

## 最終講義

## 医者が工学部でおこなった研究・教育の15年

Fifteen years' research and education experience  
of a physician in School of Engineering

井樋 慶一\*

Keiichi ITOI



○司会 それでは、定刻になりましたので、ただいまより井樋慶一先生の最終講義を賜りたいと存じます。

司会進行は、私、住井が務めさせていただきます。

では、井樋先生のご略歴、ご業績をご紹介します。

井樋先生は、昭和55年3月に東北大学医学部を卒業され、昭和62年2月に東北大学にて医学博士号を取得、ハイデルベルク大学客員研究員、助手の後、平成3年7月に東北大学医学部附属病院助手、平成12年4月に講師、12月に大学院医学研究科助教授、平成13年3月に情報科学研究科情報生物学分野教授となられ、平成17年4月より工学部電気情報理工学科教授を兼務、昨年3月に東北大学をご退職され、4月より東北福祉大学教授、東北大学大学院生命科学研究科客員研究員、弘前大学招へい教授を務めておられます。

本来であれば昨年3月に最終講義をいただくべきところ、1年延期して本日お願い申し上げます。

井樋先生は、神経内分泌学、神経科学、生理学、臨床内分泌学をご専門とされ、日本神経内分泌学会第12回川上正澄賞、同第5回学会賞などを受賞なさっております。

本日は、このような業績を残された先生の貴重なお話をいただけるものと楽しみにしております。

それでは、井樋先生、どうぞよろしくお願

申し上げます。

皆様、拍手でお迎えください。(拍手)

## 「医者が工学部でおこなった研究・教育の15年」

井樋 慶一 教授

住井先生、ご丁寧な紹介をいただき、ありがとうございました。井樋でございます。今日は、工学部で最終講義をさせていただけるということで、私自身も楽しみにしてまいりました。

ご紹介にありましたように、私は去年の3月いっぱいまで東北大学は定年退職したのですが、1年経ってこのような機会が与えられるということは、コロナの影響でありましたけれども、これはこれで、ありがたいというか、とても貴重な機会だと思っております。皆様方と一緒に考えたり感じたりしながらお話しさせていただきたいと思っております。東北大学を定年退職してから、今は東北福祉大というところで働いておりますが、東北大学でも生命科学研究科で研究を続けております。あとは、弘前大学の招へい教授もさせていただきます。

新型コロナウイルスのことは皆さんもう聞きたくないと思うので話しませんが、私たちは本当にこれに翻弄されてきました。1年間、本当に。先日、ドイツの新聞に「何かコロナ以外の話をしようよ」というコラムがありましたが、今日はコロナの話はしない、忘れて、別の話を皆さんと一緒にしていきたいと思っております。実際、私もこういう対面で講義をするのは1年ぶりでございます。

\* 東北福祉大学健康科学部保健看護学科教授、東北大学大学院生命科学研究科客員研究員、弘前大学招へい教授、東北大学名誉教授

ちょっと懐かしい感じすら覚えているところであり  
ます。

今日の話は、1時間足らずということですが、5つの項目に分けてみました。最初はイントロダクションとして、私とCRF (corticotropin-releasing factor、コルチコトロピン放出因子) という化学物質との出会いについて、CRFは生体分子ですけれども、私が今までずっと続けて研究してきているテーマであります。2番目に、それから40年もかかって、つい最近解けた問題についてお話し、3番目は、二度の留学と帰国後進路の迷いについて、4番目に工学部での学生教育経験、そして最後に、今後のCRF研究の展望、こういう順序で話をさせていただきたいと思います。

まずイントロダクションです。私は東北大学を1980年に卒業したのですけれども、卒業した年に初めて私の名前が国際ジャーナルに載りました。私は学生のときから医学部の第一生理学教室に入らせていただいて、学生の分際ながら研究室に机までもらって、そこで勉強させていただいておりました。斎藤禎隆先生が指導してくださったのですけれども、先生が実験するときと一緒に参加させてもらいまして、斎藤先生が論文にするときには共著者に加えていただきました。研究とはまだ言えない本当にお手伝いをただけですけれども、今にして思えば、これが研究に入るきっかけだったと思います。

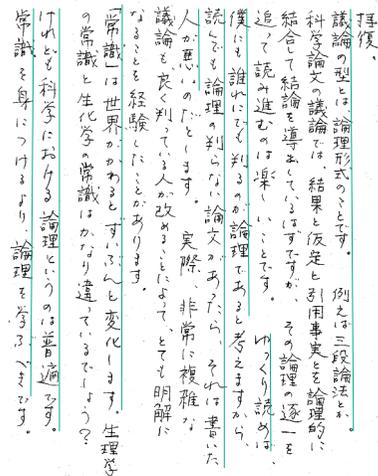
私は、東北大学を卒業してから進路にちょっと迷いがあったのですが、生理学をもう少し勉強したいと思ひまして、当時の第一生理教授の星猛先生が東大に転出されたので、東大の大学院に行って勉強を始めました。今日は先生方ばかりでなく学生さんも聞いている方がいらっしゃるかと思いますが、大学院でセミナーというのがありまして、そこで最近の論文を紹介いたします。私も順番が回ってくるわけですけれども、どうも私が話をしているのを聞いている聴衆の顔から、何といひますか、「余り受けてないな」と感じていました。今日は皆さん熱心に聞いてくださっているように思うのでうれしいのですけれども、私のセミナーのときは「何だかみんな退屈そうだな」と。講義をしていても学生が寝ちゃったりすると、「これはちょっとまずいかな」と思うわけですけれども、私のセミナーでも「どうもまずいな」と思っていました。

さて、私の同級生で堀内桂輔君というのがいます。とても親しい友人で今でもお付き合いしてい

ますけれども、堀内君は学生の時に私が生理学教室に行って実験しているということを知って、「おまえ何やってるんだ」と遊びに来ました。「何だ、面白そうじゃないか、俺にもやらせろよ」と言って入ってきたんです。それで2人で一夏ずっと通い詰めて実験に参加させていただいた、そして、その論文に名前を入れていただいたことはすでにお話した通りです。それで、当時東北大学の大学院で薬理学研究室にいた堀内君に手紙を出しました。「どうもセミナーの受けが悪いのだけれど、何かいいアイデアはないかな」と。そうしたら返事をくれました。

ここにどういうことが書かれていたかいうと、「議論の型が大事だ」と彼は言ってきたんですね。それで、「議論の型って何だ?」と聞きました。彼はまた返事をくれましたが(図1、傍線著者)、そこで「議論の型とは論理形式のことだ」と。論理形式とは何かというと、「例えば三段論法」、論理形式にはいろいろあると思いますけれども、そのうちの一つが三段論法ですね。背理法とかほかにもいろいろあります。彼が言うには、「科学論文の議論は結果と仮定を引用事実と論理的に結合して結論を導くものだ」と、「その論理の逐一を追って読み進むのは楽しいことだし、ゆっくり読んでいけば誰でも分かるはずだ」と、「もしも読んでも論理が分からない論文があったら、それはあなたが、読んでいる読者が悪いんじゃないよ、書いた人が悪いんだよ」と、そして、「実際に複雑な議論でもよく分かっている人がそれを改めて説明してくれることによってとても明解になるということ(堀内君は)経験している」と、そういう話をしてくれました。「常識は、世界が変わ

