

脳神経外科学

1 構成員

	平成21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	2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	16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～現職）
宮川 正（助教）	（H19. 4. 1～現職）
岡田 満夫（助教）	（H17. 4. 1～現職）
赤嶺 壮一（助教）	（H18. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数（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	2.16
(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）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0.73

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	0編 (0編)
(5) 症例報告数 (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	0

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

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. 磯田治夫, 平野勝也, 竹田浩康, 大倉靖栄, 小杉隆司, 山下修平, 竹原康雄, 難波宏樹, Marcus T. Alley, 阪原晴海: MRによる脳動脈瘤血流解析 臨床放射線 (Japan. J. Clin. Radiol.) 53(6): 797-808, 2008
2. 磯田治夫, 大倉靖栄, 小杉隆司, 山下修平, 竹原康雄, 竹田浩康, 平野勝也, 難波宏樹, Marcus T. Alley, Roland Banner, Nobert J. Pelc, 阪原晴海: 脳動脈瘤の3D cine PC MRI 流体解析とこれを境界条件とした計算流体力学解析の比較 日磁医誌 29(1): 33-35, 2009
インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Yatsushige H, Yamaguchi-Okada M, Zhou C, Calvert JW, Cahill J, Colohan AR, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage through the suppression of apoptosis. Acta Neurochir Suppl 104: 27-31, 2008
2. Jadhav V, Yamaguchi M, Obenaus A, Zhang JH. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates brain edema after surgical brain injury. Acta Neurochir Suppl 102: 357-61, 2008
3. Bashar AH, Suzuki K, Kazui T, Yamaguchi-Okada M, Suzuki T, Washiyama N, et al. Changes in cerebrospinal fluid and blood lactate concentrations after stent-graft implantation at critical aortic segment: a preliminary study. Interact Cardiovasc Thorac Surg 7(2): 262-6., 2008
インパクトファクターの小計 [2.16]

(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. 杉山憲嗣: 1.脳脊髄刺激装置の詳細 2) 大脳皮質・脳深部刺激装置と刺激電極 ペインクリニック s160-168, Vol. 29, 2008
2. 難波宏樹: 扉: 茶道と脳神経外科手術 脳神経外科 36(11): 945-946, 2008
インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Yokota, N., Inenaga, C., Tokuyama, T., Nishizawa, S. Miura, K. Namba, H. Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint with intracranial extension Neurol Med Chir (Tokyo), 2008, 48(6) 266-70

2. 平松久弥, 杉浦康仁, 竹田理々子, 難波宏樹: 腹壁内血種の一例 - 大腿動脈穿刺によるセルジンガー法のピットフォール 脳神経外科 (No Shinkei Geka) 37(2): 167-171, 2009
インパクトファクターの小計 [0.73]

4 特許等の出願状況

	平成20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (820万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (100万円)
(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)	9件 (752万円)

(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 160万円 (継続)

天野慎士 (代表者) 若手研究 (B) 自殺遺伝子導入幹細胞による悪性グリオーマの治療研究 160万円 (新規)

方 欣 (代表者) 若手研究 (B) MPTPサルにおける脳深部電気刺激の分子イメージング研究 250万円 (新規)

難波宏樹, 杉山憲嗣: 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

(2) 厚生科学研究費

杉山憲嗣 (分担者) こころの健康科学研究事業 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立 100万円 (新規) 代表者 福島県立医科大学神経内科 宇川義一

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	6件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	9件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	16件
(6) 一般演題発表数	3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

Namba H: Neural stem cell therapy for malignant glioma. Grand Round of Neurosurgery at Kyungpook National University (2008. 5. 19, Daegu, Korea)

5) 一般発表

口頭発表

1. Sugiyama K: Evaluation of STN-DBS for Parkinson's disease on verbal function. Asian Australasian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Hong Kong (China), January 8-10, 2009
2. Yamashita T, Sugiyama K: Does MRI really affect to the IPG II system? Asian Australasian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Hong Kong (China), January 8-10, 2009

ポスター発表

1. Akamine S, Kono S, Miyajima H, Sugiyama K: STN-DBS alleviated Parkinsonism with Gaucher disease, a case report. Asian Australasian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery Hong Kong (China), January 8-10, 2009

(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

難波宏樹：「脳卒中の病態と治療」 脳卒中地域連携パス講演会 (2008. 6. 18, 磐田)

難波宏樹：「悪性グリオーマに対する新たな治療戦略」 第19回熊本脳神経外科夏季セミナー (2008. 7. 26, 天草, 熊本)

難波宏樹：「がんの遺伝子治療」 第147回清水医師会内科カンファレンス (2008. 11. 11, 静岡)

