

最終講義 2

藤宮 峯子 教授 (医学部医学科基礎医学部門解剖学第二講座)



略歴

[生年月日]

昭和 31 年 6 月 奈良県御所市に生まれる

[学歴・職歴]

昭和 50 年 3 月 奈良女子大学文学部付属高等学校卒業

昭和 56 年 3 月 滋賀医科大学医学部医学科卒業

昭和 62 年 3 月 滋賀医科大学大学院医学研究科修了

昭和 62 年 4 月 滋賀医科大学医学部解剖学第一講座 助手

平成 5 年 4 月 ブリティッシュ・コロンビア大学 生理学教室 留学

平成 7 年 8 月 滋賀医科大学医学部解剖学第一講座 助教授—准教授

平成 20 年 6 月 札幌医科大学医学部解剖学第二講座 教授

平成 22 年 4 月 札幌医科大学医学部教育研究機器センター所長 (～平成 26 年 3 月 31 日)

平成 23 年 4 月 札幌医科大学医学部教育研究機器センターシステム管理部門長
札幌医科大学医学部教育研究機器センター細胞バンク部門長
(～平成 26 年 3 月 31 日)

平成 25 年 4 月 札幌医科大学標本館館長 (～平成 28 年 3 月 31 日)

平成 28 年 4 月 札幌医科大学医学部動物実験施設部部长 (～令和 2 年 3 月 31 日)

令和 3 年 12 月 札幌医科大学医学部サージカルトレーニングセンター長
(～令和 4 年 3 月 31 日)

令和 4 年 3 月 札幌医科大学医学部医学科基礎医学部門解剖学第二講座定年退職 (予定)

[資格・免許]

昭和 56 年 6 月 医師免許

昭和 62 年 3 月 医学博士

[主な研究分野]

解剖学一般（含組織学・発生学）、再生医療

[所属学会・主な学会活動等]

日本解剖学会（評議員）、日本再生医療学会（評議員）

[受賞歴]

平成 12 年 第 15 回 金原一郎記念医学医療振興財団助成受賞

平成 12 年 第 9 回 日本消化器関連学会週間（DDW-Japan 2001）学会賞受賞

平成 17 年 第 4 回 湖医会賞受賞

平成 18 年 第 35 回 内藤記念特定研究助成受賞

平成 22 年 秋山記念生命科学振興財団 一般研究助成受賞

日本医師会 医学研究助成費受賞

平成 26 年 日本消化管学会 最優秀サイテーション賞受賞

平成 27 年 札幌医科大学 ベストティーチャー賞受賞

抄録

使命の新天地、札幌医科大学で過ごした14年間

藤宮 峯子

医学部医学科基礎医学部門解剖学第二講座

札幌医大に赴任して以来、この14年間は本当に幸せな年月でした。2008年3月に教授選考のセミナーの為に札幌を訪れた時、飛行機が新千歳空港に差し掛かった時に見た、空の青さと銀色に輝く雪原との美しいコントラストが今もよみがえってきます。まだ、教授に選ばれてもいないのに、「ここが私の使命の新天地だ」との思いが心の底から湧いてきました。この思いはそれから14年間、変わらず続いており、むしろ北海道を愛する気持ちは益々強くなっています。着任当時、札幌医大において医学部初の女性教授だったこともあって、「関西弁を喋る元気な女性教授」として学内外の方々から珍しがられ、可愛がって頂きました。最初の4年間は、「ディスカバー北海道」の為に、多くの方々と交流し、北海道で生きる為の流儀を学びました。そのように外向きに生きていた私は、2012年以降は、あることをきっかけに180度生き方を変えることになりました。

そのきっかけの一つは、大学近くの南1条通りを歩いていて、附属病院の駐車場に入る車が長蛇の列を作っているのを見た時です。この辺りは病院がひしめいているのですが、どの病院も患者で溢れているのは一体どう言うことなのか？私が大学院生の時、世界中で癌研究が活発に行われており、「30年後にはこの世から癌がなくなる」と、明るい希望に燃えていました。それから30年。癌は無くなるどころか、どんどん増え続け、今や国民の2人に1人が癌にかかり、3人に1人は癌で死ぬ時代です。これは必ずしも国民が高齢化した事だけが原因ではなさそうです。事実、30歳台～40歳台の乳癌患者が激増している事からも明らかです。また、うつ病や自己免疫疾患、その他の難病も増え続けています。

「一体、医学研究者として自分は何をやってきたのか？」「何のために研究をすべきなのか？」と、強い自省の念が湧き上がってきました。これをきっかけに、それまでの外向きの生き方を一切止め、研究者としての本分にのめり込む事にしました。研究テーマとして掲げたのは、「再生医療」と「人間蘇生医療」です。「再生医療」は、滋賀医大での研究で導き出した「骨髄細胞の異常が糖尿病で起こる多臓器障害を引き起こす」と言う理論を、実際の医療に応用する事です。幸い、幾つかの企業から研究費を頂き、さらに、2017年には道内4企業から出資して頂き、「糖尿病性腎症の再生医療」の開発を進める為にベンチャー企業を設立することが出来ました。設立後5年間で、アカデミアとしてやるべき事は全て完了し、今後は企業に事業化

を委ねています。

もう一つのテーマの「人間蘇生医療」については、疾患が増え続ける背景にある「何故、病気になるのか？」と言う根本的な問題を解明し、病気にならないようにする事が目標です。癌、うつ病、認知症、その他の難病を未然に予防する事が出来れば、年間44兆円にも達する医療費の削減が可能となり、何より国民のQOLを高める事が出来ると言う点で、貢献度は大きいと考えます。

