

脳神経外科学

1 構成員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助教（うち病院籍）	4人（2人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	1人
研修医	0人
特任研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	4人（0人）
研究生	0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	15人

2 教員の異動状況

難波 宏樹（教授）	（H11. 4. 1～現職）
杉山 憲嗣（准教授）	（H8. 9. 1～現職）
横田 尚樹（講師）	（H16. 4. 1～現職）
徳山 勤（講師）	（H11. 4. 1～現職）
平松 久弥（助教）	（H18.11. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
宮川 正（助教）	（H19. 4. 1～現職）
岡田 満夫（助教）	（H17. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
赤嶺 壮一（助教）	（H18. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3編（0編）
そのインパクトファクターの合計	6.322
(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（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)	1編 (1編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	1編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	1.350

(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. Yamaguchi M, Jadhav V, Obenaus A, Colohan A, Zhang JH: Matrix metalloproteinase inhibition attenuates brain edema in an in vivo model of surgically-induced brain injury. Neurosurgery 61: 1067-1075, 2007
2. Hiramatsu H, Negoro M, et al: Extracranial Vertebral Artery Aneurysm Associated with Neurofibromatosis Type 1 -A Case Report-. Interventional Neuroradiology 13(Suppl 1): 90-93, 2007

インパクトファクターの小計 [3.045]

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. Li S, Gao Y, Tokuyama T, Yamamoto J, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Kitagawa M, Namba H: Genetically engineered neural stem cells migrate and suppress glioma cell growth at distant intracranial sites. Cancer Lett 251: 220-227, 2007

インパクトファクターの小計 [3.277]

(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 気づけますか？危険な合併症とその徴候 ～この場面は要注意！～「肺炎，尿路感染」 Brain Nursing 24: 33-36, 2008
2. 難波宏樹 中大脳動脈大梗塞に対する早期減圧術の効果 分子脳血管病7:218-221, 2008

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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 遺伝子導入神経幹細胞による悪性グリオーマの治療 (脳腫瘍の外科-脳腫瘍手術の進歩と限界) 編集：田淵和雄，メディカ出版，pp.92-98, 2006

(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. Miyagawa T, Sotero M, Avellino A, Kuratani J, Saneto R, Ellenbogen R, Ojemann J: Apnea caused by mesial temporal lobe mass lesions in infants. Report of three cases. J Child Neurol 22: 1079-1083, 2007

インパクトファクターの小計 [1.350]

4 特許等の出願状況

	平成19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19年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (508万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (30万円)
(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	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	10件 (522万円)

(1) 文部科学省科学研究費

難波宏樹（代表者）基盤研究（B） 幹細胞をベクターとするグリオーマ遺伝子治療の臨床応用への研究 208万円（継続）

難波宏樹，杉山憲嗣（分担）霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に係る人材育成 病態モデル作成技術の教育研究の基盤整備 250万円

岡田満夫（代表者）基盤研究（C）多分割頭部電気インピーダンス加速度脈波による局所脳循環同時計測システムの開発 50万円（継続）

(2) 厚生科学研究費

杉山憲嗣（分担）こころの健康科学研究事業 補足運動野連続時期刺激による大脳基底核疾患治療の開発 30万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	1件	3件
(2) シンポジウム発表数	4件	0件
(3) 学会座長回数	3件	7件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	2件
(6) 一般演題発表数	4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. Namba H. New treatment strategies for malignant glioma using neural stem cells. Clinical Symposium 2007 of UCLA Neurosurgery (2007. 9. 20, Los Angeles)

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Namba H: Neural stem cell therapy for malignant glioma. 2007 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting (2007. 9. 15-20, San Diego)
2. Namba H: Current management of malignant glioma. World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting/12th Asian-Australian Society of Neurological Surgeons (2007. 11. 18-21, Nagoya)
3. Namba H: Use of neural stem cells for gene therapy of gliomas. Memorial International Neuro-Oncology Forum in Nagoya (2007. 11. 22, Nagoya)
4. Sugiyama K: Evaluation of the long-term effects of STN-DBS for Parkinson's disease on gait and postural function. The 6th congress of Asian society for stereotactic, dunctional and computer assisted neurosurgery. Fujiyoshida (Japan), May 22-24, 2007

