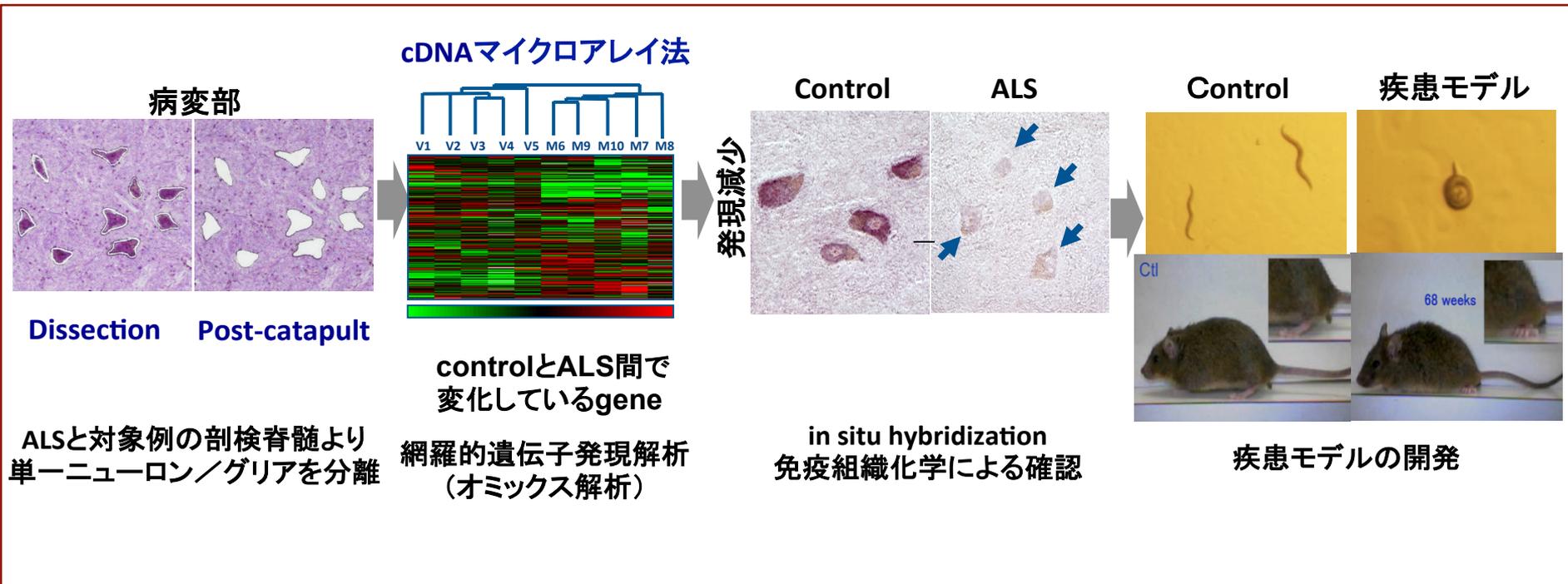


②のストラテジーとして

患者の病変部の分子イベント再現モデル

孤発性ALS病態関連分子の探索(患者脊髄を用いた網羅的遺伝子発現解析)
と動物モデルでの検証



運動ニューロン特異的ALS病態関連分子の発現解析

孤発性ALS患者運動ニューロン特異的な発現変化を認めた主な遺伝子 オミックスのうちの特異的なトランスクリプトーム

↑ 発現上昇 (52遺伝子)

Apoptosis/Cell death

Caspase-1, -3, -9 CRADD

Cyclin A1, C, D1, E1 DR5

Anti-apoptosis/Cell death inhibitor

ACA NF-kB TRAF6

Interleukin-1 receptor agonist

Neurotrophic factor

CNTF GDNF HGF

Others

KIAA0231 GluR2 **Dorfin**

↓ 発現低下 (144遺伝子)

Apoptosis/Cell death

BAK

Cytoskeleton/Axonal transport

Dynactin-1 MAPs Tau

Transcription

EGR3 CRABP1 Musashi 1

Retinoid acid receptors

Neurotrophic factor

Midkine

Others

TrkC receptor

TDP-43

機能変化

孤発性ALS患者における

細胞周期異常

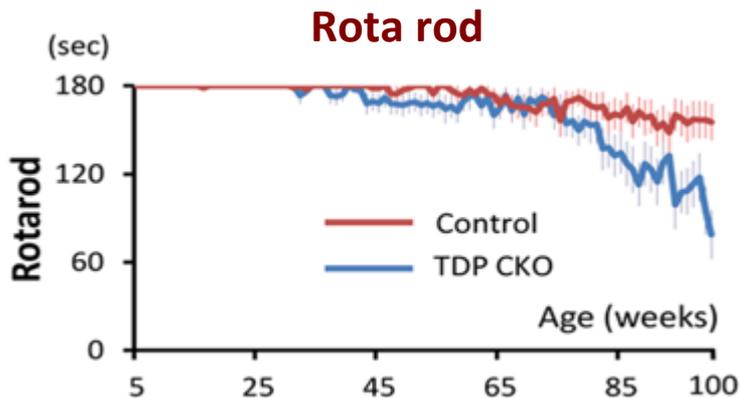
Dorfin発現上昇

Dynactin-1発現低下

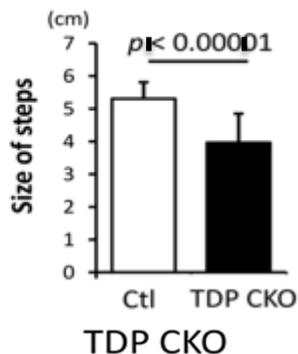
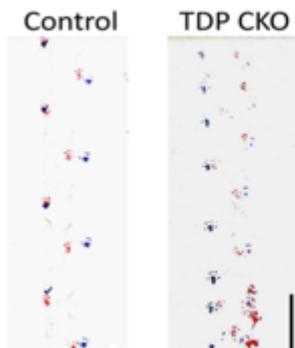
TDP-43

これを再現する
ことで
動物モデル

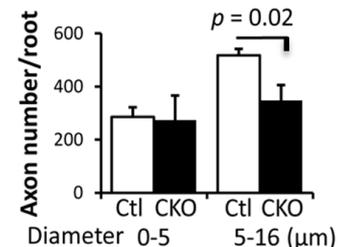
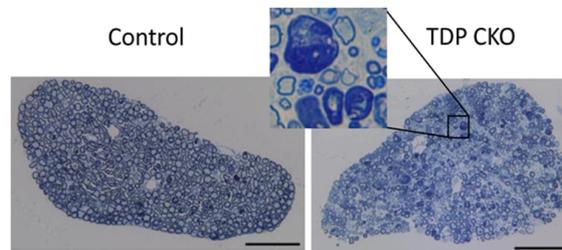
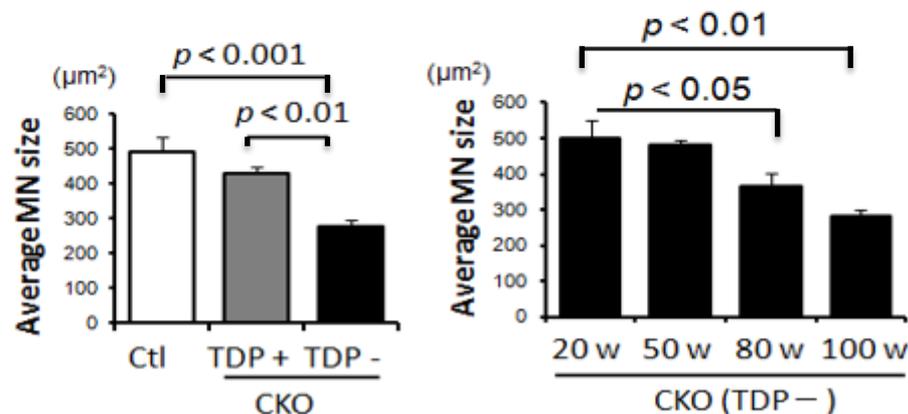
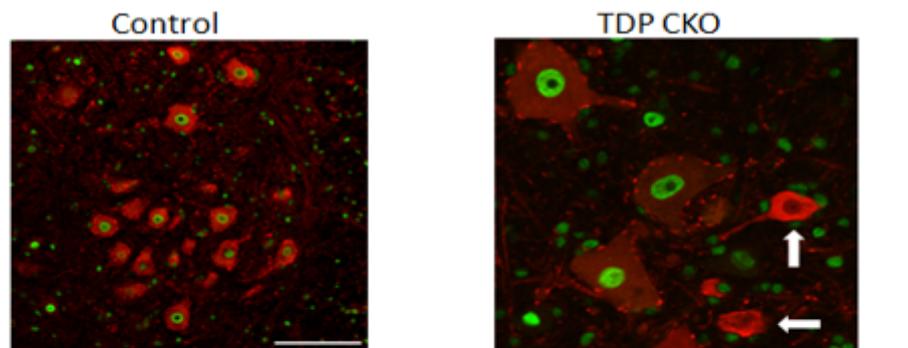
進行性の運動障害



