

# 脳神経外科学

## 1 構 成 員

	平成23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)	2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)	1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)	2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	11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) (H19.4.1～現職)  
 徳山 勤(講師) (H19.2.1～現職)  
 酒井 直人(講師) (H21.9.1～現職)  
 平松 久弥(助教) (H18.11.1～現職)  
 野崎 孝雄(助教) (H22.4.1～現職)  
 北浜 義博(助教) (H21.10.1～H22.8.31)

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	11編 (2編)
そのインパクトファクターの合計	14.19
(2)論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3)総説数(うち邦文のもの)	3編 (3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)	0編 (0編)
(5) 症例報告数(うち邦文のもの)	3編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	1.75

(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. Koizumi S, Yamamoto S, Hayasaka T, Konishi Y, Yamaguchi-Okada M, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Setou M, Namba H: Imaging mass spectrometry revealed the production of lyso-phosphatidylcholine in the injured ischemic rat brain. Neuroscience 168: 219-225, 2010 (June) 【脳血管障害】 [1.925]
2. Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Sun W, Namba H. The different performance among motor tasks during the increasing current intensity of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats with different degrees of the unilateral striatal lesion. Neurosci Lett 480: 64-68, 2010 (Aug) 【機能的脳外科】 [3.292]
3. Koizumi S, Gu C, Amano S, Yamamoto S, Ihara H, Tokuyama T, Namba H: Migration of mouse induced pluripotent stem cells to glioma conditioned medium is mediated by tumor-associated specific growth factors. Oncol Lett 2(2): 283-288, 2011 (March) 【脳腫瘍】 [0.0]
4. Koizumi S, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Setou M, Namba H: Molecular imaging by multiple-stage tandem imaging mass spectroscopy in a rat brain C6 glioma model. Progress in Computed Imaging 32 (1): 33-41, 2010 【脳腫瘍】 [0.0]
5. 酒井直人、難波宏樹、三浦克敏、馬場 聡、磯田治夫、横山徹夫:脳アミロイドアンギオパチーによる脳葉型出血の発症機転 脳卒中の外科 38: 342-347, 2010 【脳血管障害】
6. 北浜義博、花北順哉、高橋敏行、杉山憲嗣、難波宏樹、角谷和夫、横山徹夫: ITB 療法を取り巻く環境についての社会的問題の提示 脳神経外科速報 20(12): 1414-1418, 2010 【脊椎脊髄】

インパクトファクターの小計 [ 5.217 ]

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. Isoda H, Ohkura Y, Kosugi T, Hirano M, Alley MT, Bammer R, Pelc NJ, Namba H, Sakahara H: Comparison of Hemodynamics of Intracranial Aneurysms between MR Fluid Dynamics using 3D cine phase-contrast MRI and MR based Computational Fluid Dynamics. Neuroradiology 52: 913-920, 2010 (Oct) 【画像診断】 [2.616]
2. Isoda H, Ohkura Y, Kosugi T, Hirano M, Takeda H, Hiramatsu H, Yamashita S, Takehara Y, Alley MT, Bammer R, Pelc NJ, Namba H, Sakahara H: In vivo hemodynamic analysis of intracranial aneurysms obtained by magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. Neuroradiology 52: 921-928, 2010 (Oct) 【画像診断】 [2.616]

インパクトファクターの小計 [ 5.232 ]

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. 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 (May) 【脳腫瘍】 [3.741]
2. Gao Y, Gu C, Li S, Tokuyama T, Yokota N, Nakayama KI, Kitagawa M, Namba H: p27 modulates tropism of mesenchymal stem cells toward brain tumors. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1(4): 695-699, 2010 (July) 【脳腫瘍】 [0.0]
3. Gu C, Yokota N, Gao Y, Yamamoto J, Tokuyama T, Namba H: Gene expressions of growth signaling pathways are up-regulated in CD133-positive medulloblastoma cells. *Oncol Lett* 2(2): 357-361, 2011 (March) 【脳腫瘍】 [0.0]

インパクトファクターの小計 [ 3.741 ]

## (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. 酒井直人、難波宏樹、馬場 聡、三浦克敏：脳アミロイドアンギオパチー 出血機転にもとづいた手術法とその意義 脳内出血のすべて 2009 第 28 回 The Mt.Fuji Workshop on CVD 講演集 128-132、2009

