

信州大学 神経難病学講座

(キッセイ薬品工業寄附講座)

年度報

第6号

平成27年度

(2015年4月 ~ 2016年3月)

信州大学 医学部 神経難病学講座

分子病理学(神経病理学)部門・分子遺伝学(神経遺伝学)部門

2016年5月

巻頭言

神経難病学講座 6 年目の新たな出発と小柳先生が残されたもの

吉田 邦広

本講座が発足して、6 号目の講座年報をお届けする時期になりました。今年度は講座が大きく変貌した 1 年でした。まず、最も大きな出来事は発足当初から 5 年と考えていた講座がキッセイ薬品（株）の多大なご理解、ご厚意によりさらに 5 年延長されたことです。自分達がやるべきことをしっかりと見据え、着実に成果を出さなくてはならない、という責任の重さをひしひしと実感する毎日です。

今年は人も大きく変わりました。小柳先生の後任として国立病院機構さいがた医療センターから山田光則先生をお迎えしました。山田先生は新潟大学脳研究所では小柳先生の後輩にあたり、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症など神経変性疾患を専門とされる高名な病理学者です。小柳先生とはまた違った個性を発揮して頂ければと思います。一方、小柳先生は大学院生の指導などを目的に 2 年間任期を延長されました。従来から教室を支えて頂いた浅川美果さん、鈴木絵美さん、小池綾さんがおやめになり、新たに実験助手として根津美鈴さん、教室事務として水落千賀子さんが加わりました。私はといえば、従来から脳神経内科、リウマチ・膠原病内科の方におりましたが、医局の耐震改修に合わせて昨年 7 月に本来の居場所である旭総合研究棟に移ってきました。そして年度末になって、小柳先生が急遽任期を 1 年残して信州を離れることが通達されました。小柳先生が指導されてきた大学院生の小野里知哉さんが無事に学位を取得され、中原亜紗先生がこの 4 月から新潟大学の大学院に編入されることが大きな理由だと思っています。3 人の先生方の今後のご活躍を期待しています。

小柳先生は覚えておられないと思いますが、私は池田修一先生に指示されて 1992 年秋に新潟で上信越神経病理懇話会があった際に成人型 G_{M1} ガングリオシドーシスの剖検例を発表しました。新潟駅からタクシーに乗った際に「松井秀喜が読売巨人にドラフト 1 位指名された」というニュースがラジオから流れてきたことをよく覚えています。この時の上信越神経病理懇話会でご指導を受けたのが小柳先生でした。当時の私は全く神経病理学の素養がなく、残念ながらその際にどういうコメントを頂いたか記憶が定かではありません。ただ、近寄りがたいオーラとともに、神経細胞やグリアを愛しむように顕微鏡を覗かれる姿はとても印象に残っています。ちなみにこの剖検例は 1994 年に *Neurology* 誌に掲載されましたが、謝辞には小柳先生のお名前を入

れさせて頂きました。

あれから約 20 年近く経過して同じ教室で仕事をする事になろうとは・・・人の縁とは奇異なものです。小柳先生の印象は当時と全く変わりませんでした。自分にも他人にも厳しく、あふれんばかりの情熱で学生や大学院生を指導される様子は最近では見る事のなくなった光景でした。仕事に妥協を許さず、かつ目的と限界を的確に見極めて精力的に打ち込まれる姿にはある種の感動を覚えずにはられませんでした。「病理学は見えているものがすべてなんです。見えないものは“判らない”のです」とは何度も耳にしたお言葉です。こういう姿勢に上記した 2 人の大学院生や第三内科の若い日根野晃代先生や木下通亨先生は必死にくらいついて多くのことを学んだと思います。また、小柳先生の講義に魅了された医学生も数多くありました。

小柳先生は常々「神経病理学で培った小柳の財産を信州に残す」と語っておられました。眼に見える形で残ったものは『信州ブレインリソース・ネット』やいくつも学術論文、そして薫陶を受けた人材です。でも、それ以上に学問に向かう精神や情熱、物の見方・考え方など、眼に見えない形で多くの人々の心に残ったものが計り知れないと思います。

今年度の年度報は私の独断で小柳先生の退任記念誌的な意味合いを付加したいと考えて、関係する皆様から寄稿を頂きました。小柳先生、本当に長い間ありがとうございました。これからも是非、お元気でご活躍下さい。そして時おり信州にもおいで頂いて学問や遊びの続きを致しましょう。引き続きご指導のほど、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

信州大学医学部神経難病学講座に赴任して

山田 光則

平成 27 年 4 月 1 日付けで、小柳清光特任教授の後任として信州大学医学部神経難病学講座分子病理学（神経病理学）部門に赴任しました。昭和 58 年に新潟大学医学部を卒業後、新潟大学脳研究所実験神経病理学部門（現：病理学分野）へ入局し、生田房弘前教授（初代教授）、高橋均教授の下で神経病理学を学んで参りました。「人体病理学を基盤とする実験病理の推進」が教室の一貫した姿勢でありましたので、入局後から脳血管障害、神経変性疾患、脳腫瘍、代謝性疾患、発生異常、炎症性疾患など、幅広い領域の神経疾患剖検例の検索を行わせて戴き、また動物実験等を通じて、病態解析を進めました。学位修得後、ブリティッシュコロンビア大学（カナダ）の Seung U. Kim 教授の下へ留学する機会を頂き、多発性硬化症、ウイルス性神経疾患等の実験研究を通して、神経組織培養法、分子生物学的研究法など多角的な研究手技を習得でき、極めて有意義な留学となりました。帰国後は新潟大学脳研究所の主要研究分野である神経変性疾患を専門領域とし、特に脊髄小脳変性症に関して、ヒト剖検脳、モデル動物、培養実験系等を用いて研究を行って参りました。

こうした経験を基に、分子病理学（神経病理学）部門では脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の研究を推し進めております。当部門に所属していた技術および事務補佐員が平成 27 年 3 月で退職したため、4 月以降、当部門では病理標本の作製が不可能になりました。この事態は音楽演奏家が楽器を失うのと同じで、活動が停止することを意味します。このため講座として 5 月に新たな人員募集を行い、技能補佐員に根津美鈴、事務補佐員に水落千賀子が就職致しました。根津は病理関連の業務が未経験であったため、「病理診断に必要な基本的染色標本の作製ならびに免疫組織化学標本の作製を可能とする事」を、本年度における当部門の最大課題としました。まず日常的に使う医学用語の理解のため、根津、水落に対し、医学（特に神経疾患と解剖学）に関する基本的事項の解説を最初の 1 ヶ月間ほど行いました。また、病理標本の作製を担う根津に対し、信州大学大学院分子病理学教室の中山淳教授のご高配で、同講座の佐藤佳子氏から 1 週間ほどに渡り、「パラフィンブロックとは何か」～「HE（ヘマトキシリン・エオジン染色）の染め方」など、病理標本作製の導入に必須な知識と技術のご指導を戴きました。ここに厚く御礼申し上げます。診断に耐える病理標本の作製は、もとより短期間で可能となるものではなく、反復練習に基づく長期の研鑽が必要です。根津は、試薬の取扱・管理、染色液の調整、各種染色法、免疫組織化学に関する理論と手技、抗体等の取扱・保管・管理法、病理組織検体の

取扱いに関する一連の作業など、多岐に渡る知識と技術を習得しました。開始から約10ヶ月が経た現在、当分野では神経病理診断に必要な病理標本のほとんどが作製可能な状況となり、日常的に免疫組織化学的検索が行われるようになりました。水落は複数の複雑な業務を迅速かつ的確に処理し、事務作業が遅滞なく進んでいます。当初の目標を大きく上回るこうした成果は、何より両名の努力によるものであり、更なる知識・技術の習得と向上を期待しています。また、病理標本作製技術の導入に際し、新潟大学脳研究所病理学分野ならびに脳疾患標本資源解析学分野から貴重なご指導をたびたび戴きました。ここに深謝申し上げます。

5年間の延長として平成27年4月1日に当講座の第2期がスタートし、1年が経過しました。小野里知哉は諸先生方・関連各位のお力添えを頂き、平成28年3月に大学院を修了し、博士(医学)の学位を修得しました。中原亜紗は神経疾患の病理解剖と人体病理学を習得するため、平成28年4月から新潟大学大学院医学研究科(新潟大学脳研究所病理学分野)へ移籍しました。このため、2年間の勤務予定でありました小柳清光先生は平成28年3月31日をもって退職されました。小柳先生は当講座の発足以来、「神経病理学を通じて信州に人材を育てる」とのスローガンを掲げ、人材育成のみならず、信州ブレインリソースネットの立ち上げ、信州NeuroCPCの開催など多くの業績を残されました。その足跡は信州に大きな実を結ぶものと確信しております。これまでのご指導に厚く感謝申し上げますとともに、今後のご活躍とご健勝をお祈りいたします。

皆様には6年間のご支援に深く御礼申し上げますとともに、これまでと変わらぬご指導とご協力を賜りたく、心よりお願い申し上げます。

「汝何の為に其処に在り也」と

信州大学医学部 神経難病学教室 分子病理学部門 小柳 清光

「汝何の為に其処に在り也、この言葉にはっきり断言の出来る生徒一人一人の毎日の生活で有って欲しい」とは、筆者が県立秋田高校に入学した際の鈴木健次郎校長（在任：昭和 38（1963）年 4 月～42（1967）年 3 月）の入学式や卒業式における訓示である。原典はハーバード大学ジョンソン教授の言葉である、と言われていた。鈴木校長の秋田高校在任は 4 年間と短かったが、この訓示が生徒に与えた印象は強烈であり、この言葉を人生の指針として生きた生徒は数多い。

翻って、筆者が 2010 年 4 月に信州大学に赴任するに当たって、当寄付講座神経難病学教室設立の立役でおられる信州大学医学部第三内科（三内）池田修一教授からは「信州に神経病理学を立ち上げて欲しい。小柳先生の財産を松本に残して欲しい」とのお誘いをお受けした。この言葉を受けて「信大で講義は一生懸命やるとしても、自分の研究テーマである筋萎縮性側索硬化症（ALS）やグアム島のパーキンソン認知症の論文を幾つか書くだけでは、神経病理学を立ち上げ小柳の財産を残すことにはならないのではないか。信大医学部で何をなすべきか」。ALS 等の論文が信州大に残ったにしても中味の継承がなければ研究は途切れ、またどんなに貴重な標本であっても、それを活用できる病理医なり研究者がいなければゴミとなってしまう……。結論は「若者を育てる」こと。「信大で神経内科学や脳神経外科学に携わる若手の医師たちに、形態学すなわち解剖学と神経病理学に基盤をおいた考え方ができるように、また、学生講義を通して、将来神経病理学に携わる研究者を育てられれば」と考え活動を開始した。この実現のためには、信州大学と関連病院の剖検例を用いた神経病理学的 CPC（NeuroCPC）が不可欠で、しかも通常行われているような死亡症例を出した順で、というのではなく、啓蒙・教育の能率からは、各回テーマを決めた NeuroCPC でなければならない、と考えたのである。しかしこの実行のためには主な神経疾患を網羅した剖検例の膨大なプールが必要となる。

この「プール」の構築のため、赴任後直ちに県下の中核病院を訪ね、主に神経内科疾患剖検例のリストアップを開始し、登録を依頼した。この訪問にはほぼ全て同行され、県内隈無く各中核病院の神経内科責任者にご紹介下さったのは