歩幅 (100週齢)

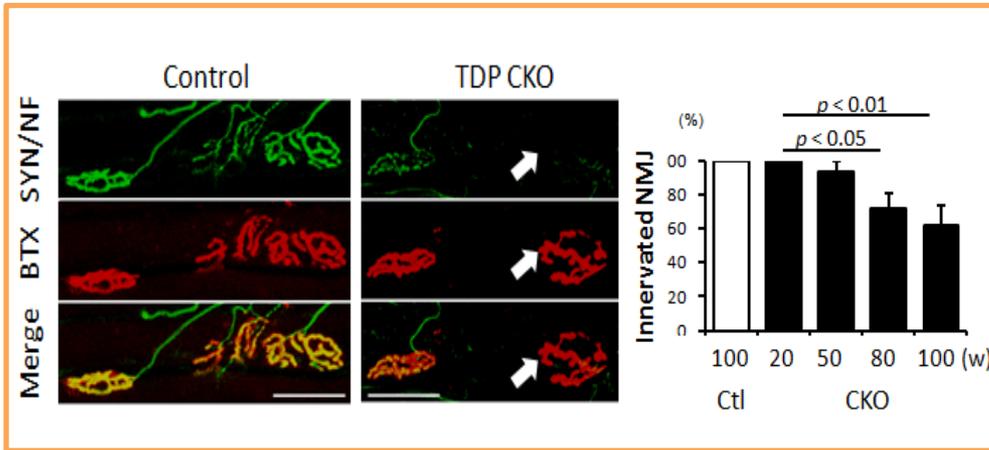


運動ニューロンの萎縮、軸索の萎縮・消失

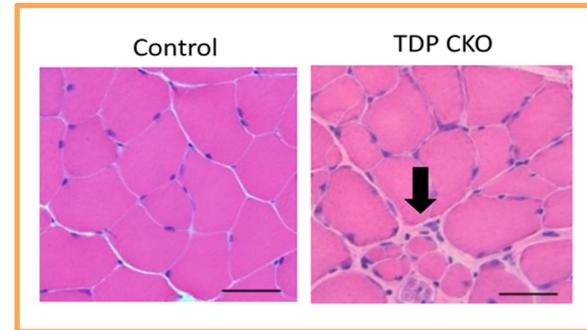


TDP-43 CKOマウス

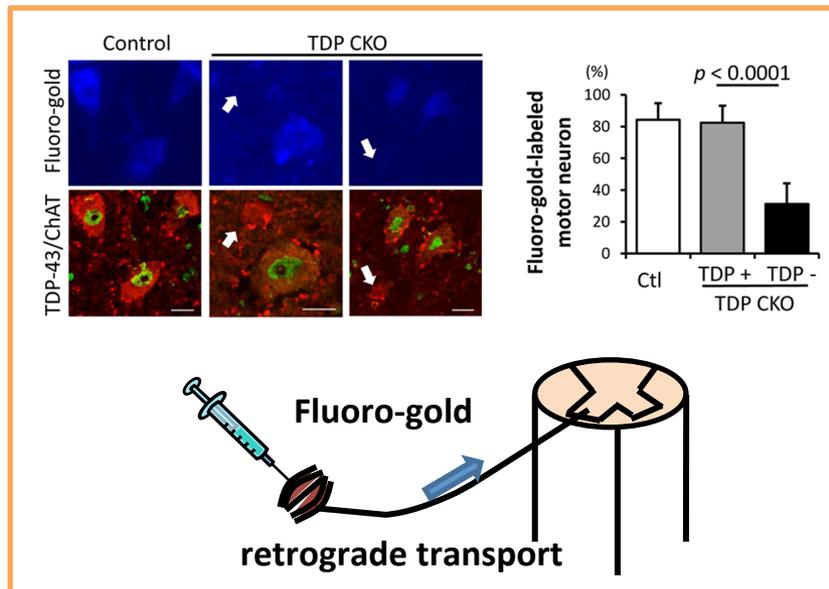
神経接合部障害



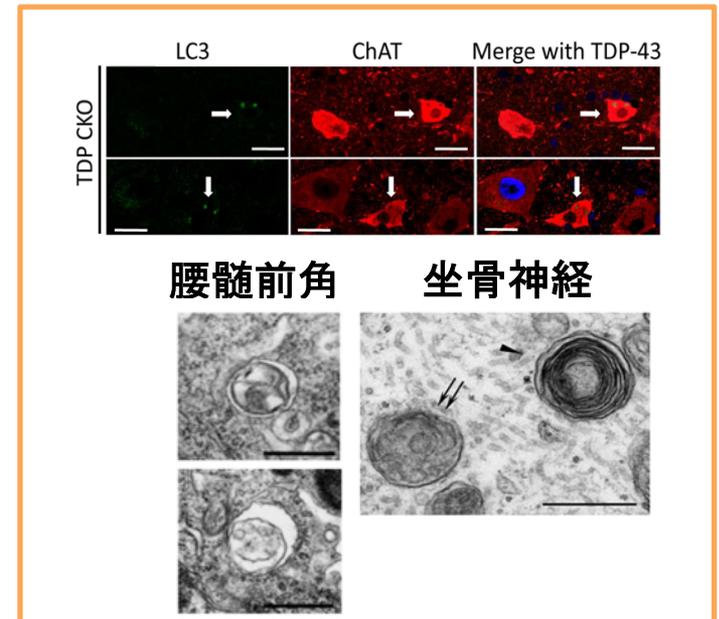
神経原性筋障害



逆行性輸送障害



オートファゴソームの蓄積



TDP-43 ノックアウトマウス (CKO) の病理と孤発性ALS病理所見の対比

ヒト孤発性ALS	TDP-43 CKO マウスモデル
TDP-43の核内消失	○
運動ニューロン萎縮、軸索脱落	○
軸索輸送低下(逆行性)	○
オートファゴソームの蓄積	○
神経筋接合部の病変	○
進行性の変性	○
ユビキチン化封入体	?
アストログリオーシス	○
マイクログリア活性化	○
病変の選択性	○
スフェロイド増加	?

➡ 孤発性ALSと類似した病変が見られる

➡ 孤発性ALSのある部分をあらわす良いモデル

孤発性ALSのdisease-modifying therapy開発のストラテジー

① 前向き患者コホート

バイオマーカー
臨床マーカー

予後／進行規定分子 Titin
発症に関わる分子 Y

治験デザイン

創薬シーズ

② 患者病変組織 分子イベント再現モデル

Dynactin-1, Dorfin,
TDP-43, ADER2,
cell cycle分子, 他

孤発性ALSモデル動物

さらに分子標的・創薬・シーズ探索

Disease-modifying therapy

現在まで

今後

ニューロパチー(末梢神経障害)研究



名古屋大学神経内科で検索した末梢神経疾患(1980年代～2014年)

末梢神経生検 — 約3200例(約140例/年)

