

令和 4 年 11 月 11 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01403

研究課題名(和文)放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立

研究課題名(英文) Establishment of restrative therapy for the hippocampal dysfunction in patients receiving cranial radiotherapy

研究代表者

石内 勝吾 (Ishuchi, Shogo)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10312878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線療法・化学療法に代表されるがん治療による中枢神経系への海馬体毒性の克服を課題とし海馬神経新生能の低下がその本体と判明し幹細胞プールからの神経前駆細胞の動因し認知能の回復を実現させるという仮説を提示し本研究ではがん治療によって生じる様々な記憶障害を治療する方法として、内因性の神経新生を促進する方法を探索した。動物モデル、およびヒトを対象に機能的磁気共鳴画像(fMRI)と Dense-array EEGの同時測定によりNMDA受容体拮抗薬と高気圧酸素療法により障害された機能的回路網の再構築を確認した。これらの基盤的解析に基づき、現在無作為ランダム化二重盲検(第 Ⅰ相)試験が進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、がん治療が及ぼす高次脳機能障害の克服を目指したもので、従来注意を払われてない放射線をはじめとするがん治療が及ぼす認知能障害を明確化し治療戦略の創出を確立した点に学術的意義がある。また社会的にも本研究の成果は、がん治療患者全体に大きなインパクトを与え臨床へフィードバックすることで患者の生活の質を上げることにつながる。がん領域のみならず老化、認知症、うつ病をはじめとする多様な脳疾患における記憶力の改善法-パターン分離能の向上が可能となれば社会全体にとって大きな福音となるに違いない。本研究はその端緒となるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy is an important treatment option for central nervous system malignancies, however, cranial radiation induces hippocampal dysfunction and white matter injury, which concomitantly induced higher cognitive dysfunction, resulted in reduced quality of life (QOL) in the patients with brain disorders. Signaling for excitatory amino acids glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) play a central role both in hippocampal neurogenesis, and oligodendrocytes forming myelin sheath in the cerebrum. Treatment by memantine, a non-competitive antagonist for NMDAR, induced amelioration of impaired hippocampal networks of pattern separation detected by functional magnetic resonance imagings. Hyperbaric preconditioning of the patients just before radiotherapy induced restration of white matter damages detected by whole brain analysis with Tract-Based Spacial Statics using by diffusion tensor imaging data. Placebo-controlled trial (Trial ID: jRCTs071190010) is now underway.

研究分野：脳神経外科学、神経科学、放射線学

キーワード：バイオマーカー Chemobrain 海馬神経新生 放射線治療 認知能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

放射線と化学療法は固形がんの治療において重要な治療手段だが、小児及び成人を問わず脳への広範な放射線照射は記憶・注意・遂行および社会的行動など幅広い高次脳機能の障害を来すことが知られている。腫瘍が制御されても治療後数ヶ月から数年にわたり進行する認知機能低下は著しく生活の質を低下させ克服すべき重大な課題である。3歳以下の小児では重篤な発達障害や知能低下が必発する。抗がん剤に関する神経毒性に関しては、悪性リンパ腫患者における放射線併用の高濃度メソトレキセート療法では顕著な認知機能低下が知られている。悪性グリオーマ治療に頻用されるテモゾロミド(TMZ)は毒性や副作用が少ないとされてきたが海馬機能障害を引き起こすことが最近報告されている。初発例の神経膠芽腫患者の40%が初回の放射線化学療法(RT+TMZ)終了後には認知能低下を来している(Froklage et al., 2014)。これ等、がん治療に付随する中枢性毒性の根幹にはヒトの記憶と学習を司る海馬における神経新生能が阻害されるために様々な認知の障害を来す。ラモン・イ・カハールはゴルジー染色による精緻な神経回路網の観察から、神経細胞は再生しないと断言したが、最新の神経科学のデータからは高齢でも海馬歯状回神経細胞の30%は再生した細胞であり海馬では、毎日1400個の新生細胞が生まれているという報告がある(Spalding et al., Cell 2013)。神経新生を増強する方法を探索する事はがん治療によって生じる様々な記憶障害を治療する方法としてのみならず、同じように海馬機能障害を来す事が知られている老化、うつ病、認知症への応用も期待される。残念ながら現時点ではニューロンの新生の抑制や促進がヒトにどのような効果を及ぼすかを研究した報告はない。げっ歯類を用いた研究では2Gy程度の海馬被爆でもニューロンの新生が抑制される一方で運動や遊び場などがある広いケージで飼育すると新生ニューロンが増加する事が報告されている。海馬神経新生増強法をヒトに応用するためには海馬機能を非侵襲的に計測してその障害の程度および機能回復の道しるべとなる診断手法の確立も重要である。

