

最終講義

人間, 動物, そしてヒトへ

—医学徒として歩んだ四十有余年を顧みて—

伏木 信次*

京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学

Reflections on My Career as a Pathologist for More than Forty Years

Shinji Fushiki

*Department of Pathology and Applied Neurobiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

本最終講義では、臨床医の経験を経て病理学の世界に移り、実験病理学的研究に従事するようになった者として自らの歩みを振り返り、これまでに共同研究者と進めてきた代表的な実験研究の成果を紹介した。一つ目は放射線の脳形成・発達への影響である。すなわち、妊娠中期のマウス・ラットが低線量域の放射線に曝露されると、大脳皮質の神経細胞移動に遅延をきたし、その結果、生後に大脳皮質形成異常がもたらされることを見出した。この変化は広島・長崎の胎内被曝者でみられる脳病変に相当するものであった。二つ目は、環境化学物質として私たちが遍く曝露されているビスフェノール A の脳形成・発達への影響である。つまり、胎仔期から離乳期にかけての時期に母体マウスを介して低用量ビスフェノール A に曝露すると、胎仔では大脳皮質神経細胞の分化・移動異常、成マウスでは大脳皮質細胞構築異常、脳内神経伝達物質のかく乱、DNA のメチル化異常と遺伝子発現のかく乱、社会的行動の異常等の多彩な影響が出現することを明らかにした。三つ目としては、細胞接着分子 L1cam の新しい機能として、マウス大脳皮質形成過程における神経細胞移動に関与することを示した。自らの体験を踏まえ、医学を発展させるうえで実験的研究のもつ重要性を述べた。あわせて、私に大きな影響を与えた人との出会いを紹介し、グローバルなネットワーク構築の重要性を強調した。

キーワード：脳形成, 大脳皮質, 放射線, ビスフェノール A, 細胞接着分子 L1cam.

Abstract

In my commemorative lecture, I looked back on my career as a pathologist over the last forty years, and touched on some of our research work in the field of experimental pathology, including three representative studies, performed in collaboration with my colleagues and graduate students. In the first study, we investigated the effects of in utero exposure to low-levels of ionizing radiation applied to

平成27年10月28日受付

*連絡先 伏木信次 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

sfushiki@koto.kpu-m.ac.jp

脚注：本稿は、平成27年2月12日に行った最終講義スライドをもとに、再構成したものである。

experimental animals. Low doses of radiation impeded neuronal migration, resulting in disorganized cytoarchitecture of the cerebral neocortex, which would be compatible with the brain anomalies found in survivors prenatally exposed to A-bombs in Hiroshima and Nagasaki. The second study focused on the effects of prenatal and lactational exposure to low doses of bisphenol A, a well-known endocrine disruptor, upon developing brains of mice. A variety of effects were observed after the exposure to bisphenol A, including abnormal neuronal differentiation/migration, disorganized neuronal networks, disrupted neurotransmitter concentration and aberrant social behavior. In the third study, we demonstrated a novel functional role of the cell adhesion molecule L1cam, during murine cortical development. Finally, I mentioned some of our encounters with distinguished scientists from around the world, and stressed the importance of building human networks at the global level.

Key Words: Brain development, Cerebral cortex, Radiation, Bisphenol A, L1cam.

はじめに

最終講義を始めるに当たり、私の経歴を簡単に紹介したい。

昭和49年3月に京都府立医科大学を卒業、4月の医師国家試験に合格したのち、楠智一教授が主宰されていた京都府立医科大学小児科学教室に入局し、小児科研修医として歩み始めた。大学附属病院での2年弱の研修を終えたのち、社会保険神戸中央病院に小児科医員として1年間勤務し、昭和52年4月からは京都府立医科大学大学院医学研究科に入学、大学院生として、藤田哲也教授が主宰されていた第二病理学教室での学びを開始した。大学院を終えたのちは小児科医に戻る予定であったが、藤田教授のお勧めもあり病理学の道に転進する決断をし、大学院を終えて直ちに第二病理学教室助手に採用された。約2年後の昭和58年8月からはドイツ連邦共和国ハイデルベルグ大学理学部神経生物学講座 (Melitta Schachner 教授) にアレキサンダー・フォン・フンボルト財団給費研究員として留学する機会を得た。今顧みて、ドイツ留学は私の人生にとり大きなエポックとなったが、勝手な願いを快く聞き入れてくださった藤田教授には感謝の念で一杯である。1年7か月に及ぶドイツ留学から帰学後には、本学附属病院臨床検査部病理検査室での診断業務を1年間ながら担当させていただいた。昭和64年1月には第二病理学教室助教授に昇任、翌年12月には新設された附属脳・血管系老化研究センター病態病理学部門に配置換えとなった。平成10年1月から

病態病理学部門教授を拝命、平成15年4月からは大学院重点化に伴い、大学院医学研究科分子病態病理学教授を拝命し、今日を迎えるに至った。

本学では研究部長、附属図書館長・総合情報センター長、そして副学長と、管理職を拝命し、その間、大学院重点化や産学連携の立ち上げ、倫理審査システムの改革等に微力ながら取り組ませていただいた。学会活動としては、(一社)日本病理学会理事・近畿支部長や倫理委員会委員長、日本神経病理学会理事や倫理委員会委員長、(一社)日本小児神経学会理事等をつとめ、関係学会の発展に努めてきた。