剖検 — 約300例

我国最大のニューロパチー病理標本のコレクション。世界的にも有数

**家族性アミロイドポリニューロパチー
(FAP TTR Val30Met)の
高齢発症型と若年発症型の存在の発見**

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP TTR Val30Met) 高齢発症型と若年発症型

- ・我国ではtransthyretin遺伝子の30番目のバリンがメチオニンに置換したタイプ(FAP ATTR Val30Met) が最も多い。

長野県小川村と熊本県荒尾市に集積しており、

- ・20～40歳で発症
- ・家族歴が高率
- ・高度な自律神経症状
- ・解離性感覚障害
- ・房室伝導ブロック

とされてきた —— 教科書的な集積地のFAPの特徴

非集積地の高齢発症型の発見

非集積地のFAP TTR Val30Met症例（75歳男性）

主 訴 手足のしびれ

出身地 愛知県

既往歴 特記すべきものなし

家族歴 明らかな家族歴なし

現病歴 72歳時から手足のしびれ

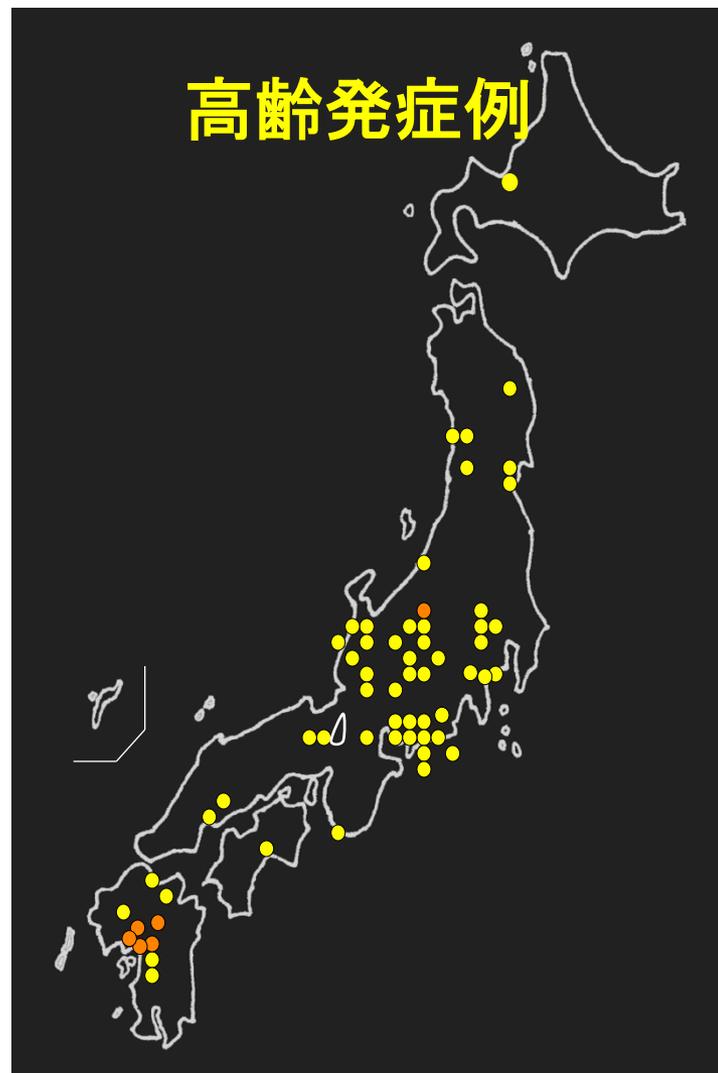
しびれの範囲は徐々に広がり、脱力も自覚する
自律神経障害はほとんど目立たない

74歳時に近医で免疫グロブリン大量療法施行
名古屋大学神経内科に入院

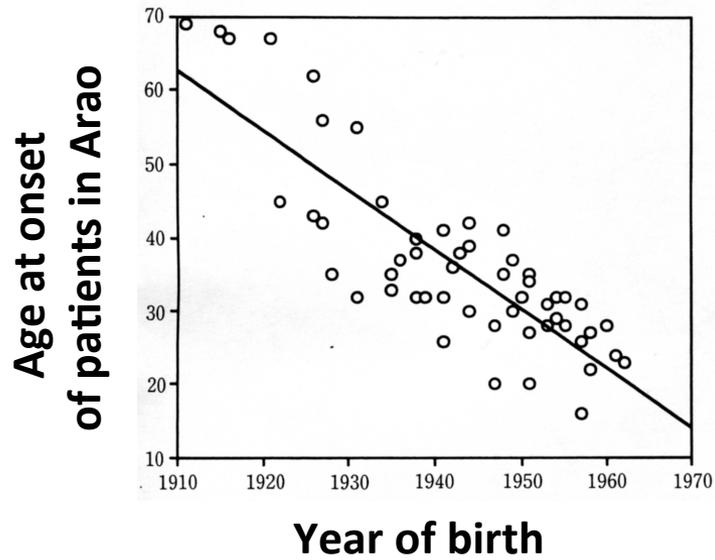
我国のFAP TTR Val30Met : 141家系の検討 (厚生労働省研究班の全国調査)

	50歳未満発症 (n=82)	50歳以上発症 (n=59)
発症年齢	平均31.9歳	平均62.5歳
地理的分布	集積性	散在性
家族歴	94%	48%
浸透率	高い	低い
性差(男/女)	1.56 / 1	4.36 / 1
解離性感覚障害	76%	31%
自律神経障害	高度	軽度
Anticipation	あり	なし

我国におけるFAP *TTR* Val30Metの分布 (厚生労働省研究班の全国調査)



Anticipation in FAP TTR Met 30 in Japan



(Tashima et al. 1995)

FAP form	Number of families examined	Presence of family history (families)	Parent-child pairs (pairs)	Age difference in age of onset among Parent-child pairs (years)	p values*
Late-onset FAP TTR Met30	35	11	10	2.6±11.5	p<0.005
Early-onset FAP TTR Met30	15	15	91	11.5±10.9	

*Mann-Whitney U - test was used.

→ Anticipationによって集積地が形成された可能性

FAPの高齢発症例と若年発症例の差異

1. ハプロタイプバックグラウンドが異なる

Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy

J Med Genet 41: e51, 2004 (熊本大と名大の共同研究)

2. ポルトガルでの追試一同様の構造がある

Muscle Nerve 35: 116-8, 2007

3. 患者数は全国に散在する高齢発症例がむしろ多い

しばしば別のニューロパチーとして誤診されている

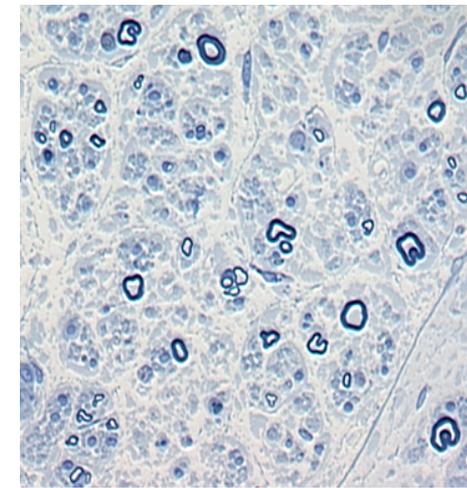
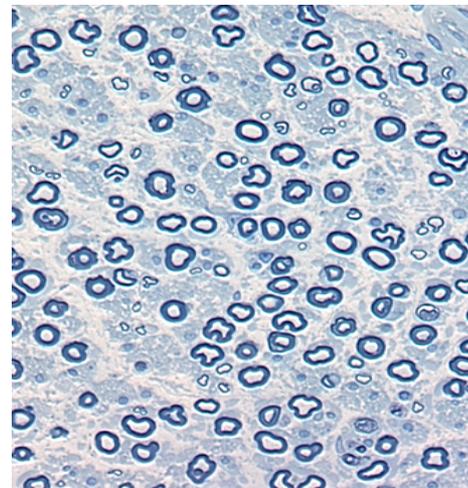
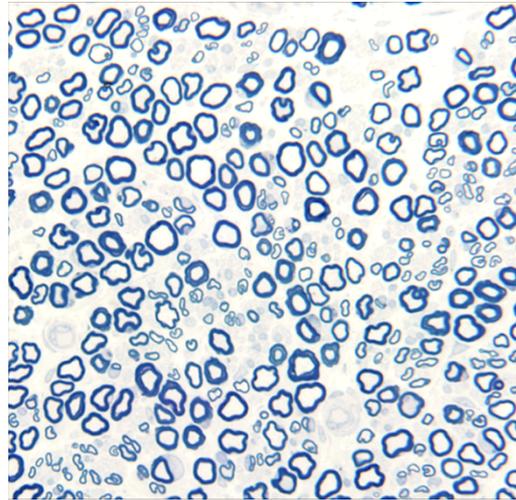
腓腹神経病理所見

