

第3章

**滋賀医科大学の推進する
重点研究プロジェクト**



神経難病研究

分子神経科学研究センター 木村 宏

「神経難病」という呼び方が示すように、脳や脊髄の病気は医学治療が極めて難しい。その大きな理由のひとつは、脳などの基本部品である神経細胞（ニューロン）がもつ特異的な性質にある。ヒトが生まれ高齢に至るまで、身体のおよそすべての細胞は周期的に世代交代し、更新されている。しかし、ニューロンには世代交代がなく、あるヒトの年齢とその脳ニューロンの年齢はおなじである。そのくせ脳では、20才を過ぎる頃から1日5万個ほどのニューロンが死滅脱落していく。恐ろしいほど多量のように思えるが、脳のニューロン総数は300億個ほどという推計を信じるならば、100年で500万個ほど（0.02%）なので、通常はとくに障害がでるわけでもなく、心配に及ばない。おそらく、消え去ったニューロンの役目を残されたニューロンが肩代わり（代償作用）しているのだろう。あるいは、確かめにくいことではあるが、消え去ったニューロンは元から働いていなかった可能性もある。なんだか、我々の社会構成を反映しているかのようなシニカルな推論である。

ところが、神経難病のいくつかの場合では、この500から1,000万個レベルの神経細胞死が大問題になってくる。その好例としてアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病を眺めてみよう。これらは、脳ニューロンが死滅脱落することにより発症する。このニューロン死亡の原因は不明なため、根治的な治療対策が立てられない訳である。しかし、これら3つの脳難病に共通した不思議な事実がいくつかある。

アルツハイマー病で生じる前脳基底部分アセチルコリン神経の脱落、パーキンソン病で見られる黒質ドパミン神経脱落、ハンチントン舞踏病での大脳基底核コリン神経脱落、いずれも正常脳でただか数10万個レベルの神経グループが選択的に死滅する点が、不思議の一つである。

これら3つの神経グループでは、正常でも加齢とともにニューロンが日々ぼつりぼつりと脱落しているのである。その脱落が各神経グループの8割を越えるころ、やっと他覚的に異常が分かる「発症」を迎えることが分かってきた。これが不思議の2番目であるが、ここで単純な疑問が浮かぶ。ほぼ8割方

の消えたニューロンは、それまで何をしていたのだろうか？ まじめに働いていたのだろうか。それとも、巧妙な脳の代償作用が症状発現を極力おさえるべく何倍も働いてきたのだろうか？ 脳が状況に応じて代償作用を発揮することは、実験的にも「神経の可塑性（プラスチックのように曲げて元に戻るとというのが原義）」として確認されているが、それにも限界があろう。たとえば、ふつうの会社で8割の人員整理（いわゆるリストラ）があっても、企業として活動できるだろうか。ひょっとして、死滅したニューロンのうち多くは予備軍として情眠をむさぼりつつ、しかしエネルギー消費だけは一人前か半人前ほど使ってきたのではなかろうか？ この疑問を強める事実が、医療現場からの報告にもみてとれる。頭部X線CTでは、大脳萎縮や脳室拡大が明白であるにもかかわらず、自覚的にも他覚的にも異常が発見されない例は多いという。もっと最近の高分解能MR画像では、多発性の小さな脳梗塞が発見されるにもかかわらず、「無症候性多発性脳梗塞」と呼ばれるように、症状はない。

3番目の不思議は、「アルツハイマー病の前脳基底部分アセチルコリン神経」、「パーキンソン病の黒質ドパミン神経」、「ハンチントン舞踏病の大脳基底核アセチルコリン神経」と書いたように、アセチルコリンやドパミンといった物質をもち、特別な神経回路を形成するニューロンが破壊の標的になっている点である。これらの物質は「化学的神経伝達物質」と呼ばれ、神経終末から放出されて次のニューロンに命令情報を伝えるものであり、ニューロンの働きを代表する役目をもっている。たとえば、前脳基底部分に細胞体が鎮座するアセチルコリンニューロンは、その細くて長い軸索という突起を大脳皮質に伸ばし、ともすれば怠惰にサボりがちの皮質ニューロンに活を入れる、上行性賦活系の働きをする。この賦活経路のアセチルコリン神経が働かなくなり、大脳皮質の高度な知的機能が侵されるのがアルツハイマー病である。

分子神経科学研究センターでは、世界的な研究の潮流を視野に入れながらも、独自戦略として、これら不思議な共通点を手がかりにアルツハイマー病の

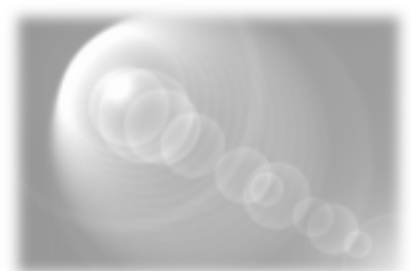
研究を進めてきた。まず確立したのは、アセチルコリンの合成酵素をヒト脳から精製し、それに対する抗体を作り、脳内アセチルコリン神経の分布図を作成することであった。次いで老化促進マウスをモデルに、前脳基底部のアセチルコリン神経が衰えはじめ死に至る過程における仕組みを調べたところ、神経が死ぬ以前にアセチルコリン合成酵素の働きが鈍くなることを突き止めた。その理由を遺伝子レベルで追求したところ、pChATと命名した新型で働きの鈍いアセチルコリン合成酵素を発見した。