本稿では、私がこれまで沢山の皆様のご指導・ご支援・ご協力を得ながら進めてきた研究の一端を紹介するとともに、自らが大切にしてきた研究・教育に対するスタンスについても語りたい。

脳形成への実験的アプローチ事始め

大学院生として藤田教授からまず命ぜられた研究課題は、神経系の発生過程を走査電子顕微鏡で観察せよというものであった。ニワトリやマウスそしてヒトの脳がどのように形成されてくるかについては、通常の組織切片の観察に基づいた知見が集積されていたが、細胞相互の関係に注目してそれを3次元的に観察して解析するアプローチは、免疫組織化学が未だ黎明期にあった当時、新規性の高いものであった。この手法は走査電子顕微鏡フラクトグラフィ¹⁾(図1)と名付けられ、とりわけ大脳皮質の形成過程に

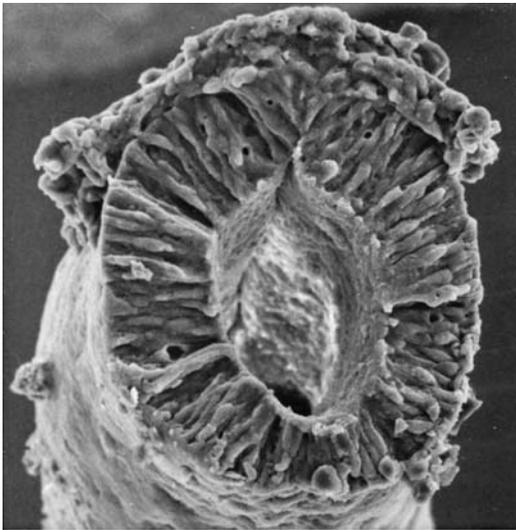


図1 走査電子顕微鏡フラクトグラフィにて観察したニワトリ胚の神経管断面。

本法を適用することによってこれまでの組織切片の2次元観察では気づかれることのなかった視点がもたらされ、私のがちに細胞接着の分子機構に関心を抱くきっかけとなった。試料の角度をわずかに変えて撮影した2枚の電子顕微鏡写真を左右に並べて置き、左図、右図をそれぞれ左眼、右眼で眺めると立体視が可能となることを教えられたのもこのときであった。ちなみに走査電子顕微鏡フラクトグラフィは胃粘膜に分布する腺管や血管の構造解析にも威力を発揮した。後日談となるが、胃の病理組織切片を検鏡する際に、いつも腺管の立体像が頭に浮かぶが、その由来は走査電子顕微鏡フラクトグラフィで胃粘膜を観察した体験にあると考えている。さて大学院生としては、この走査電子顕微鏡による研究と併せて、脳形成過程を詳細に解明すべく、鶏胚を対象に、放射性同位元素で標識した2種類の核酸アナログを用いる、新たな細胞動態解析手法の開発に取り組んだが、期待に応え得るような成果を収めることができず内心忸怩たるものがあった。しかしこれらの実験研究を通じて、教科書的な知識にはとどまらない形で、脳の形成に関わる基本要素や原則を体得することができた。脳形成・発達は、胎芽期、胎児期、新生児期、乳児期を通じて進行する長

い過程であること、なかんずく細胞移動の果たす役割に興味を抱くに至った。

放射線の脳形成・発達への影響 —Schull先生との出会い

放射線が胎芽期・胎児期に作用すると、流産はもとより、水頭症、小頭症や脳梁欠損症など脳の発生過程にさまざまな異常がもたらされる。これらのことが動物実験により明らかとなったのは1950年代から60年代であった。

顧みて1945年8月6日に広島、さらに8月9日には長崎に投下された原子爆弾によってもたらされた被害はあまりにも甚大で筆舌に尽し難く、人類に初めて核爆弾の威力そして怖さを知らしめた惨禍と言えよう。さて、原子爆弾の影響を調査するために大学を卒業してすぐの1949年来日され、その後の人生を放射線のヒトへの健康影響研究に捧げられたアメリカ人遺伝学研究者がおられる。その方はWilliam J. Schull先生である。私がSchull先生との面識を得たとき、彼は広島と長崎にある放射線影響研究所 Radiation Effects Research Foundation (RERF) (RERFは戦後すぐに米国科学アカデミーによって設置された原爆傷害調査委員会 Atomic Bomb Casualty Commission; ABCCが改組されて設立された、日米共同出資の研究所である)の常務理事として、たまたま広島に滞在中であったが、RERFと併せて米国テキサス大学ヒューストン校遺伝学センター教授を務めておられたので、長年にわたり日本と米国を往復する生活をしておられた。

Schull先生は、広島・長崎の原子爆弾に、低線量ながら被爆した妊娠中(妊娠8週から15週)の女性から生まれた子ども(胎内被爆児)では、知的発達の遅れ、小頭症、けいれん、学業成績不良が見られることを疫学研究の結果として報告され、1980年代後半にMRIが臨床現場に導入されるようになると、いち早く胎内被爆児(者)の撮像に取り組まれ、胎内被爆児(者)には皮質形成異常が生じていることを見出された^{2,3)}。