コントロール

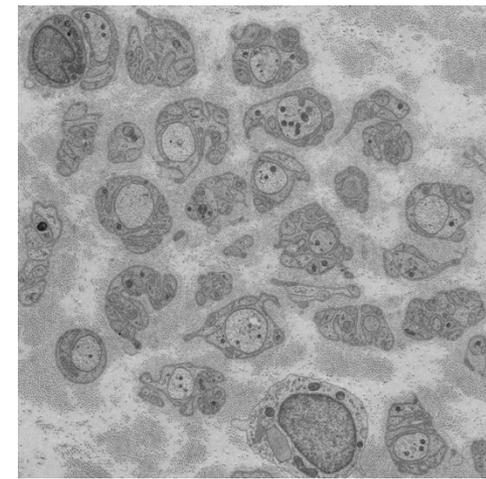
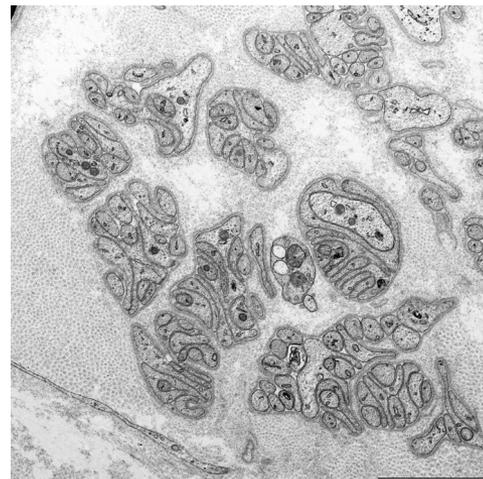
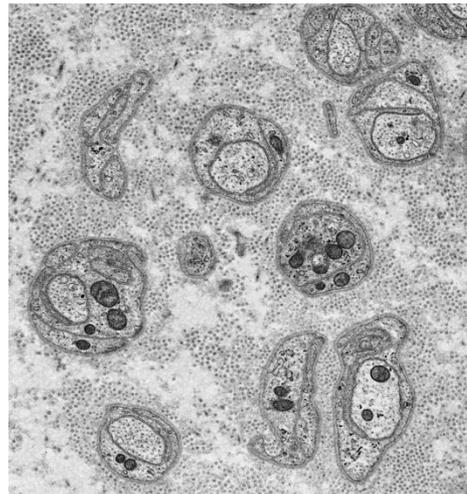
若年群(集積地)

高齢群(非集積地)

有髓線維



無髓線維



高齢群では無髓線維は比較的残存している。

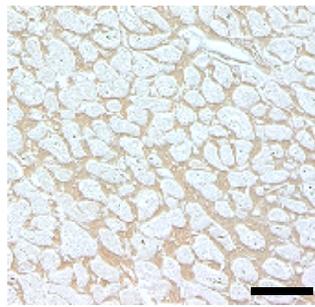
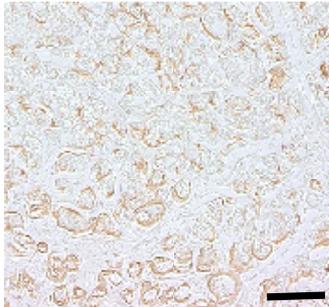
一般臓器のアミロイド沈着

若年群と高齢群では分布が異なる

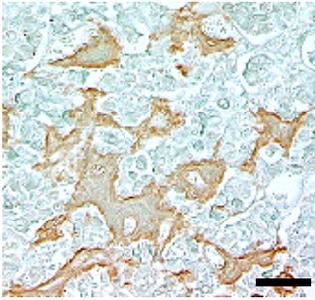
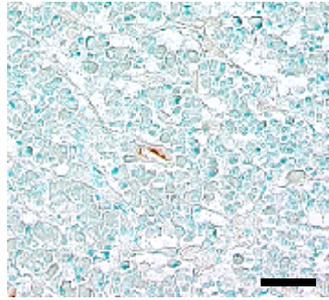
若年群

高齢群

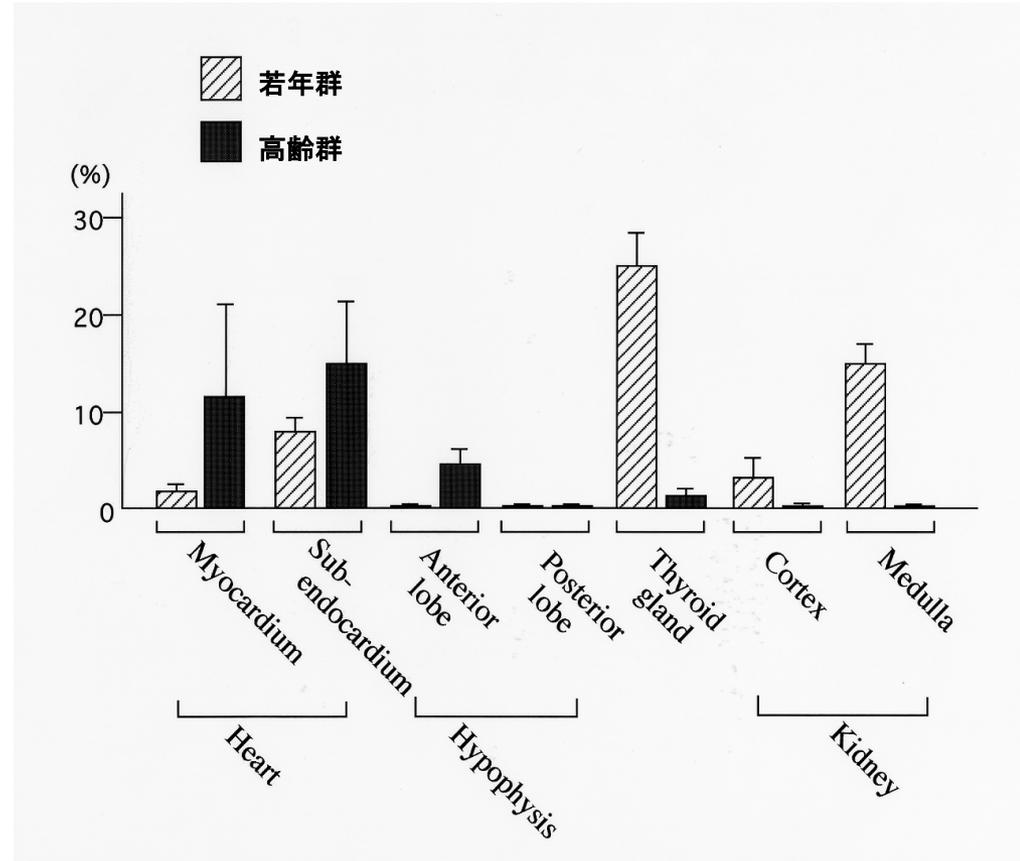
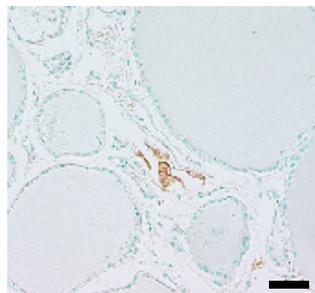
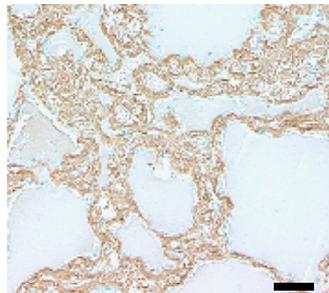
心臓



下垂体前葉



甲状腺



→ 高齢群ではsenile amyloidosisに類似した分布を呈するのに対し
若年群では甲状腺, 腎臓に多い点が特異的

若年発症例と高齢発症例のアミロイドの性質の違い

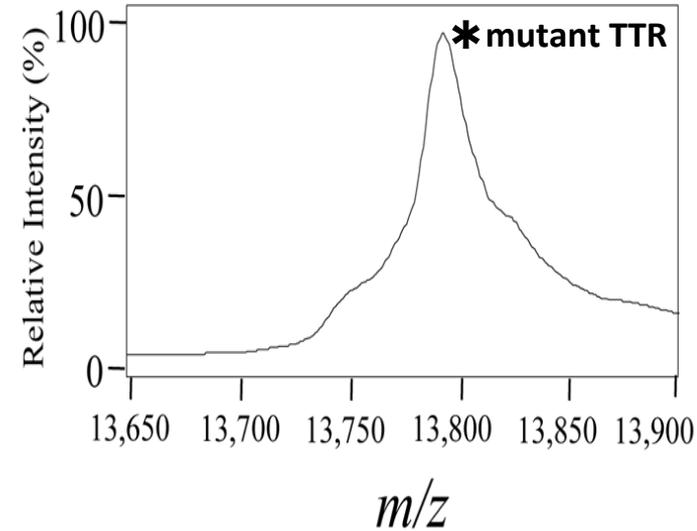
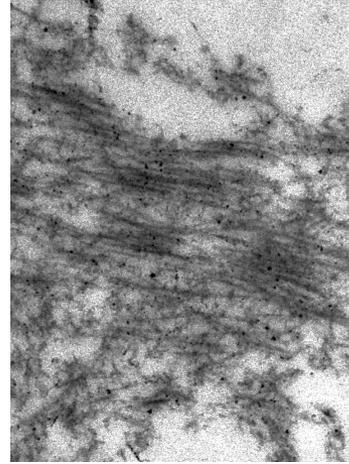
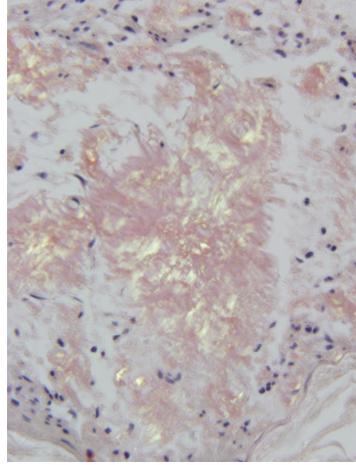
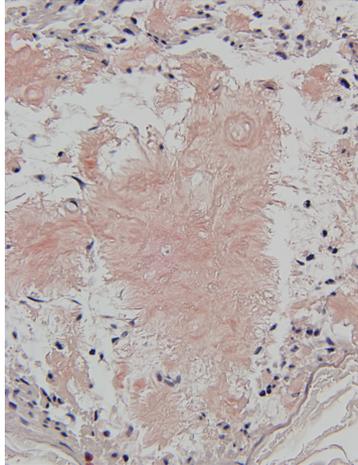
Congo red