## (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：認知症製性疾患の分子イメージング 老年期認知症研究会誌 16: 64-67, 2010
2. 難波宏樹：間葉系幹細胞を利用したグリオーマの治療戦略 脳と神経 62 (10): 1075-1082, 2010
3. 杉山憲嗣：脳深部刺激術。脳深部刺激術の合併症。神経内科 73:450-455,2010

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. Koizumi S, Yamaguchi-Okada M, Namba H: Myelopathy due to multilevel cervical canal stenosis with Forestier disease –Case report-- *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50 (10): 942-945, 2010 (Oct) 【脊椎脊髄】 [0.733]

インパクトファクターの小計 [ 0.733 ]

### 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. Mizutani A, Yokota N, Kawaji H, Yamaguchi-Okada M, Miyagawa T, Namba H: Intraosseous schwannoma of the cervical vertebral body? a case report and review of the literature. *Br J Neurosurg* 24: 604-606, 2010 (Oct) 【脊椎脊髄】 [1.013]
2. 安藤直人、松澤裕次、難波宏樹：両側前大脳動脈解離の 1 例 脳卒中 32(4): 396-400, 2010

インパクトファクターの小計 [ 1.013 ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成22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22年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (140万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (160万円)
(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 (560万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

小泉慎一郎 若手研究 (B) 140 万円

##### (2) 厚生科学研究費

杉山憲嗣 (分担者) 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野) 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) 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野) 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の他施設共同研究: 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 80 万円 (継続) 代表者 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 斉藤洋一

#### 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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	13件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	15件
(6) 一般演題発表数	1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: Current concepts and future prospects of glioma therapy. The 50th anniversary of Department of Neurosurgery at Kyungpook National University School of Medicine (2010.11.13, Daegu, Korea)

###### 5) 一般発表

## 口頭発表

Sugiyama K, Akamine S, Nozaki T, Yamasita T, Namba H: Long term evaluation of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson disease patients, followed up more than 5 years. 19<sup>th</sup> congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (2010.9.22-25, Athens, Greece)

## (2) 国内学会の開催・参加

### 3) シンポジウム発表

難波宏樹

「既存の膠芽腫治療の限界、新規治療による突破口の可能性」(ラウンドテーブルディスカッション)

第 11 回日本分子脳神経外科学会 (2010.8.27-28、仙台) 8/27

### 4) 座長をした学会名

難波 宏樹：第 30 回日本脳神経外科コンgres総会 (2010.5.7-9、横浜)

第 28 回脳腫瘍病理学会 (2010.5.21-22、大阪)

第 19 回日本意識障害学会 (2010.7.23-24、下関)

第 11 回日本分子脳神経外科学会 (2010.8.27-28、仙台)

第 69 回日本脳神経外科学会総会 (2010.10.27-29、福岡)

第 69 回日本脳神経外科学会総会 (2010.10.27-29、福岡、ランチョンセミナー)

第 28 回日本脳腫瘍学会 (2010.11.28-30、軽井沢)

千葉がんシンポジウム 2011.1.15

第 50 回日本定位・機能神経外科学会 (2011.1.21-22、広島)

杉山 憲嗣：第 69 回日本脳神経外科学会学術総会 (2010.10.27-29、福岡)

第 50 回定位・機能神経外科学会 (2011.1.21、広島、合同教育セミナー)

第 50 回定位・機能神経外科学会 (2011.1.21-22、広島)

酒井 直人：第 78 回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2010.4.3、富山)

## (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 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

難波 宏樹：日本分子脳神経外科学会シニア世話人

難波 宏樹：日本脳腫瘍学会理事

難波 宏樹：日本脳腫瘍病理学会評議員

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  
 徳山 勤：日本脳神経外科中部支部 代議員  
 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)	1件	0件

### (1) 国内の英文雑誌の編集

難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica (Editorial Board) (IF: 0.733)

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

難波宏樹：Brain Research: 2回

難波宏樹：J Neurotrauma: 1回

難波宏樹：Brain tumor Pathol (Japan): 3回

難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica (Japan): 6回

## 9 共同研究の実施状況

	平成22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	3件

### (2) 国内共同研究

吉田祥子（豊橋技術科学大学）パーキンソン病モデルラット視床下核刺激時の線状体でのグルタミン酸、GABA の可視化実験

日本国内の脳神経血管内治療に関する登録研究 2

### (3) 学内共同研究

間賀田泰寛（光量子医学研究センター）異なったパーキンソン病モデルラットでの D2 受容体活性の啓示的变化

尾内康臣（光量子医学研究センター）パーキンソン病患者での視床下核刺激に伴うドパミンリリースの有無

福田敦夫（第一生理学教室）パーキンソン病モデルラット視床下核刺激時の線状体でのグルタミン酸、GABA の可視化実験

## 10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	0件

## 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

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にも腫瘍追跡能およびバイスタンダー効果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>11</sup>C]CFTによるドパミントランスポーター活性、<sup>11</sup>C]Racopride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、<sup>11</sup>C]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>11</sup>C]Racopride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。以上の実験は2本の論文となったが、本年度は後半部分の6ヶ月後の経過についての部分が論文となった。今後、同一個体でより詳細なPETによる D<sub>2</sub> 受容体変化を検索する予定である。