4) 国際学会・会議等での座長

Namba H: The 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery (2007. 5. 22, Mt. Fuji Resort)

Namba H: World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting/12th Asian-Australian Society of Neurological Surgeons (2007. 11. 18-21, Nagoya)

Sugiyama K: The 6th congress of Asian society for stereotactic, dunctional and computer assisted neurosurgery. Fujiyoshida (Japan), May 22-24, 2007

5) 一般発表

口頭発表

1. Akamine S: STN-DBS alleviated Parkinsonism with Gaucher disease, a case report The 6th Congress of Asian Society for Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery Fujiyoshida (Japan), May 22-24, 2007
2. Miyagawa T, Namba H, Blasberg R: Multi-modal imaging of acute and chronic upreguation of hypoxia-inducible factor-a (HIF-1) in tumors. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism. (2007. 5. 20-24, Osaka)
3. Miyagawa T, Yamashita T, Hibino K, Sumiya K. Coexistence of open lip schizencephaly and large arachnoid cyst: a report of two cases. The 35th Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery (2007)

ポスター発表

1. Yamaguchi-Okada M, Nishizawa S, Namba H: Cilostazol Attenuates Cerebral Vasospasm in Experimental Subarachnoid Hemorrhage Dog Model. 2007 AANS Annual Meeting. 2007/4/14-19. Washington, DC

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名

第47回日本定位・機能神経外科学会 (2008. 1.25-26, 浜松)

第31回日本てんかん外科学会, 第47回日本定位・機能神経外科学会合同教育セミナー
(2008/1/25浜松)

2) 学会における特別講演・招待講演

難波宏樹：「悪性グリオーマの治療－現状と今後の展望－」 第26回ニセコ（札幌）カンファレンス (2007. 9. 8, 札幌)

難波宏樹：「神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療」 第38回北陸脳腫瘍懇話会 (2007. 10. 20, 福井)

難波宏樹：「悪性グリオーマ治療の今後の展望」 第1回静岡脳腫瘍研究会 (2007. 11. 17, 静岡)

難波宏樹：「脳梗塞治療の最近の話題」 静岡赤十字病院セミナー (2008. 2. 20, 静岡)

難波宏樹：「脳卒中の最近の話題」 第255回度浜松市医師会生涯教育研修会 (2008. 2. 28, 浜松)

4) 座長をした学会名

難波宏樹：第40回静岡県血栓症研究会 (2007. 4. 7, 浜松)

難波宏樹：第24回日本脳腫瘍病理学会 (2007. 4. 19, 熊本)

難波宏樹：第9回脳・神経手術モニタリングワークショップ (2007. 5. 17, 仙台)

難波宏樹：第27回日本脳神経外科コンgres総会 (2007. 5. 18, 仙台)

難波宏樹：第1回東海脳腫瘍セミナー (2007. 9. 28, 名古屋)

難波宏樹：第66回日本脳神経外科学会総会 (2006. 10. 3-5, 東京)

難波宏樹：第12回日本脳腫瘍の外科学会 (2007. 11. 2-3, 神戸)

(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 代議員

難波宏樹：日本脳神経外科中部支部 代議員

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

杉山憲嗣：日本脳神経外科学会評議員

杉山憲嗣：日本脳神経外科中部支部 代議員

杉山憲嗣：関東機能的脳外科カンファランス 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 (2007年度解散)

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
 平松久弥：日本脳神経外科学会評議員
 宮川 正：日本脳神経外科学会評議員
 岡田満夫：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

