

# 脳神経外科学

## 1 構成員

	平成22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	0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	14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）	（H 8. 9. 1～現職）
徳山 勤（講師）	（H11. 4. 1～現職）
酒井 直人（講師）	（H21. 10. 1～現職）
平松 久弥（助教）	（H18. 11. 1～現職）
赤嶺 壮一（助教）	（H18. 4. 1～現職）
北浜 義博（助教）	（H21. 4. 1～現職）
渡邊 水樹（助教）	（H21. 10. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成21年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6編（0編）
そのインパクトファクターの合計	18.74
(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	0.00

(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)	2編 ( 1編)
そのインパクトファクターの合計	1.01

(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. Amano S, Li S, Gu C, Gao Y, Koizumi S, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H. Use of genetically engineered bone marrow-derived mesenchymal stem cells for glioma gene therapy. Int J Oncology 35: 1265-1270, 2009 (IF: 2.23)
2. Sun W, Sugiyama S, Fang X, Yamaguchi H, Akamine S, Magata Y, Namba H. Different striatal D2-like receptor function in an early stage after unilateral striatal lesion and medial forebrain bundle lesion in rats. Brain Res 1317: 227-235, 2010 (IF: 2.49)
3. Gu C, Li S, Tokuyama T, Yokota N, Namba H. Therapeutic effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in rat experimental leptomeningeal glioma model. Cancer Lett 291: 256-262, 2010 (IF: 3.50)

インパクトファクターの小計 [8.23]

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. Jun Aruga, Yayoi Nozaki, Minoru Hatayama, Yuri S Odaka, Naoki Yokota. Expression of ZIC family genes in meningiomas and other brain tumors. BMC Cancer 10:79, 2010(IF:2.74)
2. Hidetaka Yamada, Kazuya Shinmura, Yasuhiro Yamamura, Kiyotaka Kurachi, Toshio Nakamura, Toshihiro Tsuneyoshi, Naoki Yokota, Masato Maekawa and Haruhiko Sugimura. Identification and characterization of a novel germline p53 mutation in a patient with glioblastoma and colon cancer. Int J Cancer 125: 973-976, 2009 (IF: 4.73)
3. Yamaguchi-Okada M, Nishizawa S, Mizutani A, Namba H. Multifaceted effects of selective inhibitor of phosphodiesterase III, cilostazol, for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a dog model. Cerebrovascular Diseases 28: 135-142, 2009 (IF: 3.04)

インパクトファクターの小計 [10.51]

(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：悪性脳腫瘍治療用の遺伝子発現ベクター細胞の開発 ケミカルエンジニアリング 54(11): 813-818, 2009

インパクトファクターの小計 [0.00]

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, 平松久弥, 難波宏樹, 平野勝也, 大倉靖栄, 小杉隆司, Marcus T. Alley, 竹田浩康, 山下修平, 竹原康雄, 阪原晴海：脳動脈瘤の血流動態解析 脳神経外科 37(9):

#### (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. 「図解脳神経外科」(編集:黒岩敏彦, 他, 金芳堂, 2009. 8. 10)

###### 難波宏樹

転移性脳腫瘍 pp201-202

頭蓋骨腫瘍 pp203-204

眼窩内腫瘍 pp205

神経皮膚症候群 pp206

放射線療法 pp208-210

慢性硬膜下血腫 pp229

小児の頭部外傷 pp230-231

高齢者の頭部外傷 pp232

外傷性てんかん pp233-234

###### 杉山憲嗣

運動麻痺 pp54-55

感覚障害 pp57-58

末梢神経損傷 pp320-321

不随意運動 pp324-325

パーキンソン病 pp326-327

頭痛症(難治性疼痛) pp328-329

2. 北浜義博 脳神経外科エキスパート 脊髄・脊椎 基本編. 東京. 中外医学社, p.94 2009.  
Wrong level surgery (6<sup>th</sup> vertebra)

##### 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, 竹原康雄, 三浦克敏, 徳山 勤: 特徴的な局所進展を示す悪性腫瘍 - small round cell tumor の画像診断 - 中枢神経系 臨床画像 vol26, No1, 2010

