

脳神経外科学

1 構 成 員

	平成 24 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）	3 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	12 人	

2 教員の異動状況

難波 宏樹（教授）	(H.11.4.1～現職)
杉山 憲嗣（准教授）	(H.19.4.1～現職)
徳山 勤（講師）	(H.19.2.1～現職)
酒井 直人（講師）	(H.21.9.1～現職)
平松 久弥（助教）	(H.18.11.1～現職)
野崎 孝雄（助教）	(H.22.4.1～現職)
小泉 慎一郎（助教）	(H.23.4.1～現職)

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	8 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	18.55	
(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）	0 編	(0 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）	4 編	(2 編)
そのインパクトファクターの合計	1.87	

(6) その他 (レター等)	0 編
そのインパクトファクターの合計	0.00

(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, Hayasaka T, Inoue, G N, Doi K, Setou M, Namba H: Imaging mass spectrometry evaluation of the effects of various irrigation fluids in a rat model of postoperative cerebral edema. World Neurosurgery 77: 153-159, 2011 【頭部外傷】 [1.38]
2. 野崎孝雄, 杉山憲嗣, 尾内康臣, 浅川哲也, 山下たえ, 難波宏樹: 視床下核脳深部刺激療法による運動遂行時の線条体ドパミン放出- [¹¹C]raclopride-PETによる検討- 機能的脳神経外科 (日本定位・機能神経外科学会機関誌) 50: 142-145, 2011 【機能的脳外科】 [0.00]
インパクトファクターの小計 [1.38]

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. Sun W, Sugiyama K, Asakawa T, Yamaguchi H, Akamine S, Ouchi Y, Magata Y, Namba H: Dynamic changes of striatal dopamine D2 receptor binding at later stages after unilateral lesions of the medial forebrain bundle in Parkinsonian rat models. Neurosci Lett 496: 157-62, 2011 【機能的脳外科】 [2.06]
2. Amano S, Gu C, Koizumi S, Tokuyama T, Namba H: Tumoricidal bystander effect in the suicide gene therapy using mesenchymal stem cells does not injure normal brain tissues. Cancer Lett 306: 99-105, 2011 【脳腫瘍】 [4.86]
3. Amano S, Gu C, Koizumi S, Tokuyama T, Namba H: Timing of ganciclovir administration in glioma gene therapy using HSVtk gene-transduced mesenchymal stem cells. Cancer Genomics Proteomics 8 (5): 245-250, 2011 【脳腫瘍】 [0.00]
4. Gu C, Yokota N, Gao Y, Amano S, Koizumi S, Tokuyama T, Namba H: Molecular targeting therapy against promyelocytic leukemia protein using arsenic acids in experimental intracranial medulloblastoma. Neurol Med Chir (Tokyo) 52 (2): 62-67, 2012 【脳腫瘍】 [0.68]
5. Motomura K, Natsume A, Kishida Y, Higashi H, Kondo Y, Nakasu Y, Abe T, Namba H, Wakai K, Wakabayashi T: Benefits of Interferon- and Temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: a multicenter study. Cancer 11: 1721-1730, 2011 【脳腫瘍】 [5.13]
6. Ohka F, Natsume A, Motomura K, Kishida Y, Kondo Y, Abe T, Nakasu Y, Namba H, Wakai K, Fukui T, Momota H, Iwami K, Kinjo S, Ito M, Fujii M, Wakabayashi T: The global DNA methylation surrogate LINE-1 methylation is correlated with MGMT promoter methylation and is a better prognostic factor for glioma. PLoS ONE 6 (8) e23332, 2011 【脳腫瘍】 [4.44]
インパクトファクターの小計 [17.17]

(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. Sakai N, Akamine S, Tokuyama T, Sugiyama K, Kanayama N, Namba H: Chronic subural hematoma in

a patients with congenital afibrinogenemia successfully treated with fibrinogen replacement. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 51, 780-783, 2011 【頭部外傷】 [0.67]

