

名大醫學部學友時報 2024 7

目 次	
1. 准教授就任	種井 隆文(2)
2. 人事トピックス	兼子 裕規(3)
	木山 博資(4)
3. 読書ノススメ	村松 秀城(5)
4. 第115回名古屋大学医学部学友大会ご案内	
5. プレスリリース	蛭薙 智紀(6)
6. 会員寄稿	櫻井 武(8)
7. クラス会だより	五三会(9)
8. 緑陰随想(10)
9. 時報5月号「外来診療体制一覧表(1)」の 一部訂正について(11)
10. 暑中見舞(12)
11. 年会費のご請求につきまして(16)
12. 住所変更・勤務先変更のご提出のお願い	
13. 編集後記	



三保の松原 (時報部員撮影)

准教授就任

名古屋大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学 准教授

たねい 種井
たか 隆文

〈経歴〉

- 2002年3月 富山医科薬科大学医学部医学科（現富山大学）卒業
2002年5月 豊橋市民病院 研修医、脳神経外科専攻医
2006年10月 名古屋大学医学部附属病院脳神経外科 医員
2009年7月 名古屋セントラル病院 脳神経外科 医長
2018年4月 小牧市民病院 脳神経外科 部長
2022年4月 名古屋大学医学部附属病院脳神経外科 病院講師
2024年4月 名古屋大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学 准教授

〈業績〉

1. Tanei T, et al. Efficacy of the latest new stimulation patterns of spinal cord stimulation for intractable neuropathic pain compared to conventional stimulation: study protocol for a clinical trial. *Trials*. 2023; 24: 604.
2. Tanei T, et al. Differential target multiplexed spinal cord stimulation using a paddle-type lead placed at the appropriate site for neuropathic pain after spinal cord injury in patients with past spinal surgical histories: study protocol for an exploratory clinical trial. *Trials*. 2023; 24: 395.
3. Hosomi K, Tanei T, et al. Benefit of spinal cord stimulation for patients with central poststroke pain: a retrospective multicenter study. *J Neurosurg* 2021; 136: 601-612.
4. Tanei T, et al. Predictive Factors Associated with Pain Relief of Spinal Cord Stimulation for Central Post-stroke Pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019; 59: 213-221.
5. Tanei T, et al. Long-term Effect and Predictive Factors of Motor Cortex and Spinal Cord Stimulation for Chronic Neuropathic Pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018; 58:422-434.

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、2024年4月1日をもちまして名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学の准教授を拝命致しました。就任にあたり、当教室齋藤竜太教授をはじめ多くの方々にご尽力いただいたことに感謝申し上げます。私は約20年間、関連病院に勤務し、海外留学歴はなく、大学所属期間も短いため、大学教官としては非典型的な経歴になるかもしれませんが、若い先生方のキャリアパスの参考になれば幸いです。

私は2002年に富山医科薬科大学（現富山大学）を卒業し、豊橋市民病院で初期研修を行いました。学生時代はラグビー、読書、バイトに明け暮れていました。2004年に名古屋大学脳神経外科（吉田純教授）に入局し、医師5年目に大学へ帰局、脳外科特有の制度である“チーフ”と呼ばれる激務をなんとか乗り越えました。その後、所属グループを決める必要があります。脳神経外科分野の花形は今も昔も、脳腫瘍や脳血管障害です。人気分野は人が多く集まり競争が激化します。生き残り戦

略として、『需要はあるが、現在人気がなく、人を必要としている部署』を求めました。その結果、機能外科グループになんかの抵抗をうけることなく所属することが決定しました。

当時の機能外科グループは、梶田泰一先生（現可児とうのう病院病院長）をリーダーとし、大学院生が3-4人所属していました。パーキンソン病や不随意運動に対して週1回の脳深部刺激療法（DBS）が主な仕事でした。手術以外の日は、代務、当直バイト、育児に明け暮れていました。学会発表ネタを探すためデータを探していた時、『痛み治療』と運命的な出会いをします。難治性疼痛に対して大脳皮質運動野を電気刺激する治療法でした。需要があるにもかかわらず興味を持っている人が少ない分野だと判明し、痛みに関わっていくこととなります。

