

ご挨拶

伊達 勲

ISAO DATE

第 52 回日本定位・機能神経外科学会 会長  
岡山大学大学院 脳神経外科



昨年春、本学会の前会長である平 孝臣先生の発案で発行が開始されました Newsletter の第 3 号をお届けします。本 Newsletter はメールで届き、PDF ファイルでの発行で、外国からの著名な機能的神経外科医のご挨拶、本学会を支えてこられた先生方からの経験談、施設紹介、留学記・学会記などを、肩の力を抜いて読むことができるため、大変人気があります。今回は、本 Newsletter では初めて、座談会を組んでみました。パーキンソン病の治療には種々の modality がありますが、その中で、DBS（脳深部刺激療法）と再生療法の両者に関わって来られた先生方に集まっていただいて、両治療法の関係や今後についてお話を進めました。読者の先生方の多くは DBS のことはよくご存じですが、再生療法については充分ご存じない先生方もいらっしゃると思います。読んでいただければ、両者には意外にいろいろ関連があり、神経科学的にも興味あるテーマが多々あることがおわかりいただけるかと存じます。

その他、本号にも留学記、学会開催予定など興味ある記事が満載ですので、お楽しみください。

CONTENTS

ご挨拶	伊達 勲
特集：座談会	
定位脳手術と再生医療	中尾直之 戸田弘紀 伊達 勲
海外留学報告	吉田史章
国内学会開催予定	
海外学会開催予定	
研究生・見学生募集情報	
編集後記	上利 崇



Japan Society for Stereotactic and  
Functional Neurosurgery  
Founded in 1963  
日本定位・機能脳神経外科学会

<事務局>

日本大学医学部脳神経外科学教室  
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1  
TEL: 03-3972-8111 (内線: 2481)  
FAX: 03-3554-0425  
teii@med.nihon-u.ac.jp

<ニューズレター編集部>

jssfn-newsletter@googlegroups.com  
東京女子医科大学 平 孝臣  
日本医科大学 太組 一郎  
富山大学 旭 雄士  
岡山大学 上利 崇  
自治医科大学 中嶋 剛

Summer 2012  
Volume 2, No.1

特集：座談会

定位脳手術と再生医療

ゲスト：中尾直之 NAOYUKI NAKAO  
和歌山県立医科大学 脳神経外科  
戸田弘紀 HIROKI TODA  
田附興風会 北野病院 脳神経外科  
司会：伊達勲 ISAO DATE  
岡山大学大学院 脳神経外科



伊達：定位脳手術と再生療法についての座談会を始めたいと思います。私から質問して、それに対して皆さまにお答えいただく形で進めて参ります。

I. 定位脳手術や再生療法への  
これまでの関わり

伊達：まず最初に、先生方が、定位脳手術あるいは再生療法とこれまでどのように関わって来られたかについて伺いたいと思います。まずは中尾先生から。

中尾：私は、最初の研究テーマが細胞移植だったので再生医療の研究を始めたきっかけです。その後スウェーデンのルンド大学に留学して神経移植の勉強を続けました。主に、パーキンソン病、ハンチントン病に対する胎子の細胞を用いた基礎研究を続けてまいりました<sup>1)2)3)</sup>。

伊達：胎子の細胞移植は、主にはスウェーデンの

留学先でされていたのですか？日本でもされていたのですか？

中尾：動物実験は、帰国後もしばらくは続けておりました。

伊達：定位脳手術にはどのように携わっておられますか。

中尾：和歌山県立医科大学では小倉先生を中心に、パーキンソン病に対する DBS を主として行なっております。また、疼痛などに対しても脊髄刺激療法を行っております。

伊達：交感神経節の自家移植についてもかなり関わっておられましたね。

中尾：そうですね、主に前任の板倉教授が取り組んでおられましたが、私もその臨床研究に参画させて頂きました<sup>4)</sup>。

伊達：戸田先生はいかがでしょう。

戸田：私は北野病院で研修をしていた 1995 年頃、同院で神経内科の今井輝国先生、日下博文先生（関西医科大学神経内科教授）、伊東秀文



先生（京都大学神経内科）に、脳神経外科の近藤明恵先生、岩崎孝一先生が協力して、パーキンソン病への定位脳手術を導入した現場に立ち会うことができました。第一例目は、たしか九州から島史雄先生においでいただいたと記憶しております。パーキンソン病症状の劇的な改善を目の当たりにし、研修中の忘れられない経験となりました。再生療法については、京都大学大学院の途中から高橋淳先生の研究生に入れて学大学院の途中から高橋淳先生の研究生に入れていただき、幹細胞関係の研究に関わる機会を得ました。ちょうど高橋先生が San Diego の Fred Gage 先生の研究室で、adult neurogenesis の研究をされて帰国されたところです。

**伊達：**京都大学では脳神経外科以外の教室と共同研究をされていましたね。

**戸田：**高橋先生が京都大学医化学教室の本庶佑先生と遺伝子実験施設の田代啓先生（京都府立医科大学ゲノム医科学教授）と共同研究をされており、私も成体海馬幹細胞の集団から神経新生に関わる新規遺伝子の検索を行いました<sup>5)</sup>。また神経生物学の大森治紀先生の研究室でお世話になり、幹細胞の機能的神経分化について研究しました<sup>6)</sup>。

