

病理学第二

1 構成員

	平成22年3月31日現在	
教授	1人	
准教授	1人	
講師（うち病院籍）	0人	（ 0人）
助教（うち病院籍）	2人	（ 0人）
助手（うち病院籍）	0人	（ 0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人	
医員	0人	
研修医	0人	
特任研究員	0人	
大学院学生（うち他講座から）	1人	（ 0人）
研究生	1人	
外国人客員研究員	0人	
技術職員（教務職員を含む）	1人	
その他（技術補佐員等）	4人	
合 計	11人	

2 教員の異動状況

岩下 寿秀（教授）（H20. 12. 1～現職）

小杉伊三夫（准教授）（H15. 11. 1～H19. 3. 31 助教授；H19. 4. 1～現職）

河崎 秀陽（助教）（H17. 4. 1～H19. 3. 31 助手；H19. 4. 1～現職）

新井 義文（助教）（H19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成21年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4編	（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	16.36	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1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	0.00	
(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）	3編	（ 1編）
そのインパクトファクターの合計	2.24	

(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. Arai Y, Shimizu S, Eimoto T, Shimizu S, Otsuki Y, Kobayashi H, Ogawa H, Travis WD: Peripheral pulmonary papillary/glandular neoplasms with ciliated cells and a component of well-differentiated adenocarcinoma: report of three tumours. *Histopathology*, 56 (2) :265-9, 2010.

インパクトファクターの小計 [3.855]

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. Isobe T, Hattori T, Kitagawa K, Uchida C, Kotake Y, Kosugi I, Oda T, Kitagawa M: Adenovirus E1A inhibits SCF (Fbw7) ubiquitin ligase. *Journal of Biological Chemistry* 284, 27766-79, 2009.

インパクトファクターの小計 [5.328]

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. He S, Iwashita T, Bushstaller J, Molofsky AV, Thomas D, Morrison SJ: Bmi-1 overexpression in neural stem/progenitor cells increases proliferation and neurogenesis in culture but has little effect these function in vivo. *Dev Biol*, 328: 257-72, 2009.
2. Uematsu N, Matsukawa N, Kanamori T, Arai Y, Sagisaka T, Toyoda T, Yoshida M, Ojika K: Overexpression of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide in heterozygous transgenic mice increases the amount of ChAT in the medial septal nucleus. *Brain Res*, 1305:150-7, 2009.

インパクトファクターの小計 [7.177]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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. Kadison SR, Iwashita T, Morrison SJ, Krull CE: The role of Hox gene in neural crest specification and migration. *Dev Biol*, 331: 512, 2009

(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. 小杉伊三夫、梁明秀：幹細胞とウイルス感染症。医学のあゆみ 229, 720-25, 2009

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. Kawasaki H, Ogura H, Arai Y, Baba S, Kosugi I, Tsutsui Y, Iwashita T: Aggressive progression of breast cancer with microscopic pulmonary emboli possessing a stem cell-like pheno-

type independent of its origin. Pathology International 60, 228-34, 2010

インパクトファクターの小計 [1.521]

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. Qiao S, Iwashita T, Ichihara M, Murakumo Y, Yamaguchi A, Isogai M, Sakata K, Takahashi M. Increased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin in a case of colon adenocarcinoma associated with diffuse ganglioneuromatosis. Clin Neuropathol, 28: 105-112, 2009.

2. 柴原弘明, 久世真悟, 京兼隆典, 高見澤潤一, 榎垣栄治, 新井義文: 急性虫垂炎症状で発症した鞭虫症の一例, 手術, 63巻: 549-552, 2009

インパクトファクターの小計 [0.72]

4 特許等の出願状況

	平成21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21年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (580万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1件 (50万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (1,492万円)
(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

- ・岩下寿秀 (分担者) 基盤研究 (B) 「ICCペースメーカー活動におけるシグナル連携・統合の研究」60万円 (継続) 代表者 名古屋大学大学院医学研究科准教授 中山晋介
- ・小杉伊三夫 (代表者) 基盤研究 (C) 「ウイルス性脳症におけるウイルスの抗アポトーシス作用と脳障害発生機構の解析」143万円 (継続)
- ・河崎秀陽 (代表者) 若手研究 (B) 「幹細胞でのサイトメガロウイルス再活性化におけるシクロフィリンの役割」143万円 (継続)
- ・新井義文 (代表者) 若手研究 (B) 「発育期ウイルス性難聴の発症機序に関する実験病理学的解析」234万円 (新規)