三内の日根野晃代医師である。こうして剖検症例の登録が進んで「**信州 Brain Resource Net**」が立ち上がり、その後順調に協力病院が増加し、2016年3月時点で、県内12病院から合計841剖検例のご登録を戴くまでになった。

この症例群を用いる事によって年3回、2016年2月までに計15回の「**信州 NeuroCPC**」を行うことが出来た。テーマは、第1回血管内悪性リンパ腫から、第15回腫大軸索を伴う遺伝性び慢性白質脳症（HDLS）まで、ほぼ主な神経内科疾患を網羅できた。信州 NeuroCPC に神経病理学的検索および発表者として参加されたのは、三内日根野、木下通亨、木下朋実各医師、信大臨床検査部上原剛、大月聡明各医師、相澤病院山ノ井一裕医師、神経難病学小野里知哉、中原亜紗各院生である。信州 NeuroCPC の発表内容は、参加出来なかった方々のために、「信州医誌」にカラー印刷し討論も盛り込むことによって、NeuroCPC の内容を詳細に提供した。

信州大や関連病院での死亡症例の解剖、ブレインカッティングと神経病理学的検索にも、これらの方々が多く参加された。また三内や脳神経外科との共同研究を推進し、若手医師が筆頭著者となった幾つかの原著論文を発表できた。

講義を通して医学科学生との繋がりができて学生が教室に出入りするようになった。それらの学生に「教科書や小柳の教えにぶら下がるだけではなく、自ら進んで神経病理学を勉強してみませんか」と提案して開始したのが「**信州大学神経病理学セミナー**」である。第1回は医学科5年生の中原亜紗（有機水銀中毒症）、第2回は6年生玉田 恒（プリオン病）、第3回は5年生森田有紀（ALS）、第4回は6年生百瀬瑞季（パーキンソニズム・認知症）、第5回は6年生森谷方良（統合失調症）、第6回は5年生吉野 直（てんかん）の各氏が発表した。ある回では、学生の発表を「うちの病院の後期研修医の発表よりも立派です」と評価した、その回の特別講演者がおられた。

信大医学科には、学生が一定期間希望の研究室に所属して「研究レポート」を纏めるコースがある。6年生の「アドバンストクリニカルフェローシップ」で中原亜紗氏は「小脳膠腫症」に取り組み、大脳膠腫症との相違点と類似性を国際誌 *Neuropathology* に筆頭著者として発表した。3年生の山崎大介氏は「自主研究演習」で、6年生青村大輝氏は「フェローシップ」で、「ALS 脊髄前角細胞の mTOR」に取り組み、細胞内蛋白合成のボトルネックとも言える mTOR の活性化の減退を発見した。3年生油井佐恵子氏は、自主研究演習でアルツハイマー病脳内の炎症反応を検索し、CD163 陽性ミクログリアが常に老人斑の中央に位置

して特別な病的役割を果たしている事を発見した。

望外のことであったが、講座が5年の満期となった昨年3月、寄付元であるキッセイ薬品工業があと5年の更新を決断され、筆者の後任として山田光則教授が赴任されて新たなステップに入った。

信大における筆者の活動が後生にどのような影響を与えたのか、あるいは与えなかったのか、期待しつつ長い眼で見守っていきたいと願っている。

これらの活動に際して、池田修一教授はじめご関係の方々には言葉では言い尽くせないご支援を戴いた。深く感謝し御礼申し上げます。

(平成28(2016)年3月)

私は平成 18 年 3 月に信州大学を卒業し、信州大学医学部附属病院と長野赤十字病院にて神経内科の専門研修（後期臨床研修）を経たのち、平成 22 年 4 月に大学院医学系研究科（内科学専攻）への入学を許可されました。同年 4 月に神経難病学講座が開設されました。先に、日根野晃代先生が「弟子入り」されておりました。続いて、平成 22 年 12 月より、私も本講座分子病理学部門（小柳清光先生）にて学ぶことを、池田修一先生より指示されました。私のようなものが、神経病理学の教育を受ける機会を得ることについて、大変恐縮なことに存じました。今現在でもそうです。機会をお与え頂いた池田先生に、深く感謝しています。

私にはじめに与えられた大きな仕事は、本講座で検索された第 1 例目となる脳生検でした。先天性免疫不全症（先天性好中球減少症、IgA 欠損症）の 20 代患者さんが、原因不明の進行性の運動障害（片麻痺）、言語障害を発症し、入院されておりました。画像的には大脳白質病変が拡大してきており、治療可能な疾患の可能性も考慮し、平成 22 年 12 月に脳神経外科（小林辰也先生）に依頼し、脳生検が行われました。

脳生検は、適切な病変部位を一定量採取しなければ、病理学的な検討ができず、診断になりません。一方で、脳神経外科医の立場からすると、開頭脳生検術の実施は、患者さんの安全が第一であり、脳神経外科的に部位へのアプローチが可能であることと、かつ、神経学的障害が無い、または最小限であることが最優先です。適切な検索を行うために、神経内科医と脳神経外科医と病理医が鑑別疾患を議論して、合理的に採取部位を決め、採取された標本の切り分け（ホルマリン固定用、グルタル固定用、凍結保存用）を行うことが、現在の検索だけではなく将来の検索のためにも極めて重要であることを、小柳先生は私たちに指導されました。しかし、当科・当院ではおそらく、これまでに、そのような手順に基づいて十分に準備された脳生検が行われたことはありませんでした。そのため、私は各部署（神経内科、脳神経外科、臨床検査部、神経難病学）の間の、一種の調整役として働きました。

胞体の肥大したアストロサイト、腫大した核を持つオリゴデンドログリアが増加しており、杏林大学病院病理部原由紀子先生よりご指導を頂いた、JC ウイルス免疫染色を含めた検討の結果、「進行性多巣性白質脳症（PML）」と診断されました。患者さんのために、診断が遅くならないよう、年末のご多忙の中、小柳先生はご自身の手で免疫染色を行われ、私はそれを学びました。診断の結果は年内に病棟担当医の田澤浩一先生に伝えられ、ただちにメチルプレドニゾ

ロンパルス療法が開始されました。

これ以降、当科における脳生検の手順が定まり、脳生検前には病棟担当医が中心となり、各部署と事前に十分な議論が行われて準備され、多くの貴重な診断につながりました。患者さんにとっては、治療可能な疾患と診断されれば治療に結びつきます。また、必ずしも治療には直接結びつかない疾患と判明したとしても、確定診断が得られ、今後生じる可能性のある症状を予測し、早期に適切な検査や対症療法を受けることができる、といった有益な情報が得られます。そして、これまでになかったことですが、当科の神経内科医の多くが、小柳先生のお教えを受けて標本を観察し、神経病理を学ぶ機会を得て、私が言うのも恐れ入りますが、鑑別疾患を挙げ、病態を考察する能力が向上したように思いました。

続いてまもなく、平成 23 年 1 月には、宮入美絵先生と町田香津子先生が病棟担当医として診療された、家系内に多くの発症者のある若年性認知症患者さんが、脳生検（本講座で検索された第 2 例目）を行われました。ご家族はとても熱心に診断を希望されていました。宮入先生と町田先生は、非常に詳細な家系図をご作成くださいました。私も引き続き脳生検に関与させて頂きました。脳生検の結果、大脳白質に軸索脱落と多数の腫大軸索（スフェロイド）を認め、「神経軸索ジストロフィー」と診断されました。

小柳先生のご指導により、平成 23 年 6 月 3 日、京都市で行われた第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会に、「認知症を呈した成人発症常染色体優性遺伝性の神経軸索ジストロフィーの脳生検例」として報告をさせて頂きました。同時点では、「本症例と類似する常染色体優性、成人発症の腫大軸索を伴った白質脳症の一連の報告が数編みられ、関連性を有する一疾患群である可能性が考えられた」と考察していました。その後については、他の機会でも言及されていますので、ここでは省略しますが、吉田邦広先生の強力な指導力により、極めて迅速に検討がなされ（当時の私は、特に遺伝学的な知識が不足しており、実のところ、つらい思いをしました）、平成 24 年 4 月 12 日「腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）」の症例報告として、*Journal of the Neurological Sciences* 誌に掲載されました（遺伝学的に確定されたものとしては本邦で第 1 報目、世界で第 2 報目）。現在も患者さんはご家族の介護を受けられて療養されておられます。

それらの 2 例の脳生検が、私自身の神経病理の勉強の実質的なスタートになりました。小柳先生、技師の浅川美果さん、研究員の鈴木絵美先生、先輩の日根野先生より、脳の病理解剖、ブレインカッティングとその所見の診方、標本作成、基本染色、免疫染色とその検討の仕方を次々と学びました。小柳先生より貴重な機会を何回もお与え頂いた信州 NeuroCPC を通じて、神経病理学的な検索と、その結果を報告する方法も学びました。

特に、平成 24 年 7 月 31 日の第 7 回信州 NeuroCPC 症例 2：臨床診断「前頭側頭葉型変性症」（64 歳・男性、主治医：武井洋一先生）の神経病理学的検索は、驚きが大きいいものでした。失語症や遂行機能障害が初発症状であったという特異な臨床経過から、武井先生による臨床経過の報告後、I 教授は「これは Pick 病であり、アルツハイマーではないだろう」とご発言をされました。多くの熟練した臨床医の先生方は、当然、そのように感じられたことと思います。しかし、実は「アルツハイマー病」の神経病理診断でした。この症例の神経病理学的検索を通して、小柳先生より、第一に重要なことはマクロ所見をしっかりと捉えることであることと、リン酸化タウとアミロイド β 、神経細胞脱落といった、病変の分布と程度を半定量的に評価し、進行状態（病期）を把握する方法を学びました。また、アルツハイマー病（病理）というものは、あなどることができない、最後まで除外はできない、油断のならないものであることを痛感しました。

私は日常、認知症患者さんを診療しているわけですが、患者さんの臨床像（高次機能学・神経心理学的にだけでなく、生活・介護状況やリハビリも含む）と CT・MRI 等の画像を診ることと同時に、患者さんの脳に起きていると推測される、神経病理学的な病態の本態とその拡がり念頭に置くということを中心に心がけるようになりました。症候学、神経心理検査・評価尺度、診断、リハビリテーションとケア、社会環境・社会資源と予防が、神経病理学的基盤と決して切り離されたものではなく、連続したものであるという理解こそが極めて重要だと考えています。

また、同時期の、平成 23 年 10 月から平成 24 年の 6 月頃には、池田修一先生と、岡谷市民病院（市立岡谷病院）の立花直子先生が中心となって進められている研究、「NMDA 受容体関連脳炎の成因解明」に関して、ご教室の実験室を利用させて頂き、卵巣奇形腫に対する免疫染色を行わせて頂きました。同脳炎は若年女性に好発し、卵巣奇形腫内の神経関連抗原の存在が、発症の病態機序に強く関連すると考察されています。浅川さんと鈴木先生により、器具や試薬、抗体の管理の質が極めて高く維持された実験室（問題があることを承知して言及しますが、第三内科の実験室の管理の状態とは比較になりません）を利用させて頂いたことが、この研究の成果にとって極めて大きいです。その後も、東京医科歯科大学、千葉大学等より依頼があり、NMDA 受容体関連脳炎に関する卵巣奇形腫・正常卵巣の神経関連抗原の検索（免疫染色）を行わせて頂きました。

平成 24 年 7 月より社会人大学院生に編入され、医員、次いで助教（診療）を経て、平成 25 年 4 月より諏訪赤十字病院に異動となりました。大学を離れましたが、平成 25 年 7 月 5 日には、第 10 回信州 NeuroCPC 症例 1：臨床診断「クリプトコッカス髄膜炎、水頭症」（27 歳・男性、主治医：橋本隆男先生）