**伊達：**その後留学ですか？

**戸田：**スタンフォードに留学して、Gage 先生とともに仕事をされていた Theo Palmer 先生の研究室で2年間過ごしました。幹細胞から神経新生を誘導するのに周囲の神経の活動が影響を与えることなどを研究しました<sup>7)8)</sup>。その後、トロント大学の Lozano 先生のところに臨床を学びたくて移ったのですが、研究も行う条件で、深部刺激と神経新生の研究を行いました<sup>9)</sup>。

**伊達：**帰国されてからは、北野病院で DBS の臨床を主にされているのですか？

**戸田：**はいそうです。現在は臨床が中心です。

**伊達：**分かりました。私自身ですが、西本 詮先生が1986年頃、脳内細胞移植という新しい治療法が出てきた、ということにいち早く興味をもたれ、岡山大学の解剖学教室で研究をするように指導を受けました。脳の移植免疫について興味を持ち、allograft や xenograft の研究を始めました。私の博士論文<sup>10)</sup>は脳の allograft を組織学的に分析したものです。その頃世界では、パーキンソン病患者に副腎髄質細胞の脳内移植がスウェーデン、メキシコなどで行われ、新しい治療として注目を集めていました。1988年にその当時神経移植のメッカであった米国のロチェスター大学に留学の機会を得て、副腎髄質細胞と末梢神経の同時移植の研究などを行いました。これらは帰国後、パーキンソン病患者に臨床応用をして、その結果を J Neurosurg<sup>11)</sup> と Neurosurgery<sup>12)</sup> に報告しました。移植した細胞から産生される神経栄養因子が移植効果の発揮に有用であることを中心に研究し、それがその後カプセル化細胞の移植、という方向につながっていきました<sup>13)</sup>。定位脳手術の方は、もともと岡山大学が、たくさんの症例に行っており、神経移植の仕事は始めてからは、パーキンソン病の患者さんを中心に手術にも携わるようになりました。

**中尾：**基礎研究はどのようにされていますか？

**伊達：**移植・再生グループには7-8人の大学院生・研究生がいますが、パーキンソン病モデルに対する骨髄細胞の移植、リハビリテーションの効果<sup>14)</sup>、電気刺激療法の効果<sup>15)</sup>などを見えています。

## II. パーキンソン病に対する定位脳手術と再生療法の歴史的概観

**伊達：**定位脳手術と再生療法との歴史的相関を概観したいと思います。定位脳手術に関しては、最初は PD の tremor に対する thalamotomy が長く行われてきました。その後、Laitinen が 1992 年 J Neurosurgery に pallidotomy の報告をしました。PD の陰性徴候（無動など）に対する有効性を示したデータで、当時は、陰性徴候に対して定位脳手術を行うという概念がなかったのも、皆その有効性に驚き、一気に世界に pallidotomy が広がりました。その後 DBS のデバイスの発達があり、pallidal stimulation そして、STN stimulation へと展開しました。現在の direct pathway, indirect pathway の理論は後付けの理論として出てきたと思います。

**戸田：**DeLong 先生のサルのパーキンソン病モデルですね。

**伊達：**そこで、pallidotomy では、異常興奮状態の抑制性ニューロンを破壊して、臨床効果を出すという話になりましたね。中尾先生のところでは pallidotomy はどうされていたのですか？

**中尾：**私が研修医の頃、当時教授をされていた駒井先生はもっぱら thalamotomy でした。Thalamotomy は rigidity にも効くので、thalamotomy の症例は多かったですが、pallidotomy はあまり記憶にないですね。

**伊達：**戸田先生がトロントに留学されたころは、すでに STN stimulation も一般化していましたね？

**戸田：**そうです。Lozano 先生はパーキンソン病のほとんど全例に STN、ジストニアに GPi、振戦に Vim で DBS 手術をされていました。

**伊達：**そこで、移植の話になりますが、移植では、最初ヒトに副腎髄質の移植、胎児の黒質細胞の移植が行われましたが、最初から無動などの陰性徴候を対象としていました。メキシコの Madrazo 先生が行い、1987年、N Engl J Med に発表した自己副腎髄質細胞の移植は、陰性徴候の患者を対象にして、無動の患者が動けるようになったという報告でした。移植では当時から wearing-off の改善を強調していて、L-dopa の効かない人には効果がないという報告をしています。そのあたりが、定位脳手術とのスタート時点の違いといえると思います。定位脳手術は tremor に対しての thalamotomy から始まり、その後 pallidotomy が epoch-making となり、direct, indirect pathway の概念が出てきて、そこに DBS が加わり、-otomy にとって代わった。一方再生医療の方は、無動などの陰性徴候を対象としておりましたが、結局は wearing-off を改善しようという手術適応となり、両者の手術目的が、すり寄ってきています。これが歴史的概観ではないかなと思います。

**戸田：**そうですね。



### III. 定位脳手術の対象患者と再生療法の対象患者は同じ？異なる？

**伊達：**このような歴史的背景の多少の違いはあれ、定位脳手術と対象となる患者、再生療法の対象となる患者については、ほぼ同じ患者が適応となるといってよいでしょうか。

**戸田：**そこはいかがでしょうか？

**伊達：**私はほぼ同じ人なんじゃないかと思います。神経移植により、本来の意味での神経再生が可能となれば、YahrのStage Vの人なども対象となるかもしれませんが、現状はこれらの人を対象としておりません。再生療法は、ドパミンの供給だけではだめで、宿主側の再生の呼び起こしにも必要になると思われます<sup>13)</sup>。中尾先生が出されたJNSの論文<sup>4)</sup>のメカニズムでもそのあたりに言及されていましたね。

