

第43回 岡山脳研究セミナーのご案内

テーマ: 睡眠覚醒の脳科学と疾患

日時: 平成29年1月29日

会場: 医学部 臨床第二講義室

参加費: 無料

スケジュール

9:05～10:05 一般口演

10:15～12:15 特別講演

「全身・全脳透明化の先に見えてくるもの
～生命の『時間』の謎の解明に向けて～」

上田泰己先生

(東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学
/理化学研究所)

座長: 窪木拓男先生(インプラント再生補綴学分野)

松本卓也先生(生体材料学分野)

13:15～15:15 シンポジウム

「睡眠覚醒と疾患」

小林勝弘先生(発達神経病態学)

寺田整司先生(精神神経病態学教室)

賀来隆治先生(麻酔・蘇生学講座)

座長: 小林勝弘先生(発達神経病態学)

この特別講演「全身・全脳透明化の先に見えてくるもの～生命の『時間』の謎の解明に向けて～」は、博士課程授業科目の「研究方法論(基礎)の授業」に出席したとみなされる講演会」としてカウントすることが可能です。“授業とみなす講演会出席記録簿”を持参して、開催担当教授の印を受けて下さい。

実行委員長: 窪木拓男(インプラント再生補綴学分野)

連絡先: 前川賢治(maekawa@md.okayama-u.ac.jp)

第 43 回岡山脳研究セミナー

日時：平成 29 年 1 月 29 日(日)

会場：岡山大学医学部臨床第 2 講義室

9:00： 開会の辞

9:05～10:05： 一般口演

座長： 杉本朋貞教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔機能解剖学分野）

浅沼幹人教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経機構学分野）

1. 「Tractography を用いた多系統萎縮症と皮質性小脳萎縮症における小脳遠心路・求心路の比較検討」
福井裕介先生，他（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学分野）
2. 「慢性脳低灌流はアルツハイマー病を増悪させるのか？」
山下 徹講師，他（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学分野）
3. 「神経細胞障害におけるグルタミントランスポーターSlc38a1 の役割」
宝田剛志独立准教授，他（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野）
4. 「末梢神経損傷による脊髄後角ニューロンの興奮性の変化について」
寺山隆司准教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔機能解剖学分野）

10:05～10:15： 休憩

10:15～12:15： 特別講演

座長： 窪木拓男教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野）

松本卓也教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体材料学分野）

「全身・全脳透明化の先に見えてくるもの～生命の『時間』の謎の解明に向けて～」
上田泰己教授（東京大学大学院医学系研究科/理化学研究所）

12:15～13:15： 昼休憩

13:15～15:15： シンポジウム「睡眠覚醒と疾患」

座長： 小林勝弘教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学分野）

1. 「小児期の睡眠に関わる生理と病態」
小林勝弘教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学分野）
2. 「睡眠障害と認知症疾患」
寺田整司准教授（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学分野）
3. 「全身麻酔と高次脳機能障害 ～全身麻酔中の中枢神経系モニタリングの現状～」
賀来隆治助教，他（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学分野）

15:15： 閉会の辞

特別講演

全身・全脳透明化の先に見えてくるもの
～生命の『時間』の謎の解明に向けて～
上田泰己 教授／グループディレクター

東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学/理化学研究所

2000年前後の大規模なゲノム配列決定を契機に分子から細胞への階層における生命科学・基礎医学研究が変革した。ゲノムに基づくシステム科学的アプローチは分子から細胞への階層の生命現象の理解に有効であるものの細胞から個体への階層の生命現象への応用は難しい。細胞から個体の階層におけるシステム科学的アプローチを実現するためには、細胞階層での基幹技術の確立が必要不可欠である。そこで我々は、成体組織を丸ごと透明化し1細胞解像度で観察できる技術の開発に取り組んだ。我々が開発したCUBIC法は、透明化が困難な血液を豊富に含む組織をアミノアルコールによる色素除去作用により透明化することで、マウス成体全身の透明化を世界で初めて実現することに成功した (Susaki et al, *Cell*, 2014, Tainaka et al, *Cell*, 2014)。我々は、CUBIC法が持つパフォーマンス・安全性・簡便性・再現性の高さをさらに生かすために、複数のサンプルを定量的に比較可能な計算科学的な手法の開発に取り組み、取得したイメージングデータを標準臓器画像に対してレジストレーションすることで、同一領域の細胞活動変化を直接比較する計算科学的な手法の開発にも成功している。全身や各種臓器を用いた全細胞解析は、細胞と個体の階層においてシステム科学的なアプローチを提供し、解剖学・生理学・薬理学・病理学などの医学の各分野に対して、今後の貢献が期待される。

