

名大医学部学友時報 2023 6

目次

- | | | | |
|------------------|-----------------|----------------------------|------------------|
| 1. 准教授就任 | 武市 拓也 (2) | 7. 人生山あり谷あり | 井口 昭久 (14) |
| 2. 准教授就任 | 吉田 忠雄 (3) | 8. 学友大会ご案内 | (15) |
| 3. 学術欄 | 赤松 秀輔 (4) | 9. 令和 4 年度学友会費ご請求の遅延につきまして | |
| | 深田 正紀 (6) | 10. 住所変更・勤務先変更のご提出のお願い | |
| 4. 医心伝心 | 石井 秀樹 (8) | 11. 名古屋大学医学部卒業生アンケート結果のご報告 | (16) |
| 5. プレスリリース | 平山 正昭 (9) | 12. ご寄稿者様へのご意見・ご感想のお願い | |
| 6. 外科診療体制一覧表 (2) | (11) | 13. 編集後記 | |



2023年5月にリニューアルされた鶴舞公園 (時報部撮影)

准教授就任

運動・形態外科学講座 皮膚科学分野 准教授

たけ いち
武市 たくや
拓也

〈経歴〉

- 2004年3月 滋賀医科大学医学部 卒業
2004年5月 愛知県厚生連昭和病院（現：江南厚生病院）研修医
2006年4月 名古屋大学医学部附属病院 皮膚科医員
2007年9月 豊橋市民病院 皮膚科専攻医
2010年9月 名古屋大学大学院医学系研究科 博士課程修了、博士(医学)取得
2011年4月 稲沢市民病院 皮膚科医師
2013年3月 St John's Institute of Dermatology, King's College London,
Visiting Research Fellow
2015年4月 名古屋大学医学部附属病院 皮膚科学医員
2016年4月 名古屋大学医学部附属病院 皮膚科学助教
2019年10月 名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師
2022年4月 名古屋大学高等研究院兼務
2023年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚科学准教授

〈業績〉

1. Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, et al. SDR9C7 catalyzes critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. J Clin Invest. 2020; 130: 890-903.
2. Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, et al. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. J Lipid Res. 2018; 59: 2413-2420.
3. Takeichi T, Torrelle A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, et al. Biallelic mutations in *KDSR* disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. J Invest Dermatol. 2017; 137: 2344-2353.
4. Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, Sakamoto T, Ogawa Y, et al. Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by *CARD14* mutations. JAMA Dermatol. 2017; 153: 66-70.
5. Takeichi T, Liu L, Fong K, Ozoemena L, McMillan JR, et al. Whole-exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory. Br J Dermatol. 2015; 172: 94-100.

学友会の皆様におかれましては、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。この度、2023年4月1日をもって、名古屋大学大学院医学系研究科、皮膚科学分野准教授を拝命いたしました。ここに謹んでご挨拶を申し上げます。

私は2004年に滋賀医科大学を卒業し、愛知県厚生連昭和病院（現：江南厚生病院）で初期臨床研修を受けました。2006年に名古屋大学皮膚科学教室（富田靖名誉教授）に入局し、以来16年にわたり、皮膚科学の診療、研究、教育に従事してきました。2007年に名古屋大学大学院に進学し、指導教官でいらした杉浦一充先生（現：藤田医科大学教授）から、培

養細胞や免疫組織化学といった実験のいろはをご指導いただき、研究の醍醐味をたくさん経験させていただきました。2010年からは秋山真志先生のご指導のもと、表皮細胞から角層へと研究対象を拡げるとともに、先天性魚鱗癬をはじめとした角化症の研究を始めました。大学院修了後は市中病院で研鑽を積み、2013年から英国キングスカレッジロンドンの McGrath 教授のもとへ留学し、遺伝学的解析研究に関わる機会を得ました。帰国後は、自己炎症性角化症という新規疾患概念の確立に携わり、遺伝学的解析に基づいた角層のバリア機能と表皮細胞の角化機構に関連した病態解明の研究を続けております。2020年からは、秋山先生が班長を務められます厚労省の稀少難治性皮膚疾患調査研究班の事務局業務を拝命し、臨床研究を勉強しております。

附属病院では、主に角化症と遺伝性皮膚疾患の診療に従事しております。2017年からは遺伝カンファレンスの先生方にご指導いただき、臨床遺伝専門医を取得させていただきました。私の専門分野である角化症には、指定難病である先天性魚鱗癬や汎発性膿疱性乾癬が含まれます。患者さんの皮膚症状は生涯続きますが、有効な治療法はまだ確立されておられません。遺伝カンファレンスで皮膚疾患以外の臨床遺伝学を幅広く学べたことで、遺伝カウンセリングが可能となるだけでなく、患者さんや家族が抱える問題の背景まで深く共感する診療をできるようになりました。ご指導くださった皆様に、あらためて御礼申し上げます。

2019年からは、日本研究皮膚科学会の若手セミナー委員に加えていただきました。日本研究皮膚科学会には、若手セミナー委員が主催する、あおば塾、きさらぎ塾という名の若手研究者を対象とした育成セミナーがあります。昨今、日本の研究成果の減少、大学院進学者や海外留学者の減少が問題となっておりますが、チューターとして若手育成セミナーに参加することで、若い先生との接し方、どのようにすれば研究意欲を高めてもらえるかなど、若手の育成について深く考える機会となりました。研究の魅力を次世代に伝えていきたいです。

2022年からは名古屋大学高等研究院を兼務させていただき、さらに質の高い研究成果を出すことを使命と感じております。これからも、世界中の研究者と競い、時には手を取り合いながら、研究に邁進したいと考えております。名古屋大学の歴史と伝統を大切に、診療・教育面でも、精進していく所存でございます。学友会の皆様には、今後とも、何卒ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

准教授就任

頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学分野 准教授

よし だ ただ お
吉田 忠雄

〈経歴〉

- 2003 年 3 月 名古屋大学医学部卒業
2003 年 4 月 中部労災病院 研修医
2009 年 10 月 名古屋大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 医員
2010 年 3 月 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程 卒業
2010 年 10 月 名古屋大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 助教
2016 年 10 月 同上 講師
2023 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学 准教授

〈業績〉

1. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Fukunaga Y, Hara D, Naganawa S, et al. Presence of endolymphatic hydrops on listening difficulties in patients with normal hearing level. Acta Otolaryngol. 2023; 1-7.
2. Yoshida T, Naganawa S, Kobayashi M, Sugimoto S, Katayama N, Nakashima T, et al. 17O-labeled water distribution in the human inner ear: Insights into lymphatic dynamics and vestibular function. Front Neurol. 2022;13: 1016577.
3. Yoshida T, Kobayashi M, Sugimoto S, Teranishi M, Naganawa S, Sone M. Evaluation of the blood-perilymph barrier in ears with endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol. 2021;141: 736-741.
4. Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, et al. Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease. Auris Nasus Larynx. 2018;45: 33-38.
5. Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio S-Y, Ogawa K, Kanzaki S, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. Acta Otolaryngol. 2017;137: S38-S43.