**中尾：**そうですね、結局は、交感神経節の臨床研究では、オン時を延ばす効果しか認められませんでした。交感神経節が、ドパミンをどんどん放出しているのではなく、投与されたL-dopaの代謝に関わる酵素を提供しているという機序が大切であると考察いたしました。つまり移植片がL-dopaをドパミンに変換する役割を果たし、その結果オン時がのびる効果を有すると考えられたのです。



**伊達：**私はいろいろな細胞をドナー細胞として用いてきましたが、ドパミンの供給源だけでなく、GDNFやBDNFなどの種々の神経栄養因子の供給源であることが大切で、これらの神経栄養因子が宿主側の残存ドパミン神経を活性化することにより、症状改善効果を発揮すると考えられたのです。ということで、再生療法の患者も定位脳手術と同様にwearing-offを呈する患者さんと考えられます。

**戸田：**再生療法は、もう少し早い時期に行う方がよいかもしれません。胎児の細胞移植を行った患者さんは結局二重盲検で有意な効果が見られなかったのですが、一つの理由が、移植を受けた患者のstageが進行しすぎていたため、と考察されています。DBSと同様の考察が当てはめられる可能性があります。

**中尾：**確かに、stageの進行した患者と高齢者では有意差が出なかったが、中等症・軽症と若年者では有意差を持つ

て、細胞移植が有効であった、というデータがありますね。  
**戸田：**DBSでもそうですね、より早期の患者さんほど治療効果が高いという報告がありますね。

**伊達：**そうですね、どちらもより早期の患者さんに対して行う方がよいのでしょうか。しかしながら、やはり、細胞移植にしても、電極留置にしても低いながらも外科的侵襲を加える治療ではあるので、どうしても薬物療法で限界がある患者が対象にならざるを得ない現実がありますね。

### IV. 定位脳手術は対症療法、再生療法は病態の本質を治療目標に

**伊達：**定位脳手術の方が、より対症的と考えられますね。ドパミン神経を治療しているのではなく、indirect pathwayの中で、抑制性ニューロンの抑制を行うと考えられており、それによって無動などの陰性徴候を治療しています。一方、再生療法は、もう少しパーキンソン病の病態を直接考慮した治療になっていて、ドパミンの欠落した部分に直接ドパミンを供給する、残存した宿主のドパミン神経を移植等によって活性化させる、そのような治療概念です。

**中尾：**移植再生療法の究極の目標は、破綻した神経回路、ドパミン細胞の修復なのかもしれませんが、この実現は現状ではなかなか難しいです。

**伊達：**そうですね、戸田先生の先輩である高橋 淳先生は、ドパミンニューロンを移植する以上、神経回路をつなげることをめざして行くべきと言っておられます。実際に人で胎児のドパミン細胞移植をした場合でも、動物実験においても、最初はドパミン供給源として機能改善がよくなりますが、その後、ドパミンニューロンとしてのfiber connectionができて、もう一段機能改善が得られる、という考えもあります。今後、ドパミン神経のfiber connectionを目指す研究はどう展開するのでしょうか。

**中尾：**理想のドナーは胎児のニューロンだと思いますね。ターゲットを線条体にして移植した場合に、宿主の細胞とシナプス形成がうまくいっているのは、電気生理学的に証明できているんですね。しかし、再生医療として、根本的に良くしようと思うと、黒質に移植する必要があります。黒質に移植して、線条体まで神経の線維を引っ張ってくる必要があるわけです。でもこれは動物実験のレベルでも成功しておらず、線条体に移植する方が機能面も含めて成功しています。

**伊達：**CanadaのHalifaxの脳神経外科医のMendez先生も胎児の黒質細胞をパーキンソン病患者の黒質に移植する臨床研究を行っていますが、移植した細胞からの線維は線条体まで届いていません。再生療法は、定位脳手術と比べて、PDの本質を治療しているといえるかもしれませんが、結局ドパミンが放出される部位である線条体に、移植しているのが現状です。一般脳神経外科医の先生がよく何故黒質に移植をしないのだと質問されるのですが、それは、実際に黒質に移植したのでは動物実験でもうまくいっていないので、線条体に入れているわけですね。



## V. DBS は神経幹細胞を呼び起こすか

**伊達:**ところで、DBS 自体が神経幹細胞の活性化を起こすかもしれないと考えられています。戸田先生いかがでしょうか。

**戸田:**PD とは少し話が外れますが、神経活動の変化が神経幹細胞の活動に影響を与えることをふまえて<sup>8)</sup>、私は脳深部電気刺激が海馬神経新生を誘導することを動物実験で示しました<sup>9)</sup>。ヒト成体脳における神経新生の意義は解明されていませんが、神経新生は海馬の機能すなわち記憶や学習に関与していると考えられています。最近 UCLA からてんかん患者の嗅内野電気刺激による記憶機能改善が報告されました。またトロント大学の症例では、視床下部・脳弓の DBS を受けた摂食障害患者で記憶が改善しました。これら記憶機能の現象と神経幹細胞との関連は不明ですが、動物実験では電気刺激による神経新生の活性化と記憶学習機能の改善の関連性が示唆されています。