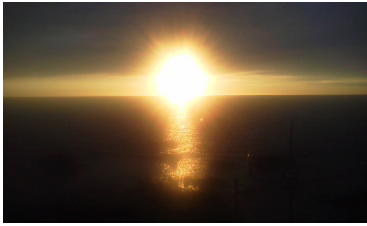
この「人間蘇生医療」の研究のために、「そもそも、生命力＝自己治癒力とは何か」を突き止める必要があります。その為に、私が用いた方法は、電子顕微鏡観察です。研究を始めた当初、「1mm角の電顕サンプルから生命のダイナミズムに迫る」と意気込んでいたのですが、周囲は白けた顔でした。しかし、それから280日にわたって電顕室に通い続け、2万枚の電顕写真を元に編み出した独自の理論を講座のセミナーで披露し始めると、やっと私の本気度が周囲に伝わったようです。結局、電顕観察から作り上げた理論を、一つ一つ大学院生が実験室で証明してくれ、論文がジャーナルのトップ・サイテーションを記録したり、国際学会から次々と招聘状が届いたりすると、「電顕と言う旧式の方法を使って、最先端の医学研究が出来ている」喜びを密かに噛み締めていました。この理論をまとめた『「生命の海」と「人間蘇生の医学」』と言うタイトルの本が、近々出版されます。是非、読んで頂きたいと思います。

さて、このように、使命の新天地でのびのびと楽しく独自の学問を追求することが出来たのも、大学の中で多くの方々に暖かく支えて頂いたお陰です。また、教育研究機器センター所長や、動物実験施設部部長、標本館長を拝命しましたが、各部署で、大学の発展の為に熱心に働いておられる職員の方々と温かい交流が出来た事は、最高の喜びです。

就任当初、解剖学第2講座のスタッフに、「今から航海が始まりますが、私はキャプテンとして、双眼鏡で航路を見定める役目です。皆様はそれぞれの持ち場を守り、この船が正しい方向、つまり大学の発展と人類への貢献と言う目的地に向かって進めるように、宜しくお願いします。」と、述べました。私は、間もなくキャプテンの椅子から降ります。しかし、解剖学第2講座号は、大学のさらなる発展に寄与する為に、これからも航海が続きます。これまで、本当にありがとうございます。良き航海を！ Bon Voyage!

講義内容

使命の新天地、札幌医科大学で過ごした14年間



札幌医科大学医学部 解剖学第2講座
藤宮峯子

1期生として1981年に滋賀医科大学を卒業し、1987年に母校の解剖学講座の助手になった時から私の医学研究と解剖学教育のキャリアが始まりました。札幌医大の教授に着任してから14年。今春、35年の教員生活に区切りをつける事になりますが、一つの山を踏破し、また次の山を目指す心境です。

幸運なことに、滋賀医大の解剖学講座においても札幌医大においても、常に研究室は大勢の留学生や大学院生や学部学生などで賑わっていたことです。滋賀医大の准教授時代と札幌医大で、合わせて70～80人の学位指導をしましたが、研究テーマを考え、一緒に実験をし、必死になって論文を作成する毎日は大変楽しいものでした。苦労が沢山あったはずなのに、若い研究者達と互いに触発しながら一生懸命に生きて来た日々は、私の宝物だと思います。

教授になったのは51歳で、基礎医学の教授に就任する年齢としては遅い方です。しかし、そのお陰で30～40歳台に独創的な研究を存分にできる事が出来、その時の研究が基礎になって、札幌医大に赴任してから再生医療の研究を進展させて行く事が出来ました。

大学院生一助教時代(28～39歳)は、もっぱら消化管ホルモンや脳腸関連の研究を行っていました。私の所属していた滋賀医大解剖学第1講座は、神経解剖学の研究が主たるテーマだったのですが、私自身は消化器内科出身であった事から、神経より内分泌の方に興味がありました。当時は神経科学の全盛期で、全国の解剖学講座の70%以上が神経解剖学を標榜していました。そんな風潮の中、講座の中で単独で始めた内分泌研究でしたが、私には次のような考えがありました。つまり、神経のようにデジタル的な情報伝達

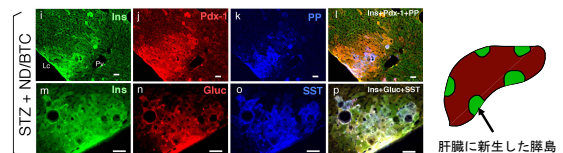
様式より内分泌のようなアナログ的な情報伝達様式の方が、より「生命の本質」に近いのではないかというものです。何故なら、系統発生的に言うと、動物の進化は始めに内分泌細胞が出来、刺激受容一反応を効率よく行う為に後から神経系が発生したからです。より原始的なシステムに着目して研究を始めた事が、その後、再生医療の研究に発展させていける土台になったと考えています。

准教授時代(39～50歳)は、それまでの脳腸関連の研究から、糖尿病の研究に方向転換しました。臨床講座の大学院生の学位指導を活発に行っていました。研究テーマを決める際には、可能な限り大学院生が属する臨床講座に還元できるように配慮しました。そうする事で、私自身の視野が広がるだけでなく、医学研究の目的である「患者さんの治療に直結する研究」を行うことが出来るからです。私にとって40歳台は研究におけるゴールデンタイムでした。一方で40歳台は子育てにおいてもまだまだ手がかかる時期でした。しかし、「仕事も家庭も、絶対に悔いを残さないように、楽しく頑張る」と言う姿勢で臨みました。