図1



ると随分変わる」、私は生理学にりましたが、たしかに「生化学と生理学の常識はかなり違う」。医学と工学の常識も多分かなり違います。だけれども、「科学における論理は普遍のもので、常識を身につけるよりも（つまり、一生懸命勉強して、自分はこんなことも知らない、あんなことも知らないと知識を蓄積するよりも[カッコ内著者]）、論理を学ぶべきだ」と、そういう手紙をくれました。

私は、この手紙を読んで、目からうろここというのでしょうか、納得したんですね、「ああ自分のやり方は間違っていた」と。世界の最先端というか、最も新しい高度な研究成果が掲載されていると言われている雑誌が幾つかあります（実際はそうでないこともあるけれども）。「Nature」とか「Science」という雑誌です。それ以来、そういうのをセミナーで読むのはやめて、論理がしっかりしているかどうかということセミナーの論文選択の第一基準にしまして、それでもってセミナーをやったわけです（もちろん「Nature」、「Science」でロジカルに書かれたいい論文はありますが、これらの雑誌では論理性よりも新規性に重きが置かれています）。

私のいた生理の研究室の隣には、江橋節郎先生がいらっしゃいました。工学部の皆さんは知らない方もいるかもしれないけれども、医学の領域で江橋先生を知らない人はいなくて、筋肉を収縮するのにカルシウムが本質的な分子だということを発見された方、ノーベル賞に値する仕事ですね。それから、上のフロアに伊藤正男先生がいらっしゃいました。伊藤先生もとてもご高名ですが、小脳の記憶が長期抑圧（long-term depression）というメカニズムによることを発見されました。これも世界的、ノーベル賞とかそういうレベルの仕事です。伊藤先生とは後に意外なところで研究上の接点があることがわかりました（これについては後ほどお話しいたします）。

江橋先生には伝説がありまして、セミナーにはいらっしやるけれども、ほとんどの時は寝てらっしやる。ところが、大事なところに来ると、どうしてか分からないけれども、寝ていてもぱっと目を覚まして質問するよと、そんな伝説がある先生です。ところが、私のセミナーの時には、江橋先生は居眠りせずに聞いてくれて、最後に質問までしてくれたということで、堀内君のアドバイスが私の論文の読み方に生かされたんじゃないかと思いました。それ以後、学生に教育するときもそう

いうことを繰り返し言ってきております。

このような経緯で生理学をやっていたんですけども、（これはいい悪いの問題ではないのですが）私は医学部の学生のときに結構勉強家だったんですね。勉強家というのは、一生懸命勉強する、つまり基礎医学ばかりでなく、臨床医学の教科書も随分読みました。いっぱい読んで実際の知識もたくさん身につけました。それで、何かやはりそういう職業訓練的な勉強をやった経験を生かしたいという気持ちがあったんですね。それで、基礎研究をしているときに、「やっぱり医者をやりたいな」と思いまして、大学院を途中でやめて初期研修を受けました。初期研修は、会津若松の竹田総合病院というところで受けたのですが、橋芳郎先生という内科の先生がいらして、橋先生の下で臨床の勉強を始めました。橋先生はとても尊敬すべき立派な先生でありまして、すでに90歳になられましたけれども、今でも教を請うております。「橋先生に会えたから、大学院をやめてもよかったな」と思っているわけです。

東大生理の星先生のところでは腎臓の勉強をしておりました。私たちの体は「定常状態」を保つようにつくられていて、外乱に対して余り大きく体の内部が乱れないような巧妙な仕組みがいっぱいあります。その一つとして腎臓が体液の調節に重要な役割を持っている。それで、腎臓病学をやりたいと思っていたのだけれども、初期研修をやったら気が変わりました。というのは、腎臓生理学は論理的なのですが、腎臓の病気はなかなか論理的という訳にはいかなかったんですね。それで、「これを一生の自分の仕事にするのはどうかな」と思っていたのですが、そういう中で内分泌学に出会いました。

内分泌学というのは、これから話しますけれども、ホルモンのメカニズムを研究する学問です。内分泌の臨床というのは、ホルモンの病気、例えばバセドウ病というのは皆さんも聞いたことがあると思います。内分泌学は非常にロジカルなフィールドです、診断も非常にロジカル。「これはもう内分泌しか自分はやるものがない」と思いました。

それで、初期研修が終わってから東北大学に戻ってきて学位の仕事を始めましたけれども、内分泌学の中でも私は「神経内分泌学」を専門にしました。

ホルモンといえば、これは男性と女性では大きく違う部分があるんですね。それは、女性

は卵巣から女性ホルモン、男性は睾丸から男性ホルモンが大量に分泌され、思春期以降の話ですけれども、それによって女性は女性らしい、男性は男性らしい体になりますし、後でまた触れますが、脳も男性的な脳と女性的な脳というのが確かにあるということが分かってきています。そのほかの内分泌器官に関しては男女差というのはありません。

さて、全身にたくさんの内分泌系、たくさんのホルモンがあるわけですが、それを統合している、統率しているのは脳です。脳の中でも視床下部というところがホルモン系を統率しています。視床下部から下垂体(脳の直下にある内分泌器官)を調節するホルモンが出て、それが全身を調節している、ここを研究するのが神経内分泌学です。

視床下部には神経内分泌ホルモンと言われるものがあり、現在まで6つ知られています。もっとあるのかどうかは分かりません。それから、下垂体にやはりホルモンが6つありまして、これが全身の内分泌系を調節している。この中で私が専門にしているのは一番はじめに言いましたCRFです。CRFというのはペプチドという化学構造をしています。これはアミノ酸が重合したものの、蛋白質というのはペプチドの大きなものだと思っていただければいいです。

視床下部からこういう化学物質が出て全身の内分泌系を調節しているというアイデアは随分前からあったのですが、具体的にこの物質がそれをやっているんだということを発見したのが Andrew Shirley と Roger Guillemin です。Shirley は何と豚16万頭、Guillemin は羊150万頭の視床下部を使ったと言われています。なぜこんなにたくさん必要だったかという量が少なからですね。そして構造決定をして、1977年にこの業績でノーベル医学生理学賞を受賞されました。

松尾壽之先生という方がいらっしゃいます。松尾先生も私たちの世界で知らない人はいないんですが、先にお話した Shirley はニューオーリンズのチューレンという大学で仕事をしておりましたが、実際 Shirley の仕事をしたのは松尾先生です。この仕事で中心的な役割を果たしたのは日本人なんです。Shirley はお金を取ってきて研究の構想は立てたけれども、実際ノーベル賞の仕事をされたのは松尾先生です。松尾先生は後に宮崎医大に帰ってこられましたけれども、現在90歳を超えていらっしゃいますが、私が学会長をした

時にお招きして仙台に来ていただきました。

話を CRF に戻しますが、CRF は、1981年に Wylie Vale によって発見されました。81年は私が大学を卒業した次の年で、これまで40年以上 CRF の研究を続けてくるということになりました。