を担当させて頂きました。この回では、東京都立神経病院中野今治先生より、本症例の小動脈の内腔狭窄と脳梗塞の関連について、丁寧なご質問とご指導を受け、極めて光栄に存じました。

平成 26 年 3 月に大学院医学系研究科を単位取得後退学しました。

現在まで、諏訪から通い、HDLS と Nasu-Hakola 病の標本を観察させていただき、小柳先生の貴重なご論文”Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and microglial alteration”について、症例の臨床情報の整理と記述をお手伝いさせていただきながら、対象の大きな研究の組み立て方、共著者との丁寧な配慮を含んだやりとり、結果の整理、議論、考察の仕方といった、「ものの考え方」について、他では学ぶことができない重要な教を受けています。歴史と伝統ある新潟大学脳研究所の良い面から学び、小さなグループでやろうとせず、スケールの大きな研究に取り組みなさいと、常々指導を頂いています。

最近、貴重な発表の機会をお与え頂いた、平成 28 年 2 月 23 日の第 15 回信州 NeuroCPC シンポジウム HDLS の臨床と神経病理「2. HDLS の脳梁病変の画像と神経病理：病変発症機構と鑑別診断」では、HDLS の脳梁の神経病理についてのご報告を申し上げましたが、マクロ所見をしっかりと捉えること、病変の分布と程度を評価し、病期を分類した上で、細胞の形態の違いを丁寧に見分け、個々の所見に言及していく、という考え方が原則と理解しています。小柳先生のご指導のもとで、平成 28 年 6 月 2 日の第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会（弘前市）での報告と、同時に論文投稿を準備中です。

このようにして、恐れ入りますが、また、大変ありがたいことですが、現在も私への教育は続いているものと存じております。ここで述べさせていただいた内容に加えて、さらに、高橋均先生をはじめとして、毎回の信州 NeuroCPC にお越しになる神経病理学の第一人者の先生方のお教えることや、神経病理学会や上信越神経病理懇談会に出席をさせて頂き、最新の議論を勉強させて頂くことも極めて大きいです。これらは全て小柳先生にお導きによるものです。

小柳先生、今後も一層努力して学び、向上して参りますので、引き続きご指導を賜りますよう、どうかよろしくお願い申し上げます。

神経難病学講座ができて6年、開設当時私は大学院生でちょうど病棟フリーの時期でした。神経病理のことはほとんど知らない状態でしたが、免疫染色を少しやったことがあり小柳先生の検索のお手伝いをしたことと、長年第3内科で診療、研究を行ってきた県内南部阿南町に集積する家族性筋萎縮性側索硬化症の大家系の原因遺伝子が *SOD1* 遺伝子 L106V 変異であることがわかったことが重なり、当初6月までだったフリー期間を11月まで延長していただき、小柳先生の下で勉強させていただくことになりました。

何の経験もないまま神経病理の世界に足を踏み入れた私を小柳先生はさぞ不安に思ったことでしょう。私を含めそれ以降の大学院生、学生にも小柳先生は初歩の初歩から手取り足取りご指導くださいました。その中で私が微力ながら携わってきたこと、学んだことを少し書かせていただこうと思います。

(1) 信州ブレインリソースネット

当科は県内の関連病院も含めて、神経難病や診断がつかない症例は積極的に剖検をやってきたと思いますし、私たち若い医師も先輩方にそう教育されてきました。小柳先生は県内の剖検例の標本を共有して研究できるよう、信州ブレインリソースネットを立ち上げました。私は小柳先生のお供で各病院にお伺いしました。県内関連病院のご協力をいただき、現在では多くの症例が登録されています。その中で過去の症例に脊髄小脳変性症の剖検例や NeuroCPC で取り上げられるような貴重な症例がみつかりました。私も何例か剖検の同意をいただいた患者さんがいましたが、結局診断がつかなくなったり、気になっている症例がありました。こういった症例を検索する機会があり、当時の臨床を思い出しながら、時間がたって新たに知ることが多くありました。病理の世界はみる人によって見える世界が違うのだということに驚きを感じました。

(2) *SOD1* 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症

私が神経難病学で勉強する一番の目的は、長野県南部阿南町に集積する家族性筋萎縮性側索硬化症の家系の原因遺伝子が *SOD1* 遺伝子 L106V 変異であることが判明し、この家系の臨床病理学的所見をまとめるというものでした。2家系内に24例の臨床所見、5例の病理所見をまとめ、報告しました(Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in *SOD1* gene. *J Neurol Sci* 319: 63-74, 2012)。またこの家系は排尿障害が多いことが以前から言われており、今年報告しました(*SOD1* 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症における下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見. *臨床神経* 56: 69-76, 2016)。

(3) その他

この他にも各症例の脳脊髄の解剖、ブレインカッティング、病理学的検索や NeuroCPC での発表、学会発表などにも参加させていただきました。剖検では臨床で主治医だった症例を自分の手で解剖し検索をする機会にも恵まれ、臨床と病理の両方の眼から患者さんを診断するという非常に貴重な体験をさせていただきました。神経病理学会をはじめ、2011年にはアジア神経病理学会で海外での英語発表を初めて経験しました。

小柳先生が私の教育に一番時間をかけてくださったことは、神経病理の知識ではなく、症例検索、研究に対する姿勢と発表、報告に対する取り組み方です。どちらかというと感じ的に物事を進めていくタイプの私は、いつも立ち止まってしっかり考えること、相手に重点を簡潔に伝えることを何度も繰り返し言われました。研究が自己満足で終わることなく、世界に通用させるためには一つ一つを大事に論理的に積み重ねていくことが重要であると。小柳先生はいつも信州に来た意味はひとを育てることだとよくおっしゃっていましたが、先生の思い描いたものに私たちが少しでも近づけているのでしょうか、私には自信がありません。神経難病学講座は小柳先生、吉田先生、山田先生とスペシャリストがいて、私たちは今まで教えを乞うばかりでしたが、今後臨床、神経病理の範囲も隔てなく、意見できるようになり、それが下の世代にも受け継がれるようになったとき、先生方のご恩に報いることになるのではと感じています。

小柳清光先生、神経病理学との出会い

信州大学脳神経外科 伊東 清志

小柳先生、ご退職おめでとうございます。永年にわたるご功績に心から敬意を表したいと存じます。

先生との出会いは、いまから振り返ること 25 年前。私が新潟大学医学部の学 2 生（現在の 4 年生）の頃でした。当時、4 週間ほど「神経解剖学実習」という講義がありました。脳研の実験神経病理学（生田房弘教授）の講義を思い出します。まず右も左も分からない私たちに「infarct」という言葉を使い、虚血巣およびその周囲の脳浮腫を神経病理学的にお話しされました。この講義の中で、小柳先生を始め、スタッフの先生方は、専門分野での講義および実習を担当されていました。標本スケッチの肝も分からない私を、丁寧にご指導いただいたことを覚えております。教育熱心な先生でした。今、私は脳神経外科を選択し、その中で脳卒中をはじめ、自分の専門領域の脊椎脊髄疾患を担当しています。しかし、このように病理の観点から脳浮腫をとらえることは皆無です。貴重な実習でした。「病理学

者は、ノーベル賞を取ることができない。」と謙遜して先生は話されましたが、まず実際の標本を観察することが、すべての基本で大切な過程であると私は信じています。実際にみて感じた経験は、本で読んで知った経験よりも深いと思うからです。

人の出会いとは、不思議なもので、信州大学に神経難病学講座が開講するという知らせとともに、小柳先生が赴任されることを知りました。はっきりと先生の名前を覚えておりました。またそのときに当科の本郷教授より、研究テーマを与えられたばかりでした。テーマをいただいたのは非常にうれしかったのですが、どのように進めたらよいのか全く先が見えませんでした。失礼とはおもいながら赴任直後の小柳先生にアポイントをとり、伺いました。詳細に研究テーマを紙に写し取られ、私がたじろぐほどに、明確に実験方法について分析され、ご教授いただきました。一気に不安が取り払われたことを思い出します。あの時、困っている私に優しく手を差し伸べてくださりました。いつも、さり気ない優しさにとっても温かい気持ちになりました。ありがとうございました。先生のおかげで、論文は受理されて、学位論文として私の宝物になりました。先生との出会いも大切な私の宝物になりました。

小柳先生には、まだまだご教授いただきたいことがあります。これからご指導よろしくお願い申し上げます。



信州大学医学部神経難病学講座へ所属したのは 2011 年 10 月のことでした。以来、研究生として半年、大学院生として 4 年間、小柳清光先生の指導を受け学位を取得することができました。

私が出入りを始めたのは講座がスタートしてから 1 年半のことで、第 4 回の信州 NeuroCPC が開催されて間もないころでした。NeuroCPC 開催には信州ブレインリソースネットワークを活用しているということで、その登録症例数の多さに驚きましたが、一から立ち上げられたということ伺い、小柳先生を中心として所属員の皆様が大変なご苦勞をなされて講座の基礎を築いたということが感じられました。

講座では神経病理を勉強させていただきましたが、私は神経系の理解が乏しく、神経（医学書院、1986 年）、エスクロール基本神経病理学（西村書店、2009 年）を題材とした担当持ち回りの勉強会により基礎を学びました。この勉強会は本に書いてあることただ読むではなく、記載を理解し、背景を考え、調べ、自分の言葉にして伝えることを練習する場でした。小柳先生や浅川さん、鈴木さんの質問に答えられないことも多々あり、私にとっては大きな負担でしたが、振り返ってみるとこの経験により研究の基礎力が養われたと改めて思います。

週一度の登学でしたが小柳先生には夜遅くまで、多大なるエネルギーをかけてご指導を頂き、毎回ぐったりと疲れて帰りました。先生からは本当にたくさんのご指導を頂きましたが、その根底は一貫して研究のための考え方の伝授であったと思います。まだ身についていないものも多く残してしまいましたが、一つずつ、実践できるよう精進し今後の研究人生に活かせればと思います。

小柳先生のご退職によせて

中原 亜紗

平成 26 年 3 月信州大学卒業

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学脳病態病理学

小柳先生は、NeuroCPC を通して神経病理に触れる人を増やすことを目標にされており、NeuroCPC 開催の前には必ず、学生・医師問わず標本を公開されていました。まだ神経内科の授業も受けたことのないまま、標本を学生にも公開するというオープンな姿勢に惹かれて教室を訪ねたのをよく覚えています。医学教育・学生の勉強の仕方について意気投合し、小柳先生の学問への筋の通った姿勢に感銘を受けました。

NeuroCPC や授業でのプレゼンテーションは明快で、見る人に新たな気づきを促し、学生に本当に理解させる講義でした。ベストレクチャー賞を何度となく受賞されたように、一流の講義内容と鮮烈なメッセージ、独自のキャラクターは学生からの人気と尊敬を集めました。学生には常に温かく接し、一人ひとりの将来を共に真剣に考え、可能なサポートを驚くほどの熱心さでされていたことが印象に残っています。先生に接した多くの学生が、先生と会話し、ときには講演を聴き、施設の見学に行くことで、明確で斬新な進路を見いだしていったと思います。

神経の変性疾患に興味を持つようになった私にとって、小柳先生を師匠にと考えたのはごく自然なことでした。初期研修と同時進行という非常に時間的な制約の強い中で、神経病理に関することにとどまらず、スケジュールの管理の仕方からプレゼンテーションのやり方、資料の作り方、研究の考え方、気分転換の仕方、スキーにご一緒した際には方向転換（ターン）のやり方まで・・・多くのことを教えていただきました。ときには「小柳をぎゃふんと言わせてみなさい」と叱咤激励されたこともありました。まだまだ未熟な部分が多く、折に触れ、小柳先生の心配顔が目には浮かびます。

