

## <脳・血管系老化研究センター>

### 病態病理学部門

開設当初より当部門では、発生学的視座に基づいた脳・血管系の加齢現象の解明を目標として研究を進めている。老化と発生とは一見相反する過程であるが、両者の間に共通項の存在を示唆するデータも知られている。

部門としての研究がスタートしたのは1991年4月吉木淳助手が着任してからであった。実験に必要な道具立ての準備と機器のセットアップを終えたのち、以下のような実験に着手した。①集合キメラ法によって作製したキメラマウスの中樞神経系形成過程を系統特異的抗体や各種細胞マーカーを用いて免疫組織化学的に解析する実験（理化学研究所つくばライフサイエンス研究センター日下部守昭博士との共同研究）、②発生期中樞神経系における神経細胞移動に及ぼす低線量電離放射線の影響を *in vivo* ならびに *in vitro* の実験系によって解析する実験（Texas 大学 Houston 校 W. J. Schull 教授との共同研究）、③発生期神経系に特異的な分子を認識するモノクローナル抗体の作製・探索、④大脳・小脳の遺伝的細胞構築異常をきたす突然変異ラットの脳形成過程の解析、⑤中樞神経系の発生過程において発現が経時的に on/off される新規遺伝子に関する探索的研究（理化学研究所つくばライフサイエンス研究センター林崎良英主任研究員、塩野義製薬研究所渡辺幸彦博士との共同研究）、⑥ Hirschsprung 病モデルマウス腸管神経系の形成過程における神経堤由来細胞の移動の解析、⑦ラット小腸移植実験モデルにおける腸管神経系の病態ならびにリンパ球動態の解析。②、⑥、⑦の実験にはそれぞれ松下弘二院生（小児科学教室）、下竹孝志院生（小児外科学部門）、岡本雅彦院生（第二外科学教室）が参画した。

さらに1993年4月からは科学技術庁放射線医学総合研究所生物研究部田口泰子博士との「中樞神経系の発生・分化に対する放射線影響」の共同研究がはじまり、現在では X 線・ $\gamma$  線に加えて重粒子線の影響を解析する研究に発展している。また同じ頃、肺の正常神経支配の研究と肺切除・移植後の動態に関する研究が島田順一院生（第二外科学教室）の参加を得て開始された。さらに堤陽子院生（第二病理学教室）による鶏胚における脳胞形成メカニズムの細胞動態学的解析、呂寅幸院生（整形外科教室）によるラット坐骨神経圧挫損傷モデルにおける神経再生・修復過程に関与する新規遺伝子の探索が開始され、吉木助手のあとを引継いだ小堀信秀助手によって神経細胞分化の分子機構の解析が始まった。さらに1996年4月からは滋賀健介院生（神経内科学部門）によるマウス生後脳における神経系幹細胞の解析実験、9月からは金村米博院生（大阪大学脳神経外科学教室）による神経細胞・グリア細胞における分化決定因子の

解析実験が開始した。また1997年1月から細胞間情報伝達と神経細胞分化・移動の相関を発生期マウス脳で解析するカナダ Western Ontario 大学 C. Naus 教授との共同研究がスタートした。この間、西澤芳男客員講師、友澤靖子客員講師が当部門に参画した。

他方でヒト脳に加齢過程とその病態を明らかにしていく研究も本部門の重要な課題と位置づけている。しかしヒト脳の入手には制約が大きく、脳腫瘍組織以外では病理解剖の際に得られる脳を用いた研究が唯一の道と考える。そこで私たちは第一病理学教室芦原司教授、第二病理学教室高松哲郎教授、病院病理部土橋康成助教授のご理解・ご高配のもとに本学における病理解剖業務、附属病院病院病理部における病理診断に参画してきた。神経細胞・グリア細胞（アストログリア）の活動性を定量形態学的に解析するための方法論の基礎的検討を実験動物を用いて行った上でヒト剖検脳を対象とした研究に着手した。これらの研究には木下周子研究生、永田昭博院生（病態病理学部門）が参画している。