**伊達:**海馬の神経新生を起こそうとすると、海馬自体を電気刺激しないといけないんですか。刺激部位についてはどうなのでしょう。

**戸田:**私の研究では視床前核を用いました<sup>9)</sup>。その後同じグループから嗅内野刺激による海馬神経新生の誘導を報告しています。遠隔刺激が順行性あるいは逆行性回路を経て海馬の幹細胞に影響を与える機序についてはさらに研究が必要ですが、離れた部位を刺激しても海馬の神経新生が発現になります。

**伊達:**PD 患者での DBS で神経新生が起こるかどう、というのは面白い視点ですね。

**中尾:**STN を刺激して、線条体で神経栄養因子が増えているという文献があります。

**伊達:**電気刺激が神経幹細胞を呼び起こすかどうか、は重要な課題だと思います。私たちは脳虚血モデル動物に皮質の電気刺激を行うと、脳梗塞の範囲が有意に減少することを見いだしています<sup>15)</sup>。神経幹細胞が直接関係しているかどうか、現在種々検討を続けているところです。

## VI. 細胞移植の役割はドパミンと神経栄養因子の供給

**伊達:**細胞移植により、神経栄養因子を呼び起こすというのは、再生療法として重要な概念ですね。

**中尾:**伊達先生のされた副腎髄質グロム親和細胞の移植もそうですし、和歌山医大脳神経外科での、羊膜細胞や骨髄間質細胞を用いた研究もそうだと思います。おそらく神経栄養因子の放出が重要な要素だと思います。

**伊達:**岡山大学の研究室でも骨髄間質細胞を、PD モデルに投与して改善効果がみられ、栄養因子が関与していると考えています。

**中尾:**移植するものが何であれ、当初はニューロンに形質転換することを期待してやっているが、なかなかそうはなっていないです。それよりも神経栄養因子の供給源としての方が大きい。

**伊達:**ニューロンへは確かに形質転換しているけれども、その数は大変少ないと報告されています。とてもドパミンニューロンを直接移植した場合に勝てない。中尾先生は以前、ドナー細胞の生存率を上げるための工夫をいろいろ発表しておられましたね。

**中尾:**そうです。それが私の研究テーマの一つでありました。移植した細胞の生着率は通常 5-10% 程度ですが、移植時にフリーラジカルの影響を減少させる取り組みをすれば、数倍の生着率に引き上げることができそうです<sup>11)</sup>。

**伊達:**もう一度骨髄間質細胞に戻りますが、直接脳内に移植、あるいは静脈内投与をすると、移植の目標とするところに確かに移植細胞が来ています。少しの数はニューロンになっているが、大変少ない。しかしながらモデル動物の機能は十分改善している。結局、症状の改善はドパミンニューロンの数よりも、神経栄養因子がどれだけ供給されるかが大きな要因であるらしい、という状況と考えられます。さて、最近では、ES 細胞から、iPS 細胞に話題が移行してきています。iPS は、患者さん自身から採って来た細胞から作れるのでよいですね。今後、本当にうまくいけばいいですね。

**中尾:**理想ですね。

**伊達:**ただ、移植するものがドパミンニューロンだけではないのかという問題は残ったままですね。

## VII. 定位脳手術の向かう方向

**伊達:**定位脳手術の方向性はどのようにでしょうか。ターゲットに関しては STN が中心であるのは間違いないでしょう。それでも症状の改善が困難になってきたらターゲットをどこにもっていくかになります。

**戸田:**STN でも改善が困難な姿勢反射障害やすくみ足などの歩行障害に対して脚橋被蓋核野の有用性が報告されていますね。ただし、実際の標的部位や刺激条件については報告によっても異なり今後研究が必要な様子です。また、オン時の体軸症状については、これらの部位をターゲットと



しても、なかなか治療効果が出ていないと思われま

**伊達**：和歌山ではどうですか？ 淡蒼球 (GPi) はどうでしょう？

**中尾**：和歌山ではターゲットはもっぱら淡蒼球ですね。ただ戸田先生のあげられた問題はその通りと思います。

**伊達**：GPiの長所として、直接的にジスキネジアを抑制する、精神症状や認知機能への影響が少ない、という点でよいですね。GPiが広い核であるということが、安全性の面でよいこともあり、一方で手術が困難な面もある。正確に電極留置を行うことに関しては、3T-MRIなどの解像度の高い画像誘導下での手技に期待ができるでしょう。定位脳手術一般の侵襲度に関しては、これ以上は低侵襲にするのはなかなか困難でしょうね。

**戸田**：ナノテクノロジーなどの工学的な進歩で脳深部刺激療法自体が進化する可能性を挙げたいと思います。また光遺伝学など電気刺激とは異なる新しい技術も注目されていますね。

## VIII. iPS, ES, 骨髄細胞

**伊達**：本人のiPSを使用して、そこから作成したドパミン細胞を移植するというのは魅力ですね。

**中尾**：自家移植をするのが、理想ですね。

**伊達**：京大では？

**戸田**：先ほどの高橋先生の研究室では猿を用いてES細胞などの幹細胞を用いた移植実験が行われています。また黄斑変性症患者にES細胞を用いた再生治療の準備が進んでいると聞いています。

**伊達**：脊髄損傷に対しても米国でES細胞の臨床応用のGoサインができましたね。他のソースはいかがでしょうか。骨髄細胞はどうでしょうか？ PDに対してはどうでしょうか？

**中尾**：私たちの研究では、in vitroでは、骨髄間質細胞は、ドパミン細胞の細胞死をプロテクトしており、神経保護作用を認めております。しかし、骨髄間質細胞の全身投与にせよ、局所投与にせよ、in vivoで、神経変性を阻止できれば素晴らしいと思います。