今まで小柳先生に毎日のようにお会いしていましたが、今後、頻度は減ることでしょう。次にお会いするまでもっと、その次にお会いするまでもっともっと、成長した姿をお見せできるように精進して参ります。いつか「ぎゃふん」と言っていただけのように。ありがとうございました。

百瀬 瑞季

平成 26 年 3 月信州大学卒業

洛和会音羽病院初期研修

小柳先生、今まで本当にありがとうございました。先生に教えてもらった、今日の前に見えているものをしっかり見るということを忘れずに、これからもがんばっていきます。お見舞いの品もありがとうございました。(病気のため)あの頃の記憶はほとんどないけれど、そのことはしっかり覚えています。またお会いしましょう。

吉野 直

平成 28 年 3 月信州大学卒業

長野赤十字病院臨床研修センター

小柳先生の教育への情熱、若者を育てようという気概に感謝いたします。先生のご指導を受けられたことは、私の大学生活の中で大きな特権でした。どうかお元気で！新たな地で、ますますのご活躍をお祈りいたします。

小柳先生ご退任に寄せて①

根津 美鈴

「染色はクッキングと同じですよ。」

素人の私の為に用意していただいた「最新 染色法のすべて」の本の前で、頭の上を?マークが飛び交いながら、染色とはなんぞや、というところから勉強を始めた私に、小柳先生は優しくそう仰いました。

「肉と野菜を切って、水を加えて鍋に入れる。強火 20 分、カレールーを入れて 10 分弱火。そのまま一晩おくと美味しいカレーの出来上がり。これが染色だと、脱パラして水洗。賦活化してから抗体をのせて、一晩おく。さらに抗体をのせて染色液をかけたら、キレイな染色の出来上がり。」そして、こう続けました。

「これを更に美味しいカレーにするために、具はニンニクで炒めたほうがいい、隠し味にコーヒーを入れるとコクが出るといったことを考えるのと同じように、染色では、抗体はもっと薄くしたほうがよい、PBS に Triton-X を加えたほうがいいらしい、賦活化はオートクレーブ? 蟻酸? といったことを考える。」

なるほど! と思って本を見てみると、それまで異国の文字で書かれていた HE 染色のページはスパゲティの作り方に、免疫染色はハンバーグやコロッケ、焼き魚定食や肉じゃが定食といった、お料理本に大変身しました。

こうして始まった私の神経難病学講座での仕事は、小柳先生や山田先生の温かいご指導のもと、吉田先生はじめ中原先生や小野里先生にも多々ご助言をいただきながら、染色のみならず、ブレインカッティング、北信越神経病理懇談会への参加など、沢山の貴重な経験を積ませていただきました。とはいえ、知識不足、経験不足は否めず、即戦力にならないことが本当に心苦しいです。しかし、お料理を、食べてくれる家族の顔を見ながら作るのと同じように、染色も、ガラス切片にはいろいろな方のいろいろな思いが込められていることを忘れずに、小柳先生のお言葉を胸に、少しでも講座のお役に立てるよう精進してまいりたいと思います。

小柳先生、1 年間、本当にありがとうございました。新しい地におかれましても、お体にご留意され、ますますご活躍されることをお祈り申し上げます。

小柳先生ご退任に寄せて②

水落 千賀子

小柳先生、お疲れ様でした。

私が先生と初めてお会いしたのは、神経難病学講座で勤務を始めた昨年5月でした。もう一年近くが経過したのですね。

研究者として、また指導者として厳しい一面もありましたが、コーヒーを飲みながら山やスキーなど趣味の話から学会の様子までお話していただき、楽しいひと時を過ごせました。

常に好奇心と向上心を持ち、かつ魅力的で人の心をひきつける話術を持つ先生との一年間は大変有意義でした。

今後もお体に気を付けて豊かな日々をお過ごしください。先生の益々のご活躍をお祈りいたします。

今まで本当にありがとうございました。

I. 分子病理学（神経病理学）部門

1. ヒト脳神経系病理標本診断

(1) 生検診断

	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	信州大学 呼吸器・感染 症・アレルギー	2015年10月	中枢神経系原発びまん 性大細胞型B細胞性リ ンパ腫疑い	リンパ腫様肉芽腫症 疑い

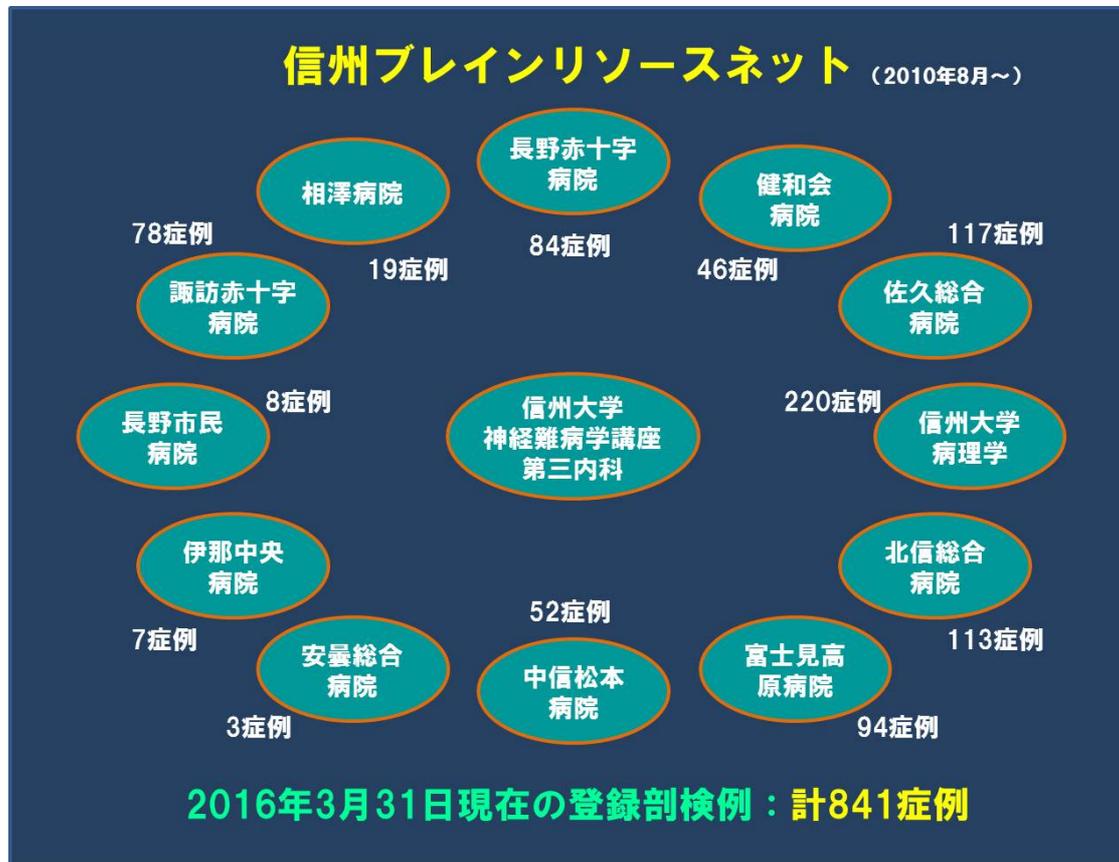
(2) ブレインカッティング／剖検標本診断

	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	富士見高原病 院 内科	2015年9月	眼咽頭筋ジストロフ イー	検索中
2	中信松本病院 神経内科	2015年12月	脊髄小脳萎縮症2型	検索中
3	信州大学 脳神経内科	2016年2月	IgG4 関連疾患	検索中

2. 信州ブレインリソースネット

「信州ブレインリソースネット」は、信州大学第三内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）関連病院の剖検症例をリストアップし、関係医師に公開して情報を共有して、剖検材料を相互に活用し合うことによる共同研究を推進することと、下記する信州 NeuroCPC への症例呈示をして頂くことを目的として設立した。信州大学医学部の倫理審査を経て、2010年7月に発足した。2015年8月、信州大学医学部倫理審査委員会へ研究継続を申請し、承認された（承認番号3223）。2016年3月31日時点での登録症例は合計841例である。

これには 孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）71 症例、
家族性 ALS 9 症例、
パーキンソン病 40 症例
脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除き）18 症例、
シトルリン血症 4 症例、
無セルロプラスミン血症 2 症例、
などが含まれる。



「信州ブレインリソースネット」登録剖検症例を用いた共同研究

2016年3月31日時点で継続中の研究。

	共同研究施設	テーマ	発表/現況
1	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター-信大神経難病学	多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析	研究継続中
2	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター-信大神経難病学	Machado-Joseph病とParkinson病との疾患関連性	研究継続中
3	信大脳神経内科-さいがた医療センター-信大神経難病学	Parkinson病ならびに多系統萎縮症における鉄代謝	研究継続中
4	信大脳神経内科-さいがた医療センター-信大神経難病学	アミロイド脳血管症における“double barrel” arteryの形性機序	研究継続中
5	佐久総合病院-信大神経難病学 - 国内諸研究機関	脊髄小脳変性症	研究継続中
6	信大脳神経内科-信大神経難病学- 国内諸研究機関	軸索ジストロフィー	J NeurolSci 318:115-118, 2012、 神経内科 78: 378-387, 2013、 研究継続中
7	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経難病学- 国内諸研究機関	筋萎縮性側索硬化症（ALS）運動ニューロンのリボゾームRNAとリン酸化TDP-43	研究継続中
8	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経難病学- 国内諸研究機関	ALS運動ニューロンのmTORについて	日本神経病理学会発表（2014年）、 研究継続中
9	信大脳神経内科-伊那中央病院 - 北信総合病院 - 中信松本病院 - 相澤病院 - 長野赤十字病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 諏訪中央病院- 信大神経難病学- 国内諸研究機関	ALS運動ニューロンの軸索中のリン酸化TDP-43	日本神経病理学会発表（2014年）、 研究継続中
10	信大病理 - 信大神経難病学 - キッセイ薬品工業	ALSの包括的遺伝子発現解析	研究継続中
11	健和会病院-長野赤十字病院-飯田市立病院-信大神経難病学	L106V遺伝子変異家族性ALSの臨床病理学的検討	J NeurolSci 319:63-74, 2012、 研究継続中
12	信大脳神経内科-佐久総合病院 - 長野赤十字病院 - 信大神経難病学	パーキンソン徴候と認知症を来した症例の病理所見	研究継続中

13	北信総合病院-中信松本病院-信大脳神経内科-信大神経難病学	アルツハイマー病脳の老人斑におけるミクログリア	研究継続中
14	相澤病院-信大神経難病学	脊髄死：脳死脳に対応する病態について	第40回上信越神経病理懇談会発表(2014年), 研究継続中
15	佐久総合病院-信大脳神経内科-伊那中央病院-信大神経難病学	進行性多巣性白質脳症	信州医誌 60:55-56, 2012, 研究継続中
16	信大脳神経内科-信大神経難病学	ポリオ後症候群	日本神経病理学会発表(2013年), 研究継続中

