

—— 最 終 講 義 ——

2020年2月7日：医学部百周年開設記念ホール 星陵オーデトリウム講堂

医学部と工学部にまたがる研究・教育の20年

東北大学教授

井 樋 慶 一



略 歴

学歴・学位	昭和 48 (1973) 年 3 月	宮城県仙台第一高等学校卒業
	昭和 55 (1980) 年 3 月	東北大学医学部卒業
	昭和 55 (1980) 年 4 月	東京大学大学院医学系研究科入学, 生理学専攻
	昭和 57 (1982) 年 3 月	同退学
	昭和 59 (1984) 年 4 月	東北大学大学院医学研究科 研究生
	昭和 62 (1987) 年 2 月	学位取得 (東北大学 医学博士)
職歴	昭和 57 (1982) 年 4 月	竹田総合病院 内科医師 (研修医)
	昭和 62 (1987) 年 10 月	ハイデルベルク大学 客員研究員 (薬理学)
	昭和 63 (1988) 年 6 月	ハイデルベルク大学 助手 (薬理学)
	平成 2 (1990) 年 4 月	東北大学 助手 (医学部附属病院 第二内科)
	平成 2 (1990) 年 6 月	岩手県立宮古病院 内科長
	平成 3 (1991) 年 7 月	東北大学 助手 (医学部附属病院 第二内科)
	平成 8 (1996) 年 5 月	ミシガン大学 Mental Health Research Institute Research Fellow (文部省科学研究費補助金国際学術研究) (9 年 3 月帰国)
	平成 9 (1997) 年 8 月	米国 NIMH プログラムプロジェクト (ミシガン大学) (10 年 2 月帰国)
	平成 10 (1998) 年 3 月	JICA (国際協力事業団) 派遣専門家, 中国医科大学 客員講師
	平成 12 (2000) 年 4 月	東北大学 講師 (医学部附属病院 腎・高血圧・内分泌科)
	平成 12 (2000) 年 12 月	東北大学 助教授 (大学院医学系研究科 分子血管病態学分野)
	平成 13 (2001) 年 3 月	東北大学 教授 (大学院情報科学研究科 情報生物学分野)
	平成 13 (2001) 年 7 月	東北大学 教授 (大学院医学系研究科 神経内分泌学分野 兼務)
	平成 16 (2004) 年 4 月	東北大学 学際科学国際高等研究センター プログラムプロジェクトリーダー (兼務)
	平成 17 (2005) 年 4 月	東北大学 教授 (工学部 兼務)

— 最終講義 —

医学部と工学部にまたがる研究・教育の20年

Twenty Years' Research and Teaching Experience across Medical and Engineering Departments of Tohoku University

井 樋 慶 一

東北大学大学院医学系研究科 神経内分泌学分野
東北大学大学院情報科学研究科 情報生物学分野

1. はじめに

東北大学を卒業してから40年の歳月が流れた。光陰矢の如しとはまさに言いえて妙である。そのうち前半の20年は医学部で、後半の20年は工学部と医学部にまたがる研究・教育をおこなうことになった。必ずしも計画してこのように歩んで来たわけではないが、先輩、同僚、共同研究者に恵まれ定年まで力を尽くすことができたのを喜ばしく感じている。

2. 生理学と論理的思考

医学部4年生の時、当時第一生理にいらした齊藤禎隆先生に short circuit current について教えていただき、ガマ網様体における塩素イオン能動輸送の実験に参加させていただいたが、同級生の堀内桂輔と夏休み一杯通いつめ論文の共著者にも加えていただいた。卒業後は東大生理に移られた星猛先生を慕って大学院に進んだが、慣れない抄読会で発表がうまくいかず苦慮していた。東北大の薬理にいた堀内に相談したところ手紙をくれた。