大学院時代に原著論文3本、症例報告1本を書かせていただき、当時の若林俊彦教授から通常よりも短い大学期間3年で、名古屋セントラル病院（術中MRIあり）へ赴任する許可をいただきました。同病院には9年間勤務させていただき、数多くの手術経験だけでなく、原著論文10本（英文3、和文7）、テクニカルノート2本、症例報告9本を書かせていただきました。その後、2018年に小牧市民病院へ異動し、若手たちと部活のような雰囲気でも4年間過ごしました。小牧では、レジデント（8名）の症例報告（11本）の指導をしました。個人的には、脳卒中の外科学会（指導医）、神経外傷学会（指導医）、定位学会（技術認定医）、医療安全学会（高度医療安全推進者）などの資格も取得できました。

大学では2020年12月に齋藤竜太先生が新教授として就任され、小牧にいた私に『大学へ』という天の声が舞い降り、2022年4月に大学教官として異動することとなりました。独自性をだすために難治性疼痛（片頭痛も含む）を追究することとしました。かつてハイインパクトジャーナルから『後方視研究はreject』という苦い体験があり、大学では前向き研究で勝負するという戦略をとっています。現在、3つの前向き臨床研究の症例登録を開始しています。難治性疼痛や慢性的な片頭痛は、局所的な問題だけではなく脳内ネットワーク障害が関与すると考えられています。安静時機能的脳MRIやAI解析などの技術を用いることで、この仮説を検証していくことをライフワークとしています。研究、教育、臨床を通じて疼痛で苦しむ患者さんを救い、名古屋大学の発展に貢献したいと考えています。学友会の皆様には今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

人事トピックス

浜松医科大学医学部眼科学講座

教授

かねこ ひろき
兼子 裕規

〈略歴〉

- 平成8年3月 愛知県立岡崎高等学校卒業
平成14年3月 名古屋大学医学部卒業
平成14年5月 西尾市民病院研修医
平成20年3月 名古屋大学大学院医学系研究科修了
平成20年4月 米国ケンタッキー大学眼科リサーチフェロー
平成23年1月 市立四日市病院眼科
平成24年10月 名古屋大学医学部附属病院眼科助教
平成26年8月 名古屋大学大学院医学系研究科眼科・感覚器障害制御学助教
平成28年5月 名古屋大学医学部附属病院眼科病院講師
令和2年5月 名古屋大学医学部附属病院眼科講師
令和4年9月 名古屋大学大学院医学系研究科眼科・感覚器障害制御学准教授
令和6年7月 浜松医科大学医学部眼科学講座教授

〈業績〉

Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, Gelfand BD, Fowler BJ, Cho WG, Kleinman ME, Ponicsan SL, Hauswirth WW, Chiodo VA, Karikó K, Yoo JW, Lee DK, Hadziahmetovic M, Song Y, Misra S, Chaudhuri G, Buaas FW, Braun RE, Hinton DR, Zhang Q, Grossniklaus HE, Provis JM, Madigan MC, Milam AH, Justice NL, Albuquerque RJ, Blandford AD, Bogdanovich S, Hirano Y, Witta J, Fuchs E, Littman DR, Ambati BK, Rudin CM, Chong MM, Provost P, Kugel JF, Goodrich JA, Dunaief JL, Baffi JZ, Ambati J.
“DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration.”
Nature. 2011;471(7338):325-30.

Kaneko H, Ye F, Ijima R, Kachi S, Kato S, Nagaya M, Higuchi A, Terasaki H
“Histamine H4 receptor as a new therapeutic target for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration.”
Br J Pharmacol. 2014;171(15):3754-63

Yamada K, Tazaki A, Ushio-Watanabe N, Usui Y, Takeda A, Matsunaga M, Suzumura A, Shimizu H, Zheng H, Ariefta NR, Yamamoto M, Hara H, Goto H, Sonoda KH, Nishiguchi KM, Kato M, Nishikawa Y, Toyokuni S, Kaneko H.
“Retinal ferroptosis as a critical mechanism for the induction of retinchoroiditis during ocular toxoplasmosis.”
Redox Biol. 2023;67:102890.