偏光

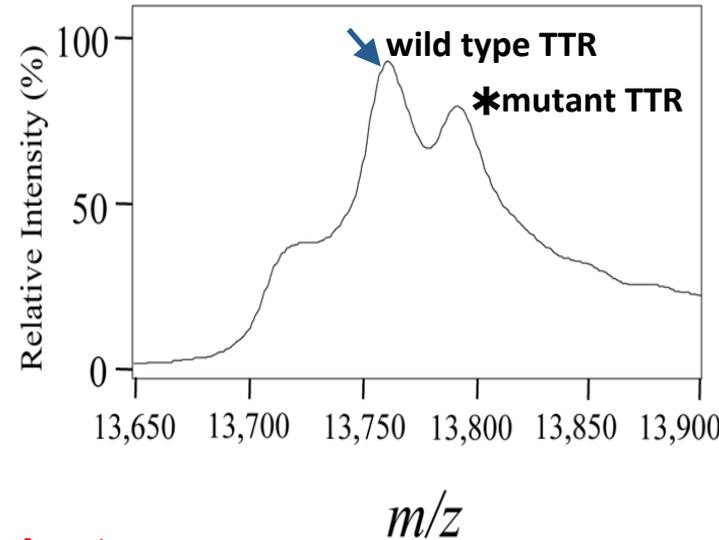
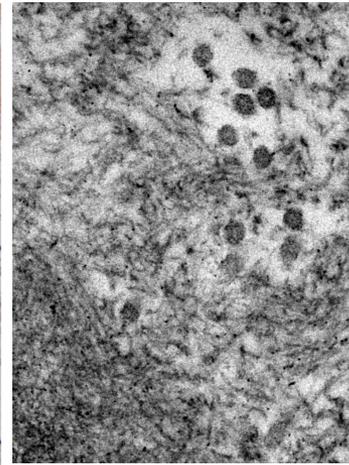
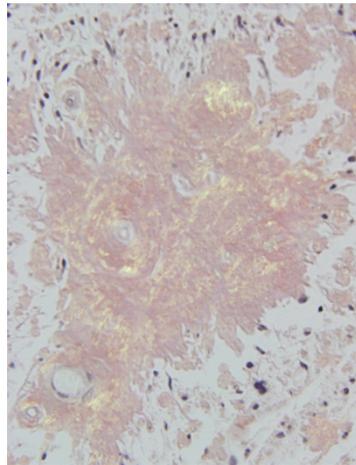
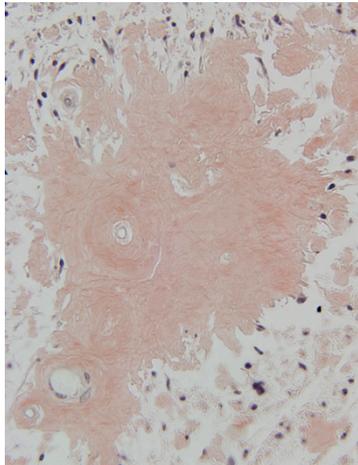
形態