今後の展開として描いている夢は、上に述べたような特定のニューロン群の死滅を防ぐ治療法を探ると同時に、「情眠をむさぼっている」かのように見える多くの脳ニューロンを目覚めさせ、脳活動に積極的に参加させることである。最近のトピックスである再生医学では、ES細胞を神経などに分化させ移植するものであるが、ここで述べた戦術は休眠中の細胞を実労働に狩り出すという点に特色がある。この特色が生かせれば、神経難病の新しい攻略法となるばかりでなく、次に述べるような正常脳の理解にも役立つだろう。

たとえば、筆者を含めアルツハイマー研究者の念頭には、脳の脱落した機能を通じて「こころ」の場を探る、という潜在願望がある。脳ニューロン活動をリアルタイムで画像観察できるPETという器械ができた頃、ほとんどの研究者は前頭葉の活動低下を予測した。しかし、事実は予想に反し前頭葉は健在で、異常を示したのは側頭葉と頭頂葉であった。側頭葉には記憶にかかわる海馬や、情動をになう扁桃核があり、とくに扁桃核の活動低下例では、性格の変化や人格の崩壊が伴う場合が多いという。頭頂葉は連合皮質とも呼ばれ、前頭葉・視覚野・聴覚野・味覚野など他の大脳皮質から寄せられる情報を統合する領域である。この統合参謀本部が狂えば、たとえ知・情・意の中枢である前頭葉が正常に働いていても、調和的な脳機能を発揮することはできない。実際、臨床の場でアルツハイマー病の患者に接していると、痴呆がかなり進んだ段階においても、きれいな「こころ」の動きを感じることもできる「まだら痴呆」が一般的であることが経験される。

近年の脳科学が進展するにつれて、脳の神経回路による総合的な仕組みが重要と認識されつつある。この点、ニューロコンピューターなど情報工学の研究と双方向性の関連があるといえる。ごく近い将来の研究課題は、脳の機能を分子レベルから高次機能の仕組みにいたるまで解析する仕事をさらに押し進めることであろう。また、最近めざましい発展を見せている機能的MRIによる脳活動の画像技術も分かりやすい情報源となろう。

脳科学の発展は当面、神経・精神疾患の本態解明や治療・予防法の開発を具体的な目標として進められるであろうが、さらには脳と「こころ」を理解するのに役立つものである。社会における「こころ」の歪み、たとえばストレス、心身症、精神障害（鬱病など）、登校拒否、いじめ、などの問題に関しても脳科学を通じて解明し対策を立てようとする機運が確立されつつある。哲学系の研究者から「脳の科学というのはあるが、心の科学というのはない。」という強硬なクレームが出されたのは1994年のことである。このようなクレームには人間の尊厳や創造主の存在といった問題も含まれているが、それはそれとして「心の科学」が実現する日も遠からずと思える。





磁気共鳴 (MR) 医学 体内を見る医学研究

MR医学総合研究センター 犬伏俊郎

百聞は一見にしかずとは良く言えたものだ。元々、化学出身の私にとって、目に見えない物質を手にすることが当たり前で、相手が見えないことのもどかしさは十分に理解できる。中には、化学反応で色が変わるものも有るが、いつもそうとは限らない。見えないために、いろいろな装置で物質性を測り、数字で表そうとする。まさに探りを入れて知る、手探りの世界である。私はこの探りの道具として核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance; NMR) 法を使ってきた。ところが、医学の世界に身を置くようになって、MRとはまさに画像診断のための装置で、これまでとは様子が違う。

今日、NMRは一般の人にも身近になってきた。これ無くして、今日の医療は成り立ち得ないほど、臨床では重要な位置を占めるに到っている。さらに、昨年度のノーベル賞医学・生理学部門で、MRIの創始者Paul C. LauterburとMRIを今日の隆盛に導いたPeter Mansfieldが受賞したことで、一層衆目を引き付けるようになった。一方で、古くから大学の研究室で活躍してきたNMRスペクトロスコピー(古い呼び方では核磁気共鳴分光方法)は、化学の研究室を飛び出し、いまやタンパク質や核酸の構造解析から、それらの機能の究明に活躍し、さらにはポスト・ゲノムの今日、プロテオーム研究の一翼を担うまで発展してきた。一昨年は、田中耕一氏がノーベル賞化学部門でメダルを受賞に沸き立ち、その影に隠れてわが国の報道ではほとんど触れられなかった共同受賞者にKurt Wüthrich (スイス、ETH) がいた。NMRによるタンパク質構造解析の糸口を切り開いたことが評価されている。まさに、質量分析計と共にNMRがこれからのプロテオーム研究のために重要な手法であることの証であろう。この二つのNMR法の潮流が合流するとその流れは一体どこへ向かうのであろうか。

MRが守備範囲を広げ、変貌してきたのと同じく、我々の研究対象も、ここ数年で大きく変わった。その一つは、MR画像を外科治療に持ち込むことであった。術前に撮影したMRやCTの断層画像を参照しながら手術を実施する事は当たり前であったが、術中にMR画像を撮像する事は無かった。もう一つの