CRF はどういう働きを持っているかということをお簡単に説明します(図2)。私たちは様々なストレスを受けますが、ストレスを感じるのは脳です。その感じたストレスから体を防御するために、副腎皮質から出てくる糖質コルチコイドが最も重要な分子だと言われています。俗に「ストレスホルモン」と言われることもあります。このストレス情報を脳で感受して、それを副腎からのストレスホルモンの分泌まで導く、そのちょうど要にあるのが CRF を合成して分泌するニューロン、つまり神経細胞で、これは視床下部室傍核 (PVH) という場所にあります。さっきも言ったように、これが下垂体を刺激して(下垂体から副腎皮質刺激ホルモン、ACTH というホルモンを分泌させます)、そして副腎を刺激する、このような仕組みになっています。出てきた糖質コルチコイドは生体防御にはたりますが、一方で脳だとか下垂体に対してネガティブフィードバックをかける、このような制御系があるわけです(図2)。

これはラット、ラットというのは少し体長の大きなネズミですが、ラットの視床下部にある CRF を合成する神経細胞ニューロンの分布を示したものです(図3)。

ストレスという言葉がさっき突然使いましたが、Walter Cannon というアメリカの生理学者が使い始めた言葉で、もともとは金属工学の言葉だと聞いております。金属に外力が加わったときに、「ひずみ」が生じる、そのひずみを生じさせる外力、「応力」ですね、それを「ストレス」と

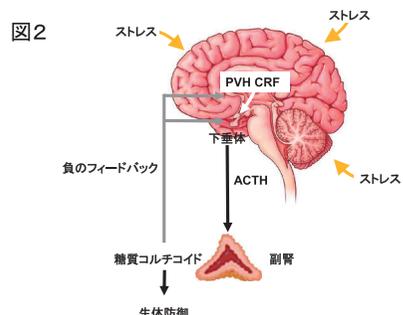


図2 視床下部 - 下垂体 - 副腎系による内分泌性ストレス応答。

というのが金属工学の定義だそうですが、それを生物学の分野に持ち込んで、私たちの体が外乱によって大きくシフトするのを防御するためのシステムが「ストレス防御システム」ですが、このシステムを稼働させる際に外から来る力をストレスとよぼすとキャンノンが言った。

私の大学の先輩で、山本晴義先生という方が横浜労災病院にいらっしゃいますけれども、あるとき、60歳になるぐらいのときですが、山本先生にお会いしました。山本先生が「あなたは運動しているか」とお聞きになりました。私は土日ぐらいは泳ぎに行っていましたけれども、そう言ったら、「あなた、運動は毎日しなさい。ストレスは毎日あるでしょう。その日のストレスはその日に決算しなきゃ駄目だ」と言われて、ご自身のお書きになった本（「ストレス一日決算主義」、NHK 出版）をくださったんですね。この時の山本先生の言葉がなぜ心に響いて、それから毎日泳ぐことになりました。仕事が終わってから、仙台市のプールは9時までなので、40分ぐらい泳いで帰ることにしたんですね。

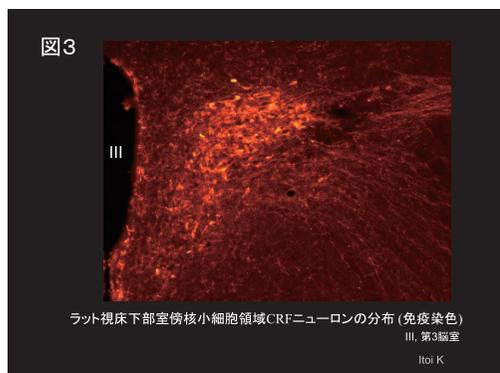
そうしたら、すぐに効果が現れた。ご飯がおいしい、よく眠れる、体重が減った、次の日からです、体重が減るのは1か月ぐらいかかったけれども。そればかりじゃなくて、私の血液検査のデータを見ますと、HDL コレステロール（善玉コレステロール）が増えた、すごく増えたんですよ、50 mg/dL から100 mg/dL ぐらいに。それから中性脂肪ががっくり（食後でも50 mg/dL ぐらいまで）減ったんですね。食後で50 mg/dL というのはかなり低い数値です。そういう効果が運動にはあります。それで「Sport Japan」という雑誌から取材を受けた時、「運動やスポーツで人生が変わる」とか、そんなことを書かせていただきました。

2番目のテーマ（40年かかって解けた問題）に

行きたいと思います。これは多分、今日の聴衆の方々はこの写真が余り見たことがないと思うんですが、人の脳のMRIの画像です（図4）。こちら（向かって左）は冠状断といって顔に平行な平面で切ったやつです。こっちは（右）矢状断といひまして、それに垂直な面です。さて、図中\*で示したのが本来なら正常な下垂体のある場所です。本当は正常な画像を並べて見ないとこれがどう異常かというのがお分かりにならないけれども、これはすごい異常なんです。何が異常かというと、こんなところに団子みたいな腫瘍があるんです、横から見て（右図\*）こういうすごく大きな腫瘍です。小脳（図中#）と比較すると大きさがわかります。これほど大きな下垂体腫瘍は内分泌の専門家でもめったに見ませんが、たまに経験することがあります。

この方は、仙台のある病院で私自身が経験した患者さんですけれども、意識がなくなって救急車で搬送されて来ました。救急室で緊急血液検査をしたら、何と血清のナトリウム濃度がものすごく低いんですね。血中ナトリウムというのは普通140 mEq/L ぐらいあるんですが、これが104 mEq/L しかない。普通こんなに血清ナトリウムが低いと人は生きていられません。よく生きていたと思うぐらい低い値です。このデータとさっきの画像から、これは下垂体が腫瘍によって圧迫されたために、「副腎皮質刺激ホルモン、ACTH」が下垂体から出ない、その結果、副腎からさっきのストレスホルモン、糖質コルチコイドが出ない、そのために「副腎不全」という状態になる、それでこういう状態（低ナトリウム血症と言います）になっていると診断しました。

そう診断しましたので、副腎皮質ホルモンの注射をしました。そうしたら4日5日ぐらいの経過で低ナトリウム血症が改善（つまり、血清ナトリ



ラット視床下部室傍核小細胞領域CRFニューロンの分布 (免疫染色)  
III, 第3脳室  
Itai K



S.K. MRI on admission

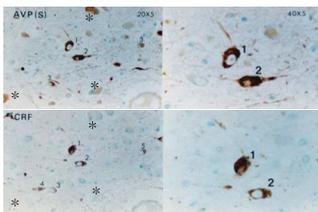
ウムが正常化)しました。意識も戻り、ご飯も食べ、ぴんぴん元気になって、点滴を止めてあとは経口薬で糖質コルチコイドを補充すればいいという状態になって元気に退院されたわけです。

これは副腎皮質機能が悪くなっている人にはそんなに珍しくなく起こる現象で、臨床内分泌の専門家なら誰でも知っていることです。ところが、この原因がよく分かっていない。今日に至るまで原因がすっかり解明されていないんですね。

