

6. 病理学部

研究の概況

細川 昌則

病理学部では、心身の発達障害のメカニズム、障害のある小児や成人が発症する病気のメカニズムを、遺伝子から個体レベルにわたる幅広い視野で、分子細胞生物学から組織形態解析学や実験動物学にいたる、多種多様な方法を組み合わせて研究している。研究成果は、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質 (QOL) を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものとする。

発達障害研究所は、当面の重点研究課題を「自閉症」と「重度知的障害」に定めている。各研究では、知的障害のある子供や成人の中枢神経系の変性メカニズムを、急性期と慢性期の両面から検討を進めた。これらは、「重度知的障害」に直接的に関連し、周生期周産期脳障害の医療ならびに知的障害者の高齢化対策に貢献すると考える。

平成 21 年度の主要な研究分野とその研究成果を表 1 に示す。各研究成果についてはそれぞれの個別研究の項に詳述した。なお、平成 21 年度のトピックスを以下に記す。

(1) 知的障害のある成人の転倒に関する臨床研究を行い、転倒の危険性を高い診断精度で判定できる方法を見出した。その成果は国際的学術専門誌に評価され、論文掲載された。また、その記事が中日新聞 (平成 21 年 7 月 15 日) と朝日新聞 (平成 21 年 8 月 22 日) に掲載された。(愛知県公式 Web サイト「広報広聴コーナー／記者発表資料」平成 21 年 7 月 15 日)

(2) 病理学部においては、長年にわたり、病理組織標本作製法・染色法・免疫組織化学的手法などに関するノウハウを蓄積してきている。平成 21 年度には海外から技術指導の依頼があり、米国アリゾナ大学より、W. Daniel Stamer 教授 (眼科・視科学) および大学院生が当部門を来訪した。平成 21 年 7 月 21、22 日の 2 日間にわたり、眼圧調節に重要な作用をもつプロスタマイド F の合成に関わる酵素の免疫組織化学的染色法に焦点を絞り「Immunohistochemistry Tutorial」を実施した。

(3) 病理学部では臨床医のニーズに応じて、医学教

表 1. 主な研究分野とその目的、方法、成果

| | |
|--|---|
| <p>知的障害のある人に認められる、中枢神経系の急性・慢性神経変性に関する基礎研究</p> | <p>【目的】 神経細胞が急性および慢性的に変性をきたすメカニズムを明らかにし、知的障害の原因となる急性期脳障害、ならびに、知的障害のある高齢者が示す特徴的な中枢神経系の変化を理解する基盤を形成する。</p> <p>【方法】 剖検脳組織、低酸素性虚血性脳症モデルラット、脳虚血と低酸素により惹起される脳室周囲白質軟化症モデルラット、加齢性脳機能障害・慢性神経変性モデル：SAMP10マウス、同モデルマウス由来培養神経細胞を用い、器官・組織・細胞・分子・遺伝子の各レベルでの構造・物質・機能の変化を探索する。手法は病理組織学、免疫組織・細胞化学、分子細胞生物学、分子遺伝学、行動薬理学など。</p> <p>【平成21年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性神経変性モデルSAMP10マウスが示すミクログリアの脳組織修復機能異常をサイトカイン関連遺伝子発現の側面から明らかにした。 興奮毒性による神経細胞死モデルであるカイニン酸投与ラットにおいて、超急性期に酸化傷害をうける海馬のタンパク質を同定した。 |
| <p>中枢神経系の急性期損傷過程におけるアラキドン酸カスケードの役割に関する基礎研究</p> | <p>【背景・目的】 脳組織は脂質に富み、ロイコトリエンやプロスタグランジンなどの脂質メディエーターも多く産生されているがその機能は明らかではない。ここでは、脂質メディエーターの中枢神経系における直接的な機能とそれらの中枢神経系の急性期損傷における役割を探索している。</p> <p>【方法】 脳損傷モデル動物 (ラット・マウス) の脳内でのアラキドン酸カスケードの諸酵素とその発現変化、ならびに各脂質メディエーターを生化学・免疫組織細胞化学などの手法を用いて探索する。</p> <p>【平成21年度の成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> 発達期の脳組織におけるPGF_{2α}合成酵素の分布を明らかにした。 実験モデルラットを用い、脳室周囲白質軟化症の発症に、プロスタグランジン合成酵素遺伝子の発現亢進と、その結果生じるプロスタグランジン産生増加が関係する事を明らかにした。 培養オリゴデンドロサイト実験系を用いて、オリゴデンドロサイトの分化段階におけるPGF_{2α}合成酵素の細胞内分布の変化を明らかにした。 |