参考文献

1. Ueda, H. R., et al., *Nature* 418:534-539, 2002.
2. Ueda, H. R., et al., *Nature Genetics* 37:187-92, 2005.
4. Ukai H., et al., *Nature Cell Biology* 9:1327-34, 2007.
5. Ukai-Tadenuma M., et al., *Nature Cell Biology* 10:1154-63, 2008.
6. Isojima Y., et al., *PNAS* 106:15744-49, 2009.
7. Ukai-Tadenuma M., et al., *Cell* 144(2):268-81, 2011.
8. Susaki E. A., et al., *Cell* 157(3):726-39, 2014.
9. Tainaka K., et al., *Cell* 159(4):911-24, 2014.
10. Susaki E. A., et al., *Nature Protocols* 10(11):1709-27, 2015.
11. Sunagawa G. A., et al., *Cell Reports*, 14(3):662-77, 2016.
12. Susaki E. A. and Ueda H. R., *Cell Chemical Biology* 23(1):137-57, 2016.
13. Tatsuki F., et al., *Neuron* 90(1):70-85, 2016.
14. Tainaka K., et al., *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, in press.

シンポジウム 「睡眠覚醒と疾患」

1. 小児期の睡眠に関わる生理と病態

小林勝弘（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学分野）

小児が年齢的に発達するのに伴いその睡眠構造は劇的な変化を遂げる。年齢と共に睡眠時間が短くなるだけでなく、脳波像もめまぐるしい変貌を示す。このような睡眠構造の分析には睡眠ポリグラフィが重要なツールである。小児の正常睡眠の年齢的变化に関連して、小児期中枢神経疾患にも睡眠と深い関係を示す病態がある。

各種睡眠障害の中には特定の好発年齢を示すものがある。幼小児期に多いのはNREM睡眠の障害である睡眠時遊行症や夜驚症である。ナルコレプシーは10歳台に好発する過眠症でREM睡眠の障害であり、情動脱力発作 (cataplexy)なども伴う。社会生活に深刻な支障を来すため適切な治療が必要であるが、長期間正確な診断を受けることなく見逃されている例も多い。自験例を元に小児期の睡眠障害について議論する。

てんかんも睡眠との関係が深い神経疾患である。特に前頭葉てんかんでは睡眠中に発作が好発し、しかも発作症状がけいれんではなく激しくもがくような運動を示すタイプの発作 (hypermotor seizure)があり、しばしば睡眠障害と誤認される。また小児期は年齢依存性に睡眠中のてんかん発射が激増する症例がある。一連の良性てんかんでもそのことは顕著であるが、特筆すべきは徐波睡眠時に持続性棘徐波 (continuous spike-waves during slow wave sleep, CSWS)を示すてんかん性脳症であり、発作は必ずしも多くなくとも激しい睡眠時脳波異常のために認知障害・言語障害・行動異常を来す重大な疾患である。このCSWSに伴い脳波上で従来の周波数帯域を遙かに越える高周波振動が大量に出現していることが私共の研究で明らかになっている。高周波は生理的認知活動に関与するため、病的高周波は生理的高周波を阻害することでCSWSに伴う認知障害の発現に関わっている可能性がある。