質量分析

若年発症例



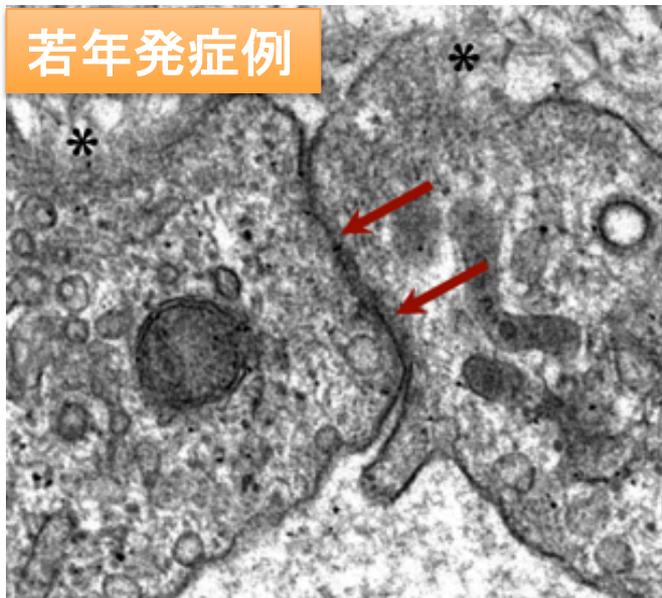
高齢発症例



高齢群のアミロイドにはwild-type TTRが多く含まれる

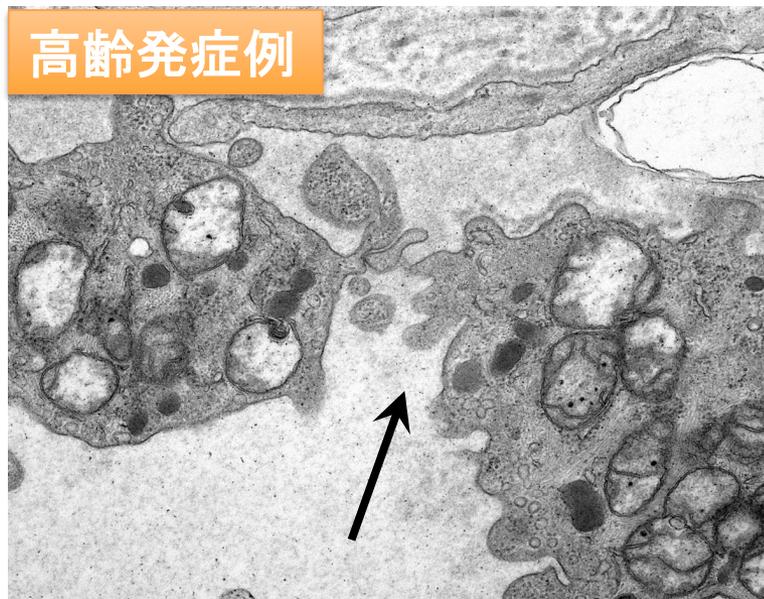
若年群と高齢群の神経内膜毛細血管のBNBの形態差異

若年発症例



BNBは保たれる

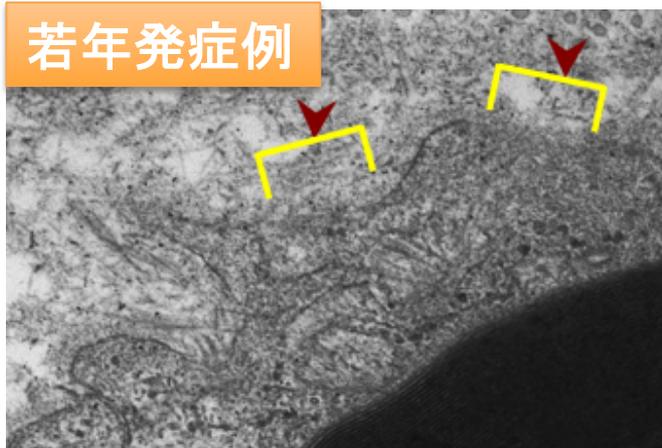
高齢発症例



BNBの破綻が高頻度

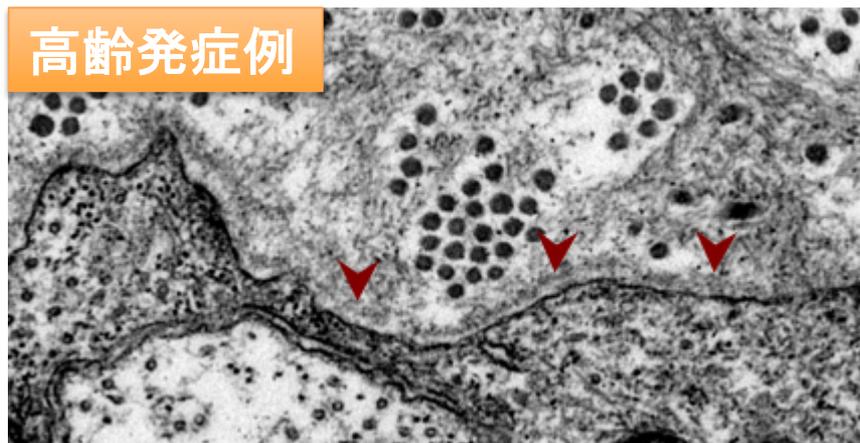
若年群と高齢群のアミロイド沈着による基底膜の差異

若年発症例



基底膜の断裂・破壊

高齢発症例



基底膜が保たれている

FAP TTR Val30Metの若年・高齢発症例の病態の差

若年発症例

高齢発症例

血中

血管透過
(血管内皮)

● wild-type TTR

● mutant TTR

透過性の高い所(?)
(DRG、近位部末端)

BNB破綻

Fibrilによる
基底膜障害

オリゴマーによる
細胞障害(?)

基底細胞膜障害

若年発症例と高齢発症例では、発症年齢だけではなく神経障害のメカニズムが異なっている

治療開発ストラテジーを少し変える必要があるか

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP-TTR Met30) の世界的分布と今後の治療戦略のポイント



- 若年発症型focusは日本、ポルトガル、スウェーデン(やや高齢)など
他は高齢発症型が世界的に分布？ → 高齢がメジャーなFAP病型か？
- 肝移植、トランスサイレチンの4量体安定化剤など
今後のFAP治療戦略において病態の異なる若年発症型と高齢発症型の
治療反応性・治療戦略をどう考えるか？

**私と名大神経内科
および医学系研究科**

— 写真で見る20年 —

高橋 昭教授と



1995年名大神経内科教授就任パーティーのおり
高橋 昭教授(先代の名大神経内科教授)

愛知医大、(故)満間教授、広岡助教授とともに



大変お世話になりました。名大に移ってからの初期2~3年は分子生物学的研究のスペースがなく、愛知医大で行っていた。

金澤先生と 内藤記念国際会議(1998~2002年)



金澤一郎先生とともに 内藤記念国際会議「難病の分子生物学」
1998-2002年 清野(神戸大)、三森(京大)教授とともに

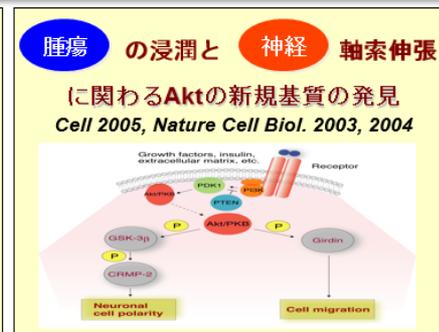
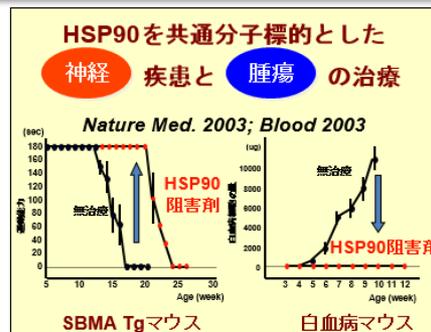
K. Fischbeckと



2006年。横浜
留学当時のリサーチレジデントK. Fischbeckとともに。
他V. Lee、J. Trojanowskiなど。
いずれも神経変性疾患研究の世界のリーダー。

21世紀COEプログラム「神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成」 拠点リーダー(平成15～20年)

神経変性とがんには共通の分子機構がある。



- 医学系研究科横断的に共同的に研究を推進
- 研究拠点形成・近隣研究所との連携
- 研究・教育の国際化
- 大学院生の研究能力向上・国際化推進
⇒皆様のおかげで、大変高い評価を頂き文科省が医学領域を代表してわれわれの拠点を紹介。



グローバルCOE プログラム「機能分子医学への神経疾患・腫瘍の融合拠点」 拠点リーダー(平成20～25年)



外部評価委員会



第1回 NAGOYAグローバルリトリート(平成21年2月)

グローバルCOEのプログラムの中で、若手が泊りがけで討論。
近隣大学・研究所を交えた若手研究者フォーラムとして発展。現在に至る。



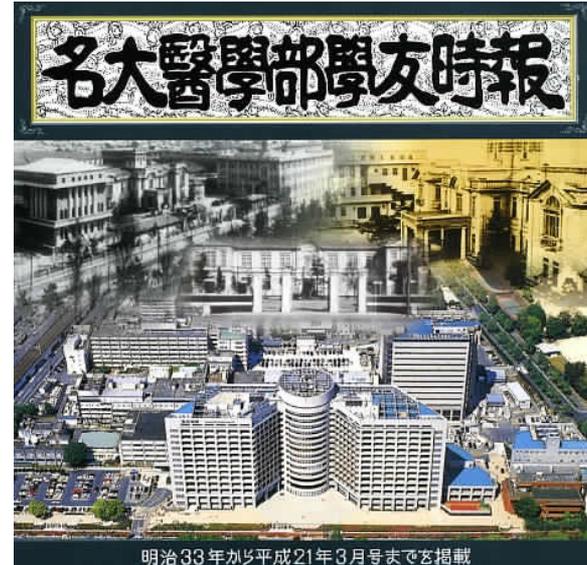
時報部長(平成17~21年)

時報部旅行 日間賀島



時報部記念写真

学友大会第100回記念
学友時報創刊号からのDVD化
奥新和也君らによる

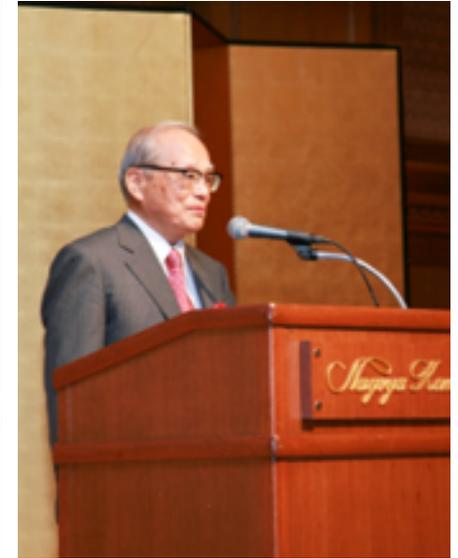


奥新和也君



学友大会：第100回記念大会委員長（平成21年9月）

約700人の同窓の先生にお集まりいただきました。



益川敏英先生

(2008年ノーベル賞受賞)「特別講演」



高橋昭先生

「名大医学部の歴史」



- パネル歴史展示
- 学部内ツアー
- 学友会時報DVD発行を紹介

国際交流委員長(1997年9月)

米国の協定校訪問 (Tulane, Penn, North Carolina, Harvard)

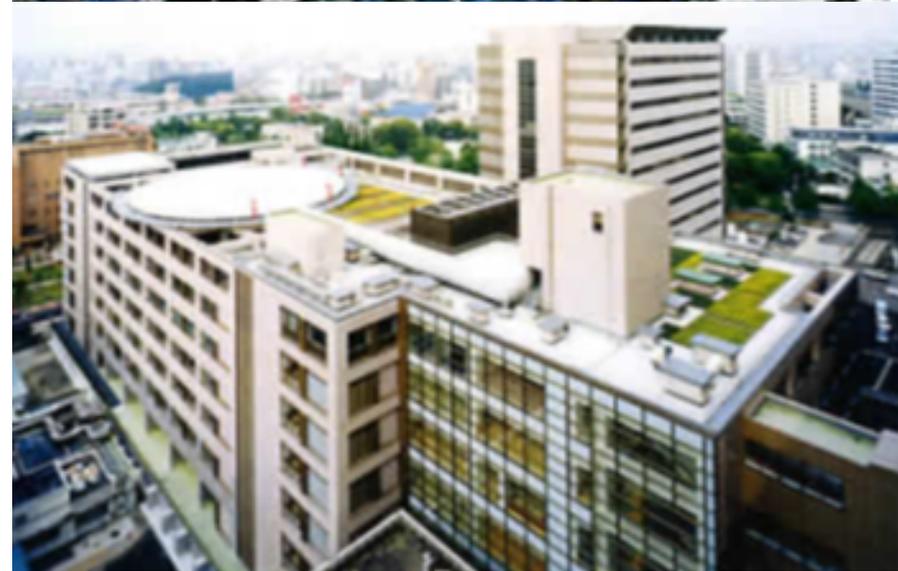


1997年 Penn大訪問(加藤総長、中島医学部長、伊藤勝基先生とともに)
交換留学生プログラム

中央診療棟の概算獲得に向けた委員会(WG)の委員長(平成12年8月～)