3. 信州 NeuroCPC

神経内科、脳神経外科などの診療において、臨床症状や発症機序を脳の形態変化を基盤として考えることは極めて重要である。それはとりもなおさず、変性疾患であれ感染症であれ血管障害であれ、神経系の病変は形態（解剖学や細胞生物学）に基盤を置き、特徴的な局在と形態を示して発症することによる。「信州 NeuroCPC」を通して神経内科医や脳神経外科医が形態に基盤を置いた考え方を習得し、診療に結びつけ、また共同研究活動の基盤ともなるよう、信大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科との共催で「信州 NeuroCPC」第 15 回（2016 年 2 月 23 日、テーマ：腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症）を開催した。長野県一円から神経内科医や研修医、大学院生などおよそ 60 名が参加した。

次ページは第 15 回信州 NeuroCPC のポスターである。

第15回

信州NeuroCPC

**症例 臨床診断：腫大軸索を伴う遺伝性びまん性
白質脳症 (HDLS) (41歳、男性)**

臨床：近藤 恭史 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

一般病理：的場 久典 (信大・臨床検査部 現：分子病理学)

上原 剛 (信大・病態解析診断学)

神経病理：小柳 清光 (信大・神経難病学)

司 会：吉田 邦広 (信大・神経難病学)

症例の顕微鏡的所見の
腫大軸索
β2ミクログリン
フィラメント免疫染色

シンポジウム：HDLSの臨床と病理

1.HDLSの臨床徴候・画像所見 - CSF1R 遺伝子検査 60例の検討

演 者：近藤 恭史 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

司 会：関島 良樹 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

2.HDLSの脳梁病変の画像と神経病理： 病変発症機構と鑑別診断

演 者：木下 通亨 (諏訪赤十字病院・神経内科)

司 会：山田 光則 (信大・神経難病学)

3.HDLSとNasu-Hakola病：病変の進展と ミクログリアの変化

演 者：小柳 清光 (信大・神経難病学)

司 会：天野 直二 (岡谷市民病院)

日時：2016年2月23日(火) 午後5時30分から

場所：信州大学医学部附属病院東病棟 9階会議室

医師、学生のどなたでも参加できます。症例の顕微鏡標本を開示しております。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳清光・山田光則

電話：0263-37-3185 (内線 5731)

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

4. 研究活動

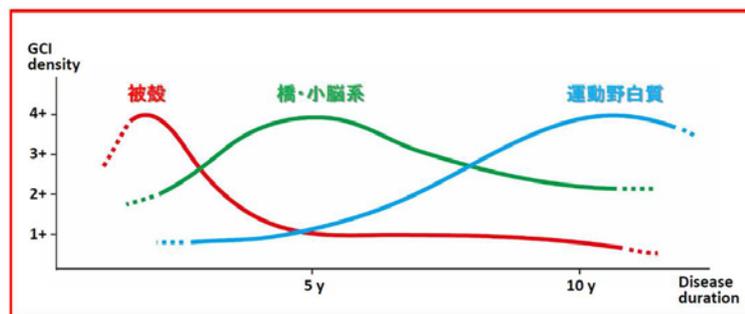
(1) 内容

1. 多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析 (信州大脳神経内科、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同)

多系統萎縮症 (Multiple system atrophy, MSA) は孤発性脊髄小脳変性症のなかで最多の疾患であり、グリア細胞に形成される封入体 (glial cytoplasmic inclusion, GCI) が診断価値の高い病理学的分子マーカーとして認識されている。近年、MSA 症例で GCI のイメージングが成功し、GCI による MSA の画像診断法が開発中であるが、その精度や感度の検証に必要な GCI の分子病態マップは剖検脳で確立されていない。本研究は病期の異なる剖検脳を対象に GCI の空間的・量的変化を解析し、GCI を基盤とする MSA のステージ分類を確立することを目的とする。

予備的研究では、線条体黒質変性症と臨床診断される症例群の GCI は、臨床経過を通じて下図のような変遷パターンをとることが示唆された (第 52 回日本神経学会学術大会、教育講演で発表、2011、名古屋)。この結果は、GCI が高精度に画像描出された場合、GCI

による MSA の確定診断、病型分類、臨床経過の予測、治療効果の判定などが可能になることを示している。本研究では、各施設に



保管・管理されている MSA 剖検例を大規模に検索することで GCI の変遷パターンをより正確に同定し、これを基盤に MSA の各病型 (線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮症、Shy-Drager 症候群) について、ステージ分類を病理学的に確立する。

2. Machado-Joseph 病と Parkinson 病との疾患関連性 (新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同)

Machado-Joseph 病/spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3) はポリグルタミン病の 1 種であり、本邦における常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症の中で最多の病型である。これまで、20 例余りの MJD 剖検例の検索過程で、黒質・青斑核に Lewy 小体が出現している症例を 4 例経験し、Parkinson 病の合併が考えられた。両疾患の有病率を考慮した場合、この頻度は両疾患が偶然合併する確率を遙かに凌駕しており、両疾患の間に何らかの因果関係が存在している可能性を示唆している。MJD は遺伝子疾患であり、その病態は胎児あるいは生後早くから神経系に影響を及ぼしていると考えられることから、MJD の病態が Parkinson 病の誘因あるいは危険因子になっている可能性がある。Lewy 小体の認められない他

の MJD 剖検例について、 α -synuclein 免疫染色による解析を行うと共に、共存した Parkinson 病の病理学的特徴を解析している。

3. **Parkinson 病ならびに多系統萎縮症における鉄代謝**（信州大脳神経内科、さいがた医療センターと共同）

神経疾患の病態に鉄の代謝異常が様々な形で関連していることが報告されている。本研究ではまず剖検例を対象に、Parkinson 病の知見と対比しつつ、多系統萎縮症の変性部位における鉄代謝の病態を解析中である。

4. **アミロイド脳血管症における“double barrel” artery の形性機序**（信州大脳神経内科、さいがた医療センターと共同）

アミロイド β の沈着によるアミロイド脳血管症では、血管壁が二重化した動脈（“double barrel” artery）の出現が知られている。これは、中膜～外膜へのアミロイド β の沈着により中膜が変性し空隙が生じることによる。一方、家族性アミロイドーシスでも原因蛋白であるトランスサイレチンが髄膜血管へ沈着し、double barrel artery が形性される。後者の形性機序は未解明であることから、剖検例を対象に病理学的解析を進めている。

5. **筋萎縮性側索硬化症（ALS）における金属代謝**（岐阜薬科大学、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

ALS では神経細胞変性に様々な金属の代謝異常が明らかになってきている。ALS 剖検例ならびにモデル動物の解析で、亜鉛のトランスポーターに異常が生じていることを明らかにし報告した（Kaneko M, et al. J Neurosci Res 93:370-379. 2015）。

6. **フェール病の病態解析**（岐阜薬科大学、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

フェール病の病態解析の関連で、リン酸トランスポーターの正常脳における分布を明らかにした（Inden M, et al. Brain Res 1637:128-136, 2016）。

7. **視神経脊髄炎の病態解析**（新潟大学脳研究所と共同）

視神経脊髄炎の病態解析を進めている。今回、視神経脊髄炎における網膜と視神経病変について、多発性硬化症と比較しその臨床病理学的な特徴を解析した（Hokari M, et al. Ann Neurol 79: 605-624, 2016）。

8. **アルツハイマー病の病態解析**（さいがた医療センター、鳥取医療センターと共同）

アルツハイマー病脳におけるベータ・セクレターゼの発現に関して、米国 Caucasian と日本人との比較検討を行っている。

9. **アルツハイマー病脳におけるガングリオシド変化**（国立シンガポール大学、さいがた医療センターと共同）

コリン作動性神経細胞のマーカーである Chol-1 α ガングリオシドがアルツハイ

マー病脳において発現が増加していることを明らかにし、論文を投稿中である。

10. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と、グアム島および紀伊半島のパーキンソン認知症 (PDC) の発症メカニズムに関する研究 (新潟大学脳研究所、東京都立神経病院、日本医科大学、産業医科大学など多施設と共同) を推進中：私達は ALS の運動ニューロン死が蛋白合成能の低下と深く関連していることに注目して研究を続けてきた。現在、前角細胞の蛋白合成能減少に関連し、リボゾーム(r)RNA 遺伝子転写活性の減少、rRNA 遺伝子転写活性因子とリン酸化(p)TDP-43 との関連を追及している。ALS の脊髄運動ニューロンなどの軸索に pTDP-43 が発現していることを見出し、発現例では経過が短い事などを報告した (Onozato T, et al. NeuropatholApplNeurobiol[Epub ahead of print])。長期間人工呼吸器を使用する ALS 患者のおよそ 1 割が 完全閉じ込め状態 に陥るが、これらの患者であっても脳内の視覚系と嗅覚系は極めて良く保たれて居る事を見出し、コミュニケーションを取り合うための手立てとなる可能性を指摘した (Oyanagi K, et al. ClinNeuropathol 2015)。グアム島に多発したパーキンソン認知症の脳の神経細胞死は、神経細胞核内からの リン酸化 TDP-43 の消失 に相関している事を見出し報告した (Oyanagi K, et al. Neuropathology 2015)。外眼筋麻痺が早期に生じる ALS 患者は「完全閉じ込め症候群」に陥りやすい事を報告した (Nakayama Y, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016)。ALS の脊髄では亜鉛トランスポーターが減少している事を見出した (Hozumi I, et al. J Neurosci Res 2015)。グアム島の ALS と PDC には *C9orf72* 遺伝子異常が無いことを報告した (Dombroski et al. JAMA Neurol 2013)。
11. 家族性 ALS および脊髄小脳失調症に関する研究 (信州大学脳神経内科、都立神経病院、信州大学神経難病学分子遺伝学等との共同研究)：SOD1 遺伝子 L106V 変異を示す家族性 ALS では早期から排尿機能異常が生じ、それは人工呼吸器使用とほぼ同時期に発現することを報告した (日根野ら. 臨床神経学 2016)。脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の病態解析を分子遺伝学部門と共同で推進中である。
12. 軸索スフェロイドを来す遺伝性大脳白質変性症の研究 (信州大学医学部脳神経内科、信州大学神経難病学分子遺伝学、その他国内多数機関との共同研究)：優性遺伝性の HDLS と劣性遺伝性の Nasu-Hakola 病の病変ステージングと、ステージ毎のミクログリアの変化について研究を進めている。
13. パーキンソン徴候と認知症を併せ来す患者の背景病理に関する研究 (信州 Brain Resource Net の多施設と共同)：本研究では、「信州ブレインリソースネット」登録 841 剖検例の中で、パーキンソン兆候と認知症を示す 21 症例の脳病変の解析を進め、レビー小体病と進行性核上性麻痺が多いことを見出し報告した (財団法人精神・神経科学振興財団, 平成 27 年度報告書)。

14. パーキンソン病の新規治療法開発に関する研究（東京都医学総合研究所と共同）を継続中：in vivo パーキンソン病モデルであるアルファシヌクレイン遺伝子組換えマウスへの Mg-L-スレオネート投与、および神経毒 MPTP 注射マウスへの Mg 投与による予防・治療実験を推進中である。

(2) 研究論文など (* : 責任著者)