さてここで、もう一人私の人生を変えた先生がいらっしゃいます。毛利虎一先生は私が東北大学で学位の仕事をするときに弟子入りした私の先生です。毛利先生は現在80歳を過ぎていらっしゃいますが、とてもお元気です。先生は常々「とにかく誰もやったことのないことをやりなさい」とおっしゃっていました。毛利先生自身が世界で初めてCRFの抗体をご自分でお作りになって、自分で作るというのは、ウサギに免疫して作るんですけども、それを使って仕事をされてきました。1993年に毛利先生が論文を書くときに私もお手伝いをさせていただいたんですけども、毛利先生は、人の視床下部でCRFニューロンがどういう分布を示すかということを世界で初めて明らかにされ、さらにAVP(バゾプレシン)という別のホルモンがありますが、このホルモンが実はCRFと共存しているということを見られました(図5)。

バゾプレシンは2種類の細胞で作られています。1つは大細胞と言われるやつです(図5左、\*)。もう1つは小細胞と言われるものです(図5左、1-5)。小細胞ではバゾプレシンを作っている細胞にCRFが共存しているが(1-5)、大細胞には共存していないんです(図5左、\*)。図の右のほうは細胞1と細胞2の拡大図です。毛利先生はそれをヒト視床下部で見られたんです。

図5



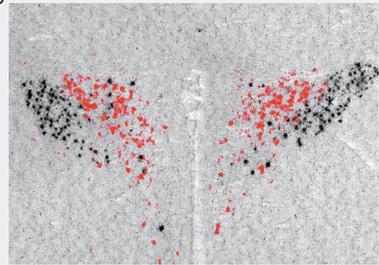
ヒト視床下部におけるCRFとバゾプレシン(AVP)の共存  
(Mouri T, Itoi K, Takahashi K et al. 1993, *Neuroendocrinology*. 免疫組織化学)

このことがさっきの副腎皮質ホルモンが出なくなった患者さんの低ナトリウム血症に関係があると私たちは考えております。そして、それを解するのに40年かかったというわけです。

これは、ラットの視床下部でバゾプレシン、AVPニューロンとCRFニューロンの分布をメッセージャーRNA(mRNA)の分布で見たものですが(図6)、通常こういうふうにCRFニューロンとバゾプレシンニューロンは隣り合わせのところで、違う細胞で作られています。

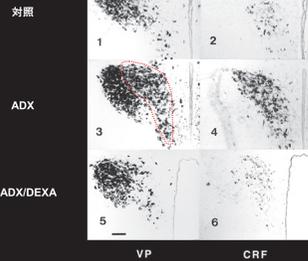
これは、私の学位論文の一部なんですけれども(図7)、CRFとバゾプレシンは別の細胞で、1と2、3と4、5と6は、それぞれ隣り合わせの切片なんですけれども、対照(1と2)ではCRFのあるところにはバゾプレシンはほとんどないんです。ところが、副腎皮質ホルモンがない状態にしてやると(ADX、両側副腎摘出ラット、3と4)、さっきのネガティブフィードバックが解除されるのでCRFの合成が非常に高まりますが、ここにバゾプレシンがたくさん出てくるんですね(3の赤破線)。4のCRFの分布をここに重ね合わせると、ここはCRFニューロンのある部位に一致することがわかります。つまり、今までなかったと

図6



ラット視床下部室傍核におけるCRH(赤)とAVP(黒)mRNAの分布(Itoi K)

図7



Suppression by glucocorticoid of the immunoreactivity of CRH and AVP in the rat hypothalamus. (Itoi k et al 1987 *Neurosci Lett*)

ころ、CRF ニューロンにバゾプレシンがたくさん出てくる。そして、副腎皮質ホルモンを補ってやると (ADX / DEXA、DEXA は合成副腎皮質ホルモンです、5と6) 対照のようにCRF ニューロンのある場所にバゾプレシンがなくなる、こういうことが分かりました。ここからだんだん話がやや複雑になりますけれども、少し辛抱してお聞きいただければと思います。

視床下部が下垂体を制御するという話をしましたが、実は下垂体というのは前葉と後葉という2つの部位に分かれていて機能が違います (図8)。さっきの大細胞、CRF を含んでない、バゾプレシンだけ含んでいる大細胞は、下垂体後葉に行っています。そこから毛細管に分泌されて腎臓に働きます。結局これが腎臓で体の浸透圧であるとかナトリウム濃度を調節しているんですね。

腎臓に行きますと、腎臓というのはおしっこを作る場所ですけれども、おしっこを作ることによって、おしっこの中からいろいろなものを体に取り込んだり、おしっこの中に出したりしながら、いつも体の体液が同じ一定の状態になるように恒常性を保っているのが腎臓の役割です。そこにさっきのバゾプレシンが働いて、水チャンネルというのを活性化するんですね。水チャンネルというものが尿細管上皮細胞の細胞膜に移動して、そうすると水が体の中に再吸収される。ということは、体が薄まる方向に働くわけです。このようにして、原尿 (おしっこのもとになるもの) から水が体の中に運ばれますから、バゾプレシンは体液を濃くしないために働いているわけです。逆に、体液が薄くなるとバゾプレシンは分泌が止みます。

これは (図9)、左の縦軸スケールが血漿浸透圧、つまり血液の浸透圧、右の縦軸スケールは尿の浸透圧、横軸は尿量ですけども、血液の浸透圧が高くなってきますと尿の浸透圧が高くなり、尿量

は減少します。つまり少量の濃いおしっこが出るわけです。濃いおしっこを少なく出すことによって血液の浸透圧をノーマライズさせる、逆に血液の浸透圧が低くなると薄いおしっこ、尿の浸透圧が低くなって尿量が増えます。ビールをたくさん飲むとそういうことが起こるわけですね。水をたくさん飲んで体が薄まらないようになっているわけです。

さっきの毛利先生が発見されたCRF が共存するバゾプレシン産生ニューロン、これは小細胞です (図10)。小細胞は下垂体前葉を調節する、前葉にある副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を刺激する働きをする。どっちも視床下部にあってバゾプレシンを作っているけれども、分布も構造上も機能的にも違うシステムなわけです。小細胞ニューロンはさっきも言いましたように副腎皮質ホルモンを調節する、大細胞ニューロンは腎臓に働いて体液の濃さを調節する、そういう系であります。何のためにCRF ニューロンにバゾプレシンが共存するかはわかっていませんが、バゾプレシンにも副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌刺激作用があることが知られているので、多量の副腎皮質ホルモンが必要な緊急時には両者が協調してACTH分泌を高めるのだろうと考えられてい

図8

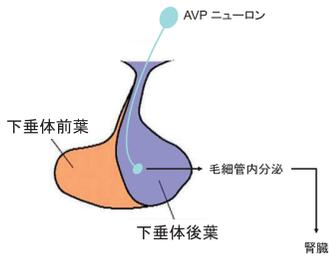
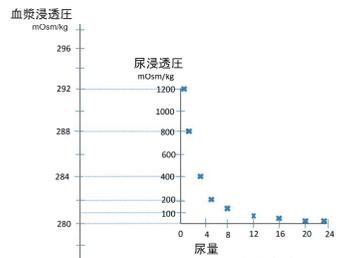
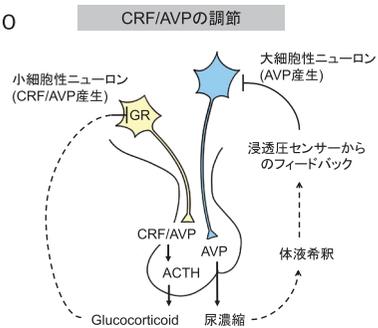