変化は、代謝反応の無侵襲解析から体の中の細胞を識別しようとする、細胞の生体内トラッキングである。幸いにも、これらのMR医学研究は本学の重点プロジェクトに取り上げられ、学内外からたくさんの方々が加わり、活発な研究が展開されている。

MR法は超音波画像法のように繰り返し計測ができ、しかも、X線CTに匹敵する画像解像度を持ちながら、放射線被曝の心配がない点で、これらの二つの手法に勝るとも劣らない利点を持ち合わせている。従って、現在外科手術のモニタに用いるX線透視や、前述の画像法に比べ、はるかに有用性がある。ところが、MR法の弱点は他の方法に比べると、装置が大型化し、MR測定室と手術室を兼用する施設など、設備投資がかさむ。その上、MRでは強力な磁界の中に患者が入り撮像しなければならない、全ての手術機器や器具から麻酔器、治療器具にいたるまで非磁性化しなければならない。さらに、MR法は電磁波を用いて撮像するため、これらの機器が電波を出したり、吸収したりしては撮像を邪魔してしまう。つまり、この治療のために特別な手術機器や道具を備えなければならない。それでも、MR法は血管や神経組織など重要な組織を避けて穿刺が可能で、標的まで正確な誘導ができ、安全で正確な治療が施せるようになった。その結果、再発の抑止は他の手法に勝るとも劣らず、患者さんの予後は目を見張るほど良くなった。

胚性幹細胞 (ES細胞) を使う再生医療では、移植後、生体内での細胞の挙動が追跡できるとよい。この目的で標識剤を細胞内に導入すると、MR画像での検出が可能になる。センダイウイルスの膜エンベロープを使うことで、MR造影剤である超常磁性鉄を細胞内へ効率良く移送できることが分かり、細胞標識が容易になった。次頁の図には、マウス神経幹細胞にこのMR標識を施し、マウス脳の海馬へ移植し、2テスラMRで追跡した結果を示した。MRでは自在に断面を選べることから、移植細胞の脳内での3次元的分布がたちどころに視認できる。しかも、何度でも繰り返し計測することが可能になり、治療を行う場合にはその効果判定に利用できそうだ。ちなみに、MR標識を施した神経幹細胞が、数週間にわ

たってラット脳の傷害部位に移動することが、連続的MRI撮像で確認されている。

これからの医療では、患者への負担を軽減するための無侵襲画像診断や低侵襲治療が求められる。この中で、患者さんの体の中を透視したり、目には見えない化学物質あるいは生化学的な情報の可視化はますますその必要性が増してくる。しかし、今日の医療で用いられる放射線や放射性同位元素を含む画像診断やトレーサー技術は患者への肉体的な負担はもとより、放射性試薬の取り扱いでは経済的負荷も小さくはない。一方、放射性物質を一切使用しないMR法は、その特徴を生かして、今後の医療で必要とされる遺伝子発現の画像化、あるいは、移植細胞、ことに万能細胞と呼ばれるES細胞の体内追跡などに、新しく取り組もうとしている。また、ナノテクノロジーの応用で治療用のマイクロ・デバイスや薬品のデリバリー法が開発されるであろう。これらの小さなデバイスが、体の中の標的に向かって移動するのを追跡し、また、それを標的まで正確に誘導することも必要となる。MR法は新世紀の“患者に優しい”医療を主導する手法になることに期待を寄せている。

一方、始まったばかりのプロテオーム研究で構造解析や機能の解明が進むと、これらのタンパク質が生体中のどこで、いつ、どのように機能しているか、病態と関連して調べる必要性が生じる。これをメタボロームと呼ぶ。これもまた、無侵襲化学分析能を持つNMRが鍵となる役割を担うであろう。まさに、ポスト・プロテオミクスの時代にも、さらにNMRが活躍し続けるであろう。

ところで‘みる’と‘きく’の見聞と視聴のちがいは何であろうか。もちろん、見える聞こえると、視る聴くのちがいであるが、どちらも受動的行為にもかかわらず、受け取り手の心の入れ方、MRで言えば受信器の感度、がちがっている。これに反して、能動的行為は見せる、聞かせるという。神の創り賜う人の、体の内はともかく、心までもが、見える日が果たして来るのであろうか？ はたまた、見せてくれるのであろうか。いつまでも、見えないものを見ようと、見果てぬ夢を私は見続けている。

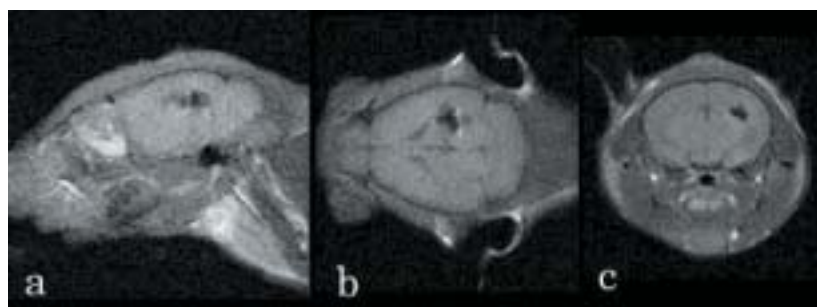


図 マウス脳内のMR標識神経幹細胞

測定には動物実験用2テスラMR装置を用い、断面は35mm×35mm、撮像時間はそれぞれ約4分であった。T₁強調画像は頭部全体の描出に優れ、脳内における標識細胞(低信号域:黒色)の分布と周辺部の解剖学的情報との関連の解析が容易となる。