難波宏樹：「悪性グリオーマ治療の現状と今後の展望」 第248回埼玉脳神経外科医会講演会 (2008. 11. 21, 埼玉)

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36回ニューロオンコロジーの会 (2008. 12. 6, 東京)

難波宏樹：「悪性グリオーマに対する新たな挑戦」 第34回秋田大学講演会 (2008. 12. 13, 秋田)

3) シンポジウム発表

杉山憲嗣, 赤嶺荘一, 山下たえ, 難波宏樹：「パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術後の言語機能－特に長期経過観察患者での問題点と対策－」 第48回日本定位・機能神経外科学会 (2009. 1. 24, 東京)

4) 座長をした学会名

- 難波宏樹：東海脳腫瘍セミナー（2008. 4. 26, 名古屋）
 難波宏樹：第28回日本脳神経外科コンgres総会（2008. 5. 9, 横浜）
 難波宏樹：静岡県脳腫瘍研究会（2008. 9. 6, 静岡）
 難波宏樹：第67回日本脳神経外科学会総会（2008. 10. 2, 盛岡, 招待講演）
 難波宏樹：第13回日本脳腫瘍の外科学会（2008. 10. 21, 大阪, デジタルポスター）
 難波宏樹：第26回日本脳腫瘍学会（2008. 12. 2, 愛媛）
 杉山憲嗣：第48回日本定位・機能神経外科学会合同教育セミナー（2009. 1. 24, 東京）
 杉山憲嗣：第48回日本定位・機能神経外科学会（2009. 1. 24, 東京）
 横田尚樹：東海脳腫瘍セミナー（2008. 12. 3, 名古屋）

(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：日本意識障害学会 評議員
 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ランス 世話人
 杉山憲嗣：日本脳神経外科中部支部 代議員
 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
 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：Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (USA) 1回
 難波宏樹：International Journal of Neuropsychopharmacology 1回
 難波宏樹：European Neuropsychopharmacology 1回
 難波宏樹：Neuroscience Letters 1回
 難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica (Japan) 6回

9 共同研究の実施状況

	平成20年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	2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）：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20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. HSVtk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ガンシクロビル（抗ウイルス剤）を利用した遺伝子治療の基礎研究である。最初に用いた治療用細胞はラット胎児より採取した神経幹細胞である。神経幹細胞には脳内で腫瘍細胞を追跡する能力があり、脳内を浸潤性に発育するグリオーマの治療が可能であることをラットの実験的脳腫瘍（C6グリオーマ）にて証明した。次に臨床応用を考慮し、患者本人より比較的容易に採取できる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ている。HSVtk遺伝子を導入した骨髄由来の間葉系幹細胞をラット実験脳腫瘍内（C6グリオーマ）に注入し、ガンシクロビルを全身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。また、C6グリオーマを用いたラット脳腫瘍髄液播種モデルに対しても、HSVtk間葉系幹細胞の髄液内投与とガンシクロビルを全身投与により生存期間の有意な延長が見られ、臨床的に極めて治療困難なグリオーマの髄液播種に対する治療の可能性が示唆されている。また一方、近年神経再生医療のツールとして話題になっている人工多機能幹細胞（induced pluripotent stem cell, iPS）を用いた実験も進行中である。

（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¹¹C標識アセチルコリン類似物質，N-methyl-4-piperidyl acetate（[¹¹C] MP4A）およびN-methyl-4-piperidyl propionate（[¹¹C] 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。アルツハイマー病の脳ではコリン系神経活動が選択的に低下し、その結果、認知障害が起こると考えられている。実際、アセチルコリンの分解阻害剤が臨床

使用可能な唯一の治療薬となっているが、進行例には効果が少ないため早期診断が望まれる。

[¹⁴C] MP4Aおよび [¹⁴C] MP4Pはアルツハイマー病の早期診断のために筆者らのグループにより世界に先駆けて開発され、アルツハイマー病以外の認知障害を伴う疾患への応用も期待されている。