原著論文

1. Inden M, Iriyama M, Zennami M, Sekine S, Hara A, Yamada M, Hozumi I. The type III transporters (PiT-1 and PiT-2) are the major sodium-dependent phosphate transporters in the mice and human brains. *Brain Res* 1637:128-136, 2016.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitisoptica. *Ann Neurol* 79: 605-624, 2016.
3. Yamada M, Toyoshima Y, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H. Spinocerebellar degeneration: Discrepancies between clinical and pathological diagnoses. *Neuropathology* 2015 Nov 11. doi: 10.1111/neup.12278. [Epub ahead of print].
4. Yajima R, Toyoshima Y, Wada Y, Takahashi T, Arakawa H, Ito G, Kobayashi D, Yamada M, Kawachi I, Narita I, Takahashi H, Nishizawa M. A Fulminant Case of Granulomatosis with Polyangiitis with Meningeal and Parenchymal Involvement. *Case Rep Neurol* 7:101-104, 2015. doi: 10.1159/000381942.
5. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann ClinTranslNeurol* 2: 417-426, 2015. doi: 10.1002/acn3.185. Epub 2015 Feb 28.
6. Makanga JO, Kobayashi M, Ikeda H, Christiano A, Yamada M, Kawasaki T, Inazu T. Generation of Rat Induced Pluripotent Stem Cells using a non-viral vector and variation in reactivity to a cell surface keratan sulfate recognizing antibody. *Biol Pharm Bullet* 38:

- 127-133, 2015.
7. Onozato T, Nakahara A, Suzuki-Kouyama E, Hineno A, Yasude T, Nakamura T, Yahikozawa H, Watanabe M, Kayanuma K, Makishita H, Ohara S, Hashimoto T, Higuchi K, Sakai T, Asano K, Hashimoto T, Kanno H, Nakayama J, Oyanagi K*. Axonal TDP-43 aggregates in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *NeuropatholApplNeurobiol* 2016 [Epub ahead of print].
 8. Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, Hayashi K, Matsuda C, Nagao M, Watabe K, Kawata A, Oyanagi K, Isozaki E, Nakano I. Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17: 388-346, 2016.
 9. 日根野晃代, 小柳清光, 中村昭則, 下島吉雄, 吉田邦広, 池田修一. SOD1 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症における下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見. *臨床神経学* 56: 69-76, 2016.
 10. Oyanagi K*, Mochizuki Y, Nakayama Y, Hayashi K, Shimizu T, Nagao M, Hashimoto T, Yamazaki M, Matsubara S, Komori T. Marked preservation of the visual and olfactory pathways in ALS patients in a totally locked-in state. *ClinNeuropathol* 34: 267-274, 2015.
 11. Oyanagi K*, Yamazaki M, Hashimoto T, Asakawa M, Wakabayashi K, Takahashi H. Hippocampal sclerosis in the parkinsonism-dementia complex of Guam: quantitative examination of neurons, neurofibrillary tangles, and TDP-43 immunoreactivity in CA1. *Neuropathology* 35: 224-235, 2015.
 12. Kaneko M, Noguchi T, Ikegami S, Sakurai T, Kakita A, Toyoshima Y, Kamve T, Yamada M, Inden M, Hara H, Oyanagi K, Inuzuka T, Takahashi H, Hozumi I. Zinc transporter (ZnT3 and 6) are downregulated in the spinal cords of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res* 93: 370-379, 2015.
 13. Dombroski BA, Galasko DR, Mata IF, Zabetian CP, Craig U-K, Garruto RM, Oyanagi K, Schellenberg GD. C9orf72 hexanucleotide repeat expansion and Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex. *JAMA Neurol* 70: 742-745, 2013.

総説・著書等

1. 山田光則. ポリグルタミン病における異常蛋白伝播. *ClinNeurosci* 33: 332-334, 2015.
2. Oyanagi K*, Yamada M, Hineno A, Yahikozawa H, Ushiyama M, Miki J, Kanno H, Nakayama J, Makishita, Inoue K, Ohara S, Hayashida K, Kayanuma K, Yamamoto K, Yasude T, Hashimoto T, Yoshida K, Ikeda S. Shinshu Brain Resource Net. *Neuropathology* 印刷中
3. 笠貫浩史, 植村直人, 柳川まどか, 唐木千穂, 小柳清光, 山崎峰雄, 梅垣宏行,

繁田雅弘. アルツハイマー病診療のスキルアップを考える. 老年精神医学雑誌
印刷中

4. 佐藤 猛, 小柳清光. パーキンソン症候群と認知症における蛋白異常症: α -シヌクレインとタウ. 在宅でのパーキンソン病・パーキンソン症候群のケア.
5. 小柳清光*, 橋本智代, 中原亜紗, 山崎峰雄. 神経細胞とその突起の変化について. 病理と臨床 33: 234-241, 2015.

(3) 特別講演・招待講演など

1. 山田光則. 脊髄小脳変性症の臨床診断と病理診断の乖離. 第 56 回日本神経病理学会総会 シンポジウム 2. 臨床診断と病理診断の乖離例をふりかえる. 平成 27 年 6 月 5 日, 福岡
2. 山田光則. パーキンソン病の病理—分かったこと, 分からないこと— 第 27 回信州脳神経シンポジウム 平成 28 年 1 月 9 日, 松本
3. 小柳清光. 経過中にパーキンソニズムが出現し, 幻覚・興奮などの BPSD のコントロールに苦慮した認知症の一例. アルツハイマー病研究会 第 16 回学術シンポジウム 2015 年 4 月 18 日 東京都 グランドプリンスホテル新高輪
4. Oyanagi K, Nakahara S. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids and Nasu-Hakola disease: a neuropathological investigation. Special Lecture 2015 年 6 月 19 日, Fachkrankenhaus Hubertusburg, Leipzig, Germany
5. Oyanagi K. The parkinsonism-dementia complex of Guam and FTLTD-TDP: topographic distribution of phosphorylated TDP-43 inclusions. Seminar 2015 年 6 月 23 日, ICM Institute, Salpetriere Hospital, Paris, France
6. Oyanagi K, Nakahara S. Recent advances on Guam parkinsonism-dementia complex and ALS. Special Lecture 2015 年 6 月 24 日 Queen Square Brain Bank, London, United Kingdom
7. 小柳清光, 木下通亨. ヒト大脳皮質変性と認知症: 特に神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS) と Nasu-Hakola 病の発症機構について. 日本神経学会第 102 回近畿地方会特別講演 2015 年 7 月 4 日大阪市大阪国際会議場
8. Oyanagi K, Nakahara S. TDP-43 in Guam PDC and ALS. Talk at the Human Service Meeting 2015 年 10 月 14 日 School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
9. 小柳清光. 大脳白質変性と認知症: 軸索スフェロイドを伴う優性遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS) と Nasu-Hakola 病. 第 14 回岐阜県神経内科セミナー 特別講演 2015 年 11 月 5 日名古屋市マリオットアソシアホテル
10. 小柳清光. 筋萎縮性側索硬化症に関する私共の研究: グアム島、TDP-43、コミュ

5. 競争的外部資金

- 「神経変性疾患：特異的異常蛋白はシナプスを越えるのか（代表：小柳）（新潟大学脳研究所共同研究費，平成27年度）
- 「神経変性疾患：特異的異常蛋白はシナプスを越えるのか」（代表：小柳）（基盤研究（C），平成27～29年度）
- 「病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発と長期経過追跡による適応評価研究」（代表：中山優希，分担：小柳）（基盤研究（B）平成25～27年度）
- 「家族内発症頻発地域における筋萎縮性側索硬化症の網羅的遺伝子解析と臨床病理学的研究」（代表：日根野晃代，分担：小柳）（基盤研究（C）平成25～27年度）
- 「パーキンソニズムと認知症を惹起する脳神経病変の神経病理学的特徴」（代表：小柳）（財団法人精神・神経科学振興財団，平成27年度）
- 「善玉アディポカインによる神経変性抑制効果およびシヌクレイノパチー治療への可能性」（代表：橋本 款，分担：小柳）（基盤研究（B）平成25～27年度）

6. 学会活動・学術雑誌編集

(1) 学会の役職

小柳清光

日本神経病理学会：広報委員会副委員長，将来計画委員会委員、教育委員会委員
山田光則

日本神経病理学会：監事，ブレインバンク委員会委員

(2) 学術雑誌編集

小柳清光

Pathology International	Editorial Board
信州医学雑誌	編集委員
The Scientific World Journal	Editorial Board

7. 教育・講義

(1) 信州大学医学部3年生（小柳清光）

病理学演習・実習病理学各論「神経病理学」 2015年11月18日

(2) 信州大学医学部5年生（山田光則、小柳清光）

臨床実習「神経病理学」 4-5人グループへ隔週計18回

- (3) 信州大学医学部長顕彰
「信州大学医学部記念メダル」

2016年2月13日



8. 社会活動

兼任

小柳清光

新潟大学脳研究所

非常勤講師

(財)東京都医学総合研究所

客員研究員

(財)すかいらーくフードサイエンス研究所

評議員

山田光則

国立病院機構さいがた医療センター

客員臨床研究員

新潟大学脳研究所

非常勤講師

II. 分子遺伝（神経遺伝）学部門

1. 神経疾患の遺伝子診断サービス（2015年4月～2016年3月）

2015年4月～2016年3月の期間に信州大学病院をはじめとする県内の医療機関、および県外の医療機関から遺伝子検査を依頼された113名に対して261件の遺伝子検査を行った。このうち19名が確定診断に至った。その内訳は下表の通りである。

疾患	検査件数	診断確定例（名）
脊髄小脳変性症（SCA）	233	16
SCA1	18	0
SCA2	18	0
SCA3/MJD	18	2
SCA6	18	1
SCA7	18	0
SCA12	18	0
SCA17	18	0
DRPLA	19	2
SCA31	22	11
SCA8	66	0
球脊髄性筋萎縮症	1	0
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS)	25	3
遺伝性ジストニア（DYT1）	2	0
計	261	19

今年度から既知のSCAの9疾患（CAG repeat 病8疾患、SCA31）が否定された患者についてはSCA8を追加して検索している。上記のSCA8の検査件数が多いのは過去にSCAの9疾患が否定された患者の検討を行ったためである。現時点でSCA8と確定診断された患者はいない。

