

病理学第二

1 構成員

	平成15年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	1人
技官（教務職員を含む）	2人
その他（技術補佐員等）	3人
合 計	11人

2 教官の異動状況

- 筒井 祥博（教授）（H6. 4. 1～現職）
 馬場 聡（助教授）（H10. 2. 1～現職）
 小杉伊三夫（助手）（H5. 4. 1～現職）
 土田 孝（助手）（H12. 8. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3編（0編）
そのインパクトファクターの合計	16.66
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	5編（2編）
そのインパクトファクターの合計	5.20

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Kawasaki H, Kosugi I, Arai Y, Tsutsui Y: The amount of immature glial cells in organotypic

brain slices determines the susceptibility to murine cytomegalovirus infection. Lab Invest 82 (10): 1347-58, 2002.

2. Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, Tsutsui Y: Innate Immune Responses to Cytomegalovirus Infection in the Developing Mouse Brain and Their Evasion by Virus-Infected Neurons. American Journal of Pathology 161 (3): 919-928, 2002.
3. Tsutsui Y, Kawasaki H, Kosugi I: Reactivation of latent cytomegalovirus infection in mouse brain cells detected after transfer to brain slice cultures. J Virol 76 (14): 7247-7254, 2002.

インパクトファクターの小計 [16.66]

- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(2) 論文形式のプロシーディングズ

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(4) 著 書

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Kosugi I, Tada T, Tsutsui Y, Sato Y, Mitsui T, Itazu I: Giant inflammatory polyposis of the descending colon associated with a Crohn's disease-like colitis. *Pathol Int* 52: 318-321, 2002.
2. Arai Y, Tsutsui Y, Nagashima K, Shinmura Y, Kosugi T, Wakai M, Nishikage H, Yamamoto J: Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency. *Neuropathology* 22: 48-56, 2002.

インパクトファクターの小計 [1.51]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Shinmura Y, Yokoi T, Tsutsui Y: A Case of Clear Cell Adenocarcinoma of the Müllerian Duct in Persistent Müllerian Duct Syndrome. *Am J Surg Pathol* 26 (9): 1231-1234, 2002.
2. 新村祐一郎, 三浦克敏, 筒井祥博, 大端 考, 横井佳博, 赤嶺紀子, 大橋弘幸: 慢性活動性EBウイルス感染症から急激に移行したNK/T細胞リンパ腫の1剖検例. *診断病理*19 (1): 76-80, 2002.
3. 小杉智規, 檀原 敦, 杉山和夫, 若井正一, 西影裕文, 五島一征, 山本順之祐, 筒井祥博: 慢性腎不全患者に発症した小脳初発の進行性多巣性白質脳症の1剖検例. *日本内科学会雑誌*91 (1): 459-461, 2002.

インパクトファクターの小計 [3.69]

4 特許等の出願状況

	平成14年度
特許取得数（出願中含む）	0件

5 医学研究費取得状況

	平成14年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (500万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (100万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (万円)
(4) 財団助成金	0件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (1,000万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件 (万円)

(1) 文部科学省科学研究費

筒井祥博（代表者）基盤研究（B）(2)「発育期ウイルス性脳障害における神経病原性の発生機序に関する研究」250万円（継続）

小杉伊三夫（代表者）基盤研究（C）（2）「神経幹細胞を用いたウイルス性障害モデル」100万円
（継続）

土田 孝（代表者）若手研究（B）「リボザイム導入トランスジェニックマウスによるサイトメガ
ロウイルス感染抑制の試み」150万円（新規）

(2) 厚生科学研究費

馬場 聡（分担者）厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）「アミロイドーシスに
関する調査研究」100万円（継続）代表者：池田修一 信州大学医学部教授

(5) 受託研究または共同研究

筒井祥博（代表者）病理組織標本を用いた研究「病理組織診断の研究への応用」600万円（継続）

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	0件
(3) 学会座長回数	0件	4件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	6件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際会議等開催・参加：

(2) 国内学会の開催・参加

1) 学会における特別講演・招待講演

筒井祥博（2002）サイトメガロウイルスによる脳発達障害の発生機序，第42回日本先天異常学会
学術集会会長講演，7月，浜松

3) 座長をした学会名

筒井祥博 第43回日本神経病理学会

筒井祥博 第42回日本先天異常学会学術集会

馬場 聡 第42回日本先天異常学会学術集会

小杉伊三夫 第42回日本先天異常学会学術集会

4) 主催する学会名

第42回日本先天異常学会学術集会，7月，浜松

5) 役職についている学会名とその役割

- 筒井祥博 第42回日本先天異常学会学術集会会長
- 筒井祥博 日本先天異常学会理事
- 筒井祥博 日本病理学会評議員
- 筒井祥博 日本神経病理学会評議員
- 筒井祥博 日本ウイルス学会評議員
- 馬場 聡 日本病理学会評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	3件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

- 筒井祥博 Pathology International（日本病理学会），編集委員，登録有り，インパクトファクター有り
- 筒井祥博 Congenital Anomalies（日本先天異常学会），編集長，登録有り，インパクトファクター無し
- 馬場 聡 Congenital Anomalies（日本先天異常学会），編集幹事，登録有り，インパクトファクター無し

(2) 外国の学術雑誌の編集

- 筒井祥博 TERATOLOGY（北米先天異常学会），編集委員，登録有り，インパクトファクター有り

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

- 筒井祥博 Pathology International（Japan）1回
- 筒井祥博 Congenital Anomalies（Japan）2回
- 馬場 聡 Congenital Anomalies（Japan）1回
- 小杉伊三夫 Congenital Anomalies（Japan）1回