**伊達**：細胞死の阻止、というのが一つの手ですね。ただ、PDの進行を止めるというのは、実際にはなかなか困難ですね。

## IX. 遺伝子治療

**伊達**：遺伝子治療はどうでしょうか？ 自治医科大学神経内科の村松先生のところでもドパミン供給源としての遺伝子治療ですね。

**中尾**：ADCCの遺伝子を組み込む方法ですので、遺伝子治療のあと、L-dopaを飲んで始めて効果が期待されるのですね。

**伊達**：遺伝子治療では、その持続期間がいつまで続くのが問題です。外部からの注入で、核にどこまで取り込まれるかですね。遺伝子治療が栄養因子供給の方向に発展する

と広がりがありますね。例えばGDNF遺伝子の導入なども動物実験では大変よいデータがでていますね。GDNF蛋白を直接脳内に投与する方法は、自己抗体ができたため、中止になってしまいましたが、遺伝子ならうまくいくかも知れません。動物実験では大変よい結果なのでありますから。

## X. 経頭蓋磁気刺激とリハビリテーション、細胞移植と定位脳手術の組み合わせ

**伊達**：経頭蓋磁気刺激やリハビリも再生医療の一つというとなえ方も出来ると思います。私たちの教室ではパーキンソン病モデルにリハビリテーションを施すことで脳室下帯の神経新生を促進できることを最近報告しました<sup>14)</sup>。

**戸田**：トロント大学の話ばかりで恐縮ですが、私が滞在した頃は、経頭蓋電気刺激は神経内科電気生理グループのRobert Chen先生が行っていました。またLozano先生は運動野電気刺激療法を65歳以上の本態性振戦とパーキンソン病患者を対象に行い、振戦症状についての改善が報告されました。

**伊達**：他に定位脳手術と細胞移植を組み合わせる方向性はあるでしょうか？

**戸田**：胎児ドパミンニューロン移植例で移植後ジスキネジアの問題があり、コントロールが困難な症例に対してはDBSも行われていますね。今後例えばiPS細胞から作成したドパミンニューロンの脳内移植が行われたときにも、ジスキネジアのコントロールに対してDBSを組み合わせる方法がでてくるかもしれません。

**伊達**：確かに、iPSでドパミンニューロンをどんどん作れるようになったとして、一体細胞をどれだけ移植すればよいのかという見当がなかなかつきません。多すぎるとジスキネジアの出現もあり得るわけです。分子生物学的にこれらをコントロールする方法が望まれます。しかし、最終的な方法として、DBSとのコンビネーションもよい方法だと思われま



## XI. 移植細胞にレビー小体

**伊達**：最後にパーキンソン病に対する細胞移植に関して最近話題になっていることを報告します。10年以上前に胎児移植を受けた患者さんの病理解剖が行われるようになり、移植細胞にレビー小体が見つかったという報告がありました。つまり、脳内にドパミンニューロンを移植しても、



その細胞に対して、パーキンソン病の病態が及んでいく、ということが示された、といえます。その意味で、PDのメカニズムを解く研究もこれまで通り大切であることを実感しました。それは、neuroscientistに任せるとして、私たち neurosurgeonの仕事としては、定位脳手術と再生療法の双方の技術を駆使できる立ち位置にあることを踏まえてさらに基礎研究、臨床研究を続けていくことでしょうか。ということで、座談会はこれで終わりにしたいと思います。ありがとうございました。