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

難波宏樹：Molecular Cancer Research (USA) 1回
 Neurologia medico-chirurgica (Japan) 5回

9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

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）：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
 パーキンソン氏病モデルサルに対する視床下核脳深部刺激療法のPETを用いた効果発現機序の検討（理化学研究所との共同研究）

10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 遺伝子導入幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

1999年より継続している単純ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ（HSVtk）遺伝子を導入した神経幹細胞と抗ウイルス剤ガンシクロビル（GCV）を利用した遺伝子治療の研究である。治療細胞として当初はラット胎児より採取した神経幹細胞を用いた。その理由は神経幹細胞には腫瘍細胞を追跡する機能があり，脳内を浸潤性に発育するグリオーマの治療に適していると考えられるからである。ラットの実験的脳腫瘍に対しHSVtk導入神経幹細胞を注入し，GCVを腹腔内投与することにより生じるバイスタンダー効果により腫瘍が縮小することを確認した。しかしながら神経幹細胞は患者から採取することが容易でないため，より臨床的応用を考慮し骨髄由来の間葉系幹細胞（神経幹細胞に類似）を用いた研究を展開し，HSVtk遺伝子導入間葉系幹細胞にも神経

幹細胞と同等の強力なバイスタンダー効果およびグリオーマ追跡機能が確認された。現在さらに、近年話題になっているiPS (induced pluripotent stem cell) をベクターとする方法を開発中である。

(難波宏樹, 徳山 勤, 横田尚樹)

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

1999年より継続している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) とPETを用いた脳内AChE活性の非侵襲的定量的測定の研究である。これらのトレーサはコリン系神経活動の低下が認知障害の原因の一つと考えられていたアルツハイマー病の早期診断法として筆者らにより開発された。現在、正常圧水頭症など、認知障害を伴う疾患への応用を検討中である。

(難波宏樹, 尾内康臣, 入江俊章¹, 福士 清¹, ¹放射線医学総合研究所)

3. パーキンソン氏病モデルラットを用いた視床下核脳深部刺激法の効果

我々は6-OHDAを用いたラットパーキンソン氏病モデルで視床下核脳深部刺激を行い、その際にどのような刺激で効果が発現するか、どのような行動テストが良いかを検討した。その結果、ラットパーキンソン病モデルで通常用いられているアンフェタミン注射による回転運動は決して脳深部刺激の症状改善効果の指標として良いテストではなく、stepping test, rota-rod testなどのより臨床に近いテスト法の法が視床下核刺激の効果を鋭敏に現すことが明らかとなった。

(杉山憲嗣, 方欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

4. パーキンソン氏病モデルサルを用いた、視床下核脳深部刺激の効果

我々はさらに、MPTPを用いたサルのパーキンソン氏病モデルを作成し、視床下核脳深部刺激を施行し、その行動判定法を確立した。一定間隔に置いたエサをつまみ上げるアップルテストとサル全体のパーキンソン症状の重症度を判定するサルパーキンソン病スコアー、およびactigraphを用いた1日のサルの行動全体の評価を行い、また脳深部刺激は効果的であるが、L-dopaの投与よりも効果が少ないことも判明した。現在、同サルを用い、脳血流と代謝をPETを用いて測定出来ている。今後、賦活部位の解明、ひいては脳深部刺激の効果発現機序の解明が行われるものと思われる。

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脳深部刺激施行後、5年以上経過した患者が24名となった。これらの患者の中には、現在もADLの保たれているグループとADLの保たれていないグループが存在した。これら2グループを検討したところ、両グループ間でパーキンソン症状の重度の時期（off時）のUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）は統計的に有意差がないものの、ADLの良好なグループでは、術前からパーキンソン症状の軽度な時期（on時）のUPDRSがADL不良グループと比して統計的に有意に良好であることが判明したが、さらに長期経過観察グループでは固縮、振戦などの症状に比して歩行・姿勢障害が再出現しやすいことを明らかにした。