学友会の皆様におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。この度、2023 年 4 月 1 日をもって名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学の准教授を拝命いたしました。ここに謹んでご挨拶申し上げます。

私は 2003 年に名古屋大学医学部を卒業し、中部ろうさい病院で初期研修を開始しました。初期研修後の 3 年目から耳鼻咽喉科医として研鑽を開始し、耳鼻咽喉科としての基本的な手術や症例を数多く経験させて頂き、それが私の耳鼻咽喉科医としての礎となっています。中部ろうさい病院は当時から人気のある研修病院であり、耳鼻咽喉科の研修のみならず、救急、内科系、外科系の経験も十分に得ることができました。その後、中部ろうさい病院在職中に名古屋大学耳鼻咽喉科に入局し、大学院に入学いたしました。

当時の名古屋大学耳鼻咽喉科は中島務前教授（現名誉教授）が放射線科の長縄慎二教授とともに MRI を用いて世界で初め

てヒトでの内リンパ水腫を画像化したことがトピックスであり、私もチームの一員として研究に加えて頂くことができました。大学院では、2009 年に突発性難聴の聴力予後因子として単純 MRI での内耳の高信号が関連していることを報告し、博士号を取得致しました。現在では、多くの施設で追試やレビューが行われており、その有用性が確認されております。

その後、2010 年 7 月にはフィンランド・タンペレ大学の Ilmari Pyykkö 教授の研究室へ短期留学の機会を頂きました。以前から MRI を用いた動物モデルでの内リンパ水腫の描出に関する研究をされており、正円窓（蝸牛窓）をシールしたラットの内耳に造影剤を注入し経時的に MRI を撮影し内耳への分布の状態を見る研究などを経験しました。また、同時にメニエール病患者さんへのアンケート調査も行われていましたので、そこで統計解析手法など基礎的なことを学ぶことができました。3 ヶ月間と非常に短い期間の留学でありましたが、研究のみならず海外での生活に関しても非常に多くのことを経験させて頂き、現在でも成長の糧となっていると感じられます。夏の北欧は気候も申し分なく、教授のサマーハウスにもお邪魔し、サウナに入ったり湖で泳いだりと、良い思い出となっています。

現在は、研究面ではメニエール病や内リンパ水腫の研究を継続しており、さらに新たな領域にもチャレンジしていきたいと思っています。曾根三千彦教授には研究のみならず、臨床に関してもご指導を頂き、現在は耳科手術を担当しています。中耳炎に対する鼓室形成術や、高度～重度難聴例に対する人工内耳手術を中心に精力的に手術を行っています。また、耳科手術を担う人材は、全国的に不足している状況もあり、今後も継続して若手の育成に努めたいと考えております。

耳鼻咽喉科学領域、特に耳、聴覚、めまい領域に関心を持って臨床、研究を進めておりますが、まだまだ解明すべき未知の領域は多く我々はほんの一部を覗いているに過ぎません。今後、この分野の進歩のために、研究成果を世界に発信していきたいと思っております。

これまでにご指導・ご支援頂いた多くの先生方に深くお礼を申し上げます。今後、診療・教育・研究を通じて社会に貢献して参りますので、学友会の皆様にはご指導、ご鞭撻の程、宜しくお願い致します。

末筆ながら、学友会皆様の益々のご健勝とご発展を祈念いたします。



ゲノムからアプローチする進行前立腺癌の新規治療戦略の構築

病態外科学講座 泌尿器科学分野 教授 ^{あかまつ}赤松 ^{しゅうすけ}秀輔

前立腺癌は日本人男性において最も罹患数が多い(2019年)がん種です。多くの限局性前立腺癌は予後良好ですが、本邦では未だに新規に診断される前立腺癌患者のうち約10%は遠隔転移を伴っていて、前立腺癌は日本人男性のがん死亡数でも第6位に位置します。前立腺癌はアンドロゲン受容体(AR)経路に依存して増殖するため、男性ホルモンであるテストステロンを抑制することで進行を抑制できます。Charles Huggins博士は去勢術により進行前立腺癌の増殖を抑制できることを発見し1966年にノーベル生理学・医学賞を受賞しています。一方、大半の前立腺癌は去勢術に反応して一時的に縮小するものの、その後に再燃し、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)となります。CRPCは根治不能であり、病態の解明や新規治療の開発が強く求められています。

私は大学院時に前立腺癌患者の大規模なゲノム解析(ゲノムワイド関連解析:GWAS)で日本人の前立腺癌罹患に関連する遺伝子の研究を行いました。前立腺癌は双子研究により全ての固形癌の中でも最も発癌において遺伝的要因の影響が大きいと言われています。しかし、いわゆる決定的なドライバー遺伝子変異によって発症するのではなく、よりありふれた遺伝子バリエーション(コモンバリエーション)、すなわち遺伝子多型が積み重なり様々な環境因子との交絡を経て発症すると考えられています。実際のところ、現在までに前立腺癌では250を超える疾患関連遺伝子領域が報告されており、これは固形癌の中で最多となります。GWASはゲノムワイドに千人以上の規模で「前立腺癌患者」と「健常人」で数十万の一塩基多型(SNP)について症例対照研究を行います。多重検定になりますので統計解析上の補正が必要ですが、この手法ではオッズが非常に低いバリエーションまで疾患に関連するものを検出することができます。私は大学