学友会の皆様におかれましては、ご清栄のこととお慶び申し上げます。この度、令和6年7月1日をもちまして浜松医科大学医学部眼科学講座の教授を拝命いたしましたので、ここに謹んでご挨拶申し上げます。私は平成14年に名古屋大学医学部を卒業し、西尾市民病院で初

期研修を行いました。平成16年に名古屋大学医学部眼科学講座（三宅養三名誉教授）に入局すると同時に、名古屋大学大学院医学系研究科に入学いたしました。医師として昼夜臨床に研鑽し、特に寺崎浩子前教授の指導のもと網膜硝子体手術を学問として学ぶ機会を得るとともに、大学院生として西口康二現教授の指導のもと分子生物学的手法を用いた網膜疾患の観察や細胞死の評価、単球系細胞の走化を視覚的に捉える技術を習得しました。

大学院卒業とともに米国ケンタッキー大学眼科のリサーチフェローとして Jayakrishna Ambati 教授のもとで研究留学する機会を得ました。Ambati labo では加齢黄斑変性という難治性網膜疾患の研究を行い、幸いにも私が大学院時代に習得した多くの技術が研究留学先で非常に役に立ち、それらを用いて網膜変性に関連する多くの因子とその機能を確認することができました。

研究者として充実した生活を送ることができた研究留学でしたが、私が眼科医になった理由である網膜硝子体術者としての道が狭まる不安を感じ、研究が一段落ついたところで帰国しました。市中病院勤務を経て平成24年から本年まで母校の教員として臨床、研究、さらには教育に邁進してまいりました。これまで指導した11人の大学院生の幾人かが現在教官となり活躍するまで成長したことに感慨を覚えます。またポリクリで勧誘した医学部生がその後眼科へ入局し活躍してくれていることは大きな喜びです。振り返ると三宅養三名誉教授、寺崎浩子前教授のみならず西口康二現教授、近藤峰生現三重大学教授、伊藤逸毅現藤田医科大学教授、上野真治現弘前大学教授、岩瀬剛現秋田大学教授と、これまで非常に多くの先生方に名古屋大学という素晴らしい環境で接することができたことで、アカデミアとしての私自身の価値観も醸成されたと考えております。

これまで大変多くの先輩や先生方からいただきましたご指導にあらためてお礼申し上げますとともに、新天地でも引き続きアカデミアの魅力を力強く発信できるようこれまで以上に邁進してまいります。学友会の皆様には今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い申し上げます。

人事トピックス

人生の相轉移

名誉教授 (機能組織学 / 解剖学第二)

きやま ひろし
木山 博資

〈略歴〉

- 1986年10月 大阪大学大学院医学研究科博士課程中途退学 (神経解剖学)
- 1986年11月 大阪大学医学部・助手 高次神経研究施設
- 1991年5月 大阪大学医学部・助教授 (解剖学第二講座・神経解剖学)
- 1997年2月 旭川医科大学医学部・教授 (解剖学第一講座)
- 2001年1月 大阪市立大学大学院医学研究科・教授 (機能細胞形態学/解剖学第一)
- 2011年4月 大阪市立大学 名誉教授
- 2011年4月 名古屋大学大学院医学系研究科・教授 (機能組織学/解剖学第二)
- 2017年4月 名古屋大学 大学院医学系研究科 副研究科長 (2023年3月まで)
- 2024年4月 名古屋大学定年 名誉教授
- 2024年4月 四條畷学園大学 副学長・教授

〈業績〉

- Wakatsuki K, Kiryu-Seo S, Yasui M, Yokota H, Kida H, Konishi H, [Kiyama H](#) (2024) Repeated cold stress, an animal model for fibromyalgia, elicits proprioceptor-induced chronic pain with microglial activation in mice. *J Neuroinflammation* 21:25. DOI: 10.1186/s12974-024-03018-6
- Kiryu-Seo S, Matsushita R, Tashiro Y, Yoshimura T, Iguchi Y, Katsuno M, Takahashi R, [Kiyama H](#) (2022) Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axon. *EMBO J* 41 (20) : e110486 DOI: 10.15252/embj.2021110486
- Konishi H, Okamoto T, Hara Y, Komine O, Tamada H, Maeda M, Osako F, Kobayashi M, Nishiyama A, Kataoka Y, Takai T, Udagawa N, Jung S, Ozato K, Tamura T, Tsuda M, Yamanaka K, Ogi T, Sato K, [Kiyama H](#) (2020) Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *EMBO J* 39 (22) : e104464. DOI: 10.15252/embj2020104464