彼によれば、抄読会では論文の「議論」が一番重きを置くべきであり、議論とは、たとえば「三段論法」のような「論理形式」のことだという。「ゆっくり読めば誰にでもわかるのが論理であるから、読んでも論理のわからない論文があったら、それは書いた人が悪い」と考えるべきだ。また、「『常識』は世界が変わると随分ちがうものであり、生理学の常識と生化学の常識はかなり違っている。しかしながら、科学における論理は普遍であるから常識を身につけるより論理を学ぶべきだ」という言葉は今読み直しても簡潔で力がある。それからは抄読会の論文はロジックのしっかりしたものを厳選するようになったが、彼のメッセージ

は生涯私の研究の指針となった。

3. CRF との出会い

その後臨床に進路転換し会津若松の竹田総合病院で橋芳郎先生の薫陶をえた。橋先生は日ごろから「臨床医として一番大切なことはベッドサイドで患者さんをよく診ることだ」とおっしゃっていたが、これはあまねく臨床を志す者への大切な教えである。その一方で、大学院時代の「生理学体験」は脳の深いところに刻まれていたらしく二年間の研修を終えた後は迷うことなく診断プロセスが最も論理的な内分泌学を専攻した。東北大第二内科入局後は毛利虎一先生のご指導の下1981年にValeらによって発見されたコルチコトロピン放出因子(CRF)の研究に参入したが、奇しくもそれ以来今日に至るまでほぼ一貫してCRFの研究をおこなうことになった。

毛利先生は自らCRF抗体を作成され既にヒト視床下部でCRFの局在を明らかにされていたが、次いでバゾプレッシン(AVP)がCRFと共存することを発見された。最初に毛利先生と手がけた研究でラットを用いてCRFニューロンに共存すAVPが糖質コルチコイドによって抑制されることを明らかにし学位論文にまとめた。副腎不全患者が低ナトリウム血漿を呈しやすいことは臨床的によく知られているが、その病態は今日に至るまで解明されていない。実は、AVPがCRFニューロンに共存し、両者共に糖質コルチコイドで抑制されるということがこの現象の謎を解く鍵であった。

AVP産生細胞は大細胞と呼ばれ、浸透圧センサーからの神経性入力で制御されているため血清浸透圧(Na濃度)が上がれば分泌が刺激され、下がれば抑制される。一方、CRFは小細胞と呼ばれるニューロン

で産生されるが、これらの細胞には浸透圧センサーからの入力はない。そして、CRF ニューロンは浸透圧ではなく血中糖質コルチコイド濃度によって調節されている。そこで、副腎不全時低ナトリウム血症では大細胞の AVP 分泌は抑制されるが小細胞で CRF と共存する AVP の分泌は抑制されない。それどころか、糖質コルチコイドによる負のフィードバックがかからないため CRF ニューロンからの AVP 分泌は亢進する。そのため低ナトリウム血症にもかかわらず AVP 分泌が抑制されず悪循環に陥るのである。このことはごく最近私の研究室で作製された CRF ニューロン選択的 AVP ノックアウトマウスを用いて実証されたが、これは弘前大学から内地留学中の山形聡、村澤真吾らとともにおこなった実験の成果であり、この課題に取り組んでから 30 年以上の歳月を経てやっと謎が解けた。

話はさかのぼるが、学位取得後ポスドクとしてハイデルベルク大学に留学し中枢性交感神経系調節機構の研究に従事した。帰国後これを CRF 研究に応用しようと考え CRF の分子生物学で世界をリードしていた東京女子医大の須田俊宏先生と共同研究を開始した。日本内分泌学会の会場でお会いして相談したところ須田先生が即座に「面白いね、やろう」と言ってくださったのは大変嬉しかったが、須田先生の応答の速さには一種の驚きを覚えた。その後数年かけて須田先生と共に脳内伝達物質ノルアドレナリン (NA) が CRF 遺伝子発現を増加させることを明らかにし *Endocrinology* という専門誌に出版したが¹⁾、これは私の論文中最も引用数の多い論文の一つとなった。その後科研費国際学術研究に採択されミシガン大学の Stanley Watson 教授のもとで本格的に分子生物学を学び CRF intron に相補的な RNA プローブを用いて NA による CRF 遺伝子発現刺激が転写レベルで起こることを明らかにした。