院時代に日本人の前立腺癌発症に関わる新規の遺伝子領域を9つ(PMID: 20676098、22366784)報告し、さらに2019年には2回目のGWASを行って12の疾患関連領域を同定しました(PMID:31562322)。GWASで同定される疾患関連SNPは一般的に各々では罹患に対するオッズが低く、そのままでは臨床につながる情報になりません。そこで、我々のグループでは複数の前立腺癌罹患関連SNPを組み合わせたリスクモデル(polygenic risk score)を作成し(PMID:23071574)、全国10大学と共同で前向き研究としてその性能を確認し、臨床的有用性について報告しています(PMID:35118230)。今後はこのようなモデルの人間ドック等での活用について検討しています。

GWASではさらに前立腺癌罹患に関する遺伝的背景の人種差が浮き彫りとなりました。従来から日本人の前立腺癌は欧米人の前立腺癌と比較してホルモン治療感受性が高く予後が良好であると言われていましたが、果たしてそれが生物学的な特性なのか、日本人がより丁寧に重厚な治療を受けているからなのかかわかっていませんでした。そこで我々は男性ホルモンの生合成に関わりホルモン治療感受性に影響すると言われていたHSD3B1遺伝子の多型に着目し解析をしてみました。すると、欧米人と同様にrs1047303にCアレルがあるとホルモン治療の奏功期間が短いのですが、日本人と欧米人ではCアレルの保有頻度が全く異なることがわかりました(PMID:30794306)。その後、いくつか他の、ホルモン治療の効果に影響しうる遺伝子の多型についても調べましたが、その多くにおいてリスクアレルの保有頻度に人種差があることがわかりました(PMID:36602227)。すなわち、ホルモン治療を中心とした治療戦略を構築する際には欧米人の臨床データを鵜呑みにするのではなく日

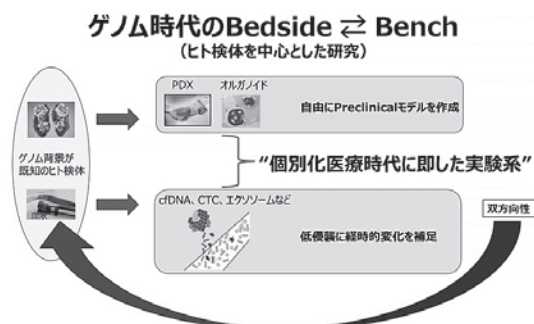
本人独自のデータで検証する重要性が遺伝学的にも示されたことになります。

GWAS で始めた遺伝子解析研究をきっかけに私はその後、がんゲノムや遺伝子発現解析を幅広く行ってきました。最近のゲノム解析で前立腺癌発癌の多くは前述のコモンバリエントに起因するものの、一部は BRCA2、ATM、HOXB13 などのより頻度が低いバリエント（レアバリエント）が原因となっていることがわかってきました。私は日本人の前立腺癌におけるレアバリエントの頻度について検討し（PMID: 35118230）、さらに BRCA1、BRCA2、ATM および PALB2 遺伝子バリエントをもつ前立腺癌患者ではホルモン治療の奏功期間および全生存期間がこれらのバリエントを持たない患者に比較して明らかに短いことを報告しています（PMID:35986085）。現在、実臨床ではがんパネル検査が保険適応となり、前立腺癌では BRCA1、BRCA2 に生殖細胞系列もしくは体細胞の変異を有する症例に対して PARP 阻害剤が使用できます。このため、CRPC の患者ではがんパネル検査が行われるのですが、CRPC の患者は非常に多く、また治療経過も多様なためどの患者さんでどのタイミングで検査を行うのが良いか悩むことも少なくありません。我々のデータはホルモン治療の奏功期間が短い症例では BRCA1 や BRCA2 の変異頻度が高くまたその後の予後も悪いため、優先的にがんパネル検査を実施することを支持しています。

前立腺癌のがんゲノム医療推進の一つの大きなハードルとしてがんパネル検査に提出する検体を入手しにくいことがあります。前立腺癌は比較的治療経過が長いので診断時の前立腺生検の検体は長期にホルマリン固定パラフィン包埋の状態で保管されることが多く、がんパネル検査での検査成功率が下がります。一方、前立腺癌は骨指向性が高く、進行時に骨転移しかなく転移巣の腫瘍組織を入手できないこともしばしばあります。このため私は 2015 年に留学から帰国後から体液診断（リキッドバイオプシー）の研究を精力的に進めて参りました。これまでに、血漿遊離 DNA（plasma cell-free DNA : cfDNA）を高精度に解析する独自のプラットフォームを構築し（PMID: 31641155）、前立腺癌では低頻度変異まで含めた cfDNA 解析が臨床的に有用であることや、cfDNA 解析におけるクローン性造血の除外の重要性（PMID: 30858508 , 34526361）、がん種ごとの cfDNA 解析の臨床的意義の違い（PMID: 34009695）などについて報告しています。リキッドバイオプシーの開発は臨床に直結するため、現在では cfDNA だけでなくエク

ソソームなどにも注目した研究を進めており（PMID: 37064121）、今後も継続予定です。

ゲノムやトランスクリプトーム解析の進歩は疾患モデルの開発を通じた病態解明や新規治療開発も大きく変革しました。例えば CRPC の多くは何らかの方法で AR 経路を再活性化させて増殖するのですが、AR 経路を強力に阻害するとがん細胞の一部は系統的可塑性から細胞系統が腺癌とは全く異なり肺小細胞癌に類似した形態を持つ神経内分泌前立腺癌（NEPC）に変化します。NEPC は AR の発現を完全に失っており、様々な治療に抵抗性で前立腺癌治療における最後の壁とも言えます。NEPC については 2010 年頃までは発生母地もわかっておらず、病態を反映した細胞株等の疾患モデルも皆無でした。しかし、ゲノム解析から上述のように実は腺癌が NEPC に細胞系統を変化していること、このような変化においては TP53、RB1、PTEN の遺伝子異常が決定的でさらに細胞の系統変化においてエピゲノムが重要であることがわかってきました。私は留学中に幸い、ヒトの NEPC の臨床経過を完全に模倣する患者由来ゼノグラフト（PDX）を用いた研究に携わり、新規治療標的として胎盤形成遺伝子 Paternally Expressed 10（PEG10）を同定することができました（PMID: 26235627）。また、帰国後は NEPC の PDX から世界で初めて遺伝子操作をできる NEPC の細胞株を樹立しました（PMID: 33960594）。現在この細胞株は複数の世界を代表する研究機関に NEPC 研究のための重要な疾患モデルとして配布されています。最近では予め遺伝子背景がわかっている患者からこのような PDX や細胞株を樹立して研究を進めることが可能になっており、より個別化医療の時代に即した治療標的開発ができるようになっていきます。私は今後、名古屋大学においてもヒト臨床検体から始まり様々なバイオマーカーや治療標的の同定に結びつくような研究を継続していくつもりです。共同研究は大歓迎ですのでもしご興味を持たれた方がいらっしゃれば気軽にお声がけ頂ければ幸いです。





