施行してきたパーキンソン氏病に対する視床下核電気刺激療法を、6-OHDAを用いたラットパーキンソン氏病モデルを用いて行った。これにて臨床症例と同様の環境を実験動物で作ることが出来るようになった。現在、パーキンソン氏病モデルラットでの視床下核刺激以前と以降で症状改善の評価を独自に施行している。今後、視床下核電気刺激療法の機序解明を目指していく予定である。

(杉山憲嗣, 方 欣, 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) ラットより採取した神経幹細胞および間葉系幹細胞にHSVtk 遺伝子を導入し治療細胞の作成に成功し、いずれもラット脳腫瘍モデルに対し強力な抗腫瘍効果を発揮した。またヒト骨髄系幹細胞を用いた研究も進行中である。
2. (12-2) [¹¹C]MP4Aおよび[¹¹C]MP4Pは放射線医学総合研究所にて開発され臨床応用されてきたトレーサであるが、県西部医療センター付属のPETセンターにおいても[¹¹C]MP4Aの合成に成功し、臨床応用が開始された。
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) パーキンソン氏病動物モデルを用いた視床下核電気刺激療法の研究は、他の大学でも一部で行われているが、一般に研究者は刺激療法の効果判定をメタンフェタミン投与下のラットの回転運動が電気刺激によって停止することを目安として行っている。しかしながら、上記の効果はあまりに臨床における治療効果と差異が見られ、我々は以前からこの点に疑問を持っていた。我々の研究12-2では、ラットの回転運動を止めるよりも低い閾値の電気刺激でも症状の改善効果が認められることが解明されつつあり、ラット回転運動の停止は、むしろ副作用であった可能性さえ出てきている。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. (12-1) 近年, 遺伝子導入幹細胞の応用が散見されるが, HSVtk/GCV system を用いているのは世界でもわれわれのみである。研究代表者の難波はHSVtk/GCV遺伝子治療の研究を10年来続けており, 同種または異種腫瘍細胞をベクターとして用いており, 国際的にも評価を受けてきている。今回の神経幹細胞を用いた方法はその延長線上にあり, より安全かつ効果が大きいことがわかり, 臨床応用へ向けての大きな進展となった。
2. (12-2) [¹⁴C]MP4Aおよび [¹⁴C] MP4Pはいずれも我が国において開発され, 世界的に注目を受けたトレーサである。特に認知障害の研究には極めて有用であることが証明されてきたが, これまでは主にAlzheimer 病やParkinson 病を対象に研究を進めてきた。今回, 対象としているクモ膜下出血後の認知障害や正常圧水頭症など脳神経外が疾患に伴う認知障害への応用は世界でも行っているところがなく, これらの疾患の診断・治療への貢献は大きいものと思われる。
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を継続的に研究し, さらに対象病変を拡大していく予定でいる。さらに, 基礎実験と臨床での経験の両者から, 今後, 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: 浜松医科大学公開講座4「脳梗塞を未然に防ぐ」(静岡新聞2004年7月18日)
2. 難波宏樹: 脳梗塞の診断と治療-急性期から慢性期- (Nikkei Medical 2004年9月号静岡版 p.1-4)
3. 難波宏樹: 神経幹細胞による脳腫瘍治療 (静岡新聞2004年9月25日)