## 2. 研究の目的

以上の背景を踏まえて、本研究の目的は照射または抗がん剤もしくはその両者併用による海馬神経新生の変動-抑制と再生-の機序を解明し、海馬体の可塑性を誘導することでがん患者による高次脳機能障害の解決点を探索し臨床応用可能な新規治療薬を開発することにある。この課題の解決にはヒトに応用可能な海馬新生能を鋭敏に反映する検査法の樹立が必須となる。汎用されている高次脳機能を測定する神経心理学検査の再評価も目的とする。

## 3. 研究の方法

研究課題は(1)放射線による中枢性毒性の病態解明 (2)海馬神経新生能の賦活に関する解析 (3)白質髄鞘および軸索の修復方法の3項目とする。初年度は動物モデルを用いて放射線障害修復過程、NMDA受容体拮抗薬 memantine、および高気圧酸素療法の効果を評価する。海馬深部電極を設置したマウスを行動解析し新生ニューロンと行動の関連を基盤解析する。次年度以降はヒトを対象に機能的磁気共鳴画像(fMRI)とDense-array EEG(Electroencephalogram)の同時測定により機能的回路網の再構築機序を明らかにする事で神経新生増強法に関する基盤的情報の獲得を目指す。

### **放射線の中枢性毒性の動物モデルによる病態解析および海馬新生賦活に関する基盤解析**

放射線の高次脳機能障害に対する影響を細胞レベル(海馬由来神経幹細胞培養系)および動物モデルでの放射線照射による神経細胞への影響や海馬機能の変動を解析し高気圧酸素および薬剤(NMDA受容体拮抗薬)の効能を行動解析、LTP(local field potential)等、電気生理学的に解析する(石内,都筑,片桐)。治療剤としての可能性は、当施設で腫瘍の放射線治療抵抗性の克服を目的に高気圧酸素療法(Hyperbaric Oxygenation Therapy:HBO)を併用した臨床第II相試験(Int J Clin Oncol 2013, Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2011)の実績のあるHBO、および予備的実験にて動物モデルで海馬新生能の増強を確認しヒトアルツハイマー型認知症の保険適応を有する non-competitive NMDA受容体拮抗薬 memantine (商品名:メマリー)を対象に海馬歯状回の神経前駆細胞誘導に及ぼす効果および大脳白質の髄鞘を被覆する oligodendrocyte に対する保護作用を解析する。2種類の治療モダリティの効果的な組み合わせの検討も行う。すでに上市されている治療剤であり毒性試験の必要が無く研究のリスク・コストの削減につながる。新奇環境下での自発的な活動を測定するためオ

ーブンフィールドテスト及び回転ケージ活動解析, 空間記憶試験である 8 の字放射状迷路およびモリス水路迷路, 恐怖条件付け試験などを複数の手法を行う事で実験バイアスを減らし海馬新生神経能をより反映する行動解析手法を探索した。電気生理学的解析に関しては, 動物用麻酔器, 動物用定位固定装置, 深部電極挿入用のマイクロマニピュレーター, マルチチャンネル spike 記録解析装置 (Omniplex 06, Plexion 社製) は設置している。さらに覚醒下動物が moving した状態で行動解析を行い同時に LFP の測定を行い海馬の新生ニューロンの機能と行動との関連を解析した。

#### **放射線の中枢性毒性のヒトにおける病態解析および海馬新生賦活に関する基盤解析**

##### **ヒトを対象に機能的磁気共鳴画像 (fMRI) と Dense-array EEG(Electroencephalogram)の同時測定による機能的回路網の再構築機序**

本研究では現有する最新の高性能磁気共鳴装置 (GE Health Care 3T MRI Discovery 750) を駆使してヒトを対象に海馬 pattern separation 能および pattern completion 能の評価を BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) 解析した。また海馬課題負荷および安静時の能活動を fMRI 対応 256channel EEG を測定し fMRI の BOLD 反応との比較検証や P200, P300, P400 等を対象に ERP (Event Related Potential; 事象関連電位) 解析の実施や安静時脳活動と脳波の周波数解析との比較など多角的な分析を行い詳細な脳機能活動の評価を行った。