サルES細胞を用いた疾患モデルの確立と ヒトの疾患治療法の開発への応用

動物生命科学研究センター 鳥居隆三

本プロジェクトの背景と目的

本学は開学間もない昭和51年、プレハブの仮動物舎で動物の飼育を開始した。その後、実験動物センターを経て平成14年4月1日に動物実験施設を改組・改称して動物生命科学研究センターが誕生した。その間、有害鳥獣駆除個体のニホンザルが多く飼育され、医学研究に多くの成績をもたらしてきた。その反面、これらはすべて野生個体であり微生物学的、遺伝学的統御が全くなされていないことから、実験成績の再現性と精度は極めて低く、その結果多くの個体が使用され、動物実験に求められる使用数の削減には繋がらなかったため、質の改善が必要と考えられた。微生物学的、遺伝学的統御を行う目的で室内での人工繁殖を試みたが、ニホンザルの繁殖期の冬季に限定して行う1対1同居交配法は繁殖効率が極めて低く、人工授精法でもなお不十分であった。そこで、発生工学的手法を取り入れた体外受精・胚移植法、顕微授精・胚移植法を開発し、我が国では最初とくに後者では世界で2例目の出産に成功した。また胚の体外培養法を開発し胚盤胞期胚を効率よく作製した結果、田辺製薬(株)、近畿大学、京都大学との共同研究で世界初となるニホンザルとカニクイザルのES細胞を樹立した。ここで用いた発生工学的技術とサルのES細胞、さらに平成16年3月に導入された7テスラの動物用MRI装置等の力を結集してヒトの難治療性疾患モデルサルを作製し、その発生機序および治療方法を探索しようとするのが本研究プロジェクトの目的である。

1. サルでなければならない理由

げっ歯類の脳とホモサピエンスの脳はサイズ、構造、機能ともに大きく異なり、高次脳機能に関わるヒトの疾患モデルはマウスでは正確には再現できない。例えば初期発生過程においてヒトを含む霊長類ではマウスの様にegg cylinderではなくembryonic diskが形成され、germ layerの順序が異なり、卵黄嚢、胎盤の形成においても違いが認められるなど、発生学的、生殖、生理、薬理学的にマウスとヒトの間には大きな差があることは周知の事実である。さら

に遺伝子改変マウスにおいても、両者の違いがしばしば問題になる。例えば、老人斑は再現できてもヒトで見られる神経原線維変化や細胞死を起こさないアルツハイマー病モデルマウスなどはそのよい例である。ES細胞に焦点を当てれば、マウスES細胞はサルやヒトES細胞と比べて、コロニーの形態、分裂増殖時間、leukemia inhibitory factorの要求性、stage specific embryonic antigenの発現様式等、多くの異なる性質が認められる。こうした違いは、将来ES細胞をヒトの再生医療に活用しようとするとき問題となる可能性が高い。in vivoにおける機能や生着性の確認とともに安全性の確認は不可欠であることから、ヒトへの応用に先がけてサルで種々の確認を行う必要がある。またマウスやラットの2型糖尿病モデル作製では、ヒト類似の慢性血管合併症を生ずるモデルは現時点では存在せず、疾患モデルサルを用いることにより、より治療法の開発を含め早期の臨床応用が可能になると考えられる。

2. サルの研究個体の作製と供給体制

平成15年4月に竣工した動物生命科学研究センターの新棟は、微生物、遺伝学的な統御がなされたSPFのカニクイザルを計画的に室内で繁殖し、最大800頭を収容することが出来る全国の医科系大学では最大の施設である。ここには繁殖、育成室の他に細胞移植個体飼育室や、採卵、胚移植手術室と回復室、輸入検疫用隔離室と検査室、P3感染実験室等を設けている。すでに妊娠、出産、育成が順調に進められてきており、本学で行う実験個体の自給体制は整いつつある。

3. サルES細胞

カニクイザルES細胞は、2000年に樹立成功後も当センターでさらに新たな株を樹立しつつそれぞれの特長を明らかにしている。現在のところ、ES細胞をin vitroとin vivoの実験を同時に行える施設としては我が国には当センター以外にない。

4. サルES細胞の分化・誘導

すでに、神経細胞、ドーパミン産生細胞、心筋細

胞、骨芽細胞、造血幹細胞等への分化誘導を行ってきたが、今後さらに各種機能細胞への分化とこれらの細胞の生体への移植を試みる予定である。移植に際して問題となる免疫拒絶反応に対しては、サルES細胞から分化・誘導して作製する脱活性化DCによる拒絶反応抑制とともに、体細胞核移植によるテラメドES細胞およびMHCクラスⅡの発現が無い羊膜細胞の核移植法による拒絶反応許容型ES細胞の樹立を目指している。中でもテラメドES細胞が樹立できれば再生医療は大きく前進する。