研究トピックス

Decoding synapses —シナプス機能制御とシナプス病態の理解を目指して—

神経情報薬理学講座 教授 **ふかた まさき**
深田 正紀

はじめに

“Life is all memory”と表現されるように「記憶」はヒトをヒトたらしめる最も重要な高次脳機能の一つと言える。この「記憶や学習」の基盤をなすと考えられるシナプス伝達やシナプス可塑性の仕組みを理解することは、認知症や精神神経疾患、神経発達症、てんかん等の病態解明においても重要である。1973年に報告された海馬の興奮性シナプスにおける長期増強(Long-Term Potentiation, LTP)は、記憶・学習の細胞レベルの実験モデルとして精力的に研究されてきた。わずか1秒間の高頻度刺激がその後のシナプス伝達効率を増強させ、その増加が数日にわたって持続するという電気生理学的現象は、記憶・学習の実験モデルとして注目を集めてきた。近年の研究から、“AMPA型グルタミン酸受容体の神経活動依存的なシナプス後部膜への輸送”が、LTPの分子基盤として考えられるようになってきた。このような背景で、私共はAMPA受容体をシナプス後部膜でアンカリング(捕捉)する足場タンパク質PSD-95の制御システムとして、(1) PSD-95のシナプス局在を制御する“パルミトイル化脂質修飾酵素”と、(2) てんかん関連リガンド-受容体“LGII-ADAM22”を見出してきた。本稿では、これら2つのシステムの生理機構と病態機構について紹介したい。

1. パルミトイル化脂質修飾によるシナプス機能制御

パルミトイル化脂質修飾は炭素数16の飽和脂肪酸であるパルミチン酸がタンパク質に共有結合する翻訳後修飾であり、タンパク質の局在や機能をダイナミックに制御する。歴史的には1979年にパルミトイル化をうける最初のタンパク質として、シンドビスウイルスや水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質が発見され、以来、哺乳動物細胞においても3量体Gタンパク質G α やHrasなど、細胞内シグナル伝達において重要な機能分子が、パルミトイル化タンパク質として報告されてきた。私共は、哺乳動物細胞でパルミトイル化反応を触媒する酵素ファミリー(23種類のzDHHCタンパク質)をゲノムワイドに単離した(文献1)。また、このzDHHC酵素ライブラリーを用いて体系的に酵素-基質ペアを同定する実験系を確立して、当該分野の進展に貢献してきた(文献2)。同時期に細胞や組織からパルミトイル化タンパク質を精製する手法が開発され(パルミトーム解析)、現在では、数千種類のパルミトイル

化タンパク質が報告され、マルチオミクスの一角を担っている(図1A)。

上述のようにPSD-95は、興奮性シナプス後部の中核分子として、AMPA受容体等を捕捉集積させ、興奮性シナプス伝達に必須のタンパク質である。PSD-95がシナプス後部膜に局在するためにはパルミトイル化修飾が必須である(図1B)。私共は、PSD-95をパルミトイル化する酵素(zDHHC2とzDHHC3)と脱パルミトイル化する酵素(ABHD17s)を同定し、それらの生理機能の解明を進めてきた。以降、私共が構築したパルミトイル化および脱パルミトイル化酵素ライブラリーは広く認知され、多くのパルミトイル化基質-酵素ペアが見出された。このように、神経科学のみならず多様な生物システムにおける脂質修飾研究にも大きく貢献してきた。一方、私共はパルミトイル化PSD-95を特異的に認識する可視化プローブを開発し、STED超解像顕微鏡と組み合わせることにより、シナプス後部ナノドメインを先駆的に発見した(図1C)。各PSD-95ナノドメインはAMPA受容体クラスターを内包しており、私共

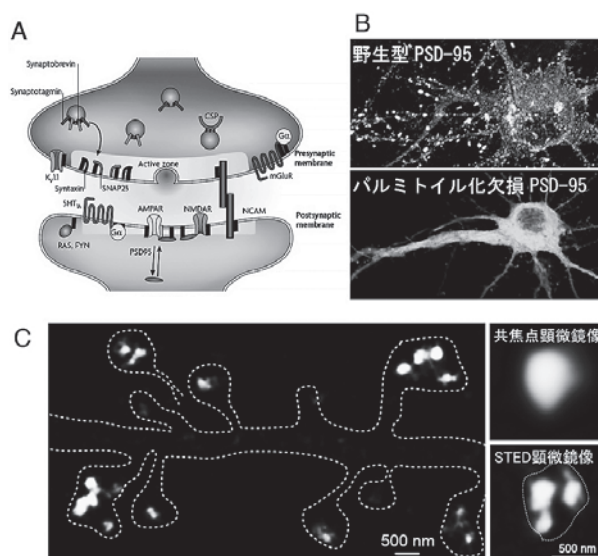


図1 神経シナプスにおけるパルミトイル化タンパク質とシナプス・ナノドメイン
A. シナプスタンパク質の多くはパルミトイル化脂質修飾をうけて、シナプス膜に濃縮する(文献2から転載)。
B. シナプス足場タンパク質PSD-95はパルミトイル化依存的にシナプス後部膜に集積し、クラスターを形成する。
C. 超解像STEDイメージングによるPSD-95ナノドメインの可視化。