3年半後に補正で概算獲得

新中央診療棟ワーキンググループ		
病院長	齋藤 英彦	
神経内科 病院推進室	祖父江 元	内科系医師 室長
第一内科	長谷川好規	内科系医師
第二内科	北川 元二	内科系医師
第一外科	上坂 克彦	外科系医師
眼科	中村 誠	外科系医師
検査部	飯沼 由嗣	感染対策担当医師
看護部	鈴木三栄子	看護婦
事務部	木村 範彰	総務課長
医系施設整備推 進室	山下 哲郎	室長
手術部	滝 和美	副部長
救急部	高橋 英夫	副部長
放射線部	山口 宏	技師長
病院推進室	上赤 勝巳	副室長
病院推進室	山下 啓二	班長



教育スペースを入れて、43,000m²(日本最大)

研究科長・医学部長時代(平成21~24年)

海外交流推進:学部間交流協定プログラム調印
国立台湾大学、上海交通大学、北京大学



国立台湾大学医学部(平成23年)

上海交通大学医学部(平成21年)

研究科長・医学部長時代(平成21~24年)

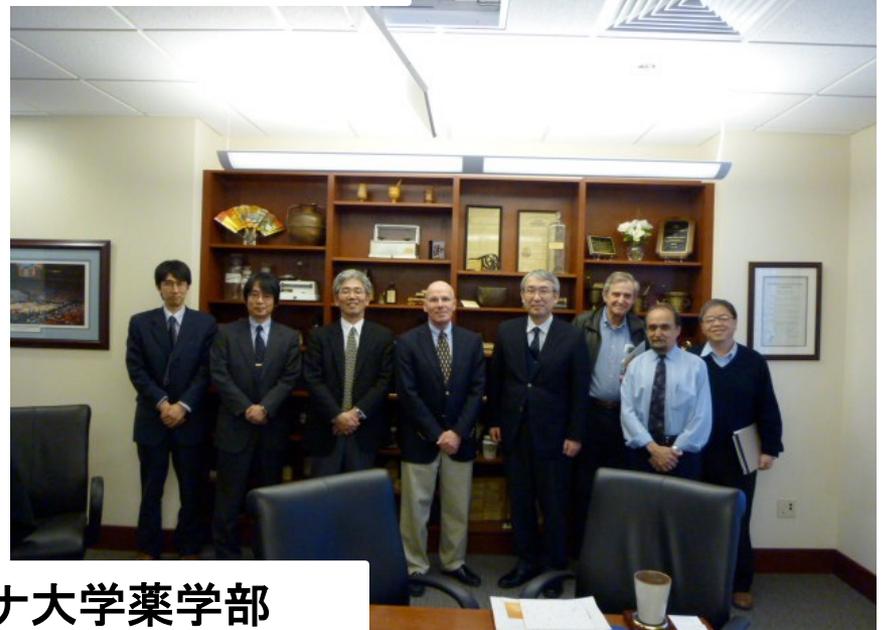
薬学研究科構想 海外視察・訪問(平成22年1月)



デューク大学臨床研究センター(DCRC)



ノースカロライナ大学薬学部
門松先生、澤田先生とともに



総合医学専攻内に統合医薬学領域

4専攻を拡充・再編し、単一専攻(総合医学専攻)を導入し
統合医薬学領域を設定

総合医学専攻

基礎医学領域

講座1
講座2
講座3
講座4
・
・
・

講座11
講座12
講座13
講座14
・
・
・

臨床医学領域

講座1
講座2
講座3
講座4
・
・
・

講座11
講座12
講座13
講座14
・
・
・

融合教育の実現

名大医・病院・環研

分子医薬学講座
薬物動態解析学分野
分子機能薬学分野
トキシコゲノミクス分野

臨床医薬学講座

医療薬学分野
化学療法学分野
生物統計学分野
医薬品規制学分野(PMDA)

企業
(連携講座)

医薬品開発学講座
実践医薬品開発学分野
応用医薬品開発学分野
(アステラス等)

国機関

(連携講座)
医薬品管理学講座
統計数理学分野
(統計数理研)

(統合医薬学領域)

JASMITT (SBMAに対するリユープロレリン治験)

我国初の神経変性疾患に対する医師主導治験(2006年10月)



慰労会



各地の参加施設訪問(東大病院)



JASMITT音頭



JASMITT Tシャツ

JASMITTから

- PMDA 1人
- ハーバード大
治験センター 1人
- 長寿研臨床研究
センター部長 1人

第52回 日本神経学会学術大会(平成23年5月)

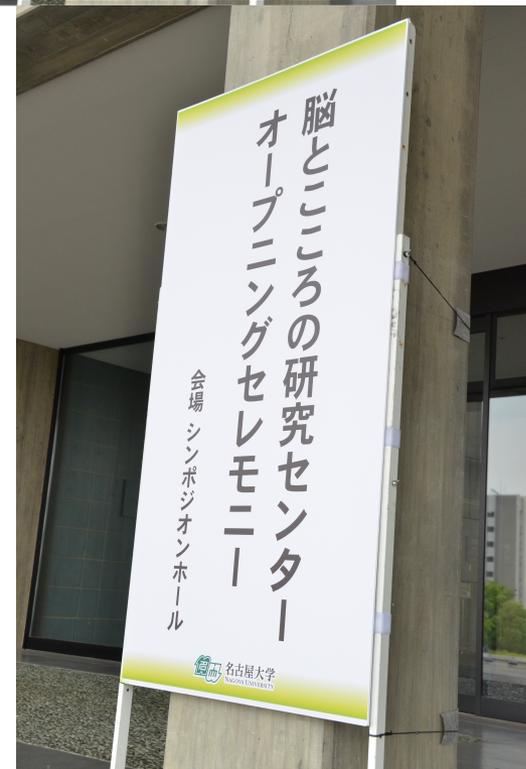
3.11東北大震災の直後で開催が危ぶまれたが、過去最大の出席者と多くの試みを行った



東北の被災地とのWebフォーラム

名古屋大学脳とこころの研究センター：センター長

オープニングセレモニー（平成26年）



名古屋大学 脳とこころの研究センター

共通プロジェクトとして健常高齢者1000人前向きコホート推進中

基盤開発部門(大幸地区)



MRI



MEG

研究開発部門(鶴舞地区)



PET



ゲノム解析



実質的な大幸と鶴舞のかけはし

寄附講座：難治性神経疾患治療学講座開講（平成25年11月）

名古屋大学神経内科として初めての寄附講座を開講。
開講記念式典には多数の参加者があった。



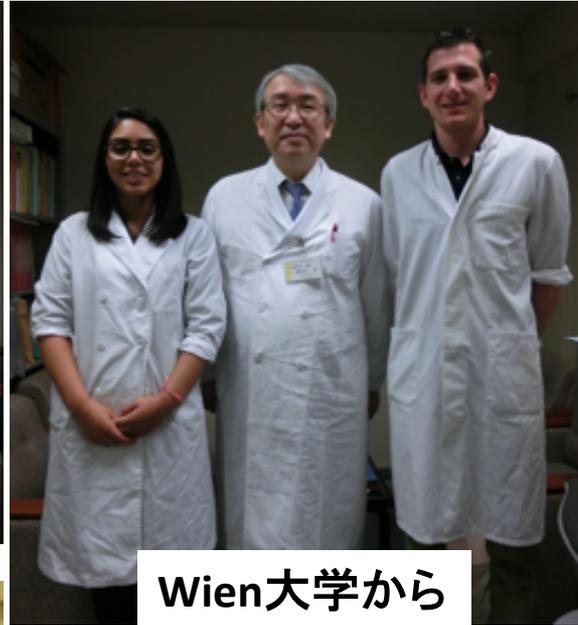
学生からのベスト教授賞（平成26年）



海外からの留学生



Tulane大学から



Wien大学から



Harvard大学から



Wien大学、上海交通大学から

Wien大学(オーストリア)、Freiburg大学(独)、
Harvard大学(米)、Tulane大学(米)、Sheffield
d大学(英)、Warwick医科大学(英)、
Tribhuvan大学(ネパール)、
Gdansk大学(ポーランド)、台湾大学、
上海交通大学など