(3) 他政府機関による研究助成

- ・河崎秀陽 (代表者) 学内プロジェクト研究経費 「ES/IPS細胞におけるサイトメガロウイルス感染感受性の多段階的制御」50万円 (新規)

(5) 受託研究または共同研究

- ・岩下寿秀（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」1,402.5万円（継続）
- ・岩下寿秀（代表者） 浜松ホトニクス㈱「細胞間情報伝達メカニズムの解明」89.5万円（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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	0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	3件
(6) 一般演題発表数	1件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

Isao Kosugi, Yoshifumi Arai, Hideya Kawasaki, Yoshihiro Tsutsui: Differential activation of murine cytomegalovirus *e1* promoter in neurons during infection of the developing mouse brain and primary neuronal culture 第12回国際サイトメガロウイルスワークショップ, 2009.5, 米国

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

小杉伊三夫 第24回ヘルペスウイルス研究会 2009年7月, 静岡

小杉伊三夫 第57回日本ウイルス学会学術集会 2009年10月, 東京

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

小杉伊三夫 日本病理学会評議員

小杉伊三夫 ヘルペスウイルス研究会世話人

小杉伊三夫 静岡神経病理研究会世話人

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）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

小杉伊三夫 Pathology International 刊行委員 登録有1,371

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

9 共同研究の実施状況

	平成21年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	0件

(1) 国際共同研究

Hox遺伝子による神経堤細胞の特異性決定と遊走能について

アメリカ合衆国 (ミシガン大学)

2009年～

資料の交換

論文: He S, Iwashita T, Bushstaller J, Molofsky AV, Thomas D, Morrison SJ: Bmi-1 overexpression in neural stem/progenitor cells increases proliferation and neurogenesis in culture but has little effect these function in vivo. Dev Biol 328: 257-72, 2009.

(2) 国内共同研究

岩下寿秀 (名古屋大学医学部) 平滑筋細胞の電気生理学的研究

岩下寿秀 (愛知医科大学) 神経芽腫幹細胞の研究

小杉伊三夫 (京都大学医学部) 炎症性腸疾患のマウスモデル

小杉伊三夫 (横浜市立大学医学部) 神経幹細胞を用いたips細胞の作製

10 産学共同研究

	平成21年度
産学共同研究	1件

1. 浜松ホトニクス(株)「細胞間情報伝達メカニズムの解明

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症における難聴発症の実験モデルの確立

サイトメガロウイルス (CMV) は胎生期に感染して、出生時に小頭症、脳室壁の石灰沈着、黄疸、肝脾腫などの巨細胞性封入体症で死亡する場合と、出生時には無症状で生後何年かして、精神発達遅滞、視力障害、難聴、てんかんなどの脳機能障害が生ずる場合がある。なかでも難聴は先天性CMV感染症に伴う頻度の高い障害である。一方、幼児期の難聴の原因として先天性CMV感染症が30%に達することが予想され、国際的にその解明と予防が問題になっている。

周産期マウスの腹腔内にマウスCMV (MCMV) を感染し、同時にPBS または細菌菌体成分であるlipopolysaccharide (LPS) を脳内投与し、6日後に脳および内耳についてウイルス感染価の測定および免疫染色で、ウイルス抗原の検出を行った。PBS投与のみでは内耳に感染しないが、LPSの腹腔内投与によって内耳にMCMVが感染することを明らかにした。感染ルートとして脳からの

外リンパ腔からの感染，蝸牛神経に沿った感染も認めましたが，血管内皮からの内耳間葉系細胞への感染が主であることを免疫二重染色で明らかにした。このことは，無症候性の先天性CMV感染症の新生児あるいは幼児が重篤な細菌感染を受けるとCMVが内耳に感染しやすく，難聴になりやすい可能性を示した。この論文はLaboratory Investigationに受理された。

(李 立，小杉伊三夫)