(杉山憲嗣、孫煒、浅川哲也、野崎孝雄、山下たえ、難波宏樹)

### 3. パーキンソン病患者における視床下核刺激時のドパミンリリースに関する研究

視床下核脳深部刺激術を施行したパーキンソン病患者 12 名で、刺激の off 時と on 時に足運動を負荷した際、脳内でドパミンが遊離されるかどうかを見る目的で、 $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  による PET を施行し、関心領域でのドパミン遊離の有無を検討した。この結果、線状体でのドパミン遊離はほとんど認められず、 $\text{D}_2$  の結合能が低下し、ドパミンが遊離したと思われる部位は、側座核、尾状核頭部などの中脳一辺縁系、または中脳一皮質系のドパミン経路に当たる部位であることが分かった。本現象が、視床下核脳深部刺激の効果がドパミン反応性と深く結びついていることの証拠となるか、または単なる合併症であるのかは、今後さらに検討しなければならない。

(杉山憲嗣、野崎孝雄、難波宏樹)

#### 4. パーキンソン病モデルサルでの視床下核脳深部刺激時のドパミンリリースに関する研究

臨床のパーキンソン病患者に対して行った視床下核脳深部刺激に伴って、ドパミンリリースが起こるかどうかの検討を、MPTP によるパーキンソン病サルでも行ってみた。サルの視床下核を適正刺激 on と同時に一側上肢によるエサ取り運動を負荷し、刺激 off の際とのドパミン遊離の有無を  $[^{11}\text{C}]\text{MNP}$  による PET を用いて測定した。その結果、線状体ではパーキンソン病患者同様にドパミンの遊離は起こっておらず、患者同様に中脳一皮質系に属する前帯状回でドパミンの遊離が認められた。パーキンソン病患者のデータと共に現在検討中であり、今後頭数を増やして、再現性の有無をも検証する予定である。

(杉山憲嗣、浅川哲也、山下たえ、難波宏樹)

#### 5. パーキンソン病以外の病態への脳深部刺激術の応用

現在、他の不随意運動に対しても脳深部刺激術を応用しようとしており、現在までにビタミン E 欠乏性脊髄小脳変性症の振戦に対する下視床部刺激、遺伝性パリズムに対する視床  $\text{Vo}$  刺激などを行って、良好な改善効果を得ている。今後、強迫性障害に対する脳深部刺激の適応に関し、検討を加えていく予定でいる。

#### 6. 難治性神経障害性疼痛患者に対する経頭蓋磁気刺激術

現在、厚生労働省科学研究の一環として、難治性神経障害性疼痛患者に対し、運動野への経頭蓋磁気刺激術を行い、その改善効果を検討している。

#### 7. パーキンソン病に対する経頭蓋磁気刺激術

本年度まで、厚生労働省科学研究の一環として、パーキンソン病患者に対し、補足運動野への経頭蓋磁気刺激術を行い、その改善効果を検討した。その結果として、経頭蓋磁気刺激によって、UPDRS 上、平均 4 点の統計的有意な症状改善効果が得られることが判明した。

## 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のプロトコル作成のための研究や安全性の研究などに着手している。

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, 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。本症例は今後も 13-4 の様に他の不随意運動疾患に対しても積極的に適応していくつもりであり、現在国内で当施設は先端的施設として、着目されるに至っている。
3. また今後、13-5, 13-6 の様に大脳皮質を非侵襲的に刺激して臨床的改善を得る事が多くなる物と予想され、経頭蓋磁気刺激の応用を拡大していくつもりである。

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 難波宏樹：改正臓器移植法施行「期待と戸惑い」（静岡新聞 2010 年 7 月 14 日）
2. 難波宏樹：「脳卒中治療ガイドライン 2009」を踏まえた脳梗塞慢性期の抗血小板療法（Progress in Medicine 30:2581-2586, 2010 年 10 月号）