1997年4月からは小堀助手のあとを引継いだ福山隆一助手を中心として、アルツハイマー病の病理発生を解析する動物実験が始まったばかりである。

病態病理学部門の研究がスタートして今年で6年目を迎える。その間、ヒトの剖検脳、脳腫瘍手術材料、さらに動物実験モデルを用いて、脳神経系の老化、発生、腫瘍などについて病理形態学的手法を基礎に据えながら細胞生物学的研究法や分子生物学的方法論を駆使した研究を進めてきた。これらの研究は学内外の多くの研究者・院生・研究生と共同で行ってきたものである。

今日遺伝性神経疾患の原因遺伝子が次々と明らかにされているが、ある特定の遺伝子異常が果してどのようなプロセスを経て各々の疾患に特有の病態を作り上げるのかに関しては依然として未解明の点が多い。今後は遺伝子から細胞、組織、さらには臓器、個体レベルに至る病態の総合的理解が強く要請されるにちがいない。この文脈の中で、当部門が果たすべき役割はますます大きくなるものと考えている。

（文責 伏木信次）

1990年（平成2年）	11月	管理者上田聖教授（脳神経外科学教室教授）	就任
1990年（平成2年）	12月	伏木信次助教授	就任
1995年（平成7年）	4月	管理者平澤泰介教授（整形外科学教室）	就任
1998年（平成10年）	1月	伏木信次教授	就任

## 神経化学・分子遺伝学部門

### 構成員の変遷

- 1991年 1月 栗山教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 増田治史
- 1992年 4月 栗山教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 増田治史  
研究生 里田史朗
- 1993年 4月 栗山教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 増田治史, 小笠原由子, 八十島講二, 秋岡清二
- 1994年 4月 岩島教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 増田治史, 小笠原由子, 八十島講二, 秋岡清二
- 1995年 4月 今西教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 小笠原由子, 八十島講二, 秋岡清二
- 1996年 4月 今西教授, 橋本助教授, 辻村助手  
大学院生 小笠原由子, 八十島講二, 秋岡清二
- 1997年 4月 今西教授, 橋本助教授, 辻村助手, 研究員 八十島講二

### 研究テーマの変遷

- 1991～3年 GABAB 受容体遺伝子のクローニング  
H-ras 癌遺伝子の発現調節機構の解析
- 1992～3年 遺伝子強制クローニング法の開発
- 1993～4年 部位特異的突然変異導入 (ODA) 法の開発
- 1994～5年 制限酵素精製品質管理法の開発
- 1994～5年 *Xenopus laevis* の神経発生分化に関する *X-ptf- $\alpha$*  と *X-ptf- $\beta$*  遺伝子の単離と発生期  
遺伝子発現特異性の研究
- 1993～7年 ヒトアルツハイマー病大脳で発現が昂進する *kf-1* 遺伝子の単離と解析
- 1994～7年 ヒト *osf-1* 遺伝子を骨芽細胞特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスの  
作成とその骨量解析
- 1995～7年 アルツハイマー病の原因遺伝子 *presenilin-1* と *presenilin-2* の *Xenopus laevis*  
相同遺伝子の単離と発生分化, アポトーシスでの役割の解析

- 1996～ 年 久美浜町におけるアルツハイマー病危険因子 ApoE 遺伝子  $\epsilon$  4 型の出現頻度の解析とその解析法の改良
- 1997～ 年 大腸菌の *polA*, *recA* を使った抗ヒト HIV 薬スクリーニング法の改良
- 1997～ 年 *kf-1* 遺伝子の作る亜鉛結合性蛋白質の細胞内局在とアポトーシスにおける役割の研究, *presenilin-1* と *kf-1* 蛋白質の相互作用とアルツハイマー病発症との関係の解明, ヒト *osf-1* トランスジェニックマウスの骨の形態計測と骨リモデリングの解析