本年3月27日に木村宏研究科長より名古屋大学定年の辞令をいただき、その足で学会発表のため北九州へ移動し、3月31日午後自宅に着きました。翌4月1日は朝8時半から新任地で辞令交付と入学式に出席と、別世界に突入しました。一瞬に、未練の隙なく、人生の相轉移を経験しました。

遅ればせながら、私は令和6年4月1日より大阪府の京都よりある私立の四條畷学園大学の教授・副学長として着任いたしました。名古屋大学在職中ならびに退任に際しての最終講義をはじめ各種行事や委員会では学友会の皆様にお世話になりました。この場を借りてあらためてお礼申し上げます。

四條畷学園大学に勤めて1ヶ月が経ちました。これを書いている部屋には、幼稚園児の遊び声、高校や中学のプラスバンドの練習の音、部活動のかけ声が聞こえてきます。これらは自分が高校を離れてから久しく聞いていなかった音です。また、夕方自宅に帰り毎日妻と夕食を摂る。これも私が30代のはじめに英国に留学していた時以来の光景です。妻が夫源病に罹患しないことを祈りますが。忘れていた懐かしい音・光景・暮らしが新鮮です。永年続けてきたwet研究中心の生活を退くということはこういうことなのかと思ひ、退職時とは異なるbitter sweet timeを送っています。

さて、新しい職場の四條畷学園は1926年に高等女学校として開園し、その後幼稚園から大学までを有し約4000名の児童・生徒・学生を要する学園に発展し、2年後に100周年を迎える学園です。大学はPT/OTのリハビリ学部と看護学部の2つの学部からなる小さな大学です。大学はJR学研都市線の四條畷駅前であり、新大阪駅から電車で約30分。私の部屋は駅改札から1分という大変便利なところにあります。四條畷の地は、南北朝時代に南朝側の楠木正成の息子の楠木正行(まさつら)が足利側の高師直に敗れた「四條畷の戦い」の古戦場で、別格官幣社の四條畷神社に正行が祀られています。湊川の戦いで足利尊氏側に敗れた楠木正成を大楠公(だいなんこう)さん、息子の正行を小楠公(しょうなんこう)さんと尊称し、まさに「太平記」の一時を彩った楠木親子の足跡が色濃く残る土地柄です。学園の校章もクスノキの葉を用いています。

4月に入って、医学概論の講義が始まり、さらに学園の組織や歴史に関するレクを事務方から受け、学園の一員として大学運営にも加わることになり、初めて経験する私学の仕組み(私立学校法、寄附行為、認証評価, et cetera)を現在勉強中です。全く異なるギアを入れて進むことにはなりますが、今までの大学人としての蓄積が活せそうな場面もあり、新しい人生を心から楽しもうと思っています。確かにwetラボでの研究を続けることには多少(かなり?)未練は残っていますが、それに若い人を巻き込むことは避けたいとの思いが優っています。人は年齢環境に合わせていろいろな役割があり。その時々と与えられた役割を一生懸命こなすことができれば幸せであると、私なりに新しい人生を前向きに考えております。コメディカルの人を育てることの意義大切さも感じはじめており、まずは新しい学生を好きになることから始めようと思っています。このように考えられるのも、新たな人生のフェーズに入ったからでしょうか。予期しなかったことに、この1ヶ月血圧と体重が下がり、これらはなんとも嬉しいかぎりです。



● Vol. 21 ●
むらまつ ひてき
村松 秀城
(H12年卒)