2. 研究活動

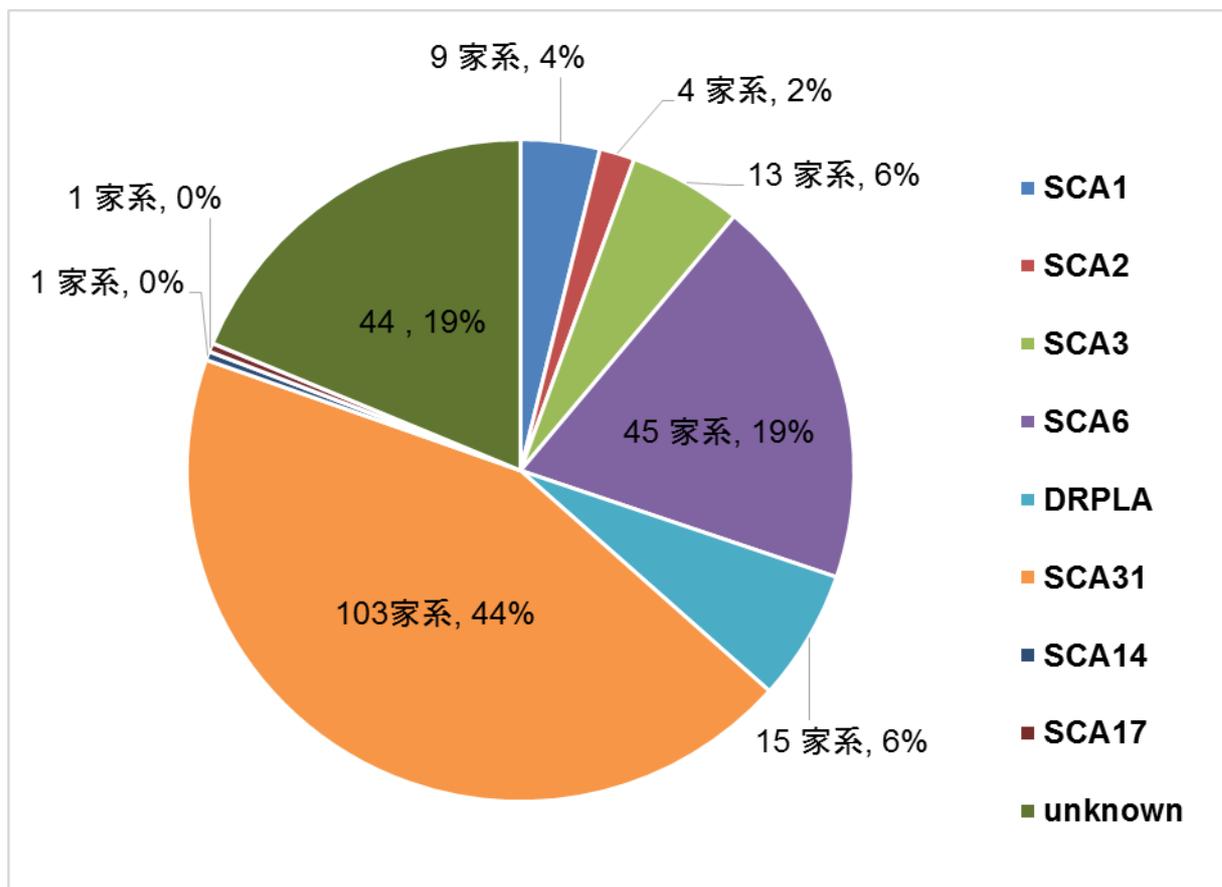
(1) 研究課題

- I. 脊髄小脳失調症
- II. 神経軸索腫大（スフェロイド）を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroid、HDLS）
- III. 遺伝性代謝異常症

I. 脊髄小脳失調症

I-1. 長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の病型頻度の調査

これまでに集積した長野県在住の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症（ADCA）235家系の病型頻度は下図に示す通りである（2016年3月21日現在）。例年提示している通り、長野県内ではSCA31がADCA全体の約44%と圧倒的に多く、次いでSCA6が20%弱、次いでDRPLA、Machado-Joseph病（SCA3）、SCA1と続く。現時点でも未同定家系が20%弱を占める。



また、昨年度から「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」において、千葉大

学神経内科 桑原聡教授らとともに孤発性の皮質性小脳萎縮症（cortical cerebellar ataxia、CCA）の実態調査を行い、診断基準案を策定した。2016年1月の班会議の時点までに調査した孤発性失調症169名のうち、診断基準案の probable/possible CCA に該当するのは29名（約17%）であった。

I-2. 原因遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳失調症の病因探索

従来から長野県内の原因遺伝子未同定家系について、横浜市立大学遺伝学教室（松本直通教授）と共同で次世代シーケンシングによる病因探索を進めている。また、2014年秋に信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座、遺伝子診療部（福嶋義光教授）に設置された次世代シーケンサーを用いて、中村勝哉医師（遺伝子診療部講師）が中心となって遺伝性失調症に関連した約30の遺伝子の網羅的スクリーニングを行っている。

これにより従来の遺伝子検査で未同定であった患者・家系の中から稀少な原因遺伝子変異が見つかってきており、現在順次検証作業を進めている。

I-3. 脊髄小脳失調症31型（SCA31）、多系統萎縮症の神経病理学的研究（神経病理学部門 小柳清光先生、山田光則先生との共同研究）

従来からSCA31の剖検脳については小柳先生との共同研究を継続中である。2015年度に山田先生が着任されたことを機に、多系統萎縮症と脳内鉄沈着について検討を始めた（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 佐藤充人医師らとの共同研究）。

I-4. 脊髄小脳失調症31型（SCA31）の自然史調査（信州大学病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、および県内関連病院神経内科との共同研究）

2011年度から行ってきたSCA31の自然史調査は2015年度末で当初予定した5年間の調査が完了した。開始時点に登録したSCA31患者44名のうち、5名が調査期間中に死亡、2名が施設入所により脱落した。SARAの年間悪化率は 0.8 ± 0.1 、Barthel indexの年間悪化率は -2.3 ± 0.4 であった（Nakamura K, et al. 論文準備中）。また、SCA31のリピート不安定性と表現促進現象の有無について臨床遺伝学的な検討を行っている。

I-5 脊髄小脳変性症患者における小脳失調の重症度評価に関する研究（キッセイコムテック社との共同研究）

2013年1月からキッセイコムテック社（信州地域技術メディカル展開センター源野広和さん）との共同研究として、3軸加速度計（熟大メイト）を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者の起立・歩行障害の客観的、定量的な解析に取り組んできた。現在までに、約50名の患者、および健常対照者のデータから3軸加速度計の各測定

指標は患者、健常対照者間で統計学的に有意な差異があること、いくつかの指標については罹病期間と強い相関があることを見出した (Matsushima A, et al. *Cerebellum & Ataxia* 2015)。さらに歩行データの多変量解析 (主成分分析) により、患者の SARA (歩行) スコアや罹病期間と強く相関し、臨床評価に有用と考えられる主成分得点値を見出した (Matsushima A, et al. 論文準備中)。

2015 年秋から信州大学病院の「平成 27 年度 教育・研究・診療推進プロジェクト経費」を得て、3 軸加速度計を用いた入院患者の転倒・転落リスク評価を行っている (脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 江澤直樹医師らとの共同研究)。これは西 7 階病棟に入院される患者の中で、起立・歩行が可能な方に同意を得て 3 軸加速度計のデータを取得し、それらを入院前 1 年間の転倒・転落歴、入院後の転倒・転落歴、入院時に看護師が評価する転倒・転落リスク評価表、医師が評価する FIM スコアなどのデータと比較検討するものである。2016 年 12 月までに約 200 名のデータ取得を目指している。

I-6 神経疾患に対する移動支援ロボティックウェアの医療応用に向けた研究 (信州大学大学院生命機能・ファイバー工学専攻感性システム工学講座 (繊維学部) 橋本稔教授、信州大学バイオメディカル研究所との共同研究)

2013 年 1 月から橋本稔教授らの開発された非外骨格型ロボティックウェア Curara® の医療応用を目指した取り組みを始めた。この研究は「神経難病患者の移動支援ロボティック・ウェアの開発」(研究代表者 吉田邦広) として平成 27 年度の科学研究費助成事業の基盤研究 (B) に採択された (平成 29 年度までの 3 年間)。また、本研究は「歩行アシストサイボーグプロジェクト」として信州大学バイオメディカル研究所を中心とした信州大学学部間・産学連携プロジェクトに位置づけられた。平成 27 年 7 月 16 日にはキックオフミーティングが繊維学部で開催された (次ページ)。具体的には、当初予定した脊髄小脳変性症などの神経難病に加えて、脳卒中も対象にした研究として進捗中である。現在、脊髄小脳変性症などの神経難病患者は信州大学旭総合研究棟で、脳卒中患者は鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院にて Curara® 実装による歩行実験を定期的 to 実施している。



ICCER
Interdisciplinary Cluster for
Cutting Edge Research

 **信州大学 | 先鋭領域融合研究群**
SHINSHU UNIVERSITY

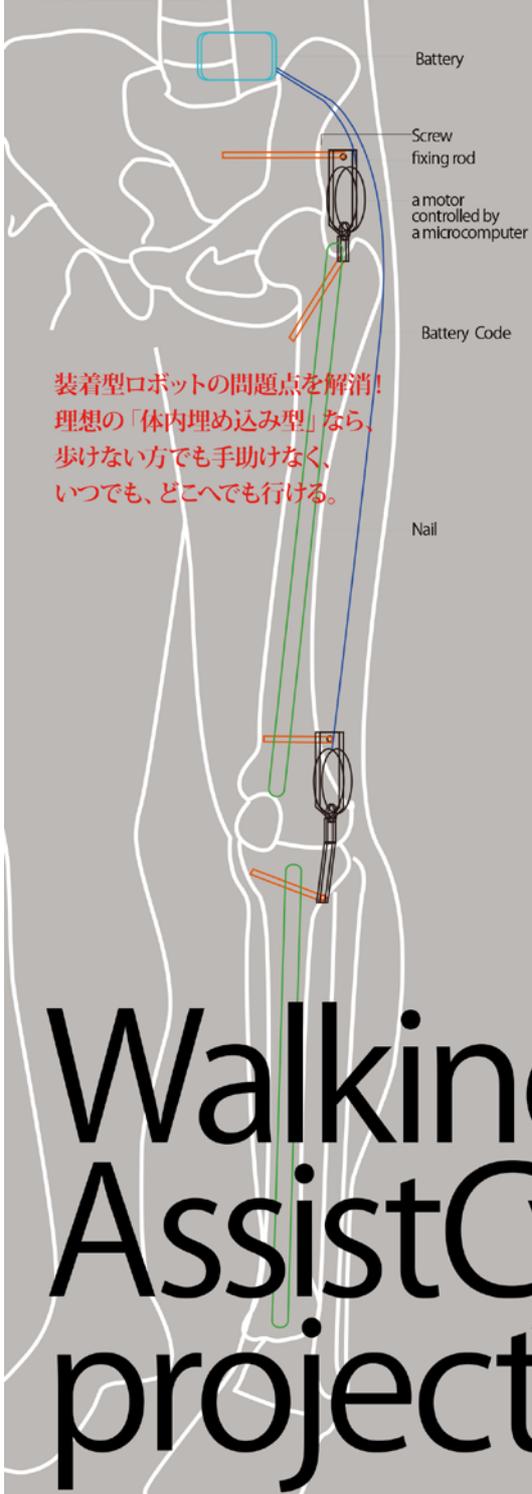
究極の、近未来 体内埋め込み型

歩行アシストサイボーグ プロジェクト キックオフシンポジウム

716 13:30~16:30
月 日 (木)

信州大学繊維学部

総合研究棟 7階 ミーティングルーム1



Walking AssistCyborg project

Program

進行: 信州大学産学官・社会連携推進機構

1. 開会 URAセンター長 杉原 伸宏
2. 挨拶 信州大学長 山沢 清人
信州大学研究担当理事 武田 三男
信州大学先鋭領域融合研究群長 濱田 州博
文部科学省国立大学法人支援課
国立研究開発法人科学技術振興機構産学連携展開部
3. プロジェクトの概要
バイオメディカル研究所長 齋藤 直人
4. ロボティックウェア「curara® (クララ)」
開発経緯、研究計画、実機デモンストレーション
国際ファイバー工学研究所 教授 橋本 稔
5. 神経疾患患者の実装研究計画
医学部神経難病学講座 特任教授 吉田 邦広
6. 骨髄内釘手術の実際
医学部保健学科 准教授 青木 薫
7. バッテリー開発計画
環境・エネルギー材料科学研究所長 手嶋 勝弥
8. 閉会のことば 国際ファイバー工学研究所長 高寺 政行

■ 問い合わせ先

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
担当: 清水・小澤・下総
〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 TEL: 0263-37-3548 FAX: 0263-37-3549
Mail: biomedical@shinshu-u.ac.jp

II. 神経軸索腫大(スフェロイド)を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids、HDLS)

現在までに国内外からの依頼を受け、96名の白質異常症の患者において、本症の原因遺伝子コロニー刺激因子1受容体 (colony stimulating factor 1 receptor) 遺伝子