さて、糖尿病の研究においては、米国ヒューストンにあるベイラー医科大学との共同研究を活発に繰り広げました。その頃、年に数回ベイラー医科大学を訪れ、1～2週間の滞在中に日米双方の研究成果を持ち寄って議論し、その結果を持ち帰って研究室で大学院生や学部学生達と実験を繰り返すという生活を送っていました。

さて、ベイラー医科大学との共同研究で、いくつかの発見がありました。最初は、生体に遺伝子導入を行い膵β細胞を作る研究を行っていました。糖尿病動物

遺伝子治療による、糖尿病マウスにおける膵β細胞の再生



ヘルパー依存型アデノウイルスベクターにNeuroDを組み込んで糖尿病マウスの静脈内に投与すると、肝臓被膜下に4つのホルモン産生細胞の揃った、膵島様細胞塊が出現した。1回のベクター投与で糖尿病を完全治癒に導くことが出来た。

Nature Med 9, 596, 2003

図1

にβ細胞の分化誘導遺伝子をアデノウイルスベクターに搭載して静脈注射すると、見事に膵β細胞が動物の肝臓に新生しました（図1）。

しかし、膵β細胞が生体内に新生した事より、もっと画期的な事実がこの実験で明らかになりました。遺伝子導入する前に、動物を高血糖状態にただけで、身体中のあちこちの臓器にプロインスリン産生細胞が出来てきたのです（図2）。

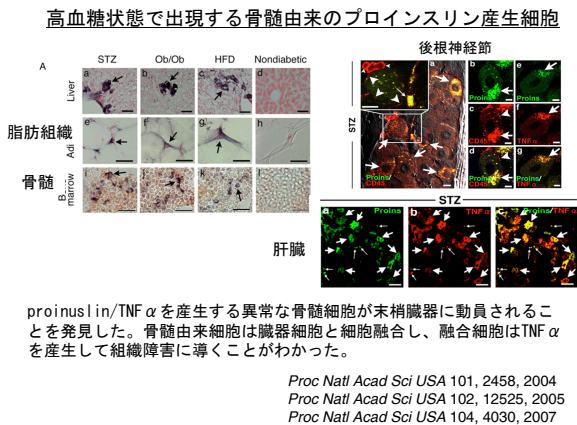


図2

つまり、高血糖状態になると生体は自己治療力によって血糖を下げようとインスリン産生細胞を作ろうとします。しかし、インスリン合成に至らず、プロホルモン（プロインスリン）の段階で止まってしまって、結果として血糖値を下げる所までは行かないのです。そして、このプロインスリン産生細胞は、同時にTNF- α も産生する為、組織障害性に働き、糖尿病で起こる多臓器障害のへ原因になる事がわかりました。さらに、この細胞が、骨髄由来である事が分かりました。糖尿病になると骨髄から組織障害性に働くTNF- α 産生細胞が全身の臓器に出ていき、糖尿病の合併症

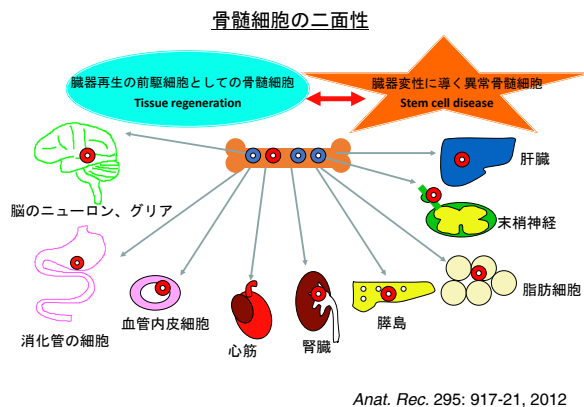


図3

を引き起こすという事実から、「糖尿病は骨髄疾患であり、糖尿病で起こる多臓器障害は骨髄細胞の異常で一元的に説明がつく」と言うセントラルドグマを提唱する事が出来たのです（図3）。

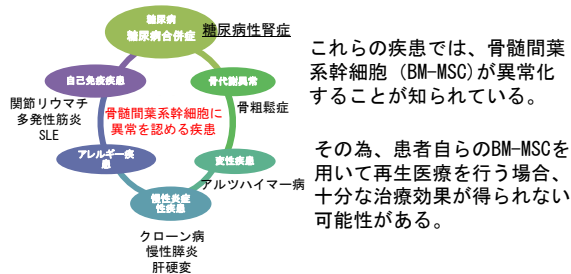
一般的に、「糖尿病は代謝疾患であり、高血糖状態が多臓器障害を引き起こす」と考えられていました。しかし、代謝異常ではなく、細胞異常が疾患を起こすと言う我々の発見は、代謝内分泌内科領域に大きな変革をもたらしました。このような変革を起こせた理由は、それまで生化学的アプローチが主流であった糖尿病の研究領域に、形態学を得意とする解剖学者が挑んだからだと思います。