(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バイオアッセイによるドパミンD₂受容体の変化

我々は6-OHDAを用いてラットパーキンソン氏病モデルを作成しているが、本モデルには線状体に6-OHDAを注入するモデルとMFBに注入するモデルが存在する。従来これら2つのモデルの差異は単に黒質でのドパミンニューロンの破壊度の違いと考えられていた。我々はこれらの2種類のパーキンソン病モデルにおいて、 [¹⁴C] CFTによるドパミントランスポーター活性、 [¹⁴C] RacloprideによるドパミンD₂受容体結合能を測定した。すると、 [¹⁴C] CFTでは両モデルともにドパミンニューロンの減少に伴ったドパミントランスポーター活性の低下が認められたが、 [¹⁴C] RacloprideによるD₂受容体結合能は、線状体への6-OHDA注入モデルでは正常に比して低下、MFBへの注入モデルでは上昇と、全く正反対の結果が得られた。パーキンソン病でも初期にはD₂受容体のupregulationが報告されており、MFBへの6-OHDA注入モデルはよりパーキンソン病に近い動物モデルであり、線状体への6-OHDA注入モデルはパーキンソン症候群により近いモデルである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、昨年まではその行動判定法を確立したが、本年度はそのうちの1頭を用いて、 [¹⁴C] MNPAを用いて、視床下核刺激および手の運動を付加した際の基底核でのD₂受容体の結合能の変化を測定した。その結果、基底核では、上記の付加を行った場合も特にD₂受容体の結合能に変化がなく、同部でドパミンの放出は行われていないものと推察された。またH₂[¹⁵O]を用いて、有効刺激である高頻度刺激(145 Hz)の刺激を与えた場合と、非有効刺激である低頻度刺激(30 Hz)を与えた場合の脳賦活部位の違いを見た。その結果、尾状核、前頭葉外側部などが賦活される傾向にあることが分かった。

(杉山憲嗣, 方欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

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。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、6年以上経過した患者が24名となった。これらの患者の中で、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、これら2グループの比較検討を今年度も継続した。前年度に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、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報告したが、さらに言語機能において、dysphoniaや構語障害など、3年を経過すると約76%の患者に何らかの言語機能の障害が出現することが確認され、これらの中には、脳深部刺激調節でも完全には改善されない場合も多々存在した。いわゆる中軸症状は、歩行・姿勢障害と並び、言語機能に関しても視床下核脳深部刺激術は長期的には有効性が他の症状に比して弱いことが判明した。

（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. HSVtk遺伝子導入幹細胞を用いた悪性グリオーマの治療

この治療法は難治性の悪性グリオーマの新しい治療法として注目されており、3月に東京の科学技術振興機構 JSTホールで開催された東海iNET新技術説明会で発表したところ、いくつかの取材希望があった。治療実験レベルとしてはほぼ完成しており、臨床応用に向けて安全性などのつめの実験を行うとともに、臨床研究可能な環境を整える段階に入っている。

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 $[^{14}\text{C}]$ 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、臨床研究可能な環境が整いつつある。

3. パーキンソン氏病動物モデルラットでのバイオアッセイによるドパミンD₂受容体の変化

パーキンソン氏病モデルラットでドパミンD₂受容体の変化をバイオアッセイ、行動評価、PETの三者で検討した報告は、我々が文献を渉猟出来た限りにおいて、最初の報告であった。これらの結果から、MFBの6-OHDA注入モデルの方が、よりパーキンソン病に近いモデルであることが確認された。今後はパーキンソン氏病動物モデルラットでドパミンD₂受容体の変化をさらに長期にわたって観察してゆく予定である。

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

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中、手の運動を行っている際のPET測定を行うことが出来た。我々の予想に反し、視床下核刺激ではドパミンが基底核に対して放出促進されていない結果が示唆された。また視床下核刺激の高頻度刺激と低頻度刺激では、大脳の賦活部位が異なる可能性も示唆され、今後、さらに頭数を増やし、これらの点を統計的に解析し

てゆく予定でいる。

5. パーキンソン氏病患者に対する脳深部電気刺激療法

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・姿勢障害のみでなく同様に中軸症状である言語機能に関してものが戻りやすく、そのパターンが様々であることを示した。今後言語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. 脳内を自由に移動し、特に脳腫瘍に向けて活発に遊走する神経幹細胞や間葉系幹細胞は治療用ベクターとして最適である。一方、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、幹細胞をベクターとするHSVtk/GCV遺伝子治療においては自他共に認める第一人者である。系を用いている。HSVtk/GCV系遺伝子治療では多くの論文や国際学会での継続的な発表を行っており、国際的にも評価を受けている。前述のように治療実験レベルとしてはほぼ完成しており、今後の臨床応用性も高い。

2. 放射線医学総合研究所にて開発された^[14C]MP4Aや^[14C]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。各種の認知障害を特徴とする疾患において、継続的に研究が進んでいる。

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り、また臨床のパーキンソン病患者で視床下核刺激に伴うドパミン変化をPETを用いて定量中である。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 「脳の構造など紹介。浜松科学館で公開講座 25日から特別展」静岡新聞 平成20年 7月15日
2. 本音インタビュー「臨床研修制度と医師不足」静岡新聞 平成21年 1月24日