図9



健常者における血漿浸透圧と尿浸透圧および尿量との関係。(Spasovski et al., 2017)

図10



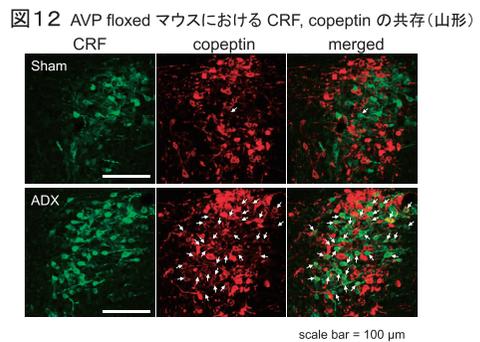
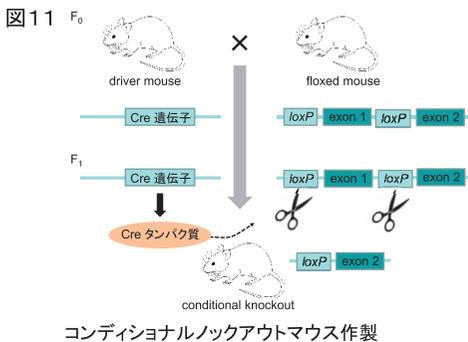
ます。

もう一つ、大細胞は体液の調節に関わっているため、脳内にある浸透圧センサーからの入力があります(図10)。体液が薄くなって体液浸透圧が低くなると浸透圧センサーからの情報が来て、これはもう働きをストップしなさいという指令が来るわけです。それによって、これ以上体液が薄くなるのを防いでいる、そういう制御メカニズムです。ところが、小細胞のバゾプレシンニューロン、CRFと共存しているほうにはこのセンサーからのフィードバックがかかりません。そのような脳内神経のコネクションがないからです。こちら(小細胞)を調節しているのは副腎皮質から出る糖質コルチコイドなんですね(ネガティブフィードバック調節)。だから、副腎皮質ホルモンがうまく出ない状態では、このネガティブフィードバックが消えるので、CRFとバゾプレシンを合成する小細胞が頑張ってはたらき、CRFとバゾプレシンをどんどん作ってどんどん分泌させる。血液中のナトリウムが下がるから大細胞の方は抑えられるんですね。ところが、小細胞は抑えられない。抑えられないので、小細胞から抑えの効かないバゾプレシン分泌が続くことによって、副腎不全の時に血清ナトリウムが低いにもかかわらずバゾプレシンが出続けるのだらう、というのが我々の仮説です。

これを証明するのに、最近「遺伝子ターゲティング法」を使ってマウスを作成しました(図11)。慣れない方は少し理解しにくいかもしれませんが、我慢をして聞いていただければと思います。2つの遺伝子改変動物を作ります。1つはCRFドライバーマウス(driver mouse)です。ドライバーマウスとは何かというと、CRF遺伝子にCreリコンビネースという酵素の遺伝子をノックインしたマウスです。ノックインというのは遺伝子に外来遺伝子を埋め込むことです。こう

いうマウスを作ります。それからAVP floxed マウス(floxed mouse)というを作ります。これは何かというと、バゾプレシン遺伝子の一部をloxPという配列で挟んだもので、そういうマウスをfloxed マウスといいます。Creという酵素は、loxPを見つけるとここを鋏で切り取るような働きがある。このようにして、CRF - Creドライバーマウスとバゾプレシン floxed マウスを作り(「作り」と一言で言うのは3秒ぐらいですが、それぞれ一年以上かかります)、それらを交配すると「CRFニューロン選択的バゾプレシンノックアウトマウス」ができます。ここのところをもう少し詳しくご説明しましょう。CRFドライバーマウスではCRFを発現する細胞だけ選択的にCre蛋白質を作ります。そうすると、AVP floxed マウスは全身どの細胞もバゾプレシンがloxPで挟まれているんですが、CRFを発現する細胞でだけこの鋏が働いて、CRF非発現細胞ではバゾプレシンはそのまま、CRF発現細胞でだけバゾプレシンが作れない、これをコンディショナルノックアウトといいます。そういうマウスを作りました。

これは弘前大学の山形聡君と一緒にに行った実験で、対照マウス、つまりAVP floxed マウスなんですが(図12)、CRFニューロンにはバゾプレシンはほとんど発現しません(Sham)。ところが、このマウスで副腎皮質ホルモン欠乏状態にしますと(ADX)、前にラットのデータをお見せしましたが、マウスでもCRFニューロンにたくさんバゾプレシンが出てきます(図12、矢印)。コペプチン(copeptin)というのはバゾプレシン遺伝子に含まれているもう一つ別のペプチドですが、バゾプレシン発現の指標だと思ってください。一方、私たちの作ったCRFニューロンの選択的バゾプレシン欠損マウスでは副腎皮質ホルモンがなくても、そもそもCRFニューロンにバゾプレシンが



発現していないですから、CRF と共存してバゾプレシンが出てくることはありません（これは図示していません）。そういうマウスを作ったんですね。

ここで AVP floxed マウスに水を負荷して、つまり水を投与してみますと、対照マウスの血清浸透圧は310-315mOsm/kg ぐらいで尿の浸透圧が500mOsm/kg ですが、副腎皮質ホルモンがない状態だと血清浸透圧が300-305mOsm/kg に下がります。低ナトリウム血症になる。さっきの副腎不全の患者さんと一緒です。ところが、尿を希釈するメカニズムがはたらかない（低ナトリウム血症にもかかわらずバゾプレシンが出つづける）ので尿はすごく濃いです。2,000mOsm/kg とかすごく濃い。これが私たちの CRF ニューロン選択的バゾプレシンノックアウトマウスですとレスキューされたんですね。つまり水負荷後は薄い尿が出て、血清浸透圧は下がりませんでした。こういうことで、ごく最近、これはまだ論文にしていないのですが（投稿準備中）、山形君が一生懸命やってくれて、今も一緒に研究を続けています。最初に弘前大学の招へい教授というご紹介をいただきましたが、このように今、弘前で若者たちを教育しています。東北大学でも本当はしたいんですけども（ちょっとやりてはいますが）私のはじめた仕事を引き継いでやってくれる若い人が残念ながらまだ東北大学にいません。

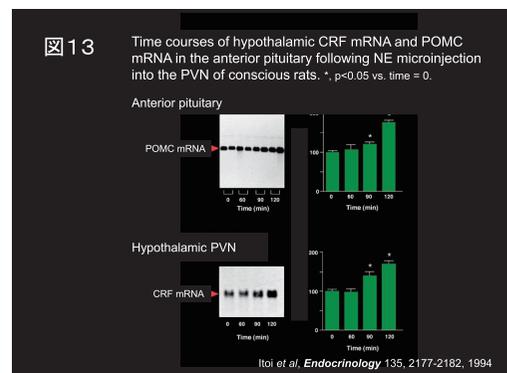
3 番目のテーマ（二度の留学と帰国後の迷い）です。学位を取った後でハイデルベルク大学というところに留学し、無麻酔ラット脳内微量注入法を開発しましたが、それを日本に帰ってきてから CRF 研究に応用しようと思いましたが、そこで出会ったのが須田俊宏先生です。須田先生は大学の先輩ですが、当時東京女子医大にいらっしやいました。須田先生にお話ししたら即座に「面白いから一緒にやろう」とおっしゃいました。それで、ストレスがかかったときに CRF が生体防御系を動かすということは何度か言いましたが、じゃどうしてストレスがかかればこの系が動くか、つまり、脳の中でどういうシステムが動いているのか、という課題に取り組みました。