「凡事徹底」 鍵山秀三郎 著

今回は、イエローハット創業者の鍵山秀三郎著「凡事徹底」を紹介したい。一見、簡単・単純なことである「凡事」を「徹底」することで、気付けば大きなことを成し遂げることができるのだと、繰り返し繰り返し、まさに懇々と論ずるように、読者に教えてくれる本である。

曰く。簡単なこと・単純なこと・単調なことをおろそかにしない。それを極めていく。そして努力を成果につなげるためには、「微差・僅差の積み重ねが大差となること」「たえず人を喜ばせる気持ちで物事をやる」ことに気づく必要がある。この本の中にはこんな一節がある。「もともと仕事というのは、単純で単調です。退屈で、見覚えのない、やりがいのないものだと思います。」一まさに名大病院小児科病棟における中堅医師の日常業務そのものではないか。

私は小児血液腫瘍が専門であるが、毎日の仕事といえ、子どもたちの診察をし、採血検査を印刷し、経過表に書き写し、患者家族に説明する。必要に応じて血液製剤をオーダーする。プロトコルに定められた化学療法

入力を行う。患者が発熱すれば血液培養採取と抗菌薬点滴の指示を出す。そんなまさに単純作業が臨床業務の大半を占めている。先代の小児科教授にNHKの密着取材が来たことがあるが、あまりに絵にならない診療風景に取材はすぐに中止になった。しかし丁寧に臨床に取り組んでいると、2～3年に一例ぐらいだが、普通であれば諦めざるを得ない病状であるのに、紙一重の、まさに「僅差」の違いが積み重なり、ウルトラC的に救命につながる症例に出あえる。

スタジオジブリの宮崎駿がNHKの番組で、素晴らしい絵コンテを書きながら、「めんどくさい、めんどくさい」と呟っていた。さらに「世の中の大事なことってたいてい、めんどくさいんだよ」「めんどくさいって自分の気持ちとのたたかいなんだよ」と言っているのを観て、あゝ、自分のプロフェッショナルというものに対する感覚は案外狂いがなかったのだと確信することができた。

第115回 名古屋大学医学部 学友大会ご案内

炎暑のみぎり、皆様にはお変わりもなくご活躍のことと存じ、心よりお慶び申し上げます。
さて、今年度の学友大会委員長を仰せつかり、只今多くの先生方と協議、準備を進めております。
本年は5年ぶりに完全対面開催とさせていただくこととなりました。
今回も多数の会員のご参加を得て、盛大な会にさせていただきますと念じております。
どうぞ万障お繰り合わせの上ご参加頂きますようお願い致します。

2024年7月

第115回名古屋大学医学部学友大会 委員長 度会 正人(わたらい まさひと)

日時

2024年10月12日(土曜日)14時～

場所

名古屋観光ホテル 2階 曙の間

〒460-8608 名古屋市中区錦一丁目19番30号
TEL 052-231-7711

行事

- 総会
- 記念講演
◎演者：久留宮 隆 先生
国境なき医師団日本・監事(前会長)
演題：「国境なき医師団」その経験と意義(仮題)
- 懇親会 3階 那古の間
ピアノ演奏：半田市立半田病院 沢田 蒼梧 先生

【参加申込み及び期限】

参加申込みは、8月末まで受付させていただきますが、大会誌の「大会出席者名簿」欄へのお名前掲載の申込期限は、7/21お申込みの方までとさせていただきます。
どうぞよろしくお願い申し上げます。

【一筆啓上及び期限】

大会誌に設けております「一筆啓上」について、申込期限を、7/21までとさせていただきます。
会員相互の紙上交渉と共に、この企画へ、関連病院、支部、クラス会、医局よりご賛同を賜りますようお願い申し上げます。

事務局：第115回名古屋大学医学部学友大会 TEL 052-744-2512(直通)
ご案内 URL https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/gakuyuukai/taikai/

● プレスリリース ●

神経難病に対する運動療法の作用メカニズムを解明 —ポリグルタミン病に対する早期運動療法の開発へ向けて—

蛭薙 智紀¹ 勝野 雅央^{1,2}

1. 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
2. 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