Schull先生がMRIで胎内被爆児(者)におけ

る脳形成異常を発見された丁度その頃、幸運にも私は Schull 先生とお目にかかる機会を得た。それは、ある国内学会のシンポジウムで細胞接着分子に関する私の講演を聴いておられた高名な遺伝学研究者が、講演のあと私に話しかけてこられ、「あなたのアプローチは興味深いので、Schull 先生に連絡をとられれば、きっと関心をもってくださるはずです。」とお勧めくださったのがきっかけであった。その先生のご紹介を得て、広島市・比治山の RERF に滞在中の Schull 先生をお訪ねし、今後どのような実験をすべきかについて初対面にもかかわらず熱く語り合ったのは 1988 年であった。その後ほぼ毎年 Houston を訪れ、北米の公的研究資金獲得のためのヒアリングを受けたり、実験計画や得られた結果について長時間にわたって議論した。ご自宅にも招かれ、Schull 先生の人生観をお聞かせいただき、とても感銘を受けたのを今でもはっきり思い出すことができる (図 2)。

Schull 先生とはじめた放射線の胎児影響に関する実験的研究は、その後、千葉市にある科学技術庁放射線医学総合研究所 (現在は、国立研究開発法人放射線医学総合研究所) 田口泰子先生との共同研究へと発展し、それらの研究を通

じて低線量放射線がマウスやラットの大脳皮質形成期に作用すると皮質神経細胞の移動に影響が及ぶこと、すなわち移動速度の低下を招くことを明らかにできた⁴⁾。しかも低線量放射線のこの影響は、胎児期のみならず生後においても残存することがわかり、ヒトにおいて見出されていた皮質形成異常の実験的証明ともなった⁵⁾。また、その後、神経細胞移動への影響が出現する分子メカニズムとして、細胞接着分子やギャップ結合蛋白コネキシン 43 の変動が関与することも明らかにした。

放射線の胎児影響に関する私たちのささやかな研究成果はのちになって、つまり平成 17 年、戦後 60 年の節目に放映すべく製作された NHK スペシャル『被爆者 命の記録 ～放射線と闘う人々の 60 年～』の中で、川端通りからの本学の外観や美しい CG とともに紹介され、感慨ひとしおであった (放映は平成 17 年 8 月 6 日)。

低線量域の放射線に対する生体反応は今日なお科学的に未解明な点が多く残っているが、私たちの研究結果は、大脳皮質形成障害に起因する精神発達遅滞の発症可能性が高くなる放射線曝露の閾 (しきい) 線量が受精後 8~15 週において 100 mSv であることを支持するものである。



図 2 米国 Houston にある Johnson Space Center にて、月面に人間を送り込んだ巨大ロケット Saturn V (画面左上半分を占める) の前に立っておられるのが Schull 先生ご夫妻である。1989 年 5 月 21 日。

平成23年3月11日の東日本大震災直後に発生した東京電力福島第1原子力発電所事故は、旧ソ連において1986年に発生したチェルノブイリ原子力発電所事故を日本国民に想起させ、日本のみならず世界を大きな不安に陥れた。私はたまたま小児への放射線被害の観点から、チェルノブイリ、スリーマイルアイランド、福島原発事故を比較して論じる機会を得た。その総説⁶⁾を私は次のようにしめくくった。

“I would like to conclude this review by stressing the following six lessons from the Fukushima Daiichi Nuclear Accident: (1) Authorities must tell the truth and alert the public; (2) Radiation levels in the environment must be closely monitored, especially in food for children and pregnant women; (3) Accurate information on the radiation, based on unbiased scientific evidence must be disseminated in order to reduce stress among the public; (4) Priority research on the health effects of low-doses and low-dose-rates of radiation should be promoted, including the search for radiation-induced biomarkers, which will enable the detection and assessment of absorbed radiation doses; (5) Respect, but do not depend wholly on the news media; (6) Value and learn from the lessons history has provided.”

ところで現在、放射線医学総合研究所との共同研究の次のステップともいえるべき研究が日本学術振興会科学研究費基盤研究(B)を得て、分子病態病理学伊東恭子教授を研究代表者として進行中である。それは小頭症に関連する遺伝子*Aspm*の脳形成メカニズムへの関与についての研究である。その発端は、培養細胞を対象として放射線感受性を調べる研究の中で放射線医学総合研究所の藤森 亮博士によって見出された*Aspm*が、マウス発生期脳が放射線曝露を受けると発現低下をきたす遺伝子であることが私たちとの共同研究によって判明したことにあつた⁷⁾。他方、*Aspm*はヒトにおける遺伝性小頭症家系で見出された責任遺伝子の一つでもあるので、多彩な生物学的機能を有する分子であると