2. Yamashita T, Takehara S, Miyazaki K, Kitahama Y, Namba H. Enhanced MR angiography for depiction of spinal dural arteriovenous fistula in the craniocervical junction --case report-- J.Neurorad 38: 196-198, 2011 【血管障害】 [1.20]

インパクトファクターの小計 [1.87]

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. 山下修平, 平松久弥, 神谷実佳, 那須初子, 阪原晴海. 医原性大腿動脈仮性動脈瘤を超音波ガイド下用手圧迫止血にて治療した1例. IVR: Interventional Radiology, 26巻4号, 404-407, 2011【血管障害】 [0.00]
2. 神谷実佳, 山下修平, 平松久弥, 阪原晴海: 外傷性横行顔面動脈仮性動脈瘤に対して 1.5Fr. Marathon microcatheter と ED-coil および NBCA を使用して治療した1例. IVR: Interventional Radiology 2011, in press 【血管障害】 [0.00]

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成 23 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 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	1 件	(150 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件	(120 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	(510 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

徳山勤（代表者）基盤研究（C）人工多能性幹細胞の悪性グリオーマへの移動能の検討 150万円（新規）

(2) 厚生労働科学研究費

杉山憲嗣（分担者）慢性の痛み対策研究事業 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 120万円（継続）代表者 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 齊藤洋一

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	1 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	4 件
(3) 学会座長回数	1 件	9 件
(4) 学会開催回数	0 件	3 件
(5) 学会役員等回数	0 件	13 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

Sugiyama, K, Nozaki T, Aasakawa T, Yamashita T, Ouchi Y, Namba H: Long term evaluation of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease patients, and relation to dopamine systems. The 8th Scientific meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery (AASSFN) 2011.6.16-18, Jeju Korea

4) 国際学会・会議等での座長

Sugiyama K The 8th Scientific meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery (AASSFN) 2011.6.16-18, Jeju Korea

5) 一般発表

口頭発表

1. Sugiyama K, Akamine S, Nozaki T, Yamashita T, Namba H: Successful thalamus (Vo) deep brain stimulation for inherited bilateral ballism. The 8th Scientific meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery (AASSFN) 2011.6.16-18, Jeju Korea

2. Nozaki T: Dopamine release in the striatum in response to subthalamic nucleus stimulation during simple motor performance: a positron emission tomography study. The 8th Scientific meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery (AASSFN) 2011.6.16-18, Jeju Korea

ポスター発表

Koizumi S: Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus up-regulates mitochondrial protein and stabilizes mitochondrial function in the cortex, Soc. Neuroscience 2011/11/12-16, Washington, DC

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第 80 回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2011.4.23、浜松)

第 16 回中部内視鏡勉強会 (2011.4.23、浜松)

日本脳神経外科学会中部支部市民公開セミナー (2011.4.24、浜松)

2) 学会における特別講演・招待講演

難波宏樹：脳腫瘍診療における核医学の役割 第50回千葉核医学研究会 (2011.6.18、千葉)

3) シンポジウム発表

1. 杉山憲嗣、野崎孝雄、浅川哲也、山下たえ、難波宏樹：重度パーキンソン病に対する両側視床下核脳深部刺激術とドパミン系の関係—長期成績と臨床、動物での PET 実験による集約的討— 第70回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 2011.10.12-14, 横浜
2. 杉山憲嗣、野崎孝雄、山下たえ、難波宏樹：ニューロン活動記録による視床下核の同定. 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会 2011.11.10-12, 静岡市
3. 杉山憲嗣、深谷親、梶田泰一、横地房子、吉峰俊樹、難波宏樹：本邦における脳深部刺激術後のMRI撮像に関する調査. 第51回定位・機能神経外科学会 2012.1.20-21, 東京
4. 杉山憲嗣、野崎孝雄、浅川哲也、山下たえ、難波宏樹：重度強迫性障害に対する脳深部刺激術の準備と現状 第51回定位・機能神経外科学会 2012.1.20-21, 東京