#### **DTI-tractography によるネットワーク解析**

高性能磁気共鳴装置で取得された DTI データを Tract-Based-Spatial Statistics (TBSS) 法にて大域的な脳の結合解析 (GBC; Global Brain Connectivity) を施行し放射線が引き起こす白質の損傷および HBO や NMDA 受容体拮抗薬による修復過程を明らかにした。

#### **神経心理学的解析**

現在当科でルーチンに用いている神経心理学的検査のバッテリーを用いた。全般性認知機能評価として mini-mental state examination (MMSE), modified MMSE (3MS), 前頭葉実行系検査として Trail Making Test (TMT), Stroop test (ST) 精神運動速度は Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) digit span subtest (DS), WAIS-R digit symbol test (DST), 視空間能力として partial WAIS-R block design subtest (fifth and ninth items) と cube-copying test。各々の心理学的検査のドメインが特定の機構回路を反映しているわけではないが神経心理学検査は頻用されているので脳機能画像解析との比較検証して得られた知識の普及に努めた。

#### **バイオマーカー解析**

海馬や白質の損傷と再生に関連するバイオマーカーの探索を行う。修復能と BDNF, 認知機能・海馬新生低下と  $\beta 2$ -microglobulin との関連が最近報告され (Nat Med. 2015) 画像所見や神経心理との関連を解析した。

## **4. 研究成果**

放射線療法・化学療法に代表されるがん治療による中枢神経系への毒性は海馬体毒性を引き起こし患者の生活の質を下げる事が判明していますがその本体が海馬神経新生能の低下であることを解明した。海馬神経新生を促進することで幹細胞プールからの神経前駆細胞の動因を促し認知能の回復を実現させることができるという仮説の元に、本研究ではがん治療によって生じる様々な記憶障害を治療する方法として、内因性の神経新生の増強を効果的に促進する方法を究明した。具体的な成果は

- (1) 放射線による中枢性毒性の病態解明
- (2) 海馬神経新生能の賦活に関する効果的な方法探索
- (3) 白質髄鞘および軸索の修復方法の樹立

初年度は動物モデルを用いて放射線障害修復過程, NMDA 受容体拮抗薬 memantine, および高気圧酸素療法の効果の評価する。海馬深部電極を設置したマウスを行動解析し新生ニューロンと様々な探索行動との関連を基盤解析した。

次年度以降はヒトを対象に機能的磁気共鳴画像 (fMRI) と Dense-array EEG (Electroencephalogram) の同時測定により機能的回路網の再構築機序を明らかにし神経新生増強法に関する基盤的情報を獲得した。