強制クローニング法, 部位特異的突然変異導入の ODA 法は宝酒造株式会社からキット化されて市販され, また制限酵素精製用品質管理方法は同社の生産工程に導入されている。

- 1990年(平成2年) 10月 老化研発足  
栗山欣弥教授(薬理学教室兼任)
- 1991年(平成3年) 1月 橋本保助教授赴任
- 1991年(平成3年) 4月 辻村敦助手赴任
- 1994年(平成6年) 4月 岩島昭夫教授(生化学教室兼任)
- 1995年(平成7年) 4月 今西二郎教授(微生物学教室兼任)

## 神経内科学部門

1990年(平2)11月, 京都府の高齢化対策の一環として, 附属脳・血管系老化研究センター(老化研)が設置された。当センターは, 臨床一部門, 基礎三部門(病態病理・細胞生物・分子遺伝)からなり, 全国的にみてもユニークな構成をとっている。神経内科・老年内科学教室は, この臨床部門にあたる。

センターの設立には隠れた逸話があるので, 是非ここに記しておきたい。府立医大に老化に関する研究所をつくるという構想が持ち上がっていた折に, 一人の篤志家が, 「老化の研究に使って下さい」と多額の寄付を申し出られた。そして, その浄財がセンターの設立にあてられたのだ。京都府の施策と一人の篤志家の願いが合致して, 老化研が作られたといえる。研究室の入り口には, 「老化研究センターの研究用機器は, 松本仁介氏の御寄付をもとに整備されたものです。京都府立医科大学」というプレートが掲げられている。

初代教授には, 秋田県立脳血管研究センター病院長の中島健二(本学昭和40年卒)が就任した。教授は1990年(平2)11月1日に着任したが, 翌年の4月までは教室員はおらず, 一人で開講の準備をした。この間, スタッフ予定者はいく度か召集をかけられた。いずれも各内科からの寄せ集めのため, 神経学的所見の統一的な記載法を話し合い, 入院・外来カルテの草案を

練った。1991年（平3）4月には、講師・助手5名（+併任講師1名）と修練医2名が加わり、新教室は本格的にスタートした。翌年4月にはさらに3名の助手が加わり、正講座と同じ人員構成になった。同じ頃に新設されたわが国の神経内科のほとんどが半講座であることを考えると、フルスタッフからなる私たちの教室は恵まれていた。

外来診療は、1991年（平3）4月18日から開始した。外来の標榜は、当科が高齢化対策として作られた経緯から、「老年内科（神経内科）」となった。オープン当日は、「全国初の老年期痴呆専門外来」とマスコミに大きく取り上げられていたためか、痴呆患者がどっと押し寄せた。以来、当科では痴呆患者の比率が高く、脳血管障害やパーキンソン病などの老年期の神経疾患が多い。神経内科病棟は、つづく5月27日に、中央診療棟の8階にオープンした。個室8床、総室24床の32床からなり、じゅうたん張りの大きなデイルームが附属している。このように専用病棟を与えられたことも、特筆すべきことであった。

教育活動は、それまで内科各科と精神科で分担していた神経病学の系統講義を、一括して引き継いだ。病舎実習は、神経内科独自の枠は与えられなかったので、第二内科と臨床検査の実習時間の一部を借り受けて行った。実習時間の不足は、夏季休暇中に研修の機会を設け、これを補った。この夏期研修は、広く学外にも門戸を開いたため、多くの学生が集まった。若手の医局員には、この研修を通じて入局したものも多い。当科の教育の特色は、老年内科の講義を合わせ行っていることだ。現在でも、老年内科を持つ大学は少なく、全国的にみてもわずか18大学に過ぎない。老年医学の教育は、まだ満足に行われていないのが現状だ。当科では、高齢者の病態・状況を的確に把握した上で、全人的医療を行えるように指導している。