4) 座長をした学会名

難波宏樹：第29回日本脳腫瘍病理学会 (2011.5.20-21、東京)

難波宏樹：第20回日本意識障害学会 (2011.9.2-3、弘前、シンポジウム)

難波宏樹：第70回日本脳神経外科学会総会 (2011.10.12-15、横浜、シンポジウム)

難波宏樹：第12回日本分子脳神経外科学会 (2011.10.14-15、横浜)

難波宏樹：第51回日本定位・機能神経外科学会 (2012.1.20-21、東京)

杉山憲嗣：第70回日本脳神経外科学会学術総会 (2011.10.12-14、横浜)

杉山憲嗣：第51回定位・機能神経外科学会 (2011.1.20-21、東京)

平松久弥：第36回中部地区脳神経血管内手術懇話会 (2011.8.20、松本)

平松久弥：第81回日本脳神経外科学会中部支部学術集会 (2011.9.17、福井)

(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：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	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica（Editorial Board）(IF: 0.68)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

難波宏樹：International Journal of Cancer (4.93): 1回

難波宏樹：J Cancer Res Clin Oncol (2.49): 1回

難波宏樹：Cancer Science (4.02): 2回

難波宏樹：Progress in Neurobiology (9.97): 1回

難波宏樹：Brain tumor Pathol (Japan): 3回

難波宏樹：Neurologia medico-chirurgica (Japan): 7回

9 共同研究の実施状況

	平成23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	3件

(2) 国内共同研究

出澤真理（東北大学 大学院医学系研究科 細胞組織学分野）単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ導入 Muse 細胞を用いたグリオーマ治療

(3) 学内共同研究

間賀田泰寛（メディカルフォトニクス研究センター）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（メディカルフォトニクス研究センター）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23年度
--	--------

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。その後、骨髄由来の間葉系幹細胞や人工多機能幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS 細胞) を用いた同様の研究を続け、臨床応用に向けた準備をしている。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。iPS 細胞は採取が容易であることから臨床応用に適していると考えられたが、腫瘍化のリスクが高いため、現在、multilineage-differentiating stress-enduring cell (Muse 細胞) を用いた研究を東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野・出澤研究室と共同で行っている。(難波宏樹、小泉慎一郎、徳山勤)

2. 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低頻度刺激と高頻度刺激時の大脳賦活部位の差異

視床下核刺激時の MPTP によるパーキンソン病サルで視床下核脳深部刺激電極を片側に埋め込み、高頻度刺激(145Hz)をした際の脳内賦活部位と低頻度刺激(30Hz)をした際の脳内賦活部位の差異を検証した。現在まだ施行途中ではあるが、高頻度刺激をした場合、低頻度刺激に比して、運動前野、前頭前野などに両側性の賦活が出現することが明らかとなった。今後も頭数を増やして検討する予定である。(杉山憲嗣、浅川哲也、野崎孝雄、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、D2 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 辺縁系、または中脳 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¹¹C]MNPA による PET を用いて測定した。その結果、線条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 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. 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。

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。一方、今年度より共同研究を始めた東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野の出澤真理教授は Muse 細胞の発見者であり、この細胞は腫瘍化しない多能性幹細胞として世界的な注目をあびている。今後は Muse 細胞をベクターとする研究を進め、臨床応用への準備にとりかかる予定である。
2. 本教室では、以前より精力的にパーキンソン病などに対する脳深部刺激術をはじめとした機能的脳外科手術を継続的に行い、その機序や新たな疾患に対する適応などを模索してきている。
3. 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有効刺激である高頻度刺激と、無効刺激である低頻度刺激の脳内賦活部位の差異が初めて明らかになりつつある。
4. 今後、難治性強迫性障害などの精神科疾患に対する脳深部刺激術をも模索してゆく予定である。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 難波宏樹：「パーキンソン病診療テーマに講演」 静岡新聞 2011 年 4 月 23 日