この一連の発見の後、札幌医大に赴任してきた私は、本望先生が、骨髄間葉系幹細胞を使って脳梗塞の再生医療の研究を行っておられる事を知り、この大学こそ私の使命の場所だと確信しました。滋賀医大で動物実験から導き出された「骨髄細胞の異常が多くの疾患の原因になる」という理論を、実際に患者さんを救う為の研究に発展させていけるのだと、一気に花開く思いでした。「そうだ、骨髄細胞を正常化すれば多くの疾患が治るのだ。骨髄間葉系幹細胞療法は、異常な骨髄細胞を正常化する細胞療法なのだ」と、魂が震える思いでした。一方で、当時の再生医療の領域は、「この幹細胞を投与すれば、この臓器が再生する」と言う治療効果が最優先されており、臓器再生のメカニズムまでは切り込んで調べられていませんでした。また、「再生医療といえば、ノーベル賞を取ったiPS細胞で、iPS細胞はどの細胞にも分化出来るので、夢の治療法だ」と、社会の期待が大きい分野でもありました。私は基礎医学の研究者ですから、「なぜ外から幹細胞を投与すると治るのか？投与した細胞は、生体内でどのように働いているのか？」を無視するわけには行きませんでした。

私の研究室では、「糖尿病合併症を骨髄間葉系幹細胞療法で治す」事を目標にして研究を始めました。糖尿病のモデル動物において、糖尿病性肝障害や腎障害は、骨髄間葉系幹細胞（BM-MSC）を動物に投与すると見事に治りました。とても良い感触が得られた為、何としてもこの治療法を世に出そうと決意しました。しかし、その後いくつかの課題に遭遇します。一つ目の課題は、BM-MSCを自家移植で細胞製剤として使う場合、糖尿病患者では自己BM-MSCが異常化して

いて、培養増殖した細胞の治療効果が極めて低いので
す (図 4)。

自己骨髄間葉系幹細胞を用いた糖尿病性腎障害の治療



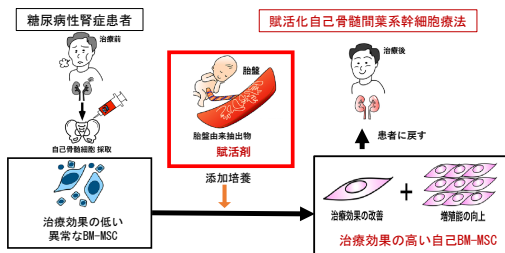
これらの疾患では、骨髄間葉系幹細胞 (BM-MSC) が異常化することが知られている。

その為、患者自らのBM-MSCを用いて再生医療を行う場合、十分な治療効果が得られない可能性がある。

図 4

「糖尿病は骨髄の病気である」という自分自身の理論からすると、当然予想できたことです。壁にぶつかった時こそ、良いアイデアが出て来るもので、思い浮かんだのが、「間葉系幹細胞 (MSC) は臍帯に大量に含まれる。MSC を育てる環境として臍帯に含まれるワルトンゼリーを使えば良いのではないか」と言う考えです。つまり、「弱った BM-MSC を胎盤や臍帯の抽出液で培養すると治療効果の高い細胞になるのではないか」と考えました。これは大成功し、特許取得が出来ました (図 5)。

賦活剤開発のコンセプト



特許第6555691 (日本国)US10, 512, 660B2 (米国) (その他 欧州, 韓国)

図 5

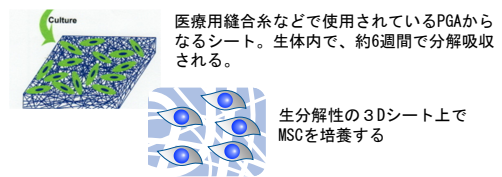
これまで、自己BM-MSC治療で効果が十分でなかった糖尿病合併症が、胎盤抽出液で賦活化した「賦活化BM-MSC」の投与で治療効果を格段にあげる事が出来ました。この特許出願をきっかけに、糖尿病合併症の治療を目指すベンチャー企業「ミネルヴァメディカ」を設立する事が出来、いよいよトランスレーショナル

リサーチを進める事になりました。次は具体的な再生医療の方向として、どの臓器の治療を目指すかですが、迷わず、腎症に決めました。腎臓は構成細胞が複雑である為、再生医療が難しい臓器と考えられており、世界でも腎臓病の再生医療を行っている所は極めて少数派でした。しかし私は、「構成細胞が複雑で再生医療が困難」という一般常識には全く動じませんでした。なぜなら、滋賀医大での骨髄細胞の研究から、骨髄間葉系幹細胞は、「臓器の実質細胞に分化する細胞」ではなく、「臓器の修復細胞」であるとの理論を持っていたからです。「傷害された細胞が多岐に渡っていても、一気に修復できるはず」と確信していました。当時の再生医療は、iPS 細胞の様に多分化能を持つ細胞が特定の臓器細胞に分化するというイメージが定着していた為、「修復細胞」と言う概念が受け入れられるまでには時間がかかりました。

糖尿病性腎症を目標にベンチャー企業と組んで研究を始めたのですが、次なる課題は、胎盤抽出液で賦活化しても、静脈投与では効きにくいと言う事です。その頃、賦活剤と同時にファイバー状の足場で BM-MSC を培養すると、より治療効果の高い細胞が作れる事を見出していました (図 6)。

自己BM-MSCの治療効果を高めるための工夫

3次元構造を有したファイバー状培養基材



特許:W02018/199194 A1

図 6

大変幸運な事に、我々が出会ったファイバー状の足場の素材が生体内で吸収される素材 (PGA) だったので。そこから一気に静脈投与ではなく、腎臓に BM-MSC を培養したファイバー状のシートをそのまま巻きつける局所療法に展開していきました。賦活剤とファイバー状の足場で培養して自己 BM-MSC の治療効果を増強させる事と、細胞を足場のシートごと腎臓に巻きつけて治療するという方法を使って再生医療