5. 遺伝子導入ザルの作製

遺伝子導入ザルを作製する手法として、マウスのように大量の成熟卵子を容易に確保できず、しかも単胎動物であること等から前核注入法による遺伝子導入個体作製は不可能である。そこではES細胞に各種疾患遺伝子を導入し、除核未受精卵子への核移植法とその後の胚移植による作成法が有用と判断している。ES細胞への各種疾患遺伝子の導入法は、GFP遺伝子導入に成功した電気穿孔法に加え、HVJ(センダイウイルス)の膜エンベロープを用いて鉄粒子を入れる方法を検討しており、前者は光照射により後者はMRIによりそれぞれ移植後のES細胞およびその分化細胞を追跡できるものである。

6. サルへの移植と追跡

本学では、サル体内に移植したES細胞や移植細胞を体外から追跡できる技術の開発研究を推進している。上記のGFP遺伝子を導入したES細胞に常磁性体マーカーを導入することにより、7テスラの高磁場MR装置を用いて動物を殺すことなく非侵襲的に細胞を追跡することが可能となる。今後MR画像解析技術を改善してアルツハイマー病の老人斑検出や代謝機能変化のモニター化、細胞の機能や生死をも見分ける技術開発等にも取り組む予定である。

7. 動物実験の倫理

サルを実験モデルとして使用する場合には、ヒトに近似するが故に倫理的問題が生じる。本学では従

来の動物実験委員会に加えて平成15年4月から動物生命科学研究倫理委員会を立ち上げ、委員の半数を学外の一般の方(法律家、動物に関心のある人等)に委託した。また16年度から動物生命科学研究センターが行う講習会受講に加え認定試験に合格しライセンス(基礎、サル、感染)を与えられたもののみが動物実験を可能とした。これに加えて、動物福祉に配慮したサル飼育ケージの作製(実用新案認可)等、ハード面も重視している。これら動物実験および生命倫理、非侵襲的モニタリング法、遺伝子改変ザル作製のための胚操作法等は、すでに大学、研究機関、民間企業などに対してトレーニングプログラムとして実施している。

8. 研究指導體制

本学のような単科大学が世界と戦える研究拠点形成するためには、特徴を活かした特定の研究に特化すると同時に、専攻や学科、学内共同教育施設の枠を超えて研究者が集まり、大学院生を教育する必要がある。すでに学内研究者と産官学さらに外国の研究者との技術および情報の交換の場としてES研究会、再生医療とMR医学研究会を発足させ、大きな成果を上げつつある。

9. 本プロジェクトの進むべき道

本プロジェクトは、動物生命科学、MR医学総合、分子神経科学、生活習慣病の各研究センター、内科学、外科学、病理学、放射線基礎医学、歯科口腔科学の各講座、田辺製薬、石原産業、イナリサーチの各企業が中心となり、さらに京都大学、筑波霊長類センター、理化学研究所等の協力を得て進めている。動物実験は医学研究を支える極めて重要な位置にあるがために、動物実験に対する倫理観を十分持ち、本学でしかできない世界に認められる研究を推し進めることにより、特長ある大学作りが出来ると考えている。



生活習慣病医学

生活習慣病予防センター 柏木厚典

1. 生活習慣病と医療費

最近25年間におけるわが国の疾病構造は大きく変化している。特に、人口の高齢化、食生活、運動習慣など生活習慣の欧米化、産業構造の急激な変化に関連して発症する生活習慣病が重要な臨床上の課題となっている。生活習慣病としての糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、高尿酸血症とこれら疾患を基盤として発症する動脈硬化性疾患は、患者のQOL(Quality of Life)を低下し、生命予後を悪くし、医療費の高騰化に拍車をかけている。例えば、「平成12年度国民医療費」によると高血圧性疾患関連医療費は1兆8,527億円、糖尿病1兆1,155億円、脳血管障害1兆7,862億円、虚血性心疾患は7,363億円に達し、総計5兆4,907億円は一般診療費の約23%を占めていて、医療経済上の重要な問題となっている。厚生労働省も2000年から10年計画で21世紀における国民健康づくり運動「健康日本21」を公表し、2010年度をめどに健康的な生活習慣を確立し、生活習慣病予防のための具体的な目標値の設定がなされ、各種の取り組みが計画されている。

2. 生活習慣病としてのメタボリックシンドローム

最近の内科疾患のトピックスとして生活習慣に関連して発症する病態としてメタボリックシンドロームが提唱されている。この疾患の診断基準がWHO及びNCEP(National Cholesterol Education Program) Adult Treatment Panel IIIから提唱されている。NCEP ATP IIIでは内臓脂肪の蓄積、高血圧、高中性脂肪血症、低HDL コレステロール血症、耐糖能異常のうち3つ以上重積している場合にメタボリックシンドロームという診断となる。それぞれ冠動脈硬化症の危険因子であるが、久山町研究、WOSCOPS(West of Scotland coronary prevention study)のサブ解析によると危険因子が集積したメタボリックシンドロームを示す症例は、糖尿病発症及び動脈硬化症を共に高頻度に発症しやすいことが明らかとなった。

3. 生活習慣の欧米化は極めて急激に疾病構造を変えうる!