背景と目的

神経変性疾患や筋疾患では、一般に運動療法は有効であるとされているが、過負荷な運動や長時間の運動など、運動の方法によっては病状を悪化させる可能性もあり、いつ、どのように運動を行うのが効果的か十分明らかとなっていない。また多くの神経筋疾患では異常蛋白が神経細胞や筋細胞に蓄積することで、神経系や骨格筋が障害されることが明らかとなっているが、運動療法がこれらの異常蛋白質の蓄積にどのような影響を与えるかは不明である。本研究ではポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) のモデルマウスを用いて、早期の運動療法の効果を検証した¹⁾。

SBMA は顔面や舌、四肢の筋が萎縮し、進行性に筋力が低下する神経筋疾患である²⁾。日本国内で2,000人程度の患者数が推定され、通常男性のみに発症し、日本では治療薬として男性ホルモンであるアンドロゲンの産生を抑える、リユプロレリンが承認されている。しかし、SBMA 患者でのリユプロレリンの投与は男性ホルモン低下に伴う副作用が問題となることがあり、新たな治療法の開発も望まれている。SBMA の原因はアンドロゲン受容体 (androgen receptor: AR) 遺伝子の CAG リpeat配列の延長であり、延長 CAG リpeat由来のポリグルタミン伸長を伴う異常 AR が、アンドロゲンとの結合により細胞の核内に移行し、凝集体を形成することで運動ニューロンや骨格筋を障害すると考えられている。今回、SBMA のモデルマウスに一定期間のかご走行運動を行うことで、運動療法が異常 AR の蓄積や神経筋変性に与える影響を検討した。

研究方法・成果

当研究室で作成したヒト変異 AR を発現するトランスジェニックマウスのオス (以下 SBMA マウス) は、テストステロンの増加する5週齢以降に運動ニューロンや

骨格筋細胞の核内に変異 AR の凝集体が生じ、神経筋変性による運動機能障害が進行する³⁾。本研究ではまず、かご走行運動装置を用いて、SBMA マウスが耐えられる運動負荷を評価した。発症前～発症早期 (5～9週齢) に低負荷 (5メートル/分) の運動であれば、マウスは1時間運動の継続が可能であったが、9週齢以降の進行期では同等の負荷でも継続が困難であった。また、早期、進行期の SBMA マウスともに、高負荷 (10メートル/分) の運動は困難であり、本研究では5～9週齢に低負荷の運動を1時間/日行うプロトコルで運動療法の効果を検証した。その結果、運動を行った SBMA マウス (運動群) は運動を行っていないマウス (非運動群) と比較し、生存期間が延長 (中央値: 非運動群 16.7週, 運動群 23.6週) し、ロタロッドテストの評価による運動機能が改善した (図1)。

次に、ウェスタンブロットを用いて、進行期 (13週齢) の SBMA マウスの変異 AR の蓄積を評価したところ、運動群では非運動群と比べて、骨格筋や脊髄での凝集体や単量体の蛋白量が低下していた (図2左)。また抗ポリグルタミン蛋白抗体を用いて組織の免疫染色を行ったところ、運動群の骨格筋や運動ニューロンでは変異 AR の核内の凝集体の数が減少していた (図2右)。さらに、骨格筋の筋細胞や脊髄運動ニューロンの萎縮も運動群で改善しており、これらの結果から、早期期間に運動を行うことで、骨格筋や運動ニューロンでの変異 AR の蛋白量が低下し、凝集体の形成が抑制され、SBMA マウスの神経筋変性が緩和したものと考えられた。