を行う事になりました（図7）。

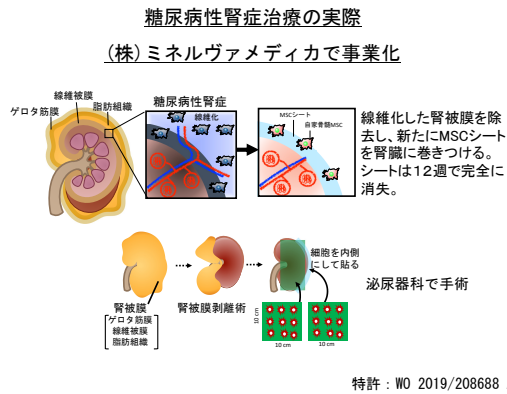


図7

現在、(株)ミネルヴァメディカが、この治療法で糖尿病性腎症の再生医療を実現すべく事業化を進めています。

さて、自分たちが開発している治療法が世に出た際の治療費についても考えておかなければなりません。保険適応を目指していますが、1回の治療で1,000万円以上かかることは間違いありません。一体それほど高額な再生医療が、長続きするのでしょうか？夢の医療と言われた再生医療で本当に患者さんをくまなく救う事ができるのでしょうか？

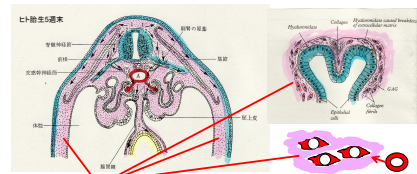
私が、「再生医療」と同時に「人間蘇生の医療」に取り組んだのは上記のような理由からです。「人間蘇生の医療」とは、病気にならないようにする、つまり、「自己治癒力」を最大限に引き出す医療です。もし、「自己治癒力」を最大限に引き出す事ができれば、病気になって薬を飲む必要もなければ、高額医療を受ける必要もありません。私は、再生医療の研究と並行して「人間蘇生医療」の研究を続けてきました。

この研究を進める為には、「そもそも、なぜ病気になるのか？」という、西洋医学が避けて通ってきた課題を解決する必要があります。さらに、自己治癒力の元になる「生命力とは何か？」という問題についても突き止める必要があります。この答えを得る為に、私が用いた方法は電子顕微鏡観察です。「1mm角の電顕サンプルから生命の実態を掴む」との決意で、2013年から2018年までに280日間にわたり電顕室に通い続けました。最初、周囲の研究者は、「遺伝子やエピジェネティクスの時代に、電顕とは！」としらけた顔で私を見ていました。しかし、最終的に2万

枚の電顕写真を撮影し、深い思索から得られた独自の理論を講座のセミナーで発表し、その理論から導いたテーマで大学院生たちが研究成果を上げ始めると、周囲の反応も変わりました。さらに、大学院生の論文がジャーナルのトップ・サイテーションを記録したり、国際学会から次々と招聘状が届いたりするので、私は、「電顕のような旧式の方法を使って、最先端の医学研究が出来ている」と、密かに喜びを噛み締めていました。以下は、特に脳における電顕観察から得られた理論と、それを実験室で証明できた研究結果です。

「生命力とは？」という問いの答えを得る為に、生命の成り立ちを知る必要があります。我々の体は、外胚葉、中胚葉、内胚葉の3胚葉に分けて各臓器が発生します（図8）。

実質臓器(それぞれの役割をもった臓器)の発生とそれを支える間質



間質(原形質)こそが、臓器新生を育む「生命の海」!

間質は、全て臓器の実質細胞を支え、その分化や増殖を促す作用がある。「骨髄間葉系幹細胞」は、間質細胞の元になる細胞。

図8

間質は、全ての臓器の実質細胞を支えながら、その分化や増殖を促す作用があります。組織修復能力を持つ「骨髄間葉系幹細胞」は、まさに間質細胞の元になる細胞なのです。そこで私は、間質こそが、臓器新生を育む「生命の海」であるとの考えに至りました。間質が作る「生命の海」に住む「間質細胞」に「生命力」の鍵があり、「なぜ病気になるのか？」という問いに対する答えも、この細胞が握っているのでは無いかと直感的に感じました。

実際に電顕で、実質細胞と間質細胞の関係を詳細に観察する事にしました。そして、間質細胞が実質細胞の修復能力を持つ形態学的証拠を掴む事が出来たのです。我々は骨髄間葉系幹細胞で糖尿病性腎症を治そうとしていたので、まず、腎尿管における間質を観察しました（図9）。線維芽細胞から大量のエクソソームが放出されている所見が観察出来ました。エクソ

ヒト腎近位尿細管間質 電顕所見

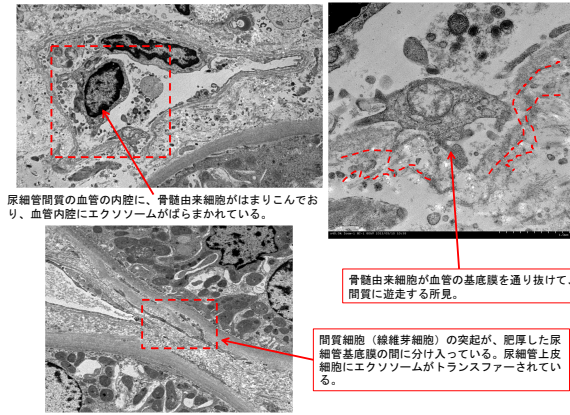


図 9

ソームは直径数十 nm である為、実際に電顕でしっかり観察出来るのです。骨髄由来の間葉系細胞が毛細血管の基底膜を通り抜けて、線維芽細胞として間質に遊走しています。線維芽細胞は基底膜の間に突起を伸ばし、尿細管上皮にエクソソームを飛ばしている所見が得られました (図 10)。