#### (5) 症例報告

##### 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. Mizutani A, Yamaguchi-Okada M, Yokota N, Namba H. Asymptomatic non-functioning ectopic pituitary adenoma in the suprasellar region: a case report. Brit J Neurosurg 23(3): 321-323, 2009
2. 水谷敦史, 中山禎司, 田中敬生, 小泉慎一郎, 難波宏樹: テント上脳内血腫を伴うクモ膜下

出血を来した破裂上小脳動脈瘤の1例 脳卒中 (Jap J Stroke) 31: 168-172, 2009  
 インパクトファクターの小計 [1.01]

#### 4 特許等の出願状況

	平成21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21年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (250万円)
(2) 厚生労働科学研究費	3件 (220万円)
(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 (440万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

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) 厚生労働科学研究費

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 80万円 (継続) 代表者 福島県立医科大学神経内科 宇川義一

杉山憲嗣 (分担者) こころの健康科学研究事業 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究: 継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析 100万円 (新規) 代表者 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 齋藤洋一

杉山憲嗣 (分担者) 医療技術実用化総合研究事業 難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究 40万円 (新規) 代表者 国立精神・神経センター病院脳神経外科 大槻泰介

#### 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	1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	11件
(6) 一般演題発表数	9件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Sakai N: Case Discussions with Experts, Panelist 9<sup>th</sup> International Conference on Cerebrovascular Surgery 2009. 11. 13 Nagoya

4) 国際学会・会議等での座長

Sakai N: 9<sup>th</sup> International Conference on Cerebrovascular Surgery 2009. 11. 13 Nagoya

5) 一般発表

口頭発表

Gu C, Li S, Yokota N, Namba H: Therapeutic effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in rat experimental leptomenigeal glioma model. The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (2009. 5. 12, Yokohama) The 6th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology

Amano S, Namba H: Tumoricidal bystander effect-mediated suicide gene therapy of glioma using genetically engineered bone marrow derived mesenchymal stem cells. The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (2009. 5. 12, Yokohama)

Koizumi S, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Ikegami K, Setou M, Namba H: Application of multiple-stage tandem imaging mass spectrometry to the evaluation of lipids in rat brain C6 glioma model. The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (2009. 5. 14, Yokohama)

Miyagawa T, Blasberg RG, Namba H: Multi-modal imaging of acute and chronic up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in tumors. The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (2009. 5. 14, Yokohama)

Sakai N, Namba H, Miura K, Baba S, Isoda H: Precise hematoma evacuation of lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy based on the pathogenesis of its bleeding. 9<sup>th</sup> International Conference on Cerebrovascular Surgery 2009. 11. 13 Nagoya

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

難波宏樹, 谷春雨, 天野慎士, 小泉慎一郎: 骨髄間葉系幹細胞を用いた神経膠腫髄膜播種の HSVtk/GCV 遺伝子治療 第10回日本分子脳神経外科学会 (2009. 9. 20, 岡山)

杉山憲嗣, 赤嶺荘一, 山下たえ, 難波宏樹: 「精神疾患に対する脳深部刺激術を検討する際当面する神経倫理的問題点」 第49回日本定位・機能神経外科学会 (2010. 1. 22-23, 大阪)

4) 座長をした学会名

難波宏樹: 第29回日本脳神経外科コンgres総会 (2009. 5. 17, 大阪)

難波宏樹: 第18回日本意識障害学会 (2009. 7. 24, 川越)

難波宏樹：第10回日本分子脳神経外科学会（2009.9.19, 岡山）  
 難波宏樹：第68回日本脳神経外科学会総会（2009.10.14, 東京、シンポジウム）  
 難波宏樹：第27回日本脳腫瘍学会（2009.11.8, 大阪）  
 難波宏樹：第49回日本定位・機能神経外科学会（2010.1.22, 大阪, シンポジウム）  
 杉山憲嗣：第49回日本定位・機能神経外科学会合同教育セミナー（2010.1.22-23, 大阪）  
 杉山憲嗣：第49回日本定位・機能神経外科学会（2010.1.22-23, 大阪）  
 北浜義博：第77回日本脳神経外科学会中部支部学術集会（2009.10.31, 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：関東機能的脳外科カンファランス 世話人  
 酒井直人：静岡県神経病理集談会 世話人  
 酒井直人：静岡脳神経外科ビデオシンポジウム 世話人  
 酒井直人：東海頭蓋底外科研究会 世話人