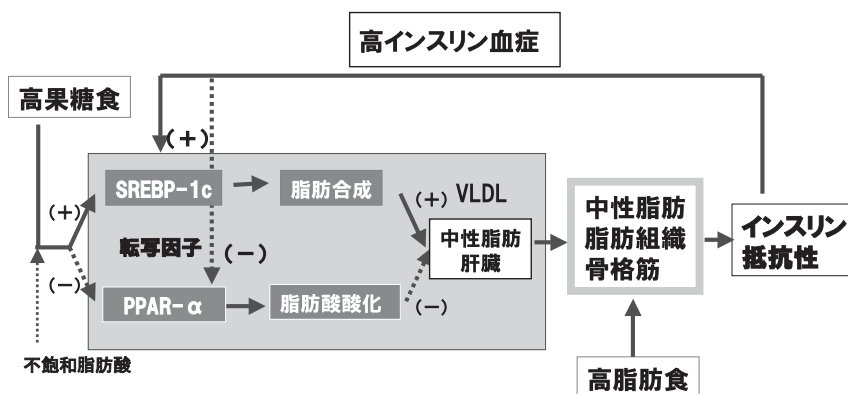
このような病態の原因をどのように考えたらよいのでしょうか? 糖尿病を例にとると、世界で最も糖尿病を高頻度に発症する米国ピマインディアンやナウル島住民は近代的生活習慣が流入し始めて約50年以内に糖尿病有病率が総人口の約45%となった。特にアジア人は欧米型生活習慣によって糖尿病に罹患しやすい人種であると指摘されている。その例として日系二世米国人の糖尿病頻度は同じ広島在住の日本人の約2倍高頻度(7%:14~17%)であり、移住した中国人の糖尿病の頻度は移住先の生活の欧米化に一致して中国本土1~2%、香港5%、シンガポール7%、台湾12%、モーリシャス16%と高くなり、明らかに生活の欧米化が関与していた。これら疾患の発症には肥満、特に余剰エネルギーの内臓への蓄積が関与していた。

4. 生活習慣病には遺伝的背景があるのでしょうか?

生活習慣病としての糖尿病、高血圧、高脂血症、高尿酸血症の発症には遺伝的背景が関連することは明らかである。一方、現代の生活習慣がどのような機構でこれら病態を発症するかに関しては近年の細胞生物学研究、ゲノム医学研究の発展から漸次明らかになってきた。メタボリックシンドロームの発症機構として、現代食習慣のうち飽和脂肪酸が多い高脂肪食、高果糖または高ショ糖食、低線維食、夜食習慣などや運動習慣の不足などによって余剰エネルギーが脂肪として貯蔵された状態である。図1に示すように食事中的グルコース、果糖によって直接および血漿インスリン濃度の上昇に伴って肝臓での脂肪酸合成の律速酵素が誘導され、脂肪酸酸化系は抑制され肝臓での脂肪合成が高まる。一方、高脂肪食摂取により食後に高中性脂肪血が誘導される。これら反応の過剰により脂肪肝、高中性脂肪血症が誘導されるが、血液中へ放出された中性脂肪は脂肪組織、肝臓や骨格筋細胞に取り込まれ貯蔵エネルギーとして蓄積される。エネルギーの貯蔵場所としては

図1 高果糖食によるインスリン抵抗性発症機構

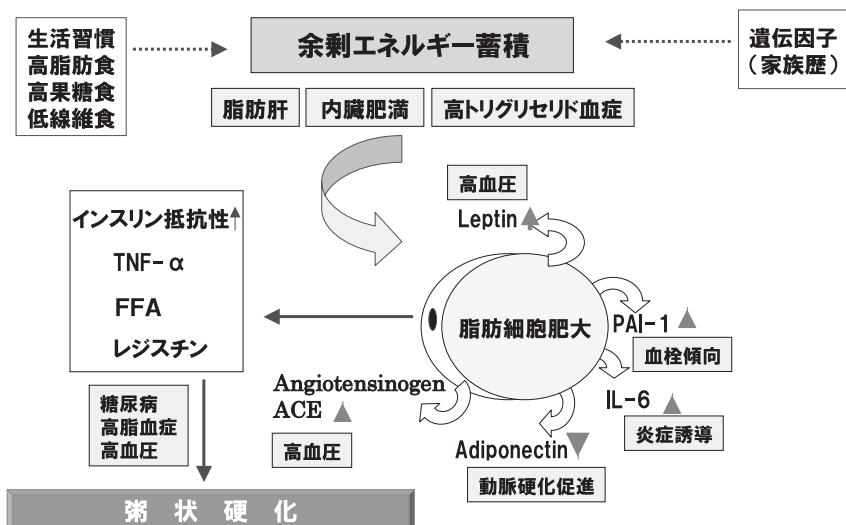
マウスにはSREBP遺伝子プロモーターの異常が同定され、それと高果糖食誘導によるメタボリックシンドローム発症に関連があった。



Nagai Y. et al. Am J Physiol 282:E1180, 2002
Nagata R et al. J Biol Chem in press

SREBP-1c: Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c
PPAR-α: Peroxisome Proliferator Activated Receptor-α