ヒト腎近位尿細管間質 電顕所見

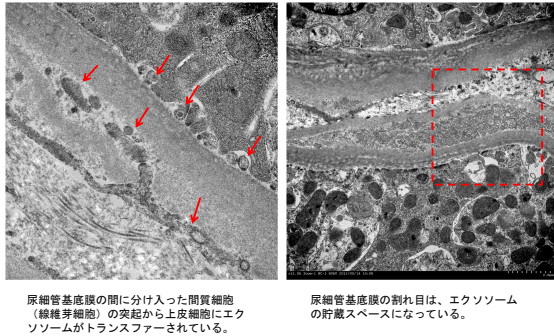


図 10

この電顕所見から、間質細胞 (骨髄由来の間葉系細胞) が実質細胞を修復するメカニズムとして、間質細胞がエクソソームを飛ばし、実質細胞に取り込まれることで組織修復に必要な miRNA や蛋白質を輸送している事が分かりました (図 11)。

一方で、私は脳の電顕観察に多くのエネルギーを注いでいました。2万枚の電顕写真のうち、約8割は献体して頂いた方の脳の写真です。脳の疾患を考える場合、腎臓で見られた実質と間質の関係が当てはまるのかどうか? そもそも脳には間質はあるのでしょうか? 腎臓や肝臓、その他の末梢臓器では、実質と間質が隣り合っていますが、脳においては、ニューロンとグリ

尿細管上皮および尿細管間質における電顕所見のまとめ

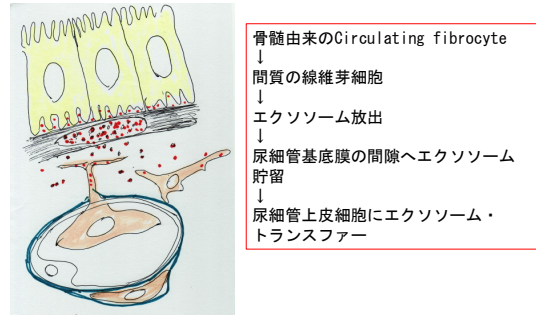
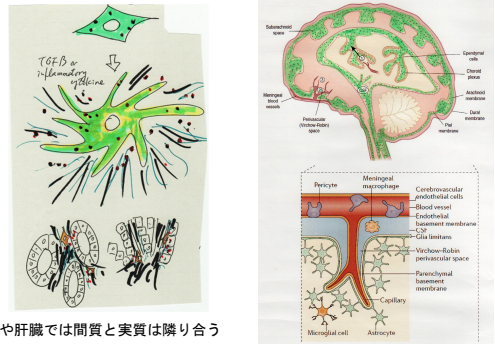


図 11

アがひしめく脳そのものは実質で、その外側の部分、くも膜下腔や脈絡叢、軟膜、血管周囲が間質と考えられます (図 12)。

末梢臓器と脳における間質と実質の関係



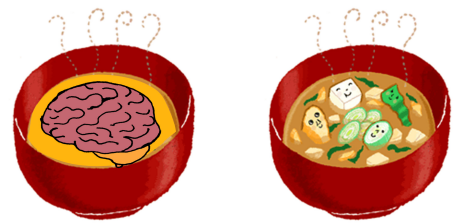
腎臓や肝臓では間質と実質は隣り合う

脳においては、くも膜下腔、脈絡叢、軟膜、血管周囲 (Virchow-Robin space) が間質か?

図 12

末梢臓器における実質と間質の関係は、みそ汁の具と汁の関係で、脳における実質と間質の関係は、脳脊髄液の汁に大きな団子 (脳) が浮いている関係と言えます (図 13)。

末梢臓器と脳における間質と実質の関係



脳における実質と間質の関係

末梢臓器における実質と間質の関係

図 13

以下、脳疾患において、脳における間質細胞が如何に重要な働きをしているかをお示しします。

献体者の脳を観察していた時のことです。肉眼解剖学的には大脳皮質と海馬の萎縮が強く、光学顕微鏡的にはアミロイドβの沈着や神経原線維変化が著明で、明らかにアルツハイマー型認知症に特有の病理所見がありました。ところが、遺族にインタビューを行うと、亡くなる直前まで全く認知機能は正常であったと言うのです。これまでアルツハイマー病といえば、「アミロイドβの沈着と海馬の萎縮があり、治療法はアミロイドβを溶かす(中和させる)薬が主流」となっていました。脳の萎縮があり、アミロイドβの沈着があるのに、認知症ではないと言うこの結果は衝撃でした。しかし、既にLANCET(2001年)に、英国人109人の非認知症症例の約3割にアミロイドβの沈着と神経原線維変化が認められると報告されており、我々のケースはその3割に入っている事が分かりました。つまり、病理学的に異常所見があっても、認知症を発病する人と発病しない人がいると言うことです。現在、

アミロイドβやタウ蛋白を標的とした治療薬が開発されていますが、残念ながらこの治療法では認知症を治すことは難しいと言えます。

脳にアルツハイマー病に特有の病理所見があるのに、認知症が無い人の脳では一体何が起きているのでしょうか?形態学者の私は、とにかく形を見る事にこだわりました。電顕観察に進む前に、まず、ルーペで脳を見る事から始めました。病理所見があるにもかかわらず、認知症の症状の無い人は、第3脳室天井部分の脈絡叢間質の肥厚と内大脳静脈の壁の漆喰状の肥厚が見られました(図14, 15)。一方、アルツハイマー病の病理所見のない正常脳は、間質が薄く、認知症の症状のある人と同様の所見でした(図16)。