推察され、今後の成果を楽しみにしている。

脳形成に影響を及ぼす環境因子 —ビスフェノールA

1990年代後半、環境ホルモン問題が社会を賑わせることとなったとき、その中心にあった化学物質にビスフェノールAがある。環境ホルモン(これは言わばニックネームであり、科学用語としては、内分泌かく乱化学物質、と称するのが正しい)という言葉が造語され喧伝された背景には、ビスフェノールAの用量反応曲線の特異性があつた。毒性学では、あらゆる物質にはある用量以下であれば毒性を発現しない用量(閾値、と呼ぶ)があり、閾値以下では有害性(毒性)は発揮されないというコンセンサスがある。しかしビスフェノールAは閾値よりもはるかに少ない用量であっても有害な影響を与えるということがvom Saalらによって報告され⁸⁾、この理由が擬似的なホルモン作用(内分泌かく乱作用)に求められたのである。

ビスフェノールAは、ポリカーボネイト樹脂やエポキシ樹脂というプラスチックの原料となる化学物質である。ポリカーボネイトはCDや哺乳瓶の素材として、またABS樹脂と混合してパソコンやコピー機の筐体等に利用されている。またエポキシ樹脂はプリント基板をはじめ、飲料缶やフルーツなど食品缶の内側に防食材として使われている。このビスフェノールAはポリカーボネイト製の容器や缶詰の缶から溶出することが知られていて、実際、母体血清・尿・羊水・胎盤組織・臍帯血・母乳中に1~2 ng/mLレベルで検出されたとの報告がなされている。つまり、ヒトは遍く日常的にビスフェノールAに曝露されていることがわかる。

私たちがビスフェノールAに関心をもつようになったとき、精巣や卵巣など生殖系への影響が精力的に調べられていたが、神経系への影響に関してはまだほとんど研究されていなかった。そこで私たちは、妊娠マウスにビスフェノールAを投与して、神経系の形成過程にどのような影響を及ぼすかを解析する実験に取り組んだ。

その結果、これまで毒性学的に知られていた閾値の1/1000以下という低用量のビスフェノールAを皮下注射によって連日妊娠マウスに投与すると、大脳皮質における神経細胞分化や移動が促進されることを世界で初めて見出した⁹⁾。その後の研究によって、胎児期から新生児期にかけてマウスが低用量のビスフェノールAに曝露されると、大脳新皮質と視床の間で形成される神経ネットワークに異常をきたすこと¹⁰⁾、さらに脳内神経伝達物質濃度やマウスの行動にも変化が及ぶこと¹¹⁻¹⁴⁾、性的二型核の一つである青斑核のノルアドレナリン作動性神経細胞数の変動を引き起こすこと¹⁵⁾、また脳内エピゲノムの変化をもたらし¹⁶⁾¹⁷⁾を見出し、国際誌に研究成果を報告した。米国国家毒性プログラム(National Toxicology Program)から2008年4月に公表された報告書には、現行のビスフェノールA曝露レベルで人間の胎児・乳幼児の脳や行動に影響を及ぼす懸念があると記載された。幸いなことに私たちが発表した研究も報告書には引用されている。

脳形成・発達に影響を及ぼす環境中の化学物質としては、アルコールやタバコ、メチル水銀や農薬、プラスチックの副生成物であるPCBやPBDE、ダイオキシンがよく知られている¹⁸⁾。プラスチックの原材料であるビスフェノールAが脳形成・発達過程において実に多彩な影響を及ぼすことが明らかとなったが、このような研究成果を受けて、国内企業ではビスフェノールAの低減策への取組みが進められた。ちなみに飲料缶に関しては国産が98%を占めるが、食品缶で国産の占める割合は28%という。

考えてみると文明の進歩は、人類に衛生環境の向上や生活の利便性をもたらしてきた。プラスチックはまさにそのシンボリック的存在であり、現代の私たちの生活はプラスチックなしではもはや成り立たないと言っても過言ではない。また、人類が自然界から発見したりみずから工業的に合成したりしてきた化学物質は、たとえば疾病に対する治療薬として人類に福音を与えてきたし今後も医療に貢献し続けるにちがいない。しかしそれら化学物質の副次的産物(もち

ろん当該物質自体のこともあり得る)が、ダイオキシンやビスフェノールAのように、私たちの健康にもし何らかのマイナス影響をもたらすとすれば、まさに両刃の剣とも言うべき状況が作り出されることになる。しかもそのマイナス影響が、仮に胎児や乳幼児期の脳形成・発達に及ぶということになれば種族としての人類にとっては甚だ大きな脅威になり得る。

現在、国内外で、小児の発達と環境要因に着目した多数の疫学調査(日本では環境省が主導している「エコチル調査」が該当する)が進行中であり、その調査の中では環境中の化学物質曝露が一つの重要なターゲットとして位置付けられている。

翻って実験動物とヒトとのギャップはどのような種類の研究であれ常につきまとう問題であるが、とりわけ実験動物を用いた医学研究の結果をヒトに外挿しようとする際には看過することのできない課題としてつきつけられることになる。他方、ヒトへの適用あるいは対策という現実のステップに踏み出すためには臨床研究や疫学研究が求められるが、そこでは、たとえば環境化学物質の実験動物での影響に関する科学的エビデンスが前提として存在しなければ、研究や調査の焦点を容易には絞り込めない状況が生まれる。年々数多の新たな化学物質が工業的に合成されて私たちの身の回りに出現する現状に鑑みると、実験病理学的な研究によって環境中化学物質の健康影響を、たとえ実験動物を対象としてであっても詳細に解明することの意義は今後とも滅失されることはないであろう。