## 引用文献：

- 1) Nakao N, Frodl EM, Duan W-M, Widner H, Brundin P: Lazaroids improve the survival of grafted rat embryonic dopamine neurons. Proc Natl Acad Sci USA 91: 12408-12412, 1994
- 2) Nakao N, Frodl EM, Widner H, Carlson E, Eggerding FA, Epstein CJ, Brundin P: Overexpressing CuZn-superoxide dismutase enhances transplanted neurons in a rat model of Parkinson's disease. Nat Med 1: 226-231, 1995
- 3) Nakao N, Itakura T: Fetal tissue transplants in animal models of Huntington's disease: the effects on damaged neuronal circuitry and behavioral deficits. Prog Neurobiol 61: 313-338, 2000
- 4) Nakao N, Kakishita K, Uemastu Y, Yoshimasu T, Bessho T, Nakai K, Naito Y, Itakura T: Enhancement of the response to levodopa therapy after intrastriatal transplantation of autologous sympathetic neurons in patients with Parkinson disease. J Neurosurg 95: 275-284, 2001
- 5) Toda H, Tsuji M, Nakano I, Kobuke K, Hayashi T, Kasahara H, Takahashi J, Mizoguchi A, Houtani T, Sugimoto T, Hashimoto N, Palmer TD, Honjo T, Tashiro K: Stem cell-derived neural stem/progenitor cell supporting factor (SDNSF) is an autocrine/paracrine survival factor for neural stem/progenitor cells. J Biol Chem 278, 35491-35500, 2003
- 6) Toda H, Takahashi J, Mizoguchi A, Koyano K, Hashimoto N: Neurons generated from adult rat hippocampal stem cells form functional glutamatergic and GABAergic synapses in vitro. Exp Neurol 165:66-76, 2000
- 7) Monje ML, Toda H, Palmer TD: Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Science 302(5651):1760-5, 2003
- 8) Deisseroth K, Singla S, Toda H, Monje M, Palmer TD, Malenka RC: Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells. Neuron 27:42(4):535-52, 2004
- 9) Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM: The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. J Neurosurg 108:132-138, 2008
- 10) Date I, Kawamura K, Nakashima H: Histological signs of immune reactions against allogeneic solid fetal neural grafts in the mouse cerebellum depend on the MHC locus. Exp Brain Res 73:15-22, 1988
- 11) Date I, Imaoka T, Miyoshi Y, Ono T, Asari S, Ohmoto T: Chromaffin cell survival and host dopaminergic fiber recovery in a patient with Parkinson's disease treated by cogafts of adrenal medulla and pretransected peripheral nerve. Case report. J Neurosurg 84:685-689, 1996
- 12) Date I, Asari S, Ohmoto T: Two-year follow-up study of a patient with Parkinson's disease and severe motor fluctuations treated by co-grafts of adrenal medulla and peripheral nerve into bilateral caudate nuclei: case report. Neurosurgery 37:515-518, 1995
- 13) Date I, Yasuhara T: Neurological disorders and neural regeneration, with special reference to Parkinson's disease and cerebral ischemia. J Artif Organs 12:11-16, 2009
- 14) Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, Wang F, Baba T, Tayra JT, Morimoto T, Jing M, Kikuchi Y, Kuramoto S, Agari T, Miyoshi Y, Fujino H, Obata F, Takeda I, Furuta T, Date I: Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. Brain Res 1310:200-207, 2010
- 15) Baba T, Kameda M, Yasuhara T, Morimoto T, Kondo A, Shingo T, Tajiri N, Wang F, Miyoshi Y, Borlongan CV, Matsumae M, Date I: Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and anti-inflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. Stroke 40:e598-605, 2009

## 海外留学報告



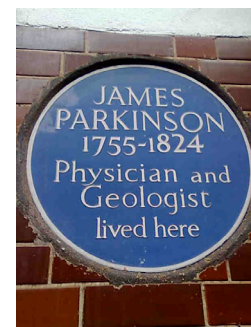
Massachusetts Institute of Technology

吉田 史章 FUMIAKI YOSHIDA

2年余をイギリスで過ごしたあと、米国ボストンに移動し新しい研究を始めて一年半が過ぎました。留学中に別大陸に渡り研究室を変えることは、他人から見るととても奇妙に見えるようです。時系列を追いながら、その経緯の説明(言い訳?)をしつつ、個人的な体験談としての留学記にかえさせていただきたいと思います。少しでも後輩たちの参考になることがあれば幸いです。

私は2004年に大学院に進学しました。そのときに初めて経験したパーキンソン病に対するDBS(宮城靖先生施行)が人生を決定的に変えました。その素晴らしい効果に愕然とし、術後別人のように動けるようになった患者さんを見て感動したものです。大学院では森岡隆人先生率いる神経生理グループに所属していたので、電気生理学的アプローチから、脳深部刺激療法をもっと改良できないかと考えました。そのころ、英国のPeter Brownのグループ(Institute of Neurology, Queen Square: QS)が、DBS電極から直接、局所電場電位(Local Field Potentials: LFP)を記録し、パーキンソン病では20Hz前後のβ帯域に"Pathological Oscillation"が見られることを報告していました。私はこの脳内異常電気活動に非常に興味を持ち、研究のテーマにしたいと考えました。2007年の脳神経外科学会総会参加時に、Peterと同じQSに所属するMarwan Hariz先生にご相談に乗っていただき、そのお口添えもあり、無事に留学が決まりました。

QSに関しては、以前にも留学記が書かれていますので(旭先生、中嶋先生)、重複を避けたいと思います。2009年初めから滞在した英国で一年半が経ち、QSではLFPの記録・解析技術とかげがえの無い友達を得ることができました。研究の方向性として今度は刺激法の改良ができなかったかと考えました。その時にPeterとの話し合いで出てきたのが、Optigenetics(光遺伝学)でした。光で神経細胞を刺激し、発火もしくは抑制できる画期的な技術です。細胞特異的に刺激ができるため、刺激の拡散による副作用も出ません。電氣的アーチファクトが少ないため刺激中にも脳波やLFPを記録できます。現在のMITでのポストであるEd Boydenが2005年に発表し、2010年にはNature method of the yearにも選ばれた斬新な神経刺激法です。早速Edにメールを送り、2010年夏、MITで二日間にわたる研究所長、教授陣を含む15人に対する個人インタビューとセミナーをまさに瀕死の状態を終えて、



(写真1) James Parkinsonのクリニック跡につけられている額。QSから徒歩圏内のLondon市内Hoxton Squareにある。この建物は現在Pubとして使われている。