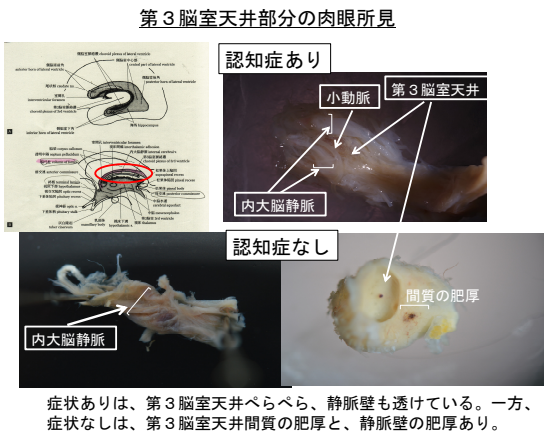


図 14

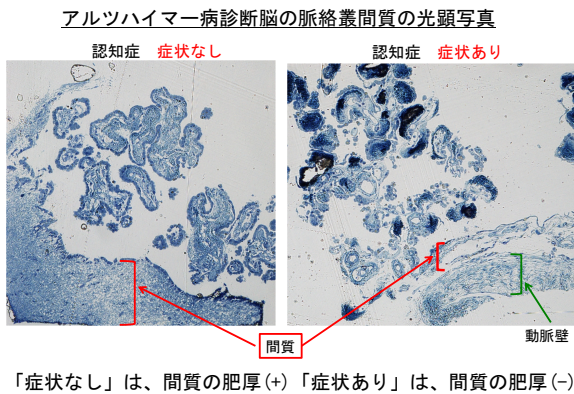
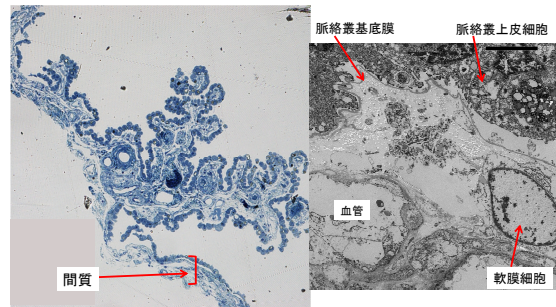


図 15

正常脳における脈絡叢間質の光顕所見と電顕所見

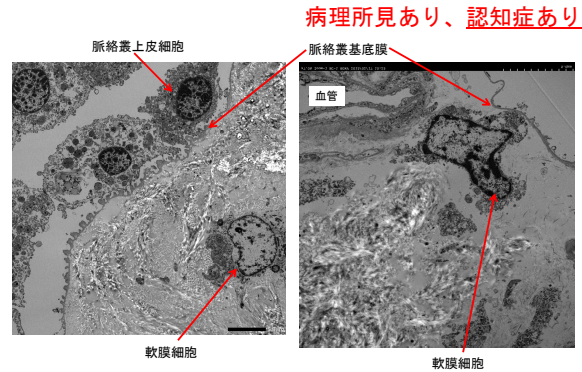


先のアルツハイマー病の診断脳の「症状あり」と等しく、間質の肥厚(-) 電顕で、間質の血管周囲はすっきりしている。

図 16

どうやら、認知症が出るか出ないかは間質に原因がありそうです。この部分の電顕観察を行うと、病理所見があり、認知症の症状もある人は、血管周囲がスッキリしており、正常脳の所見に類似しています。(図17)。

アルツハイマー病診断脳の脈絡叢間質の電顕所見



間質の形態は正常脳と変わらず。

図 17

一方、病理所見があるにもかかわらず認知症の症状のない人は、血管周囲に線維性アストロサイトの極めてよく発達した突起がまわりついている所見がありました (図 18)。

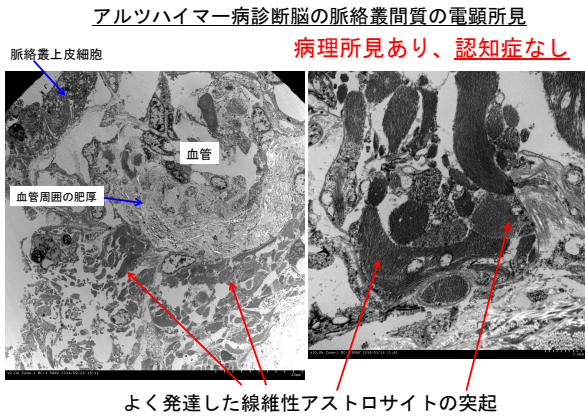


図 18

さらに、海馬周辺の血管周囲の電顕観察を行った結果、病理所見があり、認知症の症状もある人は、血管周囲の Virchow-Robin space がすっきりしており、線維性アストロサイトの突起は細く、弱々しいのが分かりました (図 19)。

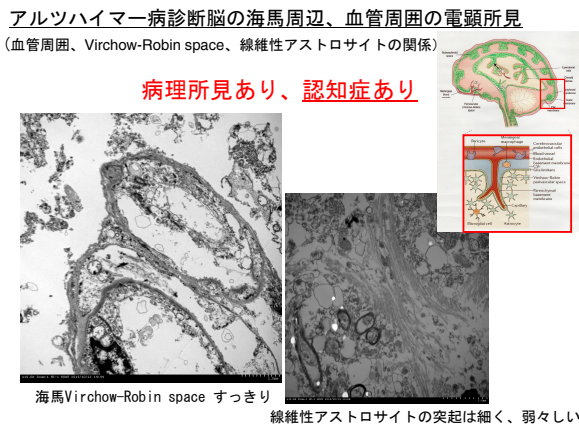


図 19

一方、病理所見があるにもかかわらず認知症の症状のない人は、血管基底膜の肥厚が著しく、太くてよく発達した線維性アストロサイトの突起が基底膜に絡みついており、基底膜に挟まれた pericyte からエクソソームがアストロサイトに取り込まれている所見がありました (図 20)。