最終年度はヒト内因性の神経新生の効果的な増強法の確立を行い、その基盤的成果を元に現在ランダム化臨床試験第 III 相へ発展している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hokama Yohei, Nishimura Masahiko, Usugi Ryoichi, Fujiwara Kyoko, Katagiri Chiaki, Takagi Hiroshi, Ishiuchi Shogo	4. 巻 -
2. 論文標題 Recovery from the damage of cranial radiation modulated by memantine, an NMDA receptor antagonist, combined with hyperbaric oxygen therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuonc/noac162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyagi Yasuyo, Fujiwara Kyoko, Hikishima Keigo, Utsumi Daisuke, Katagiri Chiaki, Nishimura Masahiko, Takagi Hiroshi, Ishiuchi Shogo	4. 巻 59
2. 論文標題 Altered Calcium Permeability of AMPA Receptor Drives NMDA Receptor Inhibition in the Hippocampus of Murine Obesity Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 4902 ~ 4925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12035-022-02834-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Usugi Ryoichi, Nishimura Masahiko, Ishiuchi Shogo	4. 巻 10
2. 論文標題 Analysis of human hippocampal volumetry in relation to pattern separation ability in healthy young subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.1878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tomohisa Miyagi, Tomomi Kuninaka, Yuki Kinjo, Shigetaka Kobayashi, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Maki Kawabata, Ryoichi Usugi, Yukio Tsuchida, Chiaki Katagiri, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugawara, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 Developing a real-time physically deformable neurosurgical virtual reality simulation system based on clinical case data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Society for Simulation Surgery	6. 最初と最後の頁 19 ~ 23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Chiaki, Yoshida Yuka, Yamazaki Tatsuya, Yamazaki Ayako, Nakata Satoshi, Hokama Yohei, Ishiuchi Shogo, Akimoto Jiro, Shishido-Hara Yukiko, Yoshimoto Yuhei, Matsumura Nozomi, Nobusawa Sumihito, Ikota Hayato, Yokoo Hideaki	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of circumscribed high-grade astrocytomas with an unusual combination of BRAF V600E, ATRX, and CDKN2A/B alternations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-019-00344-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 NISHIMURA Masahiko, KOBAYASHI Shigetaka, KINJO Yuki, HOKAMA Yohei, SUGAWARA Kenichi, TSUCHIDA Yukio, TOMINAGA Daisuke, ISHIIUCHI Shogo	4. 巻 58
2. 論文標題 Factors Leading to Improved Gait Function in Patients with Subacute or Chronic Central Nervous System Impairments Who Receive Functional Training with the Robot Suit Hybrid Assistive Limb	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 39 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2017-0082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiuchi Shogo, Shinya Takahiro, Nagamine Hideki, Sugawara Ken-ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 The usefulness of indocyanine green during surgery for hypervascular posterior fossa tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 90 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/sni.sni_19_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計63件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 脳腫瘍とてんかんと語る会in香川 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍病理学会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 鹿児島脳腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 脳神経外科てんかんセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 脳腫瘍セミナーin福井（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 高次脳機能障害に対するグラフ理論を応用したネットワーク解析
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 青森県脳腫瘍セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 Glioma Conference in Chiba (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shogo Ishiuchi
2. 発表標題 Prevention of cranial neurotoxicity by radiotherapy. (held on the magazine)
3. 学会等名 The 10th International Society of Radiation Neurobiology Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 菅原健一 金城雄生 上原卓実 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 石内勝吾
2. 発表標題 グリオーマに対する光線力学療法
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 キアリ奇形1型における自家骨膜を用いた硬膜形成についての検討
3. 学会等名 第47回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮城智央 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 上薫 宇杉竜一 片桐千秋 西村正彦 菅原健一 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 脳神経外科手術のための物理変形性 バーチャルリアリティ・シミュレーション・システムの開発と臨床経験
3. 学会等名 第19回日本VR医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮城智央 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 宇杉竜一 片桐千秋 西村正彦 菅原健一 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 リアルタイム物理変形性脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレーション
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮城智央 金城雄生 小林繁貴 上原卓実 長嶺英樹 外間洋平 上薫 宇杉竜一 片桐千秋 西村正彦 菅原健一 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 マルチプレイヤーとネットワーキングによる脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレーションシステム
3. 学会等名 第29回日本シミュレーション外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外間洋平 國仲倫史 小林繁貴 金城雄生 上原卓実 長嶺英樹 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 経頭蓋到達法と経鼻到達法の Combined approach による腫瘍摘出術
3. 学会等名 第132 回日本脳神経外科学会九州支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外間洋平 國仲倫史 小林繁貴 金城雄生 上原卓実 長嶺英樹 宮城智央 菅原健一 登坂雅彦 石内勝吾
2. 発表標題 脳腫瘍摘出術における経頭蓋到達法と経鼻到達法の同時実施の有用性
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 脳神経外科領域における糖尿病治療
3. 学会等名 第131回沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長嶺英樹 金城雄生 小林繁貴 外間洋平 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 悪性脳腫瘍患者に於けるペランパネルの使用経験
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原卓実 金城雄生 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 小児に発生した中頭蓋窩髄膜腫の一例
3. 学会等名 第132 回日本脳神経外科学会九州支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村正彦 宇杉竜一 金城雄生 長嶺英樹 宮城智央 外間洋平 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 脳内出血患者に対する外骨格型サイバニクスロボットによる上肢機能トレーニングが錐体路に与える影響について
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村正彦 金城雄生 名嘉太郎 宮城若子 森岡真人 上原卓実 長嶺英樹 宮城智央 外間洋平 菅原健一 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 脳内出血患者に対する単関節HALでの上肢機能トレーニングの有効性
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐千秋 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 悪性神経膠腫の放射線療法における高気圧酸素療法併用の有効性
3. 学会等名 第20回ブレインサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐千秋 高木博 石内勝吾
2. 発表標題 悪性神経膠腫におけるプロモーターメチル化によるGluR2発現調節機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiaki Katagiri Hiroshi Takagi Shogo Ishiuchi
2. 発表標題 Effect of hyperbaric oxygenation treatment before radiotherapy for memory and recognition. (held on the magazine)
3. 学会等名 The 10th International Society of Radiation Neurobiology Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の構造と機能 -脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 第2回フィコンパを考える会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の機能と構造 -脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会ランチョンセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の構造と機能 -脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 群馬県てんかんExpert Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体拮抗薬の膠芽腫治療への新たな役割
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 グルタミン酸受容体の構造と機能-脳腫瘍関連てんかんと関連-
3. 学会等名 第36回神奈川脳腫瘍フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 琉球大学における先端リハビリテーション研究-サイバニックスーツ・HALとエンGRAM形成-
3. 学会等名 第7回日本脳神経HAL研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 AMPA型グルタミン酸受容体の構造と機能
3. 学会等名 AMPA受容体-神経科学カンファレンスSeries-2nd
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原健一 國仲倫史 新屋貴裕 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 石内勝吾
2. 発表標題 原発性悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法の症例
3. 学会等名 沖縄PDT研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅原健一 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 石内勝吾
2. 発表標題 グリオーマに対する光線力学療法～導入から1年が経過して～
3. 学会等名 第1回九州脳腫瘍研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅原健一 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 石内勝吾
2. 発表標題 当院におけるグリオーマに対する光線力学療法
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮城智央 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 川畑真紀 宇杉竜一 西村正彦 土田幸男 片桐千秋 高木博 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 様々な手術支援システムの特徴を考慮した総合的判断力による脳神経外科手術の臨床経験
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomohisa Miyagi, Kuninaka Tomomi, Yuki Kinjo, Shigetaka Kobayashi, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Ryuichi Usugi, Yukio Tsuchida, Chiaki Katagiri, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi
2. 発表標題 Virtual Reality and Augmented Reality Technology in Neurosurgery
3. 学会等名 10th World Society for Simulation Surgery Biennial Meeting in Chicago (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外間洋平 國仲倫史 小林繁貴 金城雄生 長嶺英樹 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 聴神経鞘腫における菲薄化した顔面神経や聴神経のDiffusion tensor tractographyによる可視化
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外間洋平 百次仁 國仲倫史 小林繁貴 金城雄生 長嶺英樹 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 破裂前大脳動脈水平部解離性動脈瘤に対し親血管塞栓術を実施した1例
3. 学会等名 第44回沖縄県IVR研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長嶺英樹 國仲倫史 金城雄生 外間洋平 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 琉球大学に於けるフィコンバの使用経験
3. 学会等名 第128回沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐千秋
2. 発表標題 放射線治療における高気圧酸素療法併用の有効性
3. 学会等名 弘前大学大学院保健研究科生体応答科学研究センター第53回セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chiaki Katagiri, Hiroshi Takagi and Shogo Ishiuchi