4. 工学部と情報科学研究科での研究・教育

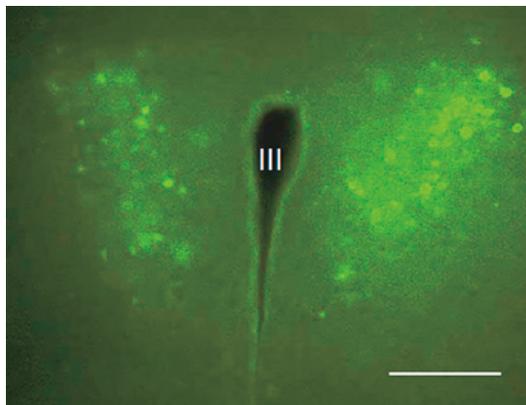
2001 年東北大学情報科学研究科に研究室を構え工学部の電気情報理工学科で学部教育にも携わるようになった。電気系の大学院生と一緒に実験をおこなうようになったが、学部講義ではバイオインフォマティクス (生命現象を対象とした情報学) を担当した。ここで電気の学生たちが生物学的現象に興味を持って聴けるよう講義を準備するのに大変苦労した。いろいろ工夫した挙句、着任以来電気系の学生は女子の占める割合が極端に少ない (学生総数の 5%) ことに着目し「性」をテーマに講義を組み立ててみた。初回には「な

ぜこの教室にいる学生ほとんどが男子なのか」と問いかけ、この「現象」についてレポートを化して考察させた。そして、Y 染色体にはわずかししか遺伝子が乗っていないので男女はゲノム的にはほとんど変わらない、にもかかわらず、体も心も明らかに男女差があるのはなぜか、あるいは、ゲノムが男性でも必ずしも女性が好きとは限らず、体は男性でも心は女性という人もいる、という具合に話を展開させた。その上で、遺伝子、ゲノム、タンパク質について解説し、男女の違いや特徴に関連する遺伝子をゲノムデータベースで検索させた。これが功を奏し学生が熱心に講義を聴くようになったが、学生による授業評価でも高得点を獲得し情報科学研究科教育賞をいただいた。

5. 最近の CRF 研究の進歩と展望

最後に、この 10 年ほどの間に CRF 研究に大きな光明がもたらされた。情報科学研究科に赴任してから自ら CRF ニューロン蛍光可視化マウスの作製に取り組んでいたが、なかなかうまくいかなかった。折しも、新潟大学の崎村建司先生が公募されていたマウス作製支援プロジェクトに採択される幸運に恵まれた。崎村先生に作製いただいたマウスによって、CRF 研究は従来と比較にならないほど飛躍した。

下図に示したのは最初に作製されたマウスの一つ (CRF-Venus) で視床下部室傍核 (PVH) における Venus 発現ニューロンの分布である。このマウスでは CRF 遺伝子に強化型黄色蛍光タンパク質 (Venus) 遺伝子が挿入されているため、CRF 遺伝子発現部位に一致して Venus が発現する。はじめて CRF ニューロ



CRF-Venus マウス視床下部室傍核で CRF ニューロン選択的に Venus 蛍光が観察された。スケールバー：200 μm 。III, 第三脳室。

ンに Venus 蛍光を観察できた時の喜びは忘れられない。

CRF-Venus マウスが開発されたことにより直視下で CRF ニューロンを同定し細胞生理学的実験がおこなえるようになったが²⁾、その後ネオマイシン耐性遺伝子をゲノムから除去した改良型マウスを作製することにより Venus 蛍光が一段と明瞭に観察できるようになった³⁾。このマウスの視床下部スライスを用いてパッチクランプをおこない、CRF ニューロンから直接電気信号を記録したところ、ノルアドレナリンの CRF ニューロン刺激作用が CRF ニューロンに inputs するグルタミン酸作動性ニューロンを介することが明らかになった。上述したように、若い頃 NA が RF ニューロンを活性化することを発見したが、長年これは NA による CRF ニューロン直接刺激効果であろうと思っていた。30 年近い歳月を経てそれが誤りであることがわかったが、ここでも科学的な真実に到達するのは容易でなく、長い時間を要することを学んだ。その後同様の手法を用いて秋田大学の河谷昌泰らと共に排尿中枢 Barrington 核の CRF ニューロンがアセチルコリンによって調節されることを明らかにした。