シンポジウム 「睡眠覚醒と疾患」

2. 睡眠障害と認知症疾患

寺田整司（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学分野）

睡眠障害と認知症との関係は、双方向性であり、非常に複雑である。そのため、睡眠障害と認知症との関連を検討するに当たっては、幾つかの異なった視点から考える必要がある。例えば、認知症を引き起こす危険因子あるいは認知症への進行予測因子として、睡眠障害や睡眠薬が関連しているのかどうかを調べるのが可能である。また、代表的な認知症疾患の一つであるレビー小体型認知症では、睡眠障害などの非認知症状で発症する場合も少なくないことが最近、注目されている。こうした場合には、睡眠障害は、認知症疾患の初発症状あるいは認知障害の前駆症状として理解することが可能である。さらに、既に認知症に罹患した患者が呈する睡眠障害や、それに伴った問題行動がある。これらの症候の治療は、実際の臨床現場では非常に重要な課題となっており、患者の睡眠障害のために家族や介護スタッフが疲弊している場合も少なくない。

本シンポジウムでは、まず、高齢者の呈する睡眠特徴について簡潔に説明を行った後に、睡眠薬が認知症の危険因子になっているのではないかという視点から行われている最近の報告を概観する。次に、さまざまな睡眠障害と認知症との関係を検討する。具体的には、レム睡眠行動異常症や睡眠時無呼吸症候群といった睡眠障害を主に取り上げ、認知症疾患と、いかに関連しているかを述べる。また、その他の睡眠障害についても、認知症との関係に注目しながら、簡単に触れる。最後に、代表的な認知症疾患であるアルツハイマー型認知症における睡眠障害の頻度や、その特徴を述べ、さらに、認知症患者における不眠症の治療について、非薬物療法・薬物療法 両者の現況について概観する。

シンポジウム 「睡眠覚醒と疾患」

3. 全身麻酔と高次脳機能障害 ～全身麻酔中の中樞神経系モニタリングの現状～

賀来隆治, 山之井智子, 森松博史 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学分野)

全身麻酔の三要素は、鎮痛、鎮静、無動による有害反射の抑制であり、これによって生体を手術侵襲から防御するのが全身麻酔の役割である。鎮痛にはオピオイドの全身投与、局所麻酔薬を用いた神経ブロックが行われ、鎮静には、吸入麻酔薬、静脈麻酔薬が使用され、無動は筋弛緩薬によって得られる。鎮痛の客観的なモニターは確立されておらず、血圧、脈拍などのバイタルサインに頼らざるを得ない。全身麻酔時の中樞神経系のモニターとしては、脳波、**bispectral index (BIS)** などがあげられるが、鎮静の指標としては有用性が認められており、実際の臨床でも広く使用されている。正中神経の神経刺激装置を用いた筋弛緩薬モニターも一般的に使用されている。三要素のうち、特に鎮静が不十分であると、術中覚醒を引き起こすため、必要量よりも多く投与される場合があることは否定できない。特に、近年の新しい麻酔薬の開発によって、麻酔導入・覚醒はより速やかになっており、手術侵襲に合わせた麻酔薬投与量の微調整が厳密に必要とされなくなっていることも事実である。最近になって、鎮静薬、鎮痛薬の過量投与も術後の高次脳機能障害と関連することが報告された。硬膜外麻酔など神経ブロックは、再発率の抑制といった患者予後に良い影響を及ぼすという報告も見られるなど、本来手術侵襲から生体を防御するための麻酔が、術後の高次脳機能に悪い影響を与えているとすれば、非常に重要な問題である。その他の要因、手術による侵襲、持続する炎症、術前から存在する合併症などが、術後の高次脳機能障害の主たる要因ではあるものの、我々麻酔科医としては、今後はより影響の少ない方法を選択することが求められると考えられる。本講演では、現在使用されている全身麻酔中の中樞神経系モニタリングについて概説し、全身麻酔と術後高次脳機能障害について、現在までの知見と今後の展望について述べる。

一般口演

1. Tractography を用いた多系統萎縮症と皮質性小脳萎縮症における小脳遠心路・求心路の比較検討

福井裕介, 菱川 望, 佐藤恒太, 中野由美子, 森原隆太, 太田康之, 山下 徹, 阿部康二
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学分野)

Characteristic diffusion tensor tractography in multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia and cortical cerebellar atrophy

Yusuke Fukui, Nozomi Hishikawa, Kota Sato, Yumiko Nakano, Ryuta Morihara, Yasuyuki Ohta, Toru Yamashita, Koji Abe (Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmacy, Okayama University)