300 倍ともいわれる倍率をなぜかくぐり抜け採用され、12 月に Optigenetics を学びにボストンに渡ることになりました。現在は光で神経活動をコントロールすることの不思議さを目の当たりにしながら、日本にこの技術を持ち帰ることを夢見つつ、充実した研究生活を送っています。

最後になりますが、快く留学に送り出してくださった、九州大学脳神経外科佐々木富男先生をはじめ医局員の先生方に大変感謝いたします。



(写真2) Charles River 対岸から見た MIT Media Laboratory(黄矢印)。IT 関連の施設だが、私の所属ラボは脳を "hack" するという観点から、この施設に入っている。

- 2013/5/6-10 The 11th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD 2013), Florence, Italy <http://www2.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx>
- 2013/5/27-30 WSSFN Quadrennial Meeting, Tokyo <http://www2.convention.co.jp/wssfn2013/index.html>
- 2013/6/8-13 International Neuromodulation Society 11th World Congress, Berlin, Germany <http://www.neuromodulation.com/ins-congress>
- 2013/6/16-20 International stereotactic Radiosurgery Society - 11th Biennial Congress <http://www.isrscongress.org/>
- 2013/6/16-20 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia <http://www.mdscongress2013.org/>
- 2013/9/8-13 15th World Congress of Neurosurgery, Seoul, Korea <http://www.wfns2013.org/>
- 2013/9/21-26 World Congress of Neurology 2013, Vienna, Austria <http://www2.kenes.com/wcn/Pages/Home.aspx>
- 2013/12/8-11 XXth World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland <http://www2.kenes.com/parkinson/Pages/Home.aspx>
- 2014/1 Asian-Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Shanghai, China <http://www.aassfn.com/> <http://www2.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx>

\* 文字をクリックすると、ホームページに移動します。

### 国内学会開催予定

- 2012/10/11-13 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患 コンgress (MDSJ) 京都 <http://www.c-linkage.co.jp/mdsj6/>
- 2012/10/17-19 第 71 回日本脳神経外科学会総会 大阪 <http://www.jns2012.jp/>
- 2012/11/8-10 第 42 回日本臨床神経生理学会 東京 <http://www.congre.co.jp/jscn2012/>
- 2012/11/28-30 日本神経治療学会 北九州 <http://www2.convention.co.jp/30jsnt/>
- 2013/1/17-18 第 36 回日本てんかん外科学会 岡山 <http://www.congre.co.jp/essj2013/>
- 2013/1/18-19 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 東京 <http://www.congre.co.jp/stereo2013/>

\* 文字をクリックすると、ホームページに移動します。

### 国際学会開催

- 2012/9/26-29 XXth Congress of European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ESSFN), Lisbon, Portugal <http://www.essfn2012.org/>
- 2012/10/11-12 3rd International Workshop on Functional Neurosurgery, London, UK <http://www.ucl.ac.uk/ion/articles/events/functional-neurosurgery-third-international-workshop>
- 2012/12/6-9 North American Neuromodulation Society, 16th Annual Meeting <http://www.neuromodulation.org/Meetings/NANS-Annual-Meeting/nansannualmeeting.html>

### 研究生・見学生募集情報

#### Canada

University of British Columbia, Stereotactic and Functional Neurosurgery Fellowship. 8105 - 2775 Laurel St. Vancouver, BC, V5Z 1M9 Contact: Christopher Honey MD, DPhil, FRCS Email: [chris.honey@telus.net](mailto:chris.honey@telus.net) URL: <http://www.drhoney.org>

University of Calgary, Department of Clinical Neurosciences Contact: Zelma Kiss, MD PhD FRCS, Associate Professor, Neurosurgery Email: [zkiss@ucalgary.ca](mailto:zkiss@ucalgary.ca) Website: [www.ucalgary.ca/~zkiss](http://www.ucalgary.ca/~zkiss)

Dalhousie University, Division of Neurosurgery, QEII Health Sciences Center, 3816 - 1796 Summer Street, Halifax, NS B3H 3A7. Contact: Rob Brownstone, MD PhD FRCS Email: [rob.brownstone@dal.ca](mailto:rob.brownstone@dal.ca) URL: <http://neurosurgery.medicine.dal.ca/fellowship.htm>

University of Toronto, Toronto Western Hospital 399 Bathurst Street, West Wing 4-431, Toronto, Ontario M5T 2S8. Contact: Andres M. Lozano MD, PhD, FRCS, FRS Email: [lozano@uhnres.utoronto.ca](mailto:lozano@uhnres.utoronto.ca)

#### United States

Case Medical Center, Department of Neurological Surgery 11100 Euclid Avenue Cleveland, OH 44106 Contact: Jonathan P. Miller, MD Email: [jonathan.miller@UHospitals.org](mailto:jonathan.miller@UHospitals.org) URL: <http://casemed.case.edu/neurosurgery>

Cleveland Clinic Foundation, Center for Neurological Restoration, Department of Neurosurgery 9500 Euclid Ave. S-31 Cleveland, OH 44195 Contact: Andre Machado, MD, PhD Phone: 216-444-4720 Fax: 216-444-1015



## United States (continued)

Massachusetts General Hospital  
55 Fruit Street, White 502, Boston, MA 02114  
Contact: Emad Eskandar, MD  
Email: [eeskandar@partners.org](mailto:eeskandar@partners.org)