ところで、マウス脳では CRF ニューロンは CRF 抗体でうまく染まらないため形態学的検討が遅れていたが、我々は CRF-Venus マウスを用いマウス全脳で CRF ニューロンの形態を明らかにした。Venus は GFP と 1 個だけアミノ酸残基が異なるだけなので GFP 抗体と完全に交叉性を有する。このことを利用し、GFP 抗体で Venus 発現ニューロン (CRF ニューロン) を染色した³⁾。CRF は上述した PVH や Barrington 核のほか、嗅球から間脳、後脳、脳幹部に至るまで広く脳内に分布しているが、これら CRF ニューロンを局所的に観察すると、大脳皮質の GABA 含有介在ニューロンや小脳に inputs して可塑性調節をおこなう下オリブ核のグルタミン酸作動性ニューロンなどの一部が CRF ニューロンであることが判った。また、分界条床核の CRF ニューロンの数には雌優位の性差があり、しかも、それらは性ホルモン依存的であることが研究室の内田克哉らによって明らかにされた⁴⁾。

次に、堀尾修平 (徳島大)、山形聡、村澤真吾らと共に CRF-Cre マウスの PVH に Cre 依存的 GFP 発現ウイルスベクターを注入し PVH の CRF ニューロンが

脳内や脊髄に広く投射することを見出した。さらに、CRF-Cre マウス脳内部位に Cre 依存的チャンネルロドプシンや神経毒遺伝子発現ウイルスベクターを注入することにより、光遺伝学による神経刺激や抑制をおこない、あるいは神経破壊をおこなって、脳内 CRF ニューロンを部位特異的に刺激したり抑制したりすることができるようになった。現在これらのマウスを用いて自律神経系調節や摂食調節などに関与する脳内 CRF ニューロンの機能が解明されつつある。

このように、CRF は神経内分泌ペプチドという概念を越え脳内で多彩な機能に関与することが明らかになりつつあるが、現在 CRF 受容体 Cre マウスやウロコルチンなど CRF 関連ペプチドを標的とした遺伝子改変マウスの開発中であり、「脳内 CRF ワールド」の全貌を解明するための実験ツールがほぼ完備された。このように CRF 研究は今まさに華僑を迎えたと言える。研究が熱気を帯び、多くの重要課題を解決できる見込みの出たこの時期に志半ばにして東北大を去るのはたいへん心残りであるが、今後これらの課題の解明は国内外の若手研究者たちの手に委ねたい。

文 献

- 1) Itoi, K., Suda, T., Tozawa, F., et al. (1994) Microinjection of norepinephrine into the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in conscious rats. *Endocrinology*, **135**, 2177-2182.
- 2) Itoi, K., Talukder, A.H., Fuse, T., et al. (2014) Visualization of corticotropin-releasing factor neurons by fluorescent proteins in the mouse brain and characterization of labeled neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology*, **155**, 4054-4060.
- 3) Kono, J., Konno, K., Talukder, A.H., et al. (2017) Distribution of corticotropin-releasing factor neurons in the mouse brain: a study using corticotropin-releasing factor-modified yellow fluorescent protein knock-in mouse. *Brain Struct. Funct.*, **222**, 1705-1732.
- 4) Uchida, K., Otsuka, H., Morishita, M., et al. (2019) Female-biased sexual dimorphism of corticotropin-releasing factor neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Biol. Sex Differ.*, **6**, 1-11.