最初に手がけたのは、ノルアドレナリンという神経伝達物質を含んだニューロンです。ノルアドレナリン含有ニューロンの終末が CRF ニューロンのところに来ているということは解剖学者が既に知っていたんですが、これが何をやっているかは分かりませんでした。

それで、私の開発した脳内微量注入法でもってノルアドレナリンを直接視床下部に注入してみました（図13）。そうしたら、視床下部室傍核の CRF のメッセンジャー RNA (mRNA) が増加しました（図の下段）。これは、視床下部にノルアドレナリンを注入した後、CRF mRNA の量を経時的に測定したものです。現在メッセンジャー RNA を使って新型コロナのワクチンが作られています、そのメッセンジャー RNA です。メッセンジャー RNA が増加したということは、その遺伝子がはたらいたという証拠です。つまり、ノルアドレナリンによって CRF の遺伝子がはたらくことがわかりました。それから、下垂体の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) をコードしている遺伝子（図の上段、POMC）も視床下部で合成され分泌された CRF によって活性化されるということで、どうもノルアドレナリンというのはこの系（ストレス防御系）を刺激するものだけということが分かったわけです。

これは生理的にどういう意味があるかということもその後研究を続けてきていますが、延髄から非常に長い距離を上行してくる神経細胞がありまして、ここには内臓神経からの入力がある、内臓神経というのは血圧だとか体の中の酸素濃度だとかそういうものを感じて脳に伝える神経です。それがストレス系を動かす、生体防御系がはたらくということが分かってきたわけです。このようにして CRF ニューロンを調節する脳内の経路というのはいっぱいあります。これを1個1個丹念に調べてきたというのが私の仕事の一つの柱です。

さて、須田先生に非常にお世話になりました、分子生物学的な手法を用いた遺伝子発現の計測を須田先生の研究室でやっていただいたんですけども、自分の手で分子生物学の実験ができるよう



になりたいと思いました。当時、分子生物学は非常に興隆期といえますか、分子生物学をやらなければ内分泌は分からないという風潮がありました。そのような空気の中で分子生物学の勉強をしたいと思ったわけですが、幸い国際学術研究の科研費が取れたものですから、当時 CRF とバズブレシンの分子生物学で世界的に名声の高かったミシガン大学の Stanley Watson のところに行きました。Watson のところでは、実際にノルアドレナリンが CRF の遺伝子転写を動かすということを証明できたんですけれども、時間がないのでこの話は飛ばしましょう。

このようにして、2回の留学を経て日本に帰ってきて、医学部で内分泌の専門医をしながら研究を続けていたんですけれども、もう40歳を過ぎていて、これはどっちつかずではいかんと思いました。このままでは何だか臨床と基礎医学研究とどっちも中途半端に終わるような気がしたので、随分長いこと研究を一生懸命やってきましたので、どうしても研究を続けたいという気持ちが強かった。

さて、4番目のテーマ（工学部での学生教育経験）に移ります。かつて東北大学応用情報学研究中心というのがあったんですが（今は改組されて情報科学研究科になりました）、1960年設立で片平に今は通研が使っている建物、こういう古い建物があります（図14）。ちょうど今後の進路について思いを巡らせている時、ここにあった「情報生物学分野」の教授のポジションが（前任者がお辞めになって）空いているので、そこにアプライしてみないかというお誘いを受けました。そこで、ここにアプライしたら採っていただいたんですね。初めて行ったときに、ちょっと驚きました。こんな建物が片平にあるなんて知らなかったですから、「ええっ」と思ったんですけれども、当時、

図14



東北大学応用情報学研究中心（1960年設立）

西関隆夫先生と徳山豪先生が通研の駐車場前の遮断機のところで待っていてくださって、温かく迎えていただいて、それから情報科学研究科で研究することになりました。

情報科学には喜んで行きました、研究でできればいいと思って、医学部から喜んで行ったんだけど、来てみたらどうしても私の研究室の大学院に東北大の子が来てくれないんですね。ほかの学校からは受験して来るんだけど、東北大の子は1人も受験しません。せっかく東北大学にいるんだから、東北大の子にうちの研究室に来てほしいと思ったんだけど、なかなかうまくいかない。それで、西関先生とかいろいろな先生に相談しました。私がここ（電気系）にいるのはそういう経緯なんですね。東北大の学生に教えたい、大学院に入ってもらいたいと思って、結局、電気系に入れていただいたという経緯があります。

うちの研究室で私が退職するまでに学位を取得した学生は36名いますが、ほとんど東北大の学生、博士は留学生が3人、日本の学生も3人いますが、医学部も兼務しているので博士（情報科学）と博士（医学）と両方おります。私のところで勉強した留学生は3人とも教授になりました、バングラデシュと、あと1人は中国。本当は日本人で教授になってくれる人を教育したかったのだけれども、それはできませんでした。

情報科学研究科に来て、さらに工学部に入れてもらって講義も始める。実を言うと、今日ここにいらっしゃる篠原歩先生と一緒に講義を始めました。「生命システム情報学」の学部講義で、篠原先生はアルゴリズムを教えて、私がバイオのデータベースなどを教えていました。その後は木下賢吾先生とか大林武先生と一緒にやりました。実験のほうは、工学部の学生、電気の子は割と飲み込みが早いので結構楽しくできたんだけど、講義が非常に大変で、すごいストレスでした。何がストレスかというと、遺伝子とか蛋白質を工学部の電気の子は知らないんですね、全然。知らないだけじゃなくて、一生懸命説明しても余り興味を示してくれない。工学部で講義するから緊張して、一生懸命準備して、医学部の数倍準備したんだけど、私が話し始めると寝ちゃうんです、電気の子はね。それで、「これはどうしたものだろう」と結構悩みました。悩んだ結果、これは授業のスタイルを工夫して変えてみようと思ったんです。

この写真は、この建物（復興記念教育研究未来

館) ができる前の写真です(図15)。これが電気系の外観ですけれども、電気に来てから私が非常に印象深く思っていたことがあって、去年のデータですけれども、今から見ると一昨年ですね、工学部学生3,540人のうち女の子が12%ぐらい、電気系はさらに少なく5%ぐらい、250人いるうち女の子13人しかいない。100人のクラスに講義に行くと「女の子はどこにいるかなと、ああいたいた」という具合です。100人のうち3人とか4人とか、せいぜい5人なんですよね。このことは医学部から来て非常に印象深く思ったことです。MIT、世界大学ランキングで時々1位になるMITは工学系の大学ですが、学部生4,600人のうち女の子は2,100人、46%です。「東北大学とこんなに違う、何でこんなに違うのだろう」と、とても疑問に思っていました。