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	1件

(3) 学内共同研究

- 難波宏樹（脳神経外科学）「神経幹細胞の脳腫瘍における治療」

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 大脳スライス培養法を用いた発育期マウス脳のスイトメガロウイルス感染感受性の発育段階における変化

発育段階の進行とともにCMVに対する感染感受性は減少し、抵抗性が増加することは知られている。全身レベルにおいては、CMVに対する宿主の免疫を含めた防御機構の発達によると考えられる。免疫機構が働きにくい脳においてどのようなものであるか分かっていなかった。私達は大脳スライス培養法をStoppiniの方法を改良して確立し、そこへMCMVの後期遺伝子のひとつにLacZが挿入されている変異ウイルス（RM461）を感染させて解析した。この変異ウイルスはStanford大学のDr. Mocarskiより供与された。

β -galactosidase (β -gal) の発現はX-Gal染色で調べた。生後週令が進んだマウス脳からの大脳スライスほど感染感受性が低下した。週令が進んでも、脳室壁のventricular zone (VZ) と大脳皮質辺縁に感染感受性細胞が限局して残る傾向が認められた。これらの細胞はGFAP, nestin陽性でグリア系神経前駆細胞であった。MCMVに対する脳の感受性はこれらのグリア系神経前駆細胞の量に相関することが定量的解析から明らかになった。これらの感受性細胞は大脳スライス培養を続けると増加し、増加した細胞もMCMV感受性を示した (Kawasaki et al., Lab Invest, 2002)。

さらに、免疫不全マウスであるBeige-SCIDマウスの大脳スライスでは、MCMVに対する感受性は亢進すると予想されたが、むしろ低下した。このことは、発育期脳へのCMVの感染感受性は免疫とは無関係な脳の未熟性と関連している可能性が示唆された (Kawasaki & Tsutsui, Congenit Anom Kyoto, 2003)。

2. 発育期マウス脳におけるスイトメガロウイルス感染に対するinnate immune反応と神経細胞の回避

発育期脳におけるCMV感染に対する宿主の防御反応についてはまだほとんど明らかでない。周産期マウス脳へMCMVを感染させ新生児期におけるnatural killer (NK) 細胞およびマクロファージの酸化窒素 (NO) の産生能を酸化窒素合成酵素 (NOS) の量を免疫染色によって解析した。その結果、感染の比較的早期には脳室壁の非神経系のMCMV感染細胞にNK細胞およびNO産生マクロファージが反応するが、感染後の時間を経た脳においては、MCMV早期抗原が海馬や大脳皮質の神経細胞に認められるようになり、それらの感染神経細胞にはNK細胞やNO産生マクロファージがほとんど反応しないことが明らかとなった (Kosugi et al., Am J Pathol, 2002)。私達は既にMCMV感染マウス脳において、感染早期では未分化グリア系細胞が感受性を示し、感染後時間を経ると神経細胞にウイルスの早期抗原 (E1) が持続的に発現しやすいことを報告した (Tsutsui et al., Arch Virol, 1995; Shinnmura et al., Am J Pathol, 1997)。今回の結果は、MCMVが感染早期に

ウイルス産生性に許容感染するグリア系細胞はinnate immune反応によって排除されやすいが、持続感染に移行したと考えられる神経細胞は排除されにくい可能性を示している。また、神経細胞に特有なinnate immune反応の回避が持続感染の成立に関与している可能性が示唆された。このことは、ウイルスが神経細胞に持続感染して脳の形態形成に影響を与えるだけでなく、長い時間を経て神経機能に影響を与え、その結果神経疾患の原因になる可能性が考えられる。

3. サイトメガロウイルスの脳における潜伏感染と再活性化

CMVが脳で潜伏感染するかどうかは明らかでない。MCMVによるマウスの実験モデルから、脾臓、骨髄、唾液腺、肺などで潜伏感染することは報告されている。私達は周産期および生後6週令のマウス脳へ、感染すると後期遺伝子に挿入された β -galactosidase (β -gal)が発現し、X-Galで染色される変異MCMVウイルス (RM461) を感染させた。感染後経時的に大脳スライスを作成してX-Gal染色をすると、感染後1カ月以内にウイルス感染細胞は検出できなくなり、プラークアッセイでも感染性のウイルスは検出できなくなった。感染後6カ月して脳を取り出し、大脳スライス培養を行った。培養3週目の大脳スライスをX-Gal染色すると、大脳辺縁部および脳室壁にX-Gal陽性細胞が検出された。さらに、これらの培養大脳スライスを用いてプラークアッセイしたところ感染性のウイルスが検出された。周産期感染マウスでは75%に再活性化を認めたが、6週令感染マウスでも約75%に再活性化を認めた。しかし、6週令感染マウスでは再活性化してくる細胞の数が周産期感染マウスと比較して有意に少なかった。再活性化してくるX-Gal陽性細胞を神経組織特異抗原と二重染色すると、GFAP陽性、nestin陽性、Musashi-1陽性で、神経前駆細胞と考えられた (Tsutsui et al., J Virol, 2002)。

この論文はMCMVが脳で潜伏感染し、何らかの刺激によって再活性化することを初めて示した。また潜伏感染する部位が未分化神経細胞の局在する脳室壁のventricular zoneであることは、成熟脳も神経細胞の再生が生ずるという最近の知見を考慮に入れると、CMVの脳障害の発生機序として重要であると考えられる。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

15 新聞、雑誌等による報道