図2 メタボリックシンドロームを構成する危険因子発症機序



脂肪組織（内臓脂肪組織、皮下脂肪組織）、肝臓、骨格筋細胞があるが、脂肪組織はエネルギーの貯蔵部位としてはその程度、神経、ホルモン調節性などの点で最適である。最近の研究から内臓脂肪細胞は、特に代謝が活発であり、図2に示すように多くのほかの臓器の機能を修飾する蛋白質が放出されていることが報告された。肝臓での炎症性マーカー蛋白CRPの遺伝子発現を調節するIL6が放出され、また中枢神経に作用し交感神経機能を高めるレプチンの放出、組織ACE（angiotensin converting enzyme）、アンジオテンシノーゲンの増加は高血圧の発症に関連する。止血血栓性に関与するPAI-1（Plasminogen activator inhibitor-1）の遺伝子発現が増加し、肝臓、骨格筋細胞、血管系細胞に作用してインスリン作用を高め、抗動脈硬化性活性を示すアジポネクチンの放出は低下し、更に、インスリン抵抗性の誘導に関連する遊離脂肪酸、TNF- α 、レジスチンの放出が増加する。これら病態を形成する肝細胞、脂肪細胞、骨格筋細胞、 β 細胞における遺伝的特異性によって、生活習慣に依存して誘導されるメタボリックシンドロームの程度に相違が与えることが予想できる。事実、我々の検討でも、マウスモデル動物で脂肪酸合成を調節する転写因子SREBP-1cのプロモーター解析により、果糖反応性エレメントの存在が同定され、その遺伝的特異性により高果糖食に対して反応しないマウス群では表現系として高果糖食によるメタボリックシンドローム発現が見られなかった。このように生活習慣変化に対するエネルギー代謝の環境応答性を決定する各種臓器の遺伝子発現調節により生活習慣病に罹患しやすい遺伝的背景が明らかになると考えられる。

5. 滋賀医科大学生生活習慣病予防センターでの取り組み

滋賀医科大学では、平成14年4月より学内措置として生活習慣病予防センターが開設された。医学科、看護学科の多くの関連講座や病院診療部門と連携し、新しい臨床研究形態を目指している。その目的は1) 現代における生活習慣の現況と問題点を地域疫学研究から把握し、地域、職域で介入試験をするこ

とにより生活習慣改善のための有効な方法を社会に提言し、更に、地域社会で生活習慣病予防の分野で活躍する医療関係者の養成をする。2) 国際比較疫学研究を推進し、世界規模での生活習慣の問題点を把握し、動脈硬化性疾患の発症・進展にかかわる必須の生活習慣と疾病の関連、遺伝因子の解析をおこない、民族間の差異を明らかにする。上記プロジェクトは本学の福祉保健医学講座を中心に学内数講座が関与し、米国ピッツバーグ大学、ハワイ大学、韓国高麗大学との共同研究が進展している。3) 糖尿病、高血圧、動脈硬化症、不整脈などの遺伝因子の解析によるオーダーメイド医療を推進する。既に、ミレニアムゲノム研究に参画し、理化学研究所中村祐輔教授との共同研究にて糖尿病の遺伝因子、糖尿病合併症関連遺伝子の解析を推進し、更に大阪大学、順天堂大学との共同研究にて糖尿病性腎症、動脈硬化症進展の遺伝因子解析ソフトを作成中である（内科学講座内分泌代謝・腎臓・神経内科）更には不整脈関連遺伝子解析（循環器内科）を推進し、大学として30万人DNA遺伝子多系解析に参画し国内大規模遺伝子収集プロジェクトの基幹施設の一つとして本研究を推進している。4) 本センターを核として滋賀医科大学循環器疾患の診療及び共同研究の活性化を図る。平成16年10月から病院に生活習慣病診療センターを開設し、生活介入外来をスタートし、生活習慣介入のEBMをめざした研究を推進する予定である。



地域医療支援研究

医療福祉教育研究センター 三ツ浪健一

急激な社会の少子高齢化の中、痴呆高齢者を含む高齢障害者が激増しているのみならず、児童虐待、高齢者虐待、障害者虐待や家庭内暴力の実態が多数報告され、大きな社会問題となっている。また、学習障害(LD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、高機能広汎性発達障害(PDD)などの軽度発達障害の患児は学童の数%以上に上ると言われ、社会的に大変注目を集めている。これらの問題の解決に当たり、保健・医療・福祉・教育を統括する自治体の役割は大きい。保健・医療・福祉・教育機関の間の自治体を要とした有機的な連携は進んでいない。これらの問題は保健、医療、福祉および教育それぞれ単独では解決できないため、それらに関連した人材養成や研究を行う大学が自治体活動に積極的に協力し、保健・医療・福祉・教育の連携を促進させることが重要である。

このような考え方を基本として、滋賀医科大学医療福祉教育研究センターでは、龍谷大学社会学部、滋賀大学教育学部、滋賀県健康福祉部および滋賀県教育委員会との連携の下、以下に示すような6つの事業を推進してきた。今後ともこれらの連携事業をますます発展させて実り多いものとし、保健・医療・福祉・教育を充実させて、種々の障害者を含む地域住民の生命の質(quality of life, QOL)の飛躍的な向上に寄与することが当センターの夢である。いずれも実際に実施している「事業」であるが、その内容は斬新な試みであり、「研究」と言い換えて差し支えない。以下には、当センターが中心となって実施したこれまでの取り組みについて主に述べ、一部今後の課題についても言及する。