細胞接着分子 L1cam と脳形成

1980年代初頭、Köhler & Milsteinによって開発されてまだ間もないモノクローナル抗体作製技術を用いて、神経系で重要な機能を担う分子を探索するというプロジェクトが世界各地の研究室で進行していた。細胞接着分子 L1cam はそのプロジェクトの中でドイツ・ハイデルベルグ大学の Schachner 教授のグループによって見出された分子である。その後90年代に入って、L1cam 変異がヒト遺伝性水頭症の病因であるこ

とが判明し、ヒトの神経疾患に関係する初めての細胞接着分子として注目を集めるようになった。

あるとき私たちが病理解剖にて遭遇した、*LICAM* 遺伝子に変異を有する胎児の大脳皮質の解析を進める中で、大脳皮質の層構造決定に関与することが知られている転写因子の発現パターンに乱れがあることを私たちの教室の伊東恭子先生が発見した¹⁹⁾。そのことが一つのきっかけとなって *L1cam* と大脳皮質形成の関わりを明らかにしようとする実験プロジェクトが私たちの研究室でスタートした。それは、妊娠マウスの子宮内で成長しつつある胎仔脳の脳室内に電気穿孔法を用いてプラスミドを導入し、RNA 干渉法によって大脳壁に分布する個々の細胞に *L1cam* をノックダウンした（抑制した）状態を作製し、その後のそれら細胞の動きを、子宮内で発育を継続させ適切な時点で胎仔脳を取り出し固定し組織切片を作ることによって、あるいは母体外に取り出した胎仔大脳のスライス培養をして経時的にタイムラプス撮影をして解析するというものであった。これら一連の実験によって、*L1cam* がマウス大脳皮質形成過程において、神経細胞が移動していくうえで不可欠な機能を担っていることを明らかにすることができた²⁰⁾²¹⁾。しかも私たちが見出した新たな *L1cam* の機能は、これまで十分には解明されていなかった *L1cam* 遺伝子変異によって発生する水頭症の発生メカニズムの理解にも貢献すると考えている¹⁹⁾。

人との出会い

—これまでの歩みを振り返って

私が *L1cam* と初めて出会ったのは1982年夏、ウィーンで開催された国際神経病理学会の帰途、ハイデルベルグ大学の Schachner 研究室を訪問したときであった（なお、この訪問に際しては、当時、本学第二病理学教室からハイデルベルグ大学人類遺伝学教室に留学中であった中西和夫先生のお世話になったことを記して感謝申し上げます）。幸いにも翌1983年8月末には同研究室への留学が実現し、そこでは蛍光免疫組

織化学や電子顕微鏡を用いてマウス脳での *L1cam* やその仲間の接着分子の発現を調べたり、脳の組織培養系にそれら接着分子に対する抗体を作用させて阻害効果をみたりする実験に日々取り組んだ。その *L1cam* と、私のアカデミックライフの最後の局面で再び出会い、伊東先生を中心に教室の大学院生が新しい機能に迫る実験を精力的に行い、すばらしい成果を上げていただいたことに改めて心から感謝したい。そして細胞接着分子との出会いこそが、私自身の研究者としての一生を通じて流れる、まさに通奏低音を形づくってくれたことに対して改めて感慨を覚えている。考えてみると、藤田教授のご指導のもと大学院生として過ごした時代に、脳での細胞間相互作用に強い興味を覚えたことが、神経系における細胞接着分子研究のパイオニアとして世界をリードされていた Schachner 研究室への留学につながったのである。

ここで、沢山のひと々と時宜に叶った出会いこそが私の人生を今日に至るまでドライブしてくれたことに触れつつ感謝を捧げたい。ただし紙幅の制約もあり、紹介させていただく方は主だった一部の研究者に限られることを予めお断わりしておく。顧みるに、大学人として今日を迎えることができたのは、数多くの本学事務局の皆様のご支援・ご協力のお蔭である。そのことに対して心から感謝申し上げます。

さて、2008年3月、久しぶりに訪れたハイデルベルグで私のホスト役をしてくれたのは Elisabeth G. Pollerberg 教授であった（図3）が、彼女は私が留学していた1983年から1985年にかけては Schachner 研究室の大学院生として NCAM (Neural cell adhesion molecule) の研究に熱心に取り組んでいた。実験に必要なマウスの処理を手伝ってほしいとたびたび依頼されたことが思い出される。現在、Pollerberg 教授はハイデルベルグ大学理学部の動物発生学講座教授として活躍している。

先にも述べた Schull 教授は、放射線の胎児影響という研究領域に私の目を開かせ、その後の私の研究人生を発展させるとともに、パーソナルな面でも支えていただいた、まさに恩師であ



