

病理学第二

1 構 成 員

| | 平成17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） | 1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） | 1人（0人） |
| 研究生 | 2人 |
| 外国人客員研究員 | 1人 |
| 技術職員（教務職員を含む） | 2人 |
| その他（技術補佐員等） | 3人 |
| 合 計 | 12人 |

2 教官の異動状況

- 筒井 祥博（教授）（H6.4.1～現職）
 小杉伊三夫（助教授）（H15.11.1～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16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 | 6.28 |
| (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） | 1編（1編） |
| そのインパクトファクターの合計 | 0 |
| (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） | 1編（0編） |
| そのインパクトファクターの合計 | 2.37 |

(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. Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Tsutsui Y: Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and pri-

mary neuronal cultures. Acta Neuropathol (Berl) 109(3), 2005.

2. Li R-Y, Kosugi I, Tsutsui Y : Activation of murine cytomegalovirus immediate-early promoter in mouse brain after transplantation of the neural stem cells. Acta Neuropathol (Berl) 107 : 406-412, 2004.

インパクトファクターの小計 [5.12]

- 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）

1. Miura K, Han G, Kondo S, Ohashi H, Tsutsui Y : Phosphoglyceride (PG) crystal deposition disease : A novel acquired disease in which PG crystals are deposited in injured soft tissue and bone with phospholipid metabolism disturbance. Pathology International 54 : 881-889, 2004.

インパクトファクターの小計 [1.16]

(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

1. 筒井祥博 : 宿題報告III サイトメガロウイルス感染症における神経病原性の発生機序. 日本病理学会会誌93 (2) : 59-77, 2004.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Han GP, Miura K, Ide Y, Tsutsui Y : Genetic analysis of JC virus and BK virus from a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy with hyper IgM syndrome. J Med Virol. 76(3) : 398-405, 2005.

インパクトファクターの小計 [2.37]

4 特許等の出願状況

| | 平成16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16年度 |
|------------------|------------|
| (1) 文部科学省科学研究費 | 2件 (700万円) |
| (2) 厚生科学研究費 | 1件 (400万円) |
| (3) 他政府機関による研究助成 | 0件 (0万円) |
| (4) 財団助成金 | 0件 (0万円) |
| (5) 受託研究または共同研究 | 1件 (600万円) |

| | |
|--------------------|-----------|
| (6) 奨学寄附金その他（民間より） | 0件 （ 0万円） |
|--------------------|-----------|

(1) 文部科学省科学研究費

1. 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分子病理」430万円（継続）
2. 小杉伊三夫（代表者）基盤研究（C）(2)「ウイルス性脳障害における免疫回避機構の解析」270万円（新規）

(2) 厚生科学研究費

1. 筒井祥博（分担者）感覚器障害研究事業「先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究」大森孝一（代表者）福島県立医科大学400万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

1. 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）

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 | 1件 |
| (3) 学会座長回数 | 0件 | 2件 |
| (4) 学会開催回数 | 0件 | 0件 |
| (5) 学会役員等回数 | 0件 | 5件 |
| (6) 一般演題発表数 | 0件 | |

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 筒井祥博：サイトメガロウイルス感染症における神経病原性の発生機序．第93回日本病理学会総会宿題報告．2004.6.11

3) シンポジウム発表

1. 筒井祥博：先天異常学会における機関紙の役割．第44回日本先天異常学会学術集会パネルディスカッション．2004.7.15

4) 座長をした学会名

1. 筒井祥博：第52回日本ウイルス学会学術集会．2004.11.21
2. 小杉伊三夫：第52回日本ウイルス学会学術集会．2004.11.21

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 筒井祥博：日本先天異常学会理事
2. 筒井祥博：日本病理学会評議員
3. 筒井祥博：日本神経病理学会評議員
4. 筒井祥博：日本ウイルス学会評議員
5. 小杉伊三夫：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 | 0件 |

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. 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
2. 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1.163
3. 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2.013

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 筒井祥博 Congenital Anomalies（日本）4回
2. 筒井祥博 Archives of Virology（オーストリア）1回
3. 小杉伊三夫 Microbes and Infection（フランス）1回