（杉山憲嗣，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. 遺伝子導入幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

HSVtk遺伝子を導入したラット間葉系幹細胞は治療用細胞として、より容易に採取可能であり、また神経幹細胞と同等のバイスタンダー効果および腫瘍に対する遊走能が確認され、臨床上有用な細胞と考えられた。現在、臨床応用を考慮し、安全性などの確認実験を行っている。

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

放射線医学総合研究所にて開発された¹⁴C]MP4Aをトレーサは、県西部浜松医療センター付属のPETセンターにおいて合成可能となり、臨床研究のプロトコルを作成中である。

3. パーキンソン氏病動物モデルラットでの視床下核脳深部刺激中の行動評価の確立

従来パーキンソン氏病モデルラットの行動評価はアンフェタミン注射による回転運動でもっぱら行われていた。我々は、この行動評価では十全でなく、stepping test, rota-rod testの方が鋭敏であり、かつ脳深部刺激の周囲へのスプレッドによる行動改善の低下の判定も可能であることを明らかにした。これらの行動評価法の確立は、今後パーキンソン氏病動物モデルラットでの視床下核の数深部刺激効果の検証を行っていく上で極めて重要である。

4. パーキンソン氏病モデルサルを用いて、視床下核脳深部刺激の行動に対する効果判定法を確立できた。サルのモデルはラットに比べ、格段に人間に近く、人間で起こっていることをサルのモデルを用いて検証することが可能である。今後さらにPETを用いて視床下核脳深部刺激療法の効果発現機序を検証していく予定であるが、その際に行動評価法の確立はそれらの研究の基盤となるものと思われる。

5. 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の長期効果とどのような症例が最も良い適応となるかを前年に検討したが、今回、我々の今回は長期観察症例で、振戦、固縮などのパーキンソン症状に比して、歩行・姿勢障害が戻りやすく、そのパターンが様々であることを示した。今後歩行障害に対する新たなターゲットを追求せねばならないかも知れない。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. われわれがこれまで示してきたように, 神経幹細胞や間葉系幹細胞が脳内を活発に移動し, 脳腫瘍を含む損傷脳部位に集積する性質を持つことは, 近年広く知られるようになった。これらの細胞を応用して浸潤性発育を特徴とするグリオーマの治療に用いようとする研究も散見される。研究代表者の難波はHSVtk/GCV遺伝子治療の研究を1995年より続けており, 現在ももっとも効果の高いHSVtk/GCV系を用いている。この系では腫瘍細胞が治療用のTK細胞に接したときのみ殺細胞効果が出るので安全性が高い。HSVtk/GCV系遺伝子治療では多くの論文, 国際学会での発表を行っており, 国際的にも評価を受けてきており, また今後の臨床応用性も高いと考えられる。
2. 放射線医学総合研究所にて開発された ^{11}C MP4Aや ^{11}C MP4Pは数少ない純国産のPETトレーサであり, また定量性が良好であることから世界で注目を受けてきた。アルツハイマー病では世界数カ国での研究がすすんでおり, パーキンソン病や進行性核上性麻痺などの報告もされている。脳神経外科疾患については今後の課題と考えられる。
3. 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13-1, 13-2, 13-3共にこの数年間継続している研究である。脳深部刺激は広く施行されるようになっているが, その機序に関しては不明のところが多く, 機序が解明されれば多くの他疾患への応用がさらに広まることが期待される。現在, 理化学研究所の分子イメージングチームとの共同研究で, パーキンソン氏病モデルサルを用いて視床下核脳深部刺激を施行し, 行動評価を行い, 同時にpositron emission tomographyによって脳内賦活部位, 刺激強度, 刺激頻度による差異, 脳内神経伝達物質の変化をみるプロジェクトを継続して推進中である。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 2008年1月9日 同じ行為繰り返す「強迫神経症」 国内初外科治療へ (中日新聞夕刊)