図3 ドイツ・ハイデルベルグ大学にて、Elisabeth G. Pollerberg 教授とともに、2008年3月14日。

る。2000年10月、名古屋国際会議場で開催された国際病理アカデミーの第23回国際会議 The International Congress of the International Academy of Pathology では、“Radiation & Human diseases” と題したシンポジウムで、Schull 先生と共同座長を務めさせていただき榮譽を得たのがよき思い出となった(図4)。Schull 先生は現在93歳で健在であり、毎年欠かさずクリスマスカードが届けられる。

L1cam 研究の世界を常にリードしてきた米

国人研究者 Vance P. Lemmon 教授との出会いにも触れる。彼と初めて出会ったのは1988年夏、カナダでの国際学会の帰路立ち寄った Pittsburgh であり、私のドイツ留学時代の友人研究者宅で開かれたパーティの折であった。当時彼は Pittsburgh 大学に席を置いていたが、その後 Cleveland の Case Western Reserve 大学 Department of Neurosciences に教授として移り、そこで L1cam の研究を大きく発展させた。彼に招かれて Case Western Reserve 大学を訪問してセミナーをさせていただいたことがある。そのときに彼は Department of Neurosciences に属する彼以外の教授6名の研究室を訪ねるようアレンジしてくれた。初対面の教授ばかりであったので、緊張しつつしばし研究のディスカッションをしたが、この体験は、その後の私の人生に大きな自信を与えてくれた。また、San Diego での北米神経科学会議のプレイベントとして開催された L1cam 関連シンポジウムの折には、Marriott Hotel で部屋をシェアしたり、丘の上にある彼の母上の墓地を訪れたり、早朝に海岸線を散策したりと、沢山の思い出を共有した。2011年6月、私が会長として京都で開催した日本神経病理学会総会・学術研究会の招待講演に Lemmon 教授(当時は Miami 大学)



図4 名古屋での国際会議に来訪された折、Schull 先生ご夫妻と、京都にて、2000年10月20日。

を招請したが、彼からは研究のパーспекティブを聴くことができ、感銘深かった(図5)。ちなみにその折、同行していた、音楽家である次男に学会懇親会でのピアノ演奏を披露していただくことができ、懇親会参加者によき思い出を残すものとなったと感謝している。

ギャップ結合を構成するコネキシン分子に関する細胞生物学的研究で国際的に有名な Christian C. Naus 教授(現在, British Columbia 大学)との出会いも私の研究人生に大きな影響を及ぼすものであった(図6)。彼とは1998年広島市で開催された国際会議の折に初めて面識を得た。それがきっかけでやがて彼との共同研究が実現した。カナダ Western Ontario 大学にあった彼の研究室を訪れ、短期間ながら滞在してノックアウトマウスを用いた実験を集中して行った。大学のあるまち London での数次にわたる滞在は大変楽しく、幸いにもインパクトのある研究成果を得ることができた²²⁾。さらにその後、大学院生として私の研究室にいられていた中瀬泰然先生(京都府立医科大学神経内科出身。現在、秋田県立脳血管研究センター部長)を Naus 教授の研究室に送り、脳卒中の病態進展におけるギャップ結合の担う役割に関して優れた研究成果²³⁾を上げていただいたのも印象深い。

さらに韓国の大学人との出会いにも触れる。長崎で開催された国際会議の折、面識を得た韓

国 Hallym 大学医学部の Yong-Sun Kim 教授がその人である。彼は微生物学を専攻する研究者であるが、Prion 病の研究で韓国のリーダーを務めている。米国の大学医学部で10年以上活躍されていた優れた研究者また教育者で、国際的視野も大変広く、韓国と日本の歴史についても忌憚のない意見交換ができる、温かな人柄の方である。Hallym 大学に招かれて講演の機会を与えていただいた折、彼は副学長を務めておられたこともあり、京都府立医科大学と学術交流を進めたいとの話が出、2010年2月には京都府公館にて、Hallym 大学学長をお迎えし、本学との学術交流協定を締結する運びとなった。その後、Hallym 大学の医学生が毎年夏に数名、本学臨床系教室に短期間ながら研修に来られる形で交流が進んでいることは喜ばしい限りである(図7)。研究者同士の交流に関しては京都で、あるいは韓国でと、これまでに2回シンポジウムが開催されたが、今後さらに発展してほしいと願っている。

講義を終えるにあたって

グローバルという言葉が使われるようになって久しい。いかなる分野であれ、グローバルな世界でその活躍の場を広げていくことが求められる日本に住む人間として、常々考えてきたことがある。グローバルな活躍をするうえで、自らの専門分野での能力と外国語の運用力が必須



図5 第52回日本神経病理学会総会・学術研究会にて招待講演中のVance P. Lemmon教授。京都テルサホールにて、2011年6月3日。

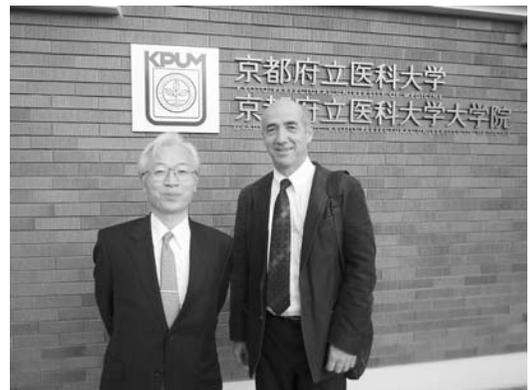


図6 特別講演に訪れたChristian C. Naus教授とともに。本学正門前にて、2012年11月9日。



図7 本学で臨床研修を受けたHallym大学医学部学生2名の修了式後に、吉川学長を囲んで。特室にて、2014年8月1日撮影。

であることは言うまでもない。それに加えて、いやそれ以上に重要な要件は、異文化を理解しようと努める能力と他者に対する想像力（人間としての共感性、と呼んでもよい）ではなからうか。グローバルな人材として成長するためには、これらの能力を若い頃から涵養しておくことが求められる。