は PSD-95 ナノドメインが AMPA 受容体を捕捉する基本単位として機能することを提案した。

2. てんかん関連リガンド - 受容体 “LGI1-ADAM22” によるシナプス機能制御

私共は PSD-95 の主要結合タンパク質として、てんかん病態と強く関連する LGI1 と ADAM22 を見出した (文献 3)。私共は、LGI1-ADAM22 がリガンド - 受容体の関係であり、LGI1 ノックアウトマウスでは興奮性シナプス伝達が低下し、致死性てんかんをおこることを見出した。また、LGI1-ADAM22 複合体が 4 量体として、シナプス前後部膜間をつなぐ構造をとることを見出した (図 2)。さらに、LGI1-ADAM22 と PSD-95 の結合が破綻すると、シナプス前後部間の連携が破綻して、致死性てんかんを惹起することを見出した。ごく最近、超解像顕微鏡解析により、シナプス前部の神経伝達物質放出やシナプス後部の受容体集積に関わるタンパク質は、シナプス膜近傍で特殊なナノドメインを形成し、互いに対面整列していることが報告されはじめた (図 3 シナプス・ナノカラム説)。私共は、このナノドメイン形成にパルミトイル化サイクルが関わっていること、またナノカラム構築に LGI1-ADAM22 複合体が中心的な役割を果たしていることを提案してきた (文献 4)。

一方、私共は LGI1-ADAM22 経路の破綻によるヒト脳病態の解明にも取り組んできた。まず、家族性てんかんで見られる LGI1 変異を分泌型および分泌不全型に分類し、化学シャペロンが分泌不全型 LGI1 の構造異常を改善させ、てんかん感受性を改善させることを見出した (文献 5)。さらに、国際多機関連携により小児てんかん脳症患者に複数の ADAM22 バリエーションを見出し、LGI1-ADAM22-PSD-95 経路の破綻が病態であることを報告した。一方、私共は記憶障害やけいれんを主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎患者で見出されていた LGI1 自己抗体の病態機構にも取り組んできた。国内の自己免疫性脳炎 200 症例が有する自己抗体活性を調べ、LGI1 自己抗体価と脳炎症状に極めて高い相関があり、LGI1 自己抗体が LGI1-ADAM22 結合を阻害することを見出した。さらに、患者 B 細胞由来の組換え型 LGI1 抗体を活用して、辺縁系脳炎の分子・神経回路レベルでの病態解明に取り組んでいる。このように、私共は特異性と定量性を重視した生化学と遺伝学的知見を基盤として、分子から脳病態の理解につながる研究を行ってきた。

おわりに

私共が見出した PSD-95 の局在と機能を制御する 2 つのシステムは (図 3A)、興奮性シナプス伝達の中心的制御基盤であると考えられる。引き続き、新たに導かれたいくつかの根源的課題、例えば、パルミトイル化 - 脱パルミトイル化サイクルの生理的意義とくに脳高次機能における意義の解明、に取り組んでいく。また、LGI1-ADAM22 分子経路を標的として、てんかんや認知機能障害の診断、創薬開発に資する研究を進めたい。最終的には「脳がどのように機能し、疾患においてその機能がどのように破綻するのか」について明確な解答を導き出したい。この過程において、学生、若手研究者を積極的に研究室に招き入れ、また、名古屋大学医学部の基礎・臨床医学講座とも連携して、国際社会に真に貢献する情報を発信していきたい。共に興味を分かち合い、世界に情報発信したいと望む若者を募集しています。

参考文献

1. Fukata M et al. Identification of PSD-95 palmitoylating enzymes. Neuron 2004; 44:987-996.
2. Fukata Y, Fukata M. Protein palmitoylation in neuronal development and synaptic plasticity. Nat Rev Neurosci 2010; 11:161-175.
3. Fukata Y et al. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. Science 2006; 313:1792-1795.
4. Fukata Y, et al. LGI1-ADAM22-MAGUK configures trans-synaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. Proc Natl Acad Sci USA.2021; 118:e2022580118.
5. Yokoi N et al. Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. Nat Med 2015; 21:19-26.

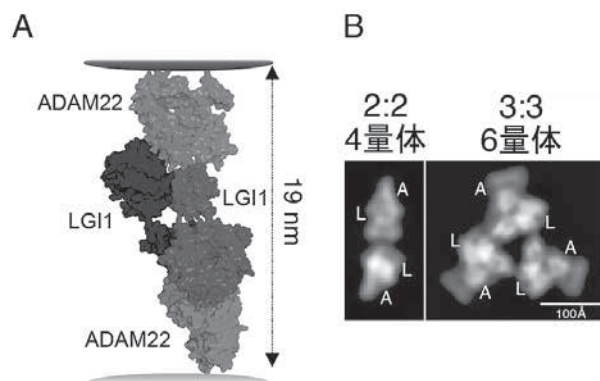


図 2 LGI1-ADAM22 タンパク質複合体の立体構造

- A. LGI1-ADAM22 タンパク質複合体の X 線結晶構造解析。LGI1-ADAM22 タンパク質複合体は、2 つの LGI1 分子と 2 つの ADAM22 分子で構成されたヘテロ 4 量体構造を示す [PDB データ ID: 5Y31]。
- B. LGI1-ADAM22 タンパク質複合体の低温電子顕微鏡像。2:2 の複合体に加え、3:3 の複合体が存在することが示唆される。L, LGI1; A, ADAM22。

* 京都大学 深井周也博士との共同研究。

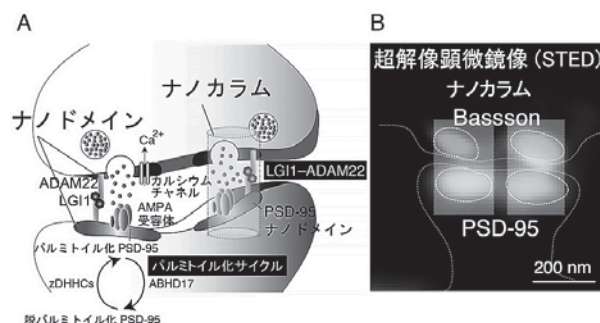
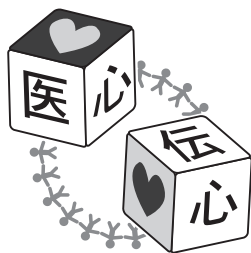