1. 障害者理解促進事業

障害や障害者に対する理解を広げ、障害者に対する誤解や偏見を除くため、各種障害についての正しい知識の普及、啓発を行い、人権尊重意識やノーマライゼーション理念の普及を促進するものである。これまで発達障害、身体障害、精神障害について実施した。

発達障害児理解促進事業としては、シンポジウム「- みんなで考えよう 子供と家族の悩みに応える

ために - 軽度発達障害児(LD・ADHD・PDD)への支援」と「軽度発達障害児への支援 - 最新のADHDの知見と社会的自立に向けての取り組み - 」を開催した。

身体障害者理解促進事業としては、講演とシンポジウム「- みんなで考えよう 脊損障害者の社会参加 - 」、「医療従事者を目指す聴覚障害学生の大学教育を考えるシンポジウム」、シンポジウム「滋賀県における障害者の高等教育支援の現状と課題」を開催するとともに、滋賀県下高等教育機関における障害学生受け入れ状況に関する調査を実施した。

精神障害者理解促進事業として、講演とシンポジウム「- みんなで考えよう 地域で支えるこころの病 - 」と「- 地域で支えるこころの病2 - ストレスとこころの病の関係について」を開催し、医療・看護・保健・福祉人材と当事者の発言を得ることができた。

2. 痴呆性高齢者介護向上促進事業

痴呆症についての正しい知識を普及させ、痴呆性高齢者のQOLを高める介護についての知識や技術の普及を促進するものである。講演とシンポジウム「- みんなで考えよう 痴呆性高齢者と家族への生活支援 - 」とシンポジウム「- みんなで考えよう - 痴呆性高齢者と家族への生活支援『痴呆の早期発見と早期対応 - 痴呆は病気です - 』」、および「痴呆性高齢者介護向上促進事業関係者検討会」を開催した。

3. 虐待家庭内暴力対策ネットワーク事業

対策が急務とされている児童虐待、高齢者虐待、障害者虐待や家庭内暴力に対して適切に対処し、これらを防止するために、子ども家庭相談センターなどの相談援助機関と医療、保健、福祉、心理領域の専門職間にネットワークを構築し、被害者や加害者、あるいはその危険を持つ人々に対する支援、教育、治療を行うものである。これまで、子ども虐待予防事業(周産期から生後1年までの高リスク家庭の早期発見システムを検討)と虐待者である保護者に対する治療的対応システムの構築事業(虐待者に対するペアレンティング・プログラムを検討)の2つの

事業を実施している。

4. 発達障害児全人的支援システム構築事業

高機能広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害、学習障害などの軽度発達障害の患児に対応出来る医療機関は少なく、また軽度発達障害児は不登校・反応性うつ状態・反抗挑戦障害といった問題も抱えることが多いため、医療・教育・福祉・行政機関が連携した発達障害児の全人的支援システムの構築が必要である。このために医療を主体としたアプローチとして、臨床心理士の参加による小児科発達外来、心療内科を研鑽した小児科医による小児心身症外来、持続処理課題（CPT）ソフトによる発達障害の客観的診断を実施した。また教育を主体としたアプローチとして、滋賀大学教育学部教育実践総合センターの「LD・多動教育相談室」活動や、安土町教育委員会と連携して「安土町特別支援IEP（個別教育計画）委員会」の設立に参加し、その事業の推進に取り組んだ。

5. セルフヘルプグループ支援体制整備事業

滋賀県内では、精神障害者の患者会や家族会が、各地で病院や行政および共同作業所等の支援を受けながら、あるいは独自に、学習会や情報交換等の定例会を実施している。しかし、家族会は家族の高齢化等により、また患者会ではピアカウンセリングの実施等において、それぞれの運営に苦慮している。そこで本事業は、各セルフヘルプグループの横の連携を強化するとともに、県内の精神障害者支援に関連する関係機関の協力と、滋賀医科大学、龍谷大学の医療や福祉に関する専門的知識や技術を活用し、セルフヘルプグループを支援するしくみをつくり、セルフヘルプグループ活動の活性化と地域精神保健福祉の発展に寄与しようとするものである。まず支援の問題点を明確にすることから開始した。

6. 総合的保健医療福祉人材育成事業

社会の少子高齢化に伴い、医療、保健、福祉の連携が強く要請され、それぞれの分野の枠を越えた総合的で学際的な活動ができる人材の養成が望まれて

いる。このため、医療福祉教育研究センターが自治体と大学の協力により、関連人材の卒後生涯教育の提供を行いながら、総合的で学際的な医療、保健、福祉の卒前および卒後教育のあり方を研究し、実施しようとするものである。

このためには、卒前教育のための共通コアカリキュラム研究、卒前教育における実習受け入れ機関の担当者養成プログラム・実習プログラム研究、卒後教育・現任訓練のための体系的プログラム作成、従事者のサポートのための職場や仕事上の悩みに対応できる相談体制整備、県内の医療保健福祉関係大学や医療福祉関係事業者・関係行政機関が広く運営に参画できる体制づくりなどが検討される必要がある。これらは今後の課題であり、保健・医療・福祉・教育を連携・充実させて、種々の障害者を含む地域住民のQOLの飛躍的な向上に寄与するという当センターの夢を実現させるためにも、大いに努力したい。