2. 発表標題 Effect of hyperbaric oxygenation treatment before radiotherapy for memory and recognition.
3. 学会等名 The 9th Annual Meeting of The International Society of Radiation Neurobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 國仲倫史 小林繁貴 金城雄生 外間洋平 長嶺英樹 宮城智央 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 MR spectroscopyを用いた髄膜腫悪性度の推定
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國仲倫史 菅原健一 小林繁貴 金城雄生 長嶺英樹 外間洋平 宮城智央 石内勝吾
2. 発表標題 脳実質内に発生したsubependymomaの1例
3. 学会等名 第129回日本脳神経外科学会九州支部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 画像誘導手術とグリオーマ発生母細胞
3. 学会等名 第35回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 放射線治療患者における海馬機能評価法の樹立
3. 学会等名 第1回日本脳神経外科認知症学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 Application of graph theory in Neurooncology- New concepts in brain mapping.
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 グルタミン酸受容体の機能と脳腫瘍
3. 学会等名 金沢てんかんセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 琉球大学でのロボットスーツHAL研究
3. 学会等名 第6回日本脳神経HAL研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 グルタミン酸受容体の機能と脳腫瘍
3. 学会等名 AMPAについて考える会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 石内勝吾
2. 発表標題 グリオーマとグルタミン酸受容体
3. 学会等名 エーザイ株式会社社内研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅原健一 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 悪性脳腫瘍に対する光線力学療法 of 初期治療成績
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮城智央 國仲倫史 新屋貴裕 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 米須諒 宇杉竜一 土田幸男 西村正彦 片桐千秋 高木博 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 脳神経外科手術シミュレーションのためのリアルタイム物理変形性バーチャルリアリティ・システム
3. 学会等名 第27回日本シミュレーション外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮城智央 國仲倫史 新屋貴裕 金城雄生 小林繁貴 長嶺英樹 外間洋平 米須諒 宇杉竜一 土田幸男 西村正彦 片桐千秋 高木博 菅原健一 石内勝吾
2. 発表標題 脳神経外科シミュレーションの臨床経験と未来へのバーチャルリアリティ技術
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 聴神経腫瘍手術におけるDiffusion tensor tractographyによる顔面神経描出
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長嶺英樹 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 外間洋平 宮城智央 菅原健一 上原卓実 沖山幸一 新垣辰也 藤原善寿 石内勝吾
2. 発表標題 RCVS (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome) との鑑別を要したCreutzfeldt-Jakob病の一例
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長嶺英樹 國仲倫史 金城雄生 小林繁貴 外間洋平 宮城智央 菅原健一 上原卓実 沖山幸一 新垣辰也 藤原善寿 石内勝吾
2. 発表標題 頭痛を主訴に指摘されたCreutzfeldt-Jakob病の一例
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林繁貴 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 1H-MR spectroscopyを用いた海馬機能解析
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村正彦 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 HAL単関節モデルトレーニングによる上肢機能改善に関連する要因
3. 学会等名 第51回日本作業療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村正彦 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 ロボットを使った新しいファシリテーションアプローチ-サイボーグロボットによるリハビリテーションは脳の可塑性を高める-
3. 学会等名 第11回沖縄ブロック活動分析研究大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐千秋 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 TRPM7キナーゼ活性は肝臓の脂質代謝調節に関与する Kinase activity of TRPM7 involvement in the regulation of hepatic lipid metabolism.
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐千秋 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 高気圧酸素療法による放射線障害からの神経保護作用 Neuroprotective effect of hyperbaric oxidation therapy
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新屋貴裕 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 小脳血管芽腫の3例
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新屋貴裕 外間洋平 石内勝吾
2. 発表標題 充実性小脳血管芽腫の2例
3. 学会等名 第126回日本脳神経外科学会九州支部会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 加藤 天美	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 89
3. 書名 ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー	

1. 著者名 石内 勝吾	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 120
3. 書名 Clinical Neuroscience 2018年05月号	

1. 著者名 石内 勝吾	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 500
3. 書名 アトラス脳腫瘍病理 中里洋一編集 pp35-pp43 3.脳腫瘍の臨床 治療 グリオーマの治療 胚細胞性腫瘍 悪性リンパ腫 髄膜腫 シュワン細胞腫 下垂体腺腫	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 海馬機能を評価するための資料の作成方法および海馬機能評価システム	発明者 石内 勝吾	権利者 琉球大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-181890	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 海馬機能の評価値算出方法、海馬機能の評価値算出システムおよび海馬機能判定システムの作動方法	発明者 石内 勝吾	権利者 琉球大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6328469号	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	片桐 千秋 (Katagiri Chiaki) (00443664)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  (18001)	モデル動物を用いた行動解析
研究分担者	外間 洋平 (Hokama Yohei) (60573318)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  (18001)	ヒトNeuroimaging解析
研究分担者	西村 正彦 (Nishimura Masahiko) (60597889)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  (18001)	ヒト機能的MRI解析

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------