図 3 シナプス・ナノカラム

シナプス分子 [Bassoon と PSD-95] を超解像顕微鏡 (STED 顕微鏡) で可視化すると、シナプス前部とシナプス後部に、それぞれ 100 ~ 200 nm 径の領域 (ナノドメイン) が複数存在すること、そしてナノドメイン毎に両者が互いに対面整列していることが観察される。このシナプス間の対面整列は、効率のよい正確な情報伝達に重要と考えられている。



心不全パンデミックを迎えて

—超高齢社会における循環器疾患—

群馬大学大学院医学系研究科内科学講座
循環器内科学分野 教授

いし い ひで き
石井 秀樹



学友会の皆様におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。この度は、「医心伝心」欄の原稿執筆の機会を頂戴いたしました。

小生は令和3年11月より群馬大学大学院医学系研究科内科学講座循環器内科学に赴任しまして、冬の空っ風と夏の雷の中、仕事をしております。

私は生まれて高校まで新潟県で過ごしました。大学受験しました平成元年は、共通一次試験最終年で、受験制度が様々変わっていた頃です。昭和63年度から平成2年の大学入試は連続入試方式（現在国公立大学で主流の前・中・後期日程ではなく、A・B日程の2校受験が可能で、両校に合格すれば希望の大学に入学が可能という方式）でした。現在名古屋大学医学部は東海地方出身者がほとんどを占めているようですが、その3年間は受験制度の特殊性から、北海道から鹿児島まで全国各地から名大に学生が集まっており、様々な方言が飛び交っていました。入試の思い出として、私は当時20名の枠があった推薦入試で入学しましたが、同入試は共通一次試験と面接のみと受験要綱に書いてありました。ところが面接で英語朗読の必要があり、目の前が真っ白になったことが今でも夢の中に出てきます。「情報過疎」とは怖いものです。太田裕美さんの歌「振り向けばイエスタディ」に似たような歌詞があるのですが、今となっては懐かしい思い出です。大学では医学部ラグビー部、また時報部にも所属しておりました。時報部初めての仕事が、名古屋大学附属病院長になられたばかりの齋藤英彦先生にインタビューでした。

名大卒業後、市立四日市病院に就職、9年間勤務しました（初期研修から9年間も同じ病院勤務は、さすがに特殊なケースであったと思います）。急性心筋梗塞患者に対する経皮的冠動脈形成術を中心とした急性期のダイナミックな治療に魅せられ、循環器診療・治療を志す決意をしました。急性冠症候群に対する冠血行再建術は、80年代後半から90年代前半に日本全体に広がり、生命予後の改善に大きく寄与しております。食生活の欧米化などの影響により、急性冠症候群になる患者は増加していますが、死亡者数は大きく減っているというのは冠血行再建、薬物療法の発展・発達があつたことだと思えます。

現在心不全患者は本邦で120万人いるとされ、COVID-19 pandemicならぬ「心不全パンデミック」と言われています。これから人口減少するにも関わらず心

不全患者は増え続けます。私が赴任しました群馬県では2021年の死因別死亡数は、1位循環器系6875名、2位がん5993名です。循環器系疾患の多くは、上流に高血圧・糖尿病・脂質代謝異常・慢性腎臓病などの生活習慣病があります。高齢化率が全国平均よりも早く進んでいる多くの地域で、循環器系疾患による死亡が爆発的に増えています。がんは、手技の進歩、分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬などにより、緩解あるいは完治するケースも多くなりました。その一方抗がん剤の多くは心臓・血管を傷害するため、高齢者や心血管疾患ハイリスク症例にがん治療を行うと、心不全に移行することも多くみられます。

令和元年12月1日より、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（いわゆる「脳卒中・循環器病対策基本法」）が施行、各県では「循環器病対策推進協議会」が設置され、基本計画が策定されています。群馬県では、その計画の一部として群馬心不全地域連携協議会発行の「心不全手帳」を使った活動を行っています。患者さんご自身で、日々の体重や血圧、自覚症状や服薬、運動などを手帳に記録していただき、様々な医療機関で情報共有しています。2019年のラグビーワールドカップで「one team」という言葉が流行語となりましたが、地域で一つのチームとなり患者さんの健康寿命増進に貢献しなければなりません。昨年11月の本欄に、厚生労働省健康局 がん・疾病対策課 上野琢史先生が、ご自身が携われている「がん対策推進基本計画」について書かれていましたが、「脳卒中・循環器病対策基本法」も先生方の記憶にとどめていただければと思います。1年以上にわたる群馬大学のポリクリでは、まだ学生の誰もが知らない法律です。

2024年に迫りました我々の業界も含む「働き方改革」、仕事の総量が変わらないのに変わらぬ人数で時間制限を行うので、先生方も対策は手探りかと存じます。本原稿は、「医心伝心」でしたが、「いしんでんしん」と読むものに、昭和58年発表YMOの「以心電信」があります。YMOについては、先日高橋幸宏さんがお亡くなりになった時に、高橋さんを偲ぶシーンでこの歌が流れており、懐かしく思っておりましたが、この歌を作曲した細野晴臣さんは、「自分を助けられない人間に他人なんか助けられない」と言う想いを含めて作詞したとのこと。まさに今の医師に対して行っていたい言葉のような気がしました。

● プレスリリース ●

腸内細菌の改善が認知症を予防する可能性:腸内細菌コリンセラ属や
ビフィズス菌がレビー小体型認知症の発症に関係することを発見名古屋大学大学院医学系研究科 オミックス医療科学 准教授 平山 正昭
ひらやま まさあき