さて、そこで私は医者としてのバックグラウンドを生かし、Sex(性)とジェンダーをテーマにして、性の分化、データベース、それから脳の性差、病気も男に多い病気、女に多い病気、男しかない病気もあるんですね。あとエビジェネティクス、そういう話をするように講義を組み立ててみました。東北大学の工学部には男の子が圧倒的に多いけれども、なぜか。これはこのままでいいのか、それとも女の子がもっと多いほうがいいだろうか、もしそのほうがいいとすれば、どうしたらいいだろうかみたいなことを学生と一緒に考え、学生のレスポンスに回答しながら講義を進めました。

男と女はゲノム上でどう違うか。余り違わないんですね。Y染色体とX染色体を比べるとX染色体の方がずっと大きいです。1,000個以上遺伝子がある。Yは非常に乏しい染色体ですね。遺伝子はせいぜい50個ぐらい、もっと少ないかもしれない。つまり、本質的に男性を決める遺伝子という

のは非常に少ないのです。男女の遺伝子の違いというのはほとんどないんですね。でも男女というのは非常に大きく違う。

Simon Baron-Cohenという高名なイギリスの心理学者がいます。共感脳というのとシステム化脳という2つの概念を打ち出した。人の気持ちに寄り添う共感できる脳と、システムをととても重んじる、インプット・アウトプット系の仕組みがどうなっているかということに非常に強い興味を示す脳の働き、脳のはたらきをそういう2つのカテゴリーに分けて、対照の女性(赤丸)、対照の男性(青三角)、それから緑色(四角)は自閉症(アスペルガー症候群)の患者さんについて調べました(図16)。縦軸が共感スコア、上に行けば行くほど共感度が高い、横軸がシステムスコアです、右に行けば行くほどシステムの能力が強い。女性はどっちかというところと左上の集団、男性はどっちかというところと右下の集団、両方オーバーラップは大きいですが、ところが興味深いことに、自閉症はさらに男性よりもっと右下に来ているということがわかりました。これらの実験結果から、Baron-Cohenは自閉症というのは‘過度’に男性的な脳を持っているんじゃないかという仮説を立てています。

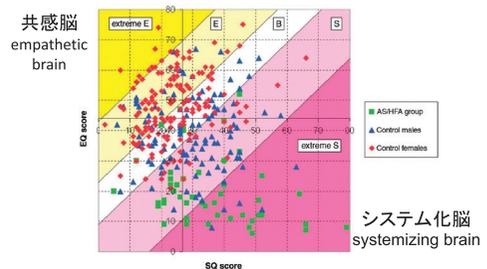
脳の働きは個人個人で違い、男性でも女性でも、ある個人に関してはいろいろな個性があります。いろいろな男性がいるように、いろいろな女性があります。同性が好きな女性、異性が好きな女性、男性もそうですね。生物学的には男性でありながら自分は女性だと思っている人もいます。非常に人の脳は複雑です。しかし、男性全体、女性全体として見た場合には一定の傾向があるということが分かります。そういう話をして講義をがらっと変えたところ、学生の授業評価が驚くほど高くなりました(図17)。前は非常に悲惨な結果で(2012



図15

東北大学工学部 電気情報物理工学科  
(翠誌2020年1月号表紙より転載)

図16



Simon Baron-Cohen et al., Science 2005;310:819-823

年度)、工学部の電気系学生の評価の平均がこの青いところですが、赤で示されている私たちの「生命システム情報学」はこんなに悪くて(平均を下回り)、木下先生も実は気にしていたようなんです。ところが、授業のやり方を変えてから(2016年度)はこんなに良くなりました(平均を大きく上回っています)。このように授業評価が高くなったのは私1人の力とは言えない、木下先生も大林先生もかなり授業をリニューアルされましたから。しかし、私は自分の貢献が大きいとか、私が足を引っ張っていたのを名誉挽回したと思っております。学生の授業評価がこんなによくなって、自分でも驚いた。一生懸命講義すると学生は聞いてくれる、そういう経験でした。図にお示しませんが、「よい」と言ってくれたのが6割、「非常によい」が3割、両方合わせると9割以上が「よい」ということで、こんな評価はそれまで一回も受けたことがない。

もう時間がない。5分しかないので飛ばしましょう。ちょっとしゃべり過ぎました。ごめんなさい、ついつい、…いつもなんですけれども。

では最後のテーマ(今後のCRF研究の展望)です。ここ10年の研究は新潟大学の崎村建司先生に非常に助けていただきました。先ほどお話しした遺伝子改変マウスはすべて崎村先生に作っていただいたものです。私たちが作成したマウスでいろいろなことが分かってきたんですけれども、例え

ばプルキンエ細胞というのは小脳の記憶に関係している非常に大事な細胞ですが、驚くべきことに、CRFニューロンがプルキンエ細胞における長期抑圧に必須であることを、お話のはじめの方でご紹介した、伊藤正男先生たちのグループが発見されていましたが、私たちのマウスでもって確かに、下オリブというところからプルキンエ細胞の樹状突起にCRFニューロンが投射していることが明らかにされました。しかも、神経伝達物質のグルタミン酸とCRFがプルキンエ細胞に入力する登上線維に共存しているということが証明されました(図18)。最初に視床下部のCRFニューロンについての話をメインにしましたけれども、実はこのようにCRFは視床下部以外の脳内領域に存在しており、おそらく様々な脳機能に関与していると思われます。

下オリブ以外にもCRFニューロンの存在する脳内領域がありますが、次にお見せするのは分界条床核という部位です。分界条床核は情動調節や痛みの感覚に関係のある領域ですが、研究室の内田克哉さんが分界条床核では雌のほうがCRFニューロンの数が多いということを発見しました(図19)。さらに、これが性ホルモン依存性であるということも証明しました(図ではお示ししません)。このようにCRFニューロンには性差があり、もしかするとCRFは男女の脳のはたらきの違いに関係しているかもしれません。私どものマウスは国内外の研究機関のリクエストに応じてお分けしていますが、これらのマウスを用いた研究によりCRFニューロンの脳内のはたらきが次々と解明されつつあります。

最後に私どもで今やっていることをお話しします。脳の中の神経伝達というのは、シナプスという構造を介して神経伝達物質というのが信号を神経細胞から神経細胞に伝えるわけですが、

図17

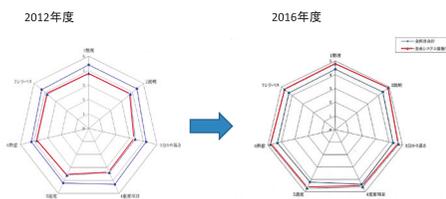
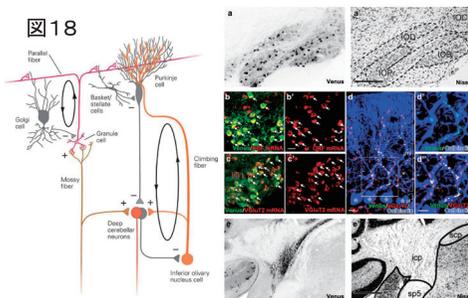