育に重要な病理解剖症例について、臨床病理検討会形式で報告を行っている。平成 21 年度は、小児神経学会の依頼により、全国の若手小児神経科医師約 200 名を対象に、11 月 22 日に大阪市で開催された「小児神経学セミナー」にて、剖検第 647 号の症例について教育講演を行った。(第 647 号：こぼと学園利用者、死亡年齢：37 歳、男性、生前臨床診断：未知の神経変性疾患、病理確定診断：ニーマン・ピック病 C 型)

外科病理診断学の立場からの研究と臨床病理業務

(1) 中央病院を受診・入院する、またはコロニーを利用する、心身に発達障害のある小児や成人の病理組織診断を行い、コロニーで行われる医療に貢献している。(2) 中央病院・こぼと学園からの要請で病理解剖を行い、解剖所見、最終診断、コメントを御遺族や医師・医療従事者に提供している。(3) 臨床病理検討会 (CPC) を中央病院と共同で開催し、病理解剖を通して得られた知識をコロニー内の医療従事者に還元している。(4) 部内に蓄積された専門的技術や知識を活用し、ホルマリン固定組織、同組織標本、ならびに DNA・RNA・蛋白レベルの診断を目的とした凍結保存組織などの人体材料を病理医のもとに一括管理し、愛知県心身障害者コロニー脳・組織保存機構の中心的役割を果たしている。このため研究員と研究助手は、資格や技能に応じて全員がそれぞれの役割を果たしている。詳細は本年報「病理組織診断・病理解剖」の項を参照。

1 年間の動き

人事他：

平成 21 年度は、部長 1 名 (所長兼任)、室長 1 名、研究員 3 名、研究助手 1 名、リサーチレジデント 1 名、共同研究者 1 名、実験補助員 2 名の 10 名で臨んだ。

外部機関との共同研究：

- (1) 東京大学大学院医学系研究科・清水孝雄教授「脂質メディエーターの中樞神経系における神経機能」
- (2) 東亜大学大学院総合学術研究科・渡部紀久子教授「プロスタグランジン F_{2α} の神経機能」
- (3) 関西医大・池原 進教授、稲葉宗夫准教授「骨髄内骨髄移植によるミクログリア再生を介した神経変性病態の制御」
- (4) 三重大学大学院医学系研究科 環境分子医学・及川伸二准教授「老化促進モデルマウスにおけるタンパク質の酸化傷害と発現量変化のプロテオミクス解析」
- (5) 中部大学生命健康学部・加藤昌志教授「色素・神経細胞関連分子等に関する形態及び機能解析と予防・治療法の開発」

- (6) 藤田保健衛生大学医学部・黒田 誠教授「神経変性疾患に関する人体病理学的研究」
- (7) 京都大学大学院医学研究科・中村孝志教授、京都大学医学部保健学科・坪山直生教授「発達期骨量を制御する遺伝子の探索」
- (8) ホーユー株式会社総合研究所「モデルマウスを用いた脱毛防止剤・皮膚老化防止剤の効果の評価系の開発」

研究助成金の獲得：

文部科学省、日本学術振興会 5 件：基盤研究 (C) 1 件 (島田厚良)、若手研究 (B) 4 件 (千葉陽一、石井さなえ、古川絢子、武井史郎)