North Shore-LIJ Hofstra School of Medicine  
Section of Functional and Restorative Neurosurgery  
865 Northern Boulevard, Great Neck NY 11021  
Contact: Alon Y. Mogilner, MD, PhD  
Email: [mogilner@nshs.edu](mailto:mogilner@nshs.edu)

Oregon Health & Science University  
Department of Neurological Surgery  
3303 S.W. Bond Avenue, Portland, Oregon 97239  
Contact: Kim J. Burchiel, M.D., F.A.C.S.  
Email: [burchiek@ohsu.edu](mailto:burchiek@ohsu.edu)  
Web: [www.ohsu.edu/neurosurgery](http://www.ohsu.edu/neurosurgery)

Rush University Medical Center  
1725 West Harrison, Suite 1115, Chicago, IL 60612  
Contact: Roy A.E. Bakay MD  
Email: [roy\\_bakay@rush.edu](mailto:roy_bakay@rush.edu)  
URL: <http://www.rush.edu>

Stanford University Medical Center  
300 Pasteur Dr./R-227, Stanford, CA 94305  
Contact: Jaimie M. Henderson, MD

University of California-Los Angeles  
Division of Neurosurgery  
Box 957182, Los Angeles, CA 90095  
Contact: Antonio DeSalles MD, PhD  
Email: [adesalles@mednet.ucla.edu](mailto:adesalles@mednet.ucla.edu)

University of California, San Francisco  
Department of Neurological Surgery, 779 Moffitt Hospital,  
505 Parnassus Avenue, San Francisco, CA 94143  
Contact: Philip Starr MD, PhD  
Email: [Starrp@neurosurg.ucsf.edu](mailto:Starrp@neurosurg.ucsf.edu)

University of Cincinnati, Department of Neurosurgery  
231 Albert Sabin Way, PO Box 670515  
Contact: George Mandybur, MD, FACS  
Alternate Program Contact: Jeffery T. Keller, PhD  
Email: [gmandybur@mayfieldclinic.com](mailto:gmandybur@mayfieldclinic.com)  
URL: [http://www.mayfieldclinic.com/DNS/E\\_Functional.htm](http://www.mayfieldclinic.com/DNS/E_Functional.htm)

University of Illinois at Chicago  
912 S. Wood Street, M/C 799  
Chicago, IL 60612  
Contact: Konstantin Slavin, M.D.  
Email: [kslavin@uic.edu](mailto:kslavin@uic.edu)  
URL: <http://www.uic.edu/depts/mcns/index.html>

University of Pittsburgh School of Medicine  
Department of Neurological Surgery  
200 Lothrop Street Suite B-400, Pittsburgh, PA 152132582  
Contact: L. Dade Lunsford MD  
Email: [lunsfordld@upmc.edu](mailto:lunsfordld@upmc.edu)

Vanderbilt University, Fellowship in Functional, Stereotactic  
and Epilepsy Surgery, Department of Neurological Surgery  
MCN T-4224, Nashville, TN 37205  
Contact: Joseph Neimat

Wayne State University, Neurosurgery Academic Office  
4201 St. Antoine Suite 6E, Detroit, MI 48201  
Contact: Vicki Diaz, PhD  
Email: [vdiaz@med.wayne.edu](mailto:vdiaz@med.wayne.edu)

## China

Shanghai Jiao Tong University Rui Jin Hospital Center for  
Functional Neurosurgery  
197 Rui Jin Road, Shanghai, 200025, China  
Contact: Bomin Sun, MD  
Email: [bominsun@sh163.net](mailto:bominsun@sh163.net)

## France

Marseille Timone University Hospital  
Department of Stereotactic & Functional Neurosurgery  
Marseille Timone University Hospital  
Pr Jean Regis  
E-mail: [jregis@ap-hm.fr](mailto:jregis@ap-hm.fr)  
URL: <http://www.eans.org/forum/thread/11/>

## Japan

Tokyo Women's Medical University  
Department of Neurosurgery  
Tokyo Women's Medical University  
8-1 Kawada, Shinjuku, Tokyo 1628666, Japan Takaomi Taira,  
MD, Ph.D.  
E-mail: [ttaira@nij.twmu.ac.jp](mailto:ttaira@nij.twmu.ac.jp)

## 編集後記：

JSSFN Newsletter 第3号をお送りいたしました。このたびは、特集として定位脳手術と神経再生療法との関わりについての座談会を企画させていただきました。中尾直之先生、戸田弘紀先生には御多忙の中、お越しいただき大変貴重なお話をさせていただき誠にありがとうございました。再生医療について大変分かりやすく解説していただきました。さて、本 Newsletter は、引き続き皆様からの御投稿をお待ちしております。学会参加記、留学記、昨今の話題等何でも構いませんので、是非よろしくお願ひいたします。直接編集委員か、または E-mail にご連絡ください (jssfn-newsletter@googlegroups.com)。皆さまの御意見をお聞きながらさらに紙面を充実させていきたいと存じます。

最後に、2013年5月東京で行われる WSSFN Quadrennial Meeting の御案内をさせていただきます。今後ともよろしくお願ひ申し上げます。(上利 崇)



World Society for Stereotactic  
and Functional Neurosurgery

The 16th Quadrennial Meeting of  
the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery

Monday, May 27 - Thursday, May 30, 2013  
Hotel Nikko Tokyo  
Tokyo, Japan

<http://www2.convention.co.jp/wssfn2013/index.html>