日本は超高齢化社会を迎えています。生活習慣病は予防が重要であり、脳血管障害は、糖尿病・高血圧のコントロールや、食事・運動など生活習慣の改善により発症率を抑制することができます。しかし、神経変性疾患、特に認知に関する疾患は異常タンパク質の蓄積などが原因とされ、加齢とともに増加し根本的な治療法がありません。レビー小体型認知症 (DLB) は認知症の約 20% を占め、アルツハイマー病について多い認知症です。パーキンソン病 (PD) とほぼ同等の高齢者罹患率で、幻覚などの陽性症状が社会問題となっています。DLB は、レビー小体病の中に分類されます。レビー小体病は、DLB、PD、レム睡眠行動異常症 (iRBD) に分類されます。レビー小体病は、神経細胞内の α シヌクレイン線維の異常凝集 (レビー小体) を特徴とします。脳内にレビー小体が発現することで病気が発生するのですがその機序はわかっていません。臨床的に PD 患者は運動症状発現の 20 年、10 年、5 年前に便秘、RBD、うつ病を発症することから、消化管から異常なタンパク質が上行することでパーキンソン病が起きる可能性が考えられていました。Braak らにより病理学的に異常な α シヌクレイン線維が迷走神経の背側核から始まり、徐々に黒質へ上昇するという画期的な仮説を提唱されています (図 1)。我々も、以前から PD が末梢交感神経の障害から発症することを明らかにしています¹。

この仮説から、本研究グループは腸内細菌叢の変化から異常蓄積した α シヌクレインがプリオンの性質を有し、迷走神経背側核から青斑核、黒質に進展し iRBD や PD を発症する可能性を明らかにしてきました^{2,3,4}。しかし、DLB と PD では、認知症の発症のタイミングが異なります。PD では、運動症状が開始してから、10 年以上経ってから幻覚妄想などの精神症状を発症します。認知症を伴ったパーキンソン病 (PDD) の精神症状は DLB と区別できません。DLB は高齢発症です。この二つの疾患は剖検例では病理学的に本質的な違いはありません。何か未同定の因子によって DLB と PD の発症が既定されるはずで、そこで認知発症に関する腸内細菌叢の関与を検討するため DLB と PD で差違のある細菌や代謝産物を調べました⁵。

PD 患者 224 人、RBD 患者 26 人、DLB 患者 28 人、健常者 147 人の腸内細菌叢と糞便胆汁酸を解析しました。食生活の影響をなくすために、同意の得られた患者の care giver を健常者としました。平均年齢は PD、健常者ともに 68.3 歳、RBD 74.5 歳、DLB 患者は 77.5 歳でした。腸内細菌叢結果は図 2 に示す通りです。DLB と健常者を比較したところ、3 種類の腸内細菌が DLB で増加しており、7 種類の腸内細菌が DLB で低下していました。DLB と健常者で有意差が見られた細菌の多くは短鎖脂肪酸 (SCFA) 産生菌でした。SCFA 産生の低下は PD でも見られておりこれは、Lewy 小体病に共通する病態の一つと考えられます。各種の臨床症状との関連を見るために、臨床症状・疾患名・腸内細菌を同一平面上にマッピングする統合トポロジー解析を行い 2 次元マップ化しました。この解析により、第 1 軸に健常群は Faecalibacterium などの SCFA を産生する方向に密接に位置し、健常者では SCFA 産生菌が豊富で

あることがわかりました。また、PDD+ (認知症を伴ったパーキンソン病) と DLB は近縁に位置しますが、HY3&4 とは、第 2 軸において離れた位置に分類されました。そこで、DLB と進行した PD 中で認知症状の有無で PDD+ (認知症のあるパーキンソン病、PDD- (認知症のないパーキンソン病) にわけて認知症に関連する細菌や DLB により特徴的な細菌を推定しました (図 3) モデル作成に用いる腸内細菌を徐々に減らしていったところ、Ruminococcus torques、Bifidobacterium、Collinsella の 3 属によって最大の ROC のモデルを作成できました (図 3 a-c)。認知症状がある PD と DLB ではビフィズス菌が減少していました (図 3e)。DLB で増加していた腸内細菌のうち Collinsella と Ruminococcus torques の増加は PD では見られず DLB に特有の変化でした (図 3 d,f)。

PD と DLB では共通してムチン分解菌の増加と粘膜産生に必要な SCFA 産生菌の低下が見られます。この為粘膜上皮の非薄化が起こり Leaky Gut の状態となります。このために、Lcell で出現した α シヌクレイン (α s) が VIP 神経を介して粘膜下で異常 α s の凝集が生じます。この異常 α s はプリオン様に迷走神経を介して神経を上行します。SCFA 産生菌の減少は、PD、アルツハイマー病、および ALS で繰り返し報告されており、神経変性疾患における共通の特徴であると思われます。また、SCFA は腸管ムチン層を増加させ、ヒストン脱アセチル化酵素を抑制することにより制御性 T 細胞 (Treg) 数を増やします。また、SCFA は Treg を介して神経炎症を抑制します。Lewy 小体病における SCFA 産生菌の低下が神経炎症を増悪させていると思われます。また、Leaky Gut では、腸管からの炎症誘発物質としてリポポリサッカライド (LPS) などが血中にも侵入します。我々は血液中への LPS の増加を報告しています。図 4 に示す様に、腸管神経叢の α s の神経を介したプリオン様の上行と、慢性的な神経炎症が脳内でのミクログリアの活性化などを引き起こして神経細胞障害を起こしているという二つの現象が存在するのではないかと考えられます。今回

パーキンソン病は腸管から進行するとする仮説

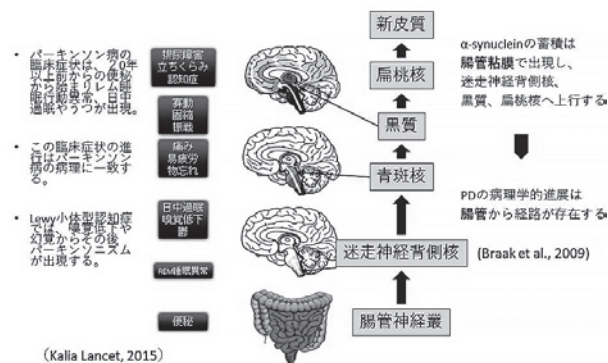


図 1

パーキンソン病の発症前に約 10-20 年前に便秘が発症すると言われています。健常人で疫学的調査では便秘患者は約 2.34 倍パーキンソン病になりやすいと言われています。その後レム睡眠行動異常や日中の眠気が出現し、パーキンソン病症状を発症すると言われている。これは、病理像の進行と一致しています。