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）3回  
 難波宏樹：Oncology（Swiss）2回  
 難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica（Japan）7回

9 共同研究の実施状況

	平成21年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	1件

(3) 学内共同研究

異なったパーキンソン病モデルラットにおけるD2受容体の変化  
 パーキンソン病モデルサルでの脳深部刺激発現効果のPETによる研究  
 パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激のPETによる研究

## 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。脳内で腫瘍細胞を追跡する能力を持つ細胞として、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。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。いずれの細胞も高い腫瘍追跡能があり、ラット実験脳腫瘍 (C6グリオーマ) モデルでは、HSVtk遺伝子を導入した幹細胞の腫瘍内注入と、ガンシクロビルを全身投与により生じるバイスタンダー効果により腫瘍の縮小を確認した。また、ラット脳腫瘍髄液播種モデルにおいても、HSVtk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た。現在、人工多機能幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS) を用いて実験を続行しているが、iPSにも腫瘍追跡能があることが確認されている。

(難波宏樹, 小泉慎一郎, 徳山 勤)

### 2. 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D<sub>2</sub>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、<sup>[14C]</sup>CFTによるドパミントランスポーター活性、<sup>[11C]</sup>RacloprideによるドパミンD<sub>2</sub>受容体結合能を測定した。すると、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、<sup>[11C]</sup>RacloprideによるD<sub>2</sub>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。そして本年度、6ヶ月後には、このupregulationが低下してくることが分かった。パーキンソン病でも初期にはD<sub>2</sub>受容体がupregulationし、続いてパーキンソン病の進行に伴って低下する事が報告されており、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, 孫焯, 方欣, 赤嶺壮一, 難波宏樹)

### 3. 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、<sup>[14C]</sup>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D<sub>2</sub>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D<sub>2</sub>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H<sub>2</sub>[<sup>15</sup>O]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）を与えた場合の大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，孫焯，赤嶺壮一，難波宏樹）

#### 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、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た。これらの結果から、視床下核深部刺激術は、いわゆるドパミン系運動症状と言われる固縮、振戦、寡動には11年たっても有効であるが、いわゆる非ドパミン系運動症状と言われる中軸症状である歩行・姿勢障害、言語機能には長期的には有効性に乏しく、また非運動症状にも効果がないことが判明した。

（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

幹細胞をベクターとして用いる脳腫瘍の治療は、徐々に認知されており、各種サイトカインを用いた実験が世界的に進んでいる。この分野のパイオニアの一つである本研究室は一貫してHSVtk/GCV systemを用いており、多くの研究実績を持っている。現在、安全性の検討がなされており、臨床研究可能な環境を整える段階に入っている。

#### 2. 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D<sub>2</sub>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D<sub>2</sub>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。今後は同一個体でのドパミンD<sub>2</sub>受容体の変化を経時的に観察、測定してゆく予定である。

3. 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。

4. 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關してもが戻りやすく、そのパターンが様々であることを示した。今後さらに長期予後に関する解析を行うとともに、言語障害などに対する有効なターゲットを模索してゆく必要がある。

#### 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。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、国際的にも高い評価を受けている。治療実験レベルとしてはほぼ完成しており、今後の臨床応用性に向けて安全性などの研究に着手している。

2. 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. 1-3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、その機序に關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。本年度は、ビタミンE欠乏性脊髄小脳変性症の症例や、遺伝性パリスムの患者にDBSを行い、有効な結果を出すことが出来、さらに今後DBSの有用性が高まっていくものと思われる。そのために現在、パーキンソン氏病モデル動物を用いた種々の動物実験でのDBS効果発現機序の研究は重要性を増してくるものと思われる。

#### 15 新聞、雑誌等による報道

1. 難波宏樹：「浜松医大の難波教授、神経幹細胞をベクターとする悪性グリオーマの遺伝子治療を提案、共同研究先を求める」 日経バイオ2009年4月

2. 難波宏樹：トークバトル「新卒医師の臨床研修を考える」 静岡新聞 2009年4月12日

3. 難波宏樹：「間葉系幹細胞をベクターに活用し“自殺遺伝子治療”の復活にかける」 第14回先駆者（プレカーサー）Medical Bio 2009年9月号：p78-81