研究面では、「痴呆」と「脳血管障害」を、研究の二本柱と位置づけて押し進めた。それぞれ、疫学、診断・治療学、基礎研究まで幅広く取り組んだ。これらの研究の多くは、国のゴールドプランの追い風を受け、厚生省長寿科学研究として行った。具体的な研究内容は、痴呆と脳卒中中の疫学調査（大江町・久美浜町・京北町・日吉町）、痴呆の機能画像、脳磁図の臨床応用、アルツハイマー脳の免疫組織化学、痴呆性老人の行動療法、無症候性脳梗塞の認知機能障害、脳血管障害の臨床研究などである。なかでも、久美浜町における痴呆の実態調査は、1994年（平6）8月から2年間にわたり、教室をあげて取り組んだ。

対外活動としては、一般啓蒙書を出版した。1996年（平8）に中島教授が『脳卒中は防げる治せる』（講談社）を、1997年（平9）には教室のスタッフが中心に書いた『痴呆性老人ケアマニュアル』（金芳堂）を上梓した。また、「老化を考える府民医学講演会」を毎年開催し、府民に老化研の研究成果を紹介するとともに、老化についての知識を深める機会にしてもらった。

教室の特色の一つに、外来・病棟・医局のOA化がある。早くから、外来患者名簿・退院サマリーをデータベース化し、文献検索・スライド作成も、医局のコンピュータで行えるようにした。外来カルテは、これらのデータベースと連結させ、効率的に管理されている。ちなみに、

当科では診療開始時からA4版の永久カルテを使用しているが、1997年（平9）に附属病院が全科のカルテをA4版に統一した際、当科のカルテが手本となった。

本格的な高齢時代を迎え、私たちの教室には、大学の内外から大きな期待が寄せられていると思う。教室員一同力を合わせて、皆様方の御期待に応えたい。

（文責 森 敏）

### 教室職員の変遷

- 教授： 中島健二 （1990年11月1日～現在）
- 助教授： 島村 修 （併任講師，1991年4月1日～1992年1月31日）  
（併任助教授，1992年2月1日～現在）
- 高梨芳彰 （講師，1991年4月1日～1993年12月31日）  
（助教授，1994年1月1日～現在）
- 講師 森 敏 （助手，1991年4月1日～1992年6月30日）  
（学内講師，1992年7月1日～1993年12月31日）  
（講師，1994年1月1日～現在）
- 学内講師 上田祥博 （助手，1991年4月1日～1996年6月30日）  
（学内講師，1996年7月1日～現在）
- 水野敏樹 （助手，1994年4月1日～1996年6月30日）  
（学内講師，1996年7月1日～現在）
- 助手 牧野雅弘 （修練医，1994年4月1日～1994年9月30日）  
（助手，1994年10月1日～現在）
- 平川 誠 （修練医，1993年4月1日～1994年3月31日）  
（修練医，1995年4月1日～9月30日）  
（助手，1995年10月1日～現在）
- 田中直樹 （修練医，1994年4月1日～1997年3月31日）  
（助手，1997年4月1日～現在）
- 退職者
- 講師： 荒木邦治 （1991年4月1日～1993年3月31日）
- 助手： 杉本英造 （1992年4月1日～1994年3月31日）
- 伊地智俊晴 （1991年4月1日～1994年3月31日）
- 湯屋博通 （修練医，1991年4月1日～1992年）  
（助手，1994年4月1日～1995年3月31日）

- 岩本一秀 (1992年4月1日～1994年3月31日)  
(1995年4月1日～1997年3月31日)
- 宮田清典 (修練医, 1991年4月1日～1992年3月31日)  
(助手, 1992年4月1日～1994年3月31日)
- 狐野一葉 (修練医, 1992年4月1日～1993年3月31日)  
(助手, 1994年1月1日～1997年3月31日)

## 客員講師

- 山口恭平 (1992年4月1日～現在)
- 吉川治雄 (1992年4月1日～現在)
- 山本康正 (1993年4月1日～現在)
- 武澤信夫 (1993年4月1日～現在)
- 伊地智俊晴 (1996年4月1日～現在)
- 杉本英造 (1997年4月1日～現在)