の研究では、*Ruminococcus torques* と *Collinsella* の増加と *Bifidobacterium* の低下が DLB を HY3&4 から判別する重要な腸内細菌であることを明らかにしました。ビフィズス菌はビタミン産生や神経保護に関係すると言われています。アルツハイマー病でもビフィズス菌の低下が認知に関与すると報告されています。ビフィズス菌の減少は、脳由来神経栄養因子(BDNF)の減少を介して認知機能の低下と因果関係がある可能性があります。

Ruminococcus torques と *Collinsella* は二次胆汁酸を作る主要な腸内細菌であり、便中の二次胆汁酸(UDCA)/一次胆汁酸(7K-LCA)比は、対照群に比べDLBで有意に増加しました。UDCAは、抗酸化作用、抗アポトーシス作用を有します。UDCAの増加は、DLBの発症において、PDの原因となる中脳黒質の炎症によるドーパミン作動性細胞死を軽減する可能性があります。つまり、腸内細菌によるUDCAの増加はPDによる運動症状の発症を抑制する可能性があります。このことは、DLBの発症年齢がPDに比べて遅いことの説明にもなると思われます(図4)。この研究の独自性は、現在までパーキンソン病における腸内細菌叢の異常は、病態を進展させる方向に働くことのみ注目されていたのに対して、病態抑制をする細菌叢が存在することを明らかにしたことです。DLBの発症病態と比較するとことなげDLBが運動症状を先に起こさず、認知症状から発症するかを解明する一助となったと考えます。

今後の展開

腸内細菌の多くがまだその機能が明らかになっていません。*Collinsella* に関しても、ほとんど生理作用はわかっていません。したがって、今回は *Collinsella*、*Ruminococcus torques* の両菌に共通し、特有代謝系として報告されている二次胆汁酸代謝のみに焦点を絞りました。我々は、Lewy小体病の腸内細菌の経時的な検討から日本で最大の腸内細菌のデータベースを構築しています。今後は、ショットガンメタゲノム解析で網羅的な腸内細菌叢遺伝子解析を行い腸内細菌の機能遺伝子にどのような違いがあるかを検討する予定です。異常タンパクの上行と脳内での伝播を抑制することで疾患修飾を行うことができます。このことは、現在までと全く異なった創薬への道を開く可能性があります。

参考文献

- Hirayama M, Hakusui S, Koike Y, et al. A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1995;53:230-234.
- Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020;35:1626-1635.
- Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, et al. Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *mSystems* 2020;5.
- Nishiwaki H, Ito M, Hamaguchi T, et al. Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8:65.
- Nishiwaki H, Ueyama J, Kashiwara K, et al. Gut microbiota in dementia with Lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8:169.

tmapによるDLBとPDDの違いの解析

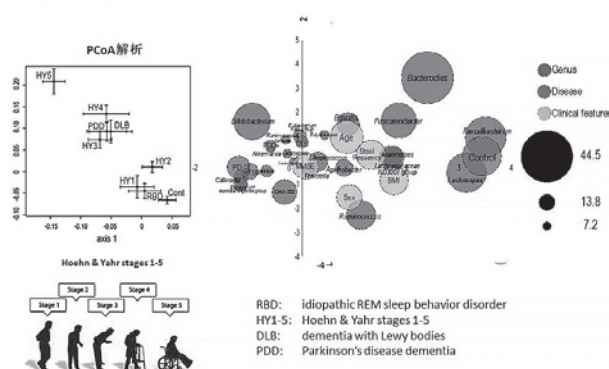


図2 tmapによるDLBとPDDの違いの解析
認知症の有無により細菌構成が異なる

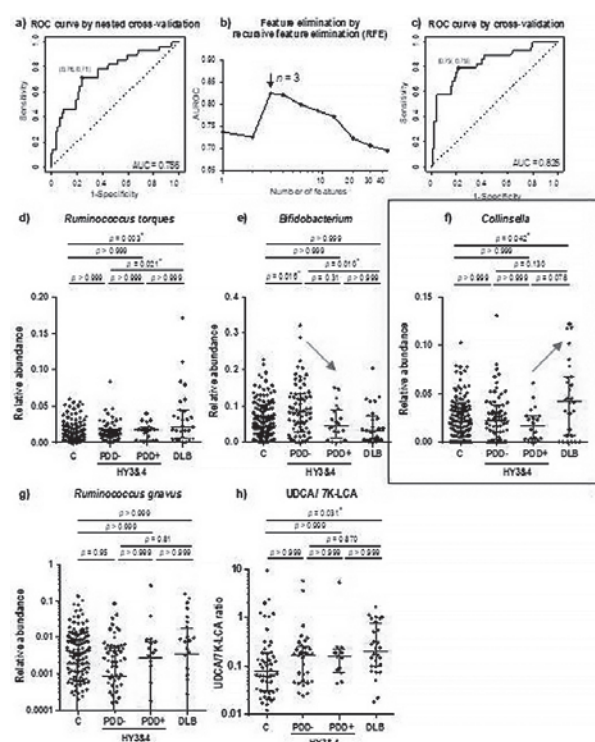
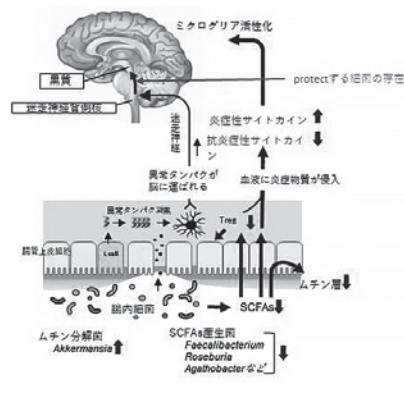


図3 DLBとHY3&4(パーキンソン病重症度3と4)を区別するランダムフォレストモデルと細菌の違い



double hit hypothesis

-prior like α synuclein invasion and chronic neural inflammation-

図4 腸内細菌の異常によって考えられるパーキンソン病発現の機序—慢性神経炎症による神経変性と α シヌレインの腸管からの進展—
コリンセラなどの細菌は、何らかの関与で脳幹での神経炎症や α シヌレインの上行を抑制している可能性があります