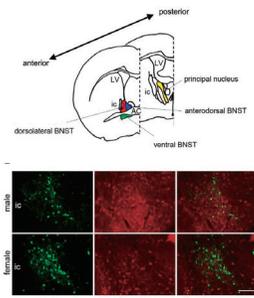
図18



下オリブ核から小脳に投射するグルタミン酸作動性ニューロンの一部にCRFが共存する。

Kono et al., *Brain Struct Funct* 2017

図19



分界条床核 CRFニューロンの雌優位性。

Uchida et al. *Biology of Sex Differences* (2019) 10:6

今まで神経伝達物質として、アミノ酸、グルタミン酸、GABA、グリシンのようなもの(アミノ酸とよばれる物質)やアセチルコリン、ノルアドレナリンが知られています。ヒトを含めて様々な種が進化の過程で生み出されてきたわけですが、下等な生物と言われている例えばヒドラ(図20)、腔腸動物と言われますが、このような生物にはさっき言った私たちの知っている神経伝達物質が存在しない。だけれども餌を与えると食べるわけですね。食べて消化管で消化してそこから栄養を摂ることができる。このような行動には神経細胞によって整然とした筋肉の収縮がおこなわれることが必要です。ヒドラにあるのは従来から知られる神経伝達物質ではなくペプチドが存在し、これらのペプチドが神経伝達物質としてはたらいっていることがわかっています。

そこで、ペプチドこそ、進化のプロセスで最初に出てきた神経伝達物質ではなかろうかというのが専ら生物学者によって主張されているところなんですけれども、実は最初に言ったようにCRFもペプチドです。そして、CRFは進化のプロセスで幾つかの仲間の分子を作ってきました。私たち哺乳類ではCRFのほかにも、ウロコルチン1、ウロコルチン2、ウロコルチン3、という(CRF

を含めて)4つのCRFの家族がいます。それが働くためにはCRF受容体1とCRF受容体2が必要です。これまでCRF以外にもこれらの遺伝子改変マウスの作製を試みてきましたが、今これらのマウスの全てがほぼ出来上がったところです。CRFがヒトを含め哺乳動物の脳内で神経伝達物質としてはたらいっているかどうかということが今後解明すべき大きな問題ですが、そのために我々のマウスが役立つことを期待しております。

あと「光遺伝学」という技術が開発され、分子生物学と光遺伝学を組み合わせることで、特定の神経細胞を光照射によって発火させたり抑制したりすることができるようになりました。そこで私たちはCRFニューロンを選択的に発火したり抑制したりできるマウスも作製しました。こういうものを使って今私たちは「脳内CRFワールド」というものを探究していこうとしています。

最後に、これは、三、四年前に、かつてポストクのときにお世話になったCharité(ドイツ最大の医学研究・教育機関)の前学長Detlev Ganten教授のところを家内と一緒に訪ねてベルリンで撮った記念撮影なのですけれども(図21)、家内には結婚してから今までずっと研究者としての歩みを支えてもらってきたことを感謝しております。

以上です。ありがとうございます。(拍手)

図20 ヒドラの摂餌行動



慶應義塾大学 自然科学研究教育センターのwebサイトより



図21

○司会 井樋先生、大変ありがとうございます。

本当でしたら何時間でも大変すばらしいお話を伺いたいたいですけれども、残念ながら、恐縮ですが、時間がございますので。

会場もしくはオンライン、チャットでご質問ありましたらどうぞ。会場の皆様は挙手いただいて、ご質問ありましたらお願いいたします。

オンラインで1点ご質問いただいております、研究から教育の話題まで大変楽しく拝聴させていただきました。大林先生です。ありがとうございました。

工学部における生物学研究はとても興味深いテーマだと思います。電気情報系の学生と研究をする上で、電気情報系らしい面白い発想だなとお感じになったことがありましたら伺いさせていただきますという大林先生からのご質問です。

○井樋 そうですね、時間は大丈夫ですか。(「大丈夫です」の声あり)

突然の質問ですし、私、電気系に来て最初

に、常識が違うというか、世界が違うと常識が違うと話しましたが、医学部の文化と電気系の文化は随分違うなと思いました。今でもそうですし、生物学者としては、あるいは実験科学者としては、真理の追求というか、正しいことがあると思っています。つまり、例えばCRF 遺伝子は、遺伝子配列というのはこれしかないわけです。それと違うものがあつたら、突然変異はありますけれども、違うものは、それは嘘です。正しくないんですね。正しいものをずっと追求してきたし、今も追求しているつもりでいるんですが、工学部に来てから授業なんかで正しいことを強調しても余りレスポンスがよくなかったように思っているんですね。よりよいものというのをエンジニアの方は求める傾向があるように私は感じました。それが電気に来て一番最初に印象に残ったことです。工学部の先生は非常に丁寧に授業をしていらっしゃるというのが印象に残りました。そんなところでしょか。

- 司会 ご質問をたくさんいただけるとよろしかったんですけど、時間もございますので、改めて、井樋先生、本当にありがとうございました。(拍手)

では、ここで、木下賢吾先生から謝辞をいただきたいと思います。

井樋先生、よろしければ壇上にお上がりいただいて、椅子におかけいただけますでしょうか。

- 木下 もう一度僕はそちらにお伺いして、1年後ぐらいにお会いしたいなと思ったんですけども、実はいろいろ都合もあるし、最初にお話に出たコロナの影響もあり、今日は遠方から失礼いたします。

さらに、私みたいな若輩者が井樋先生に謝辞というのは本当におこがましいなと思いつつも、分野的に近いというのと、授業をご一緒させていただいたというのは先ほどご紹介いただいているんですけども、何かすごい感慨深く思っていたので、私から一言お礼を申し上げられればと思います。

井樋先生は、本当に、スライドの中にもあり

ましたけれども、授業がストレスだというので、あのスライドを見たときに、私がストレスかなと思ってちょっとときどきしましたけれども、そうではなく、工学部で、かなり違う学部だなと思った学生さんに物を教えるという難しさを私もすごく強く感じていて、それを井樋先生も同じようにお感じになっていたということで、ちょうど本当に評価がずたぼろだったときに、一緒にお話をして、がらっと同時に授業の内容を変えたのが物すごく印象的だったことを井樋先生も同じように衝撃を持っていたということのがすごくうれしかったなと思いました。

そういうちょっと情報科学研究科からしてみると違う学部だなと思った井樋先生と、私もちょっと違う学部だなと思っている人が工学部でこういうふうと一緒にまみえて電気系の学生さんに生物学をお話しできる機会をいただいたことは本当にありがたかったなと思っています。

今、CRF でまたさらに研究を続けていらっしゃるということですし、さらにCRF に関わる弘前大学と、本当に多岐にわたってまたご活躍ということですので、今後ますますご研究を頑張ってください、いい報告というか、結果を聞かせていただければなと思いました。

本当に今日は楽しい話、広範な話、ありがとうございました。(拍手)

- 司会 木下先生、ありがとうございました。

それでは、元井樋研究室の皆様から井樋先生に花束をお贈りさせていただきたいと思います。

〔花束贈呈〕(拍手)

- 司会 最後に、井樋先生の今後のご健勝とますますのご活躍をお祈りいたしますとともに、今後とも変わらぬご指導、ご鞭撻のほどをどうぞよろしくお願い申し上げます。

本日はありがとうございました。(拍手)

以上をもちまして、井樋先生の最終講義を終了させていただきたいと思います。

ご来場、オンラインの皆様も大変ありがとうございました。