そしてこのようなことを考えるとき、次にあげるサイードの言葉がいつも私の脳裡にこだまする。

「人間は、自分の文化的故郷を離れば離れるだけ、真のヴィジョンに必要な精神的超然性と寛容性を同時に得、その故郷と、そして全世界とを、一層容易に判断することができるようになる。また、自分自身に対しても異文化に対しても、同様の親近感と距離感の組み合わせをもって、一層容易に判断を下すことができるようになるのである。」²⁴⁾

日本のこれからを担う若人は、どうかグローバルな人材に育てほしいと願う。医学・医療の世界において日本が世界の中でさらに大きく

貢献できるようになるために。

振り返ると、こどもを診る小児科医としてはじまった私のキャリアは、その後病理学の分野に進むことによって実験動物を対象に病態解析を進める病理学研究者に変わり、さらには病理学教育や病理医としての診断に携わるというように、時の流れとともに少しずつ変遷を遂げてきた。長年にわたって人間の構造や仕組み、そして病気の成り立ちを学んできた医学徒である私にとって、最後に戻るべきはやはりヒトなのではないかという思いを最近強く抱くようになった。ヒトの細胞や組織を用いて科学的エビデンスを得、そこで得られた成果を人間の病気の予防や治療にフィードバックしていくことが私たちには求められていると考えるからである。

医学部を巣立つ学生の皆様が、どうか高い志をもって、この難題に挑戦して行ってほしいと願いつつ、最終講義を終える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) 伏木信次, 藤田哲也: 走査電子顕微鏡フラクトグラフィ, 神研の進歩 1981; 25: 548-559.

2) Otake M, Schull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. Int

- J Radiat Biol 1993; 63: 255-70.
- 3) Schull WJ, Otake M. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999; 59: 222-6.
 - 4) Fushiki S, Matsushita K, Yoshioka H, Schull WJ. In utero exposure to low-doses of ionizing radiation decelerates neuronal migration in the developing rat brain. *Int J Radiat Biol* 1996; 70: 53-60.
 - 5) Fushiki S, Hyodo-Taguchi Y, Kinoshita C, Ishikawa Y, Hirobe T: Short- and long-term effects of low-dose prenatal X-irradiation in mouse cerebral cortex, with special reference to neuronal migration. *Acta Neuropathol* 1997; 93: 443-9.
 - 6) Fushiki S. Radiation hazards in children-lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima. *Brain Dev* 2013; 35: 220-7.
 - 7) Fujimori A, Yaoi T, Ogi H, Wang B, Suetomi K, Sekine E, Yu D, Kato T, Takahashi S, Okayasu R, Itoh K, Fushiki S. Ionizing radiation downregulates ASPM, a gene responsible for microcephaly in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 953-7.
 - 8) Vom Saal PS, Welshons WV. NIH panel confirms that endocrine disrupting chemicals cause effects at very low doses. *Risk Policy Rep* 2000; 7: 47-50.
 - 9) Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1197-205.
 - 10) Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neurosci Lett* 2007; 420: 100-5.
 - 11) Nakamura K, Itoh K, Yoshimoto K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neurosci Lett* 2010; 484: 66-70.
 - 12) Nakamura K, Itoh K, Dai H, Han L, Wang X, Kato S, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters adult mice behavior. *Brain Dev* 2012; 34: 57-63.
 - 13) Ogi H, Itoh K, Fushiki S: Social behavior is perturbed in mice after exposure to bisphenol A: a novel assessment employing IntelliCage. *Brain Behav* 2013; 3: 223-8.
 - 14) Ogi H, Itoh K, Ikegaya H, Fushiki S. Alterations of neurotransmitter norepinephrine and gamma-aminobutyric acid correlate with murine behavioral perturbations related to bisphenol A exposure. *Brain Dev* 2015; 37: 739-46.
 - 15) Tando S, Itoh K, Yaoi T, Ogi H, Goto S, Mori M, Fushiki S. Bisphenol A exposure disrupts the development of the locus coeruleus-noradrenergic system in mice. *Neuropathology* 2014; 34: 527-34.
 - 16) Yaoi T, Itoh K, Nakamura K, Ogi H, Fujiwara Y, Fushiki S. Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 563-7.
 - 17) Itoh K, Yaoi T, Fushiki S. Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology* 2012; 32: 447-57.
 - 18) 伊東恭子, 伏木信次. 環境要因による先天異常 4) 環境化学物質と脳形成障害, *小児臨床* 2013; 66: 1461-7.
 - 19) Itoh K, Fushiki S. The role of L1cam in murine corticogenesis, and the pathogenesis of hydrocephalus. *Pathol Int* 2015; 65: 58-66.
 - 20) Kishimoto T, Itoh K, Umekage M, Tonosaki M, Yaoi T, Fukui K, Lemmon VP, Fushiki S. Downregulation of L1 perturbs neuronal migration and alters the expression of transcription factors in murine neocortex. *J Neurosci Res* 2013; 91: 42-50.
 - 21) Tonosaki M, Itoh K, Umekage M, Kishimoto T, Yaoi T, Lemmon VP, Fushiki S. L1cam is crucial for cell locomotion and terminal translocation of the soma in radial migration during murine corticogenesis. *PLoS One* 2014; 9: e86186.
 - 22) Fushiki S, Perez Velazquez JL, Zhang L, Bechberger JE, Carlen PL, Naus CC. Changes in neuronal migration in neocortex of connexin 43 null mutant mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 304-14.
 - 23) Nakase T, Fushiki S, Naus CC. Astrocytic gap junctions composed of connexin 43 reduce apoptotic neuronal damage in cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1987-93.
 - 24) エドワード・W・サイド. オリエンタリズム (下), 今沢紀子翻訳, 平凡社ライブラリー, 1993年.