【背景】脊髄小脳変性症(SCD)は、小脳やその連絡線維の変性により、運動失調を呈する。孤発性 SCD は、変性が大脳基底核系や自律神経系、錐体路に広がる多系統萎縮症(MSA)と、変性が小脳に限局する皮質性小脳萎縮症(CCA)に分けられる。MSA の中でも、小脳失調が優位な臨床症状を呈する MSA-C は、CCA と鑑別が困難な場合もあり、また CCA の診断基準に MSA の除外があり、両者の鑑別は非常に重要である。本研究では、小脳遠心路と求心路に着目し、トラクトグラフィーによって描出された神経線維束を定量的に評価することにより MSA-C と CCA の鑑別を目的とした。【方法】岡山大学神経内科を受診した MSA-C 41 名、CCA 15 名を対象とした。1.5T MRI 画像を基に DTI track module を用い、関心領域を赤核-上小脳脚(efferent1)、下オリーブ核-小脳皮質(afferent1)、橋核-中小脳脚(afferent2)に設定し、3 つの神経線維束を描出した。神経線維束の定量評価には FA 値や MD 値、RD 値を用いた。【結果】CCA と比較して、MSA-C の FA 値は afferent1 と 2 において有意に低下した ($p<0.01$)。また、afferent1 の FA 値は ROC 解析において高い鑑別精度を示した(感度:85.7%, 特異度:75.0%, AUC:0.834)。さらに、CCA の efferent1 と afferent2 は罹病期間と、MSA-C の afferent1 は臨床症状の進行速度と有意な相関を示した。

一般口演

2. 慢性脳低灌流はアルツハイマー病を増悪させるのか？

山下 徹, 翟 蘊, 中野由美子, 商 敬偉, 森原隆太, 福井裕介, 菱川 望, 太田康之, 阿部康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学分野

Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's pathology with cerebrovascular remodeling in a novel mouse model

Toru Yamashita, Yun Zhai, Yumiko Nakano, Jingwei Shang, Ryuta Morihara,

Yusuke Fukui, Nozomi Hishikawa, Yasuyuki Ohta, Koji Abe

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

【背景】近年、慢性脳虚血・低灌流状態とアルツハイマー病との関連が非常に注目されてきている。今回我々は新規の慢性脳低灌流・アルツハイマー病モデルマウスを作成し、慢性脳低灌流状態がアルツハイマー病の病態どのような影響を与えるのか評価を行った。【方法】APP 過剰発現マウスの1つである APP23 マウス（4ヶ月齢）の両側総頸動脈にアメロイドコンストラクターを装着することで、血管を緩徐に狭窄する慢性脳低灌流（HP）モデルを作成した。実験は APP23（n = 17）、APP23 + HP（n = 12）、そして APP23 + HP + galantamine（5mg/kg/day, n = 10）の3群で行った。経時的にレーザードップラーによる脳血流評価、8方向迷路と Rotalod テストを行った後に6、12ヶ月齢に組織学的評価を行った。

【結果】アメロイドコンストラクター装着後1日目から脳血流は緩徐に低下し、7日後には約33.7%低下した。APP23 + HP 群では他の2群と比べて、運動・認知機能の明らかな増悪を認めた。また組織学的評価では、髄膜-脳実質内血管にアミロイドβの沈着と血管周囲にミクログリアの集簇像を認め、血管リモデリングを伴った脳アミロイドアンギオパチー像を呈していた。一方、galantamine 投与群では、運動・認知機能が維持され、脳血管周囲の病理学的変化も軽度にとどまっていた。【考察】以上の結果より、慢性脳低灌流は脳実質・脳血管にアミロイドβの沈着とアミロイドアンギオパチーを引きおこし、認知・運動機能を増悪させることが示唆された。一方で、galantamine 投与は血管周囲の炎症ならびにアミロイドアンギオパチーを軽減しうることが示された。

一般口演

3. 神経細胞障害におけるグルタミントランスポーターSlc38a1 の役割

宝田剛志¹, 米田幸雄²

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 組織機能修復学分野¹, 金沢大学ベンチャービジネス
ラボラトリー 予防薬理学分野²