(*CSF1R*) の解析を行い、21名に変異を見出した。これらのデータは遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班(厚生労働科学研究費補助金)において本症の診断基準案策定の基礎資料となった(Konno T, et al. 論文投稿中)。

当院で見出した変異のうち9つについて、site-directed mutagenesisにより、それぞれの変異を導入した発現ベクターを構築した。これらを用いて変異*CSF1R*蛋白の細胞内動態や機能につき検討を始めた。

また、広島大学原爆放射線医科学研究所の川上秀史教授との共同研究として、*CSF1R* 変異陰性の白質脳症患者のゲノム解析を進めるべく準備中である。

III. 遺伝性代謝異常症

愛知学院大学薬学部 林久男先生との共同研究により無セルロプラスミン血症3例の剖検脳を材料にして、透過型電子顕微鏡と電子プローブX線マイクロアナライザを用いて細胞内鉄顆粒の形態および組成分析を行った。その結果、リソソーム内の鉄沈着顆粒には鉄依存性に有意な銅沈着が確認された(Yoshida K, et al. Biol Trace Ele Res 印刷中)。

(2) 研究論文・学会発表

【原著論文】

1. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2: 15012, 2015. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
2. Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H. Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. *J Neurol Sci* 350 (1-2): 90-92, 2015.
3. Sasaki A, Kakita A, Yoshida K, Konno T, Ikeuchi T, Hayashi S, Matsuo H, Shioda K. Variable expression of microglial DAP12 and TREM2 genes in Nasu-Hakola disease. *Neurogenetics* (doi: 10.1007/s10048-015-0451-3).
4. Jin C, Washimi Y, Yoshida K, Hashizume Y, Yazawa I. Characterization of spheroids in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids. *J Neurol Sci* 352(1-2): 74-78, 2015. (doi: 10.1016/j.jns.2015.03.033. Epub 2015 Mar 27.)
5. Lee D, Yun JY, Jeong JH, Yoshida K, Nagasaki S, Ahn TB. Clinical evolution,

- neuroimaging, and volumetric analysis of a patient with a CSF1R mutation who presented with progressive nonfluent aphasia. *Parkinsonism Relat Disord* 21: 817-820, 2015. (doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.010.)
6. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2: 9, 2015. (doi: 10.1186/s40673-015-0028-9)
 7. Kondo Y, Kinoshita M, Yoshida T, Matoba H, Uehara T, Ikeyama M, Nakayama J, Yoshida K, Ikeda S. Unexpected occurrence of fetal hemophagocytic syndrome in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Case Rep Clin Med* 5: 77-84, 2016.
 8. 日根野晃代, 小柳清光, 中村昭則, 下島吉雄, 吉田邦広, 池田修一. *SOD1* 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症における下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見. *臨床神経* 56: 69-76, 2016.

【総説・著書】

1. 吉田邦広, 佐藤俊一. 小脳の感染症(小脳の最新知見 —基礎研究と臨床の最前線—). *医学のあゆみ* 255 (10): 1005-1010, 2015.
2. 吉田邦広. 遺伝カウンセリング. *すべてがわかる 神経難病医療 (アクチュアル脳・神経疾患の臨床)*. 辻 省次 (総編集), 西澤正豊 (専門編集). pp345-349, 中山書店, 東京, 2015.

【学会発表】

1. 松嶋聡, 吉田敏一, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症に対する経口鉄キレート剤の治療効果の検討. 第19回ウイルソン病研究会. 2015. 5. 9, 東京(東邦大学医療センター大森病院).
2. 所宏美, 岡野透, 橋本稔, 吉田邦広, 中村昭則, 中村勝哉. 脊髄小脳変性症患者の歩行解析. ロボティクス・メカトロニクス講演会 2015 (JSME Robotics and Mechatronics Conference 2015 (ROBOMECH 2015 in Kyoto), 2015. 5.17-19 (18), 京都(京都市勧業館みやこめッセ).
3. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer. 第56回日本神経学会学術大会.2015. 5. 20-23 (20), 新潟(朱鷺メッセ, ホテル日航新潟).
4. 吉田邦広, 中村勝哉, 松嶋聡, 池田修一. 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—. 第56回日本神経学会学術大会. 2015. 5. 20-23 (21), 新潟(朱鷺メッセ, ホテル日航新潟).

5. 近藤恭史, 木下通亨, 長崎園望, 福島和広, 吉田邦広, 池田修一. 白質異常症における *CSFIR* 変異陽性・陰性例の臨床・脳画像所見の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会.2015. 5. 20-23 (21), 新潟 (朱鷺メッセ, ホテル日航新潟) .
6. 今野卓哉, 吉田邦広, 水野敏樹, 瓦井俊孝, 他田正義, 勇亜衣子, 野崎洋明, 池田修一, 西澤正豊, 小野寺理, 池内健. 軸索スフェロイド形成を伴うびまん性白質脳症 (HDLS) の診断基準案の策定. 第 56 回日本神経学会学術大会.2015. 5. 20-23 (21), 新潟 (朱鷺メッセ, ホテル日航新潟) .
7. 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 日根野晃代, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 松嶋聡, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015. 5. 20-23 (21), 新潟 (朱鷺メッセ, ホテル日航新潟) .
8. Miyazaki D, Nakamura A, Kobayashi C, Kinoshita T, Hineno A, Yoshida K, Ikeda S. Elevation of serum heat shock protein (HSP) 70 and 90 in patients with ALS. 第 56 回日本神経学会学術大会.2015. 5. 20-23 (21), 新潟 (朱鷺メッセ, ホテル日航新潟) .
9. 土井 宏, 吉田邦広, 牛山雅夫, 谷佳津子, 松本直通, 田中章景. Late-onset spastic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015. 5. 20-23 (23), 新潟 (朱鷺メッセ, ホテル日航新潟) .
10. 小柳清光, 矢彦沢裕之, 牛山雅夫, 三木淳, 中山淳, 菅野祐幸, 牧下英夫, 井上憲昭, 大原慎司, 林田研介, 栢沼勝彦, 山本寛二, 安出卓司, 橋本隆男, 浅川美果, 日根野晃代, 吉田邦広, 池田修一. 「信州ブレインリソースネット」活動状況年次報告: 2015 年. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2015.6.3-5 (5), 福岡 (九州大学医学部百年講堂) .
11. 石川真澄, 中村勝哉, 黄瀬恵美子, 山下浩美, 玉井真理子, 古庄知己, 関島良樹, 和田敬仁, 吉田邦広, 福嶋義光. 球脊髄性筋萎縮症の保因者診断についての検討. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-28 (27), 千葉 (三井ガーデンホテル千葉) .
12. 吉田邦広, 矢彦沢裕之, 佐藤俊一, 羽生憲直, 土井 宏, 宮武聡子, 松本直通. 小脳失調症状を主徴とした SPG7 の 1 家系. 第 20 回 Nagano Neurology Conference. 2015.9.26, 松本 (東急 REI ホテル) .
13. 横井孝政, 渡辺宏久, 川畑和也, 今井和憲, 栢田道人, 原一洋, 伊藤瑞規, 勝野雅央, 祖父江元, 吉田邦広. 軸索スフェロイドを伴ったびまん性白質脳症 (HDLS) における proton MRS と SPECT の検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会. 2015.10.2-4 (2), 青森 (リンクステーションホール青森) .
14. 森めぐみ, 萬翔子, 廣西昌也, 村田顕也, 吉田邦広, 伊東秀文. 前頭側頭型認知症様の症状で発症した神経軸索 spheroid を伴う遺伝性白質脳症の一例. 第 34 回日本

- 認知症学会学術集会. 2015.10.2-4 (2), 青森 (リンクステーションホール青森) .
15. 中村勝哉, 吉田邦広, 古庄知己, 高野亨子, 涌井敬子, 佐藤俊一, 関島良樹, 福嶋義光. 次世代シーケンサを併用した脊髄小脳変性症関連遺伝子解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会. 2015.10.14-17 (15), 東京 (京王プラザホテル) .
 16. 石川真澄, 中村勝哉, 黄瀬恵美子, 山下浩美, 玉井眞理子, 高野亨子, 古庄知己, 関島良樹, 和田敬仁, 吉田邦広, 櫻井晃洋, 福嶋義光. X 連鎖性遺伝性疾患の保因者に対する遺伝カウンセリングの検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会. 2015.10.14-17 (16), 東京 (京王プラザホテル) .
 17. 安井建一, 矢部一郎, 吉田邦広, 金井数明, 澤井摂, 新井公人, 伊藤瑞規, 小野寺理, 足立芳樹, 佐々木秀直, 桑原聡, 祖父江元, 西澤正豊, 中島健二. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回日本神経治療学会総会. 2015. 11. 26 (26-28), 名古屋 (名古屋国際会議場) .
 18. 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和, 松澤節子, 池田修一. 3 軸加速度計を用いた小脳失調症に対する立位・歩行機能の定量的評価. 第 33 回日本神経治療学会総会. 2015. 11. 26 (26-28), 名古屋 (名古屋国際会議場) .

(3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 神経難病・稀少疾患のゲノム解析—診療と研究のインターセクション—. 先端医療振興財団勉強会. 2015.6.16, 神戸(公益財団法人 先端医療振興財団臨床研究情報センター) .
2. 吉田邦広. 無セルロプラスミン血症の最近の動向 —稀少遺伝病の枠を越えて—. 第 26 回日本微量元素学会. 2015.7.4, 札幌(北海道大学大学院 地球環境科学研究院) .
3. 吉田邦広. 無セルロプラスミン血症 —稀少疾患研究の先に見えるもの—. 第 8 回医学科優秀論文賞受賞記念講演会. 2015.7.13, 松本(信州大学医学部第 1 臨床講堂) .
4. 吉田邦広. 神経疾患患者への実装研究計画. 信州大学 先鋭領域融合研究群 近未来体内埋め込み型歩行アシストサイボーグプロジェクト・キックオフシンポジウム. 2015. 7.16, 上田(信州大学繊維学部総合研究棟 7 階ミーティングルーム 1) .
5. 吉田邦広. パーキンソン病と鉄代謝異常症 —古くて新しい課題—. 第 11 回茨城 Movement Disorder 研究会. 2015.11.20, つくば(オークラフロンティアホテルつくば) .

3. 教育・講義

- (1) 信州大学医学部 4 年生

ユニット講義「神経」「脊髄小脳変性症と多系統萎縮症」

2015年4月7日

(2) 信州大学医学部5年生

臨床実習「中枢神経系の神経変性疾患」

4-5人グループへ隔週1回

名簿 (平成 28 (2016) 年 3 月現在)

1. 分子病理学 (神経病理学) 部門

スタッフ

特任教授	山田 光則
特任教授	小柳 清光
大学院博士課程	小野里 知哉 (四年次)
	中原 亜紗 (二年次)
委嘱講師	伊藤 梅男 (希哲堂伊藤医院)
委嘱講師	渡部 和彦 (東京都医学総合研究所)
委嘱講師	橋本 智代 (産業医科大学)
委嘱講師	高濱 祥子 (常葉大学)

2. 分子遺伝学 (神経遺伝学) 部門

スタッフ

特任教授	吉田 邦広
------	-------

3. 神経難病学講座

スタッフ

技能補佐員	根津 美鈴
事務補佐員	水落 千賀子

信州大学 神経難病学講座 年度報

第 6 号

平成 27 年度

(2015 年 4 月～2016 年 3 月)

発行

信州大学医学部神経難病学講座

分子病理学（神経病理学）部門、分子遺伝学（神経遺伝学）部門

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：分子病理学部門 0263-37-3185 分子遺伝学部門 0263-37-2672