著者プロフィール



伏木 信次 Shinji Fushiki

所属・職：京都府立医科大学・名誉教授

大学院医学研究科分子病態病理学・前教授

京都府立医科大学・特任教授，研究開発・質管理向上統合センター長

公立南丹病院・総長

略 歴：1974年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

1974年6月 京都府立医科大学附属病院 研修医（小児科）

1976年4月 社会保険神戸中央病院 医員（小児科）

1981年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科 単位修得退学

1981年4月 京都府立医科大学 助手（第二病理学教室）

1982年12月 京都府立医科大学 講師（第二病理学教室）

1983年8月～1985年3月 アレキサンダー・フォン・フンボルト財団給費
 研究員として，ドイツ連邦共和国・ハイデルベルグ大学理学部
 神経生物学教室（Prof. Melitta Schachner）に留学

1989年1月 京都府立医科大学 助教授

1998年1月 京都府立医科大学 教授（附属脳・血管系老化研究センター
 病態病理学部門）

2002年4月～2006年3月 京都府立医科大学 研究部長（二期，兼務）

2003年4月（組織再編（大学院重点化）に伴う所属名称等の変更）

京都府立医科大学大学院医学研究科 教授，分子病態病理学

京都府立医科大学医学部医学科病理学教室分子病態病理学部
 門 教授（兼務）

2003年4月～2006年3月 京都府立医科大学 リエゾンオフィス室長（兼務）

2005年4月～2015年3月 京都府立医科大学医学倫理審査委員会 委員長（兼務）

2007年4月～2015年3月 京都府立医科大学 リエゾンオフィス室長（兼務）

2008年8月～2015年3月 京都府立医科大学産学公連携戦略本部 副本部長（兼務）

2011年4月～2013年3月 京都府立医科大学附属図書館長・総合情報セン
 ター長（兼務）

2013年4月～2015年3月 京都府立医科大学 副学長（兼務）

2015年3月 定年退職

免許・学位・資格：医師免許，医学博士（京都府立医科大学），死体解剖資格，日本病理学会病理専門医，日本病理
 学会病理専門医研修指導医

受賞歴：平成18年3月 第6回小児医学川野賞（基礎医学分野）

専門分野：病理学，神経病理学，脳形成障害の実験的研究

主な業績（上記文献リストに掲載されているものは除く）：

1. Itoh K et al. Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics. *Acta Neuropathol* 2006; 111: 39-45.
2. Itoh K et al. Disrupted Schwann cell-axon interactions in peripheral nerves of mice with altered L1-integrin interactions. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 624-9.
3. Itoh K et al. Brain development in mice lacking L1-L1 homophilic adhesion. *J Cell Biol* 2004; 165: 145-54.
4. Nakase T et al. Neuroprotective role of astrocytic gap junctions in ischemic stroke. *Cell Commun Adhes* 2003; 10: 413-7.
5. Fushiki S et al. A combined staining method for argyrophilic nucleolar organizer regions and for glial fibrillary acidic protein in astrocytes of human brain. *Histochem J* 1996; 28: 523-30.
6. Fushiki S, Fujita S. Matrix cells dissociated from the mouse forebrain vesicle reaggregate to form neural tube-like organoid structures in vitro. *Acta Histochem Cytochem* 1995; 28: 453-459.
7. Kawai J et al. Comparison of DNA methylation patterns among mouse cell lines by restriction landmark genomic scanning. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 7421-7.
8. Kawai J et al. Methylation profiles of genomic DNA of mouse developmental brain detected by restriction landmark genomic scanning (RLGS) method. *Nucleic Acids Res* 1993; 21: 5604-8.
9. Fushiki S, Schachner M. Immunocytological localization of cell adhesion molecules L1 and N-CAM and the shared carbohydrate epitope L2 during development of the mouse neocortex. *Brain Res* 1986; 389: 153-67.