毎年、2~3名程度の留学生

今後の展開

3つのプロジェクトが今年度からスタートしている。

①新学術領域(研究領域提案型)
「脳タンパク質老化と認知症制御」
(文科省;5年)
領域代表 祖父江元



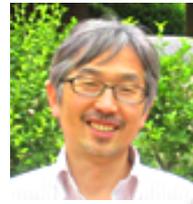
祖父江元



谷内一彦



高島明彦



長谷川成人



小野寺理



岡野栄之



佐原成彦

②革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト(革新脳)
(文科省;5年)



岡澤均



祖父江元



岩坪威



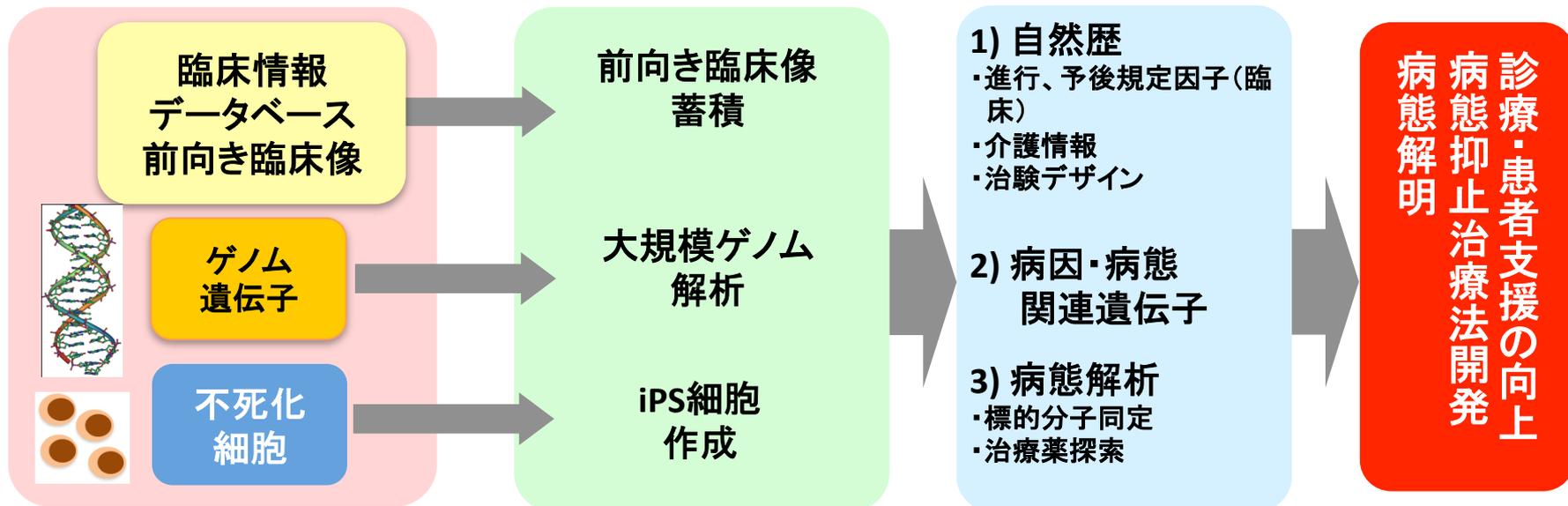
服部信孝

今後の展開

3つのプロジェクトが今年度からスタートしている

- ③孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究(厚労省;3年)
(ALSコホート研究) 領域代表 祖父江元

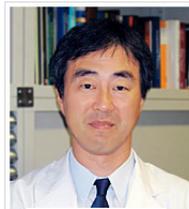
JaCALS (Japanese Consortium for ALS research) ▪ **FTLD-J**



祖父江元



岡野栄之



池田学



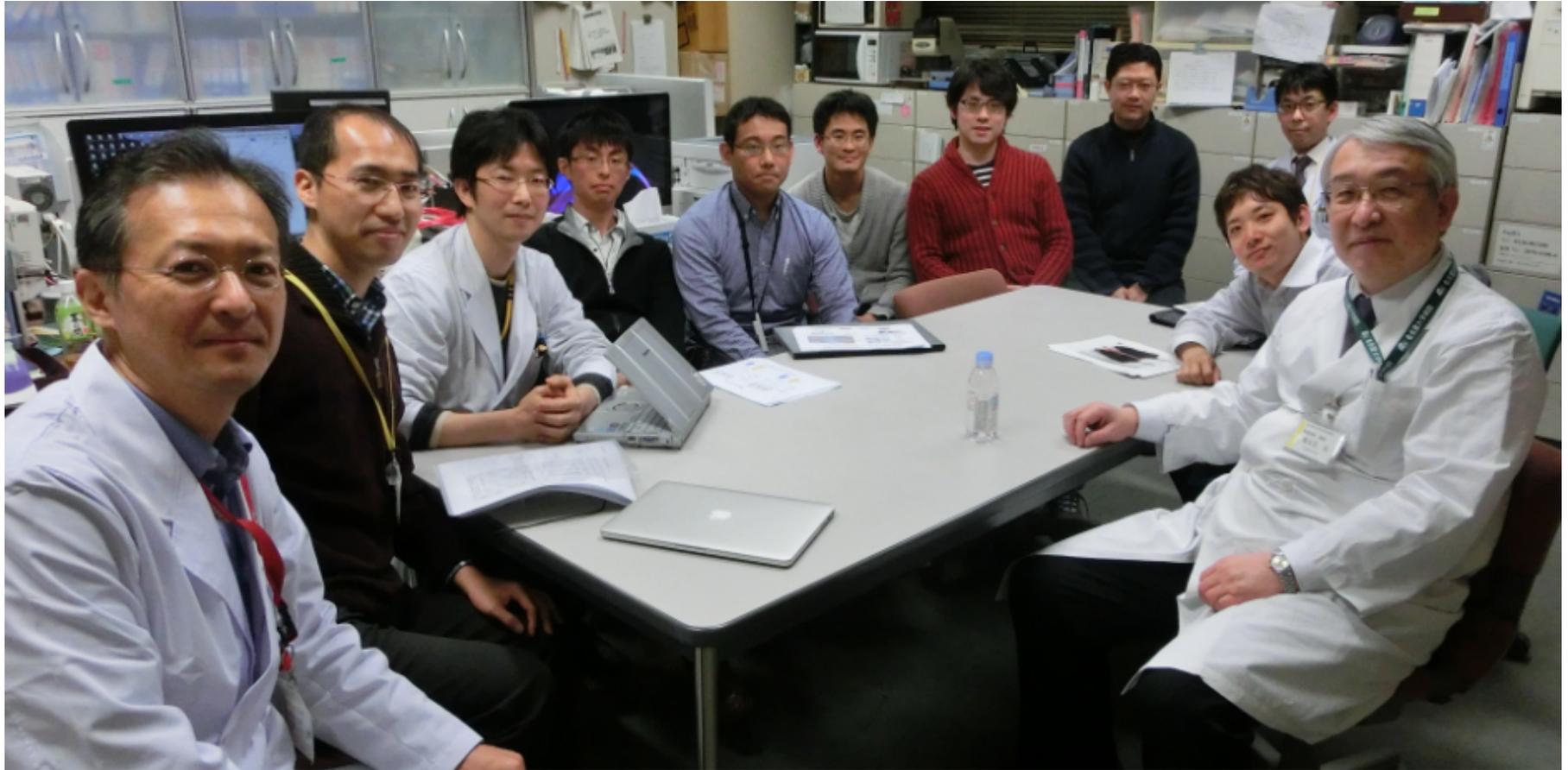
青木正志



池川志郎

他

脳プロ・革新脳研究グループ (分子・認知症・病理グループ)



医局員全体(平成26年)



研究内容をお話できなかったグループの先生方、大変申し訳ありませんでした。

感性を とぎすます

- 目標をもって準備した心に見えるもの — 感性
- 目標は30年先をめざそう
- 目標はファンシーなほど良い
- 目標は普段は忘れていよう

謝 辞

- 本当に多くの人の支えでここまで来られたと思います。
- ここに改めて心より感謝申し上げます。
- 本当にありがとうございました。