The role of glutamine transporter Slc38a1 in neurotoxicity

Takeshi Takarada¹, Yukio Yoneda² (Department of Regenerative Science, Okayama University
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences¹, Section of Prophylactic
Pharmacology, Kanazawa University²)

【目的】Slc38a1 は、神経細胞における細胞外グルタミンの取り込みに関与するアミノ酸トランスポーターの一つとして知られている。これまでに我々は、新規に作出した神経細胞特異的な Slc38a1 欠損マウスを用いて、Slc38a1 が脳梗塞時に観察される神経細胞死に対して、促進的な影響を与える可能性を見出した。本研究では、Slc38a1 コンディショナルノックアウトマウスから神経細胞を調製して、虚血性神経細胞障害に対する Slc38a1 の影響について検討を行った。【方法】*Slc38a1^{lox/lox}* マウスより培養神経細胞を調製し、GFP 融合型 Cre recombinase (GFP-Cre)あるいは酵素活性欠失のΔCre (GFP-ΔCre)をコードしたレンチウイルスを 12 時間感染させ、解析に使用した。神経細胞障害は、Oxygen-glucose deprivation (OGD)の 3 時間負荷により惹起し、その 21 時間後に Propidium iodide (PI)染色を行って、障害の程度を In CELL Analyzer 2000 (GE Healthcare)により定量的に評価した。【結果】GFP-ΔCre 導入群に比べ GFP-Cre 導入群においては、Slc38a1 タンパク質の発現量および [³H]L-Glutamine 取り込み活性の有意な低下が確認された。*Slc38a1^{lox/lox}* マウス大脳皮質由来の初代培養神経細胞に OGD 負荷を実施すると、PI 陽性細胞数の著明な増加が観察されたが、GFP-Cre を導入した *Slc38a1^{lox/lox}* 神経細胞では、GFP-ΔCre 導入群の場合と比べて、OGD 負荷に伴う PI 陽性細胞数増加が有意に抑制されることが判明した。【考察】以上の結果より、神経細胞に発現する Slc38a1 の機能を抑制すると、虚血性神経細胞障害の程度を軽減できる可能性が示唆される。

一般口演

4. 末梢神経損傷による脊髄後角ニューロンの興奮性の変化について

寺山隆司

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔機能解剖学分野

Differential changes in neuronal excitability in the spinal dorsal horn after spinal nerve ligation in rats

Ryuji Terayama (Department of Oral Function and Anatomy, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences)

【背景】末梢神経損傷後の脊髄後角でニューロンの過剰な興奮とグリア細胞の活性化が起こり、これらの変化が神経障害性疼痛の発症や持続に関与していることが示されてきている。本研究では末梢神経損傷後の脊髄後角におけるニューロンの興奮性の変化およびグリア細胞の活性化について損傷を受けた神経が投射する部位とその周囲でどのように起こるのかを明らかにすることを目的とした。【方法】ラット第5腰神経結紮後の各時間経過において後肢への侵害熱刺激によって誘発されるc-Fos陽性ニューロンの分布を第4～6 腰髄後角において検討した。また神経損傷後の各時間経過でミクログリアとアストロサイトの細胞マーカーであるOX-42とGFAPの免疫染色を行った。【結果】第4腰髄後角では神経損傷後3日で侵害熱刺激によって誘発されるc-Fos陽性ニューロン数が有意に増加したが、7日以降ではsham手術群と同様のレベルの誘発となった。一方、第5腰髄後角では損傷後3日でc-Fos陽性ニューロン数は有意に減少したが、14日および21日で多くの陽性ニューロンが認められた。グリア細胞マーカーの免疫染色ではOX-42が神経損傷後3日、GFAPが神経損傷後7～14日をピークに損傷を受けた神経の投射部位で染色性の亢進が認められた。【考察】これらの結果は末梢神経損傷によって脊髄後角ニューロンの興奮性の変化およびグリア細胞の活性化が損傷を受けた神経の投射部位に関連してそれぞれ異なる様式で起こることを示すものであり、これらの変化が神経障害性疼痛の病態に関わっている可能性が示唆された。

Memo