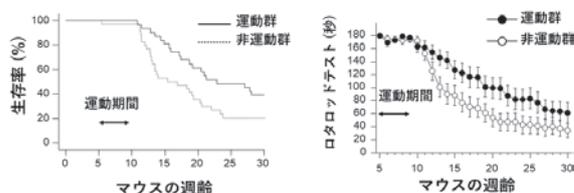


図1 SBMA マウスにおける早期運動療法の効果

早期の運動により変異 AR の蛋白量が低下した機序を解明するため、運動期間が終了した直後（9 週齢）のマウス組織を評価したところ、骨格筋では運動群で変異 AR の蛋白量や凝集体が低下していたが、運動ニューロンでは変異 AR の低下はみられなかった。これらの初見より、運動は一次的には骨格筋変性を緩和していると考えられたため、9 週齢の SBMA マウスの骨格筋でマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析をおこなった。その結果、運動群の骨格筋では非運動群と比較し、ミトコンドリア関連遺伝子をはじめとする AMPK シグナルの活性化、および mTOR シグナルの下流である蛋白合成系の低下が示唆された。ウェスタンブロットを用いて骨格筋の AMPK、および蛋白合成系である S6K1 や 4EBP-1 のリン酸化を評価したところ、運動群でリン酸化 AMPK (Thr-172) が増加し、リン酸化 S6K1 (Thr-389) および 4EBP1 (γ -form) が低下していた。また、筋細胞由来の培養細胞である C2C12 に変異 AR を安定発現させた SBMA の骨格筋モデル細胞に、AMPK 活性化剤である AICAR を投与したところ、運動と同様に蛋白合成系が抑制され、変異 AR の凝集体が低下した。以上より、早期の低負荷の運動は骨格筋 AMPK シグナルを活性化し、それに伴う蛋白合成系の低下により骨格筋の変異 AR の蓄積を抑制していることが示唆された。

研究結果のまとめ

本研究をまとめると、SBMA マウスの早期ステージに低負荷の運動を一定期間行うことで、骨格筋の AMPK シグナルが活性化し、蛋白合成系が低下することで変異 AR の蓄積が抑制され、骨格筋変性が抑制されることが示された。また、骨格筋病態の改善に続き、運動ニューロンにおける変異 AR の蓄積も抑制され、マウスの生存期間や運動機能が改善することが明らかとなった（図 3）。

今後の展望

本研究により、SBMA などのポリグルタミン病において、発症早期の運動療法が有効である可能性が示唆された。今後は運動への耐久性を評価するバイオマーカーの確立が望ましく、それらの指標をもとに運動の方法を決定することが、個々の患者病態に合わせた最適な運動療法の開発につながるものと考えられる。また、骨

格筋 AMPK シグナルを活性化する薬剤の開発により、SBMA を含むポリグルタミン病の新しい治療法の開発にもつながる可能性がある。

参考文献

- Hirunagi T, Nakatsuji H, Sahashi K, Yamamoto M, Iida M, Tohnai G, et al. Exercise attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Feb;15 (1) :159–72.
- Hashizume A, Fischbeck KH, Pennuto M, Fratta P, Katsuno M. Disease mechanism, biomarker and therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Oct;91 (10) :1085–91.
- Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 2002 Aug 29;35 (5) :843–54.

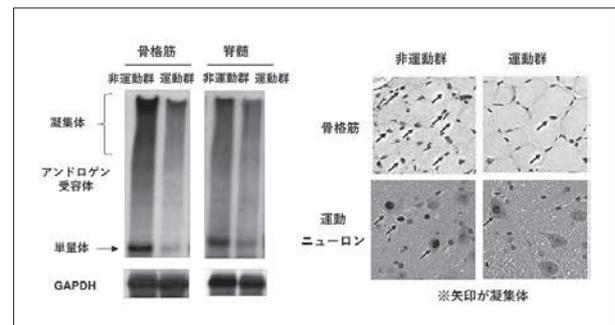


図 2 運動による異常ポリグルタミン蛋白凝集体の抑制

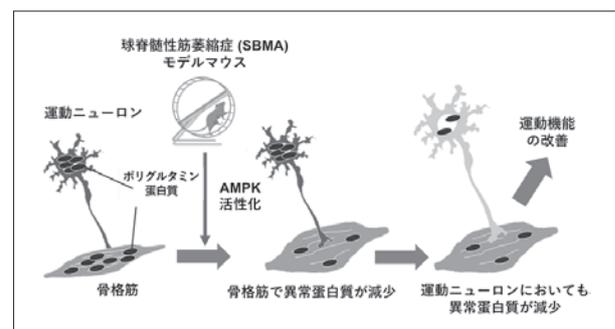


図 3 本研究の概要図