9 共同研究の実施状況

| | 平成16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 | 0件 |

10 産学共同研究

| | 平成16年度 |
|--------|--------|
| 産学共同研究 | 0件 |

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

サイトメガロウイルス（CMV）は胎生期に感染し，脳障害を起こす最も頻度の高い病原微生物である。私達はマウスの実験モデルを用いて行ってきたこの10年間の研究を，2004年6月に札幌で行われた第93回日本病理学会において「サイトメガロウイルス感染症における神経病原性の発生機序」と題して筒井が宿題報告を行った。CMVの感染によって如何に脳障害が生ずるか，その病

理発生は明らかでない。個体の発生，器官形成などの生長の時間軸，神経系細胞の増殖と分化に伴う感染感受性，およびウイルス感染動態の多様性を踏まえて，CMVによる神経病原性の発生機序について研究の結果をまとめて発表した。その結果は日本病理学会会誌第93巻 2号2004年に総説としてまとめた。

1. サイトメガロウイルス感染の神経細胞への影響

一般に，ウイルス感染によって感染細胞が崩壊して病変を形成し，そのことが疾患の原因になるという観点で研究されてきた。一方，ウイルス感染によって感染細胞が死ぬことなく，その機能に変化することが疾患につながるという考え方が，viral pathogenesisの新しい観点として注目されてきた。ある種のウイルスは神経細胞に持続感染してシナプス可塑性の変化を引き起こし，神経機能を変えると報告されている。シナプスにおいてNMDAレセプターはグルタミン酸レセプターとして働き，long term potentiationを起こし，記憶や学習に関与すると考えられている。小杉らは，発育期マウス脳へのMCMVの感染によって，NMDAレセプターの発現が如何に影響を受けるか解析した。非感染状態では海馬のCA1およびCA3領域の錐体細胞はともにNMDAレセプターを発現し，神経細胞のマーカーであるNeuNも発現する。MCMVを感染させた脳では，CA1領域のNMDAレセプターの発現が減少するが神経細胞は保存されていた。

一方，初代培養神経細胞へMCMVを感染させてNMDAレセプターの発現をみた。NMDAレセプターの発現は免疫染色においてもWestern blotにおいても抑制されるが，感染細胞はMAP-2を発現し，生きていた。以上，in vivo および in vitro の実験結果より，NMDAレセプターのような神経機能に関する遺伝子がMCMVの感染によって抑制されることは，ヒトにおいてCMVの神経細胞への感染によって神経機能障害が生ずる可能性が高く，さらに精神発達遅滞などの精神機能障害に関連すると考えられる。

(小杉，筒井)

2. 胎生幹細胞 (ES細胞) の感染感受性：

私達はMCMV前初期 (IE) 遺伝子プロモーターにレポーター遺伝子 (lacZ) を繋いだ組換え体を導入したトランスジェニック (Tg) マウスを作成し，個体レベルでの細胞特異的発現を示した。脳ではグリア細胞で発現し，神経細胞では発現しなかった。このTgマウスからES細胞を分離し，MCMVの感染およびIE遺伝子発現をみた。未分化なES細胞ではMCMVの増殖および遺伝子発現が起こらず，分化へと誘導すると，主としてグリア系細胞で感染感受性を獲得し，IE遺伝子発現が生ずることが明らかになった。

(松影昭一：宮崎医大から留学，筒井)

3. 神経幹・前駆細胞の感染感受性：

発育期マウス脳から神経幹・前駆細胞を分離，培養し (neurospheres)，MCMVを感染させると，ES細胞と異なり，感染感受性を示すことは既に報告した。今回，この感染感受性がcyclosporin A (CysA) によって抑制され，FK506では抑制されないことから，CysAと結合する細胞側の要因 cyclophilin が関わっていることを明らかにした。

(河崎, 小杉, 筒井)

若成獣マウス脳に神経幹・前駆細胞の増殖因子とみなされている epidermal growth factor (EGF) をミニポンプで注入し, MCMVへの感染感受性の変化について調べた結果, 感受性が増大することが明らかになった。

(韓, 筒井)

4. サイトメガロウイルスに対する内耳の感受性:

ヒトにおいて先天性CMV感染症の後遺症として最も頻度が高く, 問題になるのが難聴である。マウスを用いてMCMVの内耳への感染モデルを作成し, 免疫組織化学による感受性細胞を解析している。これは厚生労働省の感覚器障害の研究班の一環として行っている。

(李, 小杉, 筒井)