2. 光る変異ウイルスによる発育期マウス脳における感染動態の解析

非神経細胞とは異なる神経細胞特異的なe1-pro活性化機構がMCMVの神経病原性に関わると推測される。今年度は，e1-proの長さを変えたe1-pro-EGFPを組み込んだMCMVを作製し，発育期大脳及び培養神経細胞における実際のウイルス感染で神経細胞と非神経細胞におけるe1-pro活性の発現を比較した。その結果，1373ntの上流域を欠失した448ntのe1-pro活性は，非神経細胞では認めましたが，神経細胞では大脳及び培養細胞の何れにおいても認めなかった。従って，e1-proの上流域に神経細胞特異的な活性化領域が存在すると推測された。齧歯類の出生後1～2週はヒトでは胎生後期に相当し，脳成熟に向けた遺伝子発現の再編成が活発に行われ，発達障害に対する脆弱性が高い臨界期と考えられている。以上から，この時期に一致した発育期の神経細胞に特異的なe1-pro活性化機構がCMVの神経病原性に深く関わることが示唆された。

(小杉伊三夫，川島充詠)

3. 細胞の分化に伴うクロマチン再構成とサイトメガロウイルスの感染感受性

神経系におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染感受性がいかに制御されているかまだ明らかではない。最近、CMV感染におけるウイルスゲノムのクロマチン修飾が感染感受性にとって重要な機序といわれており，ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の量と相関しているともいわれている。我々は大脳におけるCMV急性感染でのHDAC局在とCMV感染細胞の局在を比較した。また神経系におけるHDAC阻害剤のCMV感染感受性への影響をin vivo, in vitroで検討した。方法としてはマウス感染脳におけるHDAC2とマウスサイトメガロウイルス (MCMV) 前初期抗原 (IE1) の局在を免疫染色で比較し，神経系培養細胞でHDAC阻害剤添加後のMCMV感染感受性変化も比較した。結果としては大脳におけるHDAC2の局在は主にneuronに多くみられ，subventricular zoneやsubpial部分の細胞のHDAC2発現はneuronより低く，その場所にMCMV IE1の発現が多かった。また神経系細胞におけるHDAC阻害剤の影響は濃度依存性にMCMV感染感受性が高くなる傾向を示した。神経系における急性期MCMV感染において，CMV感染感受性細胞とHDACの活性は逆相関を示し，神経系細胞のクロマチンの状態が感染感受性に関係する可能性を示した。

(河崎秀陽，小杉伊三夫)

4. 人のサイトメガロウイルス感染剖検例による間質性肺炎の成立機序に関する研究

間質性肺炎の原因のひとつとしてウイルス性肺炎があり，その中ではサイトメガロウイルス (CMV) 肺炎が最も頻度が高い。CMVは種々の免疫力低下時に再活性化し，ときには重篤なCMV肺炎によって死亡する場合があるが，CMV肺炎がどのような機序で病変を形成するか十分に明らかになっていない。このため，CMV高度感染を示す病理解剖例7例についてCMV肺炎における感

染細胞の細胞特異性および間質線維化のメカニズムについて、免疫組織学的、分子生物学的手法を用いて検討を行った。CMV肺炎の組織像として①びまん性肺胞障害（DAD）を呈する型、②間質の炎症と線維化を呈する型の大きく2つの組織像が確認され、前者では肺胞上皮細胞優位にCMV感染細胞がみとめられ、後者では肺胞間質の間葉系細胞に多数のCMV陽性細胞が観察された。パラフィン切片から抽出したRNAに対する半定量的RT-PCRでは、線維化の強い症例ほどTGFβ遺伝子の発現が増加する傾向が見られた。TGFβシグナルを活性化するインテグリンとCMV感染との関係を調べたところ、CMV感染巣ではインテグリンβ₆の発現増強がみられ、間質の炎症性線維性肥厚を伴っており、CMV感染がTGFβを介した間質性病変を誘導している可能性が示唆された。

（新井義文，金田正昭，小杉伊三夫，岩下寿秀）

5. 人の潰瘍性大腸炎，クローン病の長期間追跡による臨床的と病理的比較解析

私達の教室で潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病など炎症性腸疾患の症例について、市内専門病院と共同で20年以上に渡って生検および手術材料による追跡を行ってきた。UC症例約400例、クローン症例約50例の臨床的、病理的所見をデータベース化した。臨床および病理所見の長期に渡る経過の対比を解析し、発症年齢、性差、高齢化との関連、病理像、感染所見との関連を解析している。

（上村 隆，新井義文，河崎秀陽，金田正昭，小杉伊三夫，岩下寿秀）