認知症にならない人は血管周囲の pericyte から線維性アストロサイトに活発にエクソソームをトランスファーしていたのです (図 21)。活性化された線維性ア

アルツハイマー病診断脳の海馬周辺、血管周囲の電顕所見
病理所見あり、認知症なし

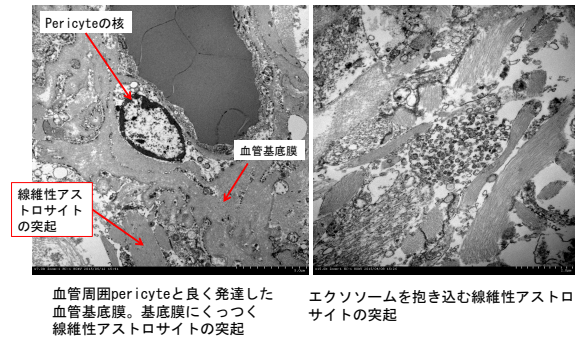


図 20

アルツハイマー病の病理所見と認知症状の乖離における電顕所見

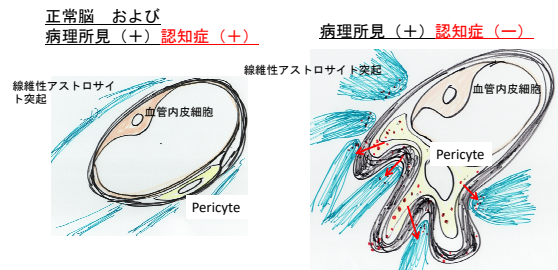


図 21

ストロサイトはトリパータイトシナプスとして、ニューロンのシナプス伝達を促進し、結果として認知症にならずに済みます。一方で、病理所見通りに認知症になる人は pericyte からエクソソームが放出されず、線維性アストロサイトも弱々しくシナプス伝達に影響を与える事が出来ないのでしょうか。ここで不思議なのは、認知症になる人の脳の電顕所見と、正常脳、つまり萎縮もアミロイドβの沈着もない病理学的に正常な脳の電顕所見が同じであった事です。結局、アミロイドβの沈着や神経原線維変化、ニューロンの脱落が顕著であっても、それに対抗して、反応性にアストロサイトや pericyte を活性化できる人は認知症にならずに済み、対抗できずに病理変化に負けてしまう人は認知症になると言えます。

Pericyte は骨髄間葉系幹細胞 (BM-MSC) に由来する事が知られています。図 22 のように、骨髄間葉系幹細胞由来の fibrocyte → pericyte → 線維性アストロサイトの順にエクソソームをトランスファーし、最終的にトリパータイトシナプスで神経伝達を促進する

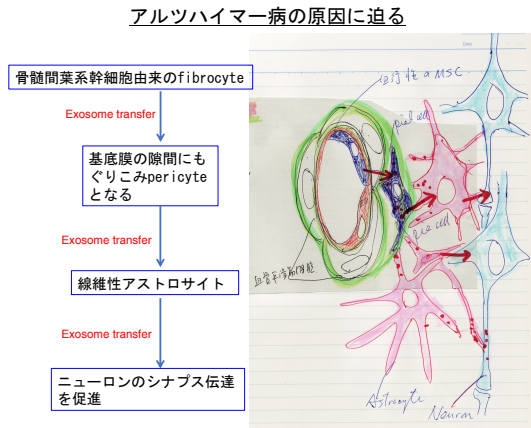


図 22

わけですが、その為には、大元の BM-MS-C を活性化する必要があります。どのようにすれば BM-MS-C を活性化させられるかを動物実験で調べることにしました。

講座の大学院生の研究で、ラットを **Enriched Environment (EE: 豊かな環境)** で飼育すると、そのラットの BM-MS-C は活性化され、大量に放出されるエクソソームには抗炎症作用やニューロン修復作用のある **miRNA** が多く含まれる事が証明出来ました。また、認知症を発症するアルツハイマー病のモデルマウスを EE の環境で飼育すると、アミロイドβがしっかり溜まって神経の脱落が顕著であるのに、認知症を発症しなくて済んだのです。これは、予想もしなかった驚くべき結果でした。講座では認知症の再生医療の

研究を活発に進めており、アルツハイマー病のモデルマウスに BM-MS-C を髄腔内に投与したり、BM-MS-C の培養上清からエクソソームを回収し脳室内投与するなどの実験を行っていました。BM-MS-C や BM-MS-C 由来のエクソソームを投与する事で、アルツハイマー型認知症が治せると喜んでいたら、なんと、マウスの飼育環境を変えるだけでそれらの治療と同程度の治療効果が得られたのです。

この動物実験の結果とヒト脳の電顕観察から得られたデータは、とても重要なことを物語っているように思います。我々人間も、「生き方」を変える事で認知症にならずに済むと言う事を示しています。それでは、どう生き方を変えるのかと言うと、「人と人との豊かなコミュニケーション」や「前向きで積極的な生き方」そして「利己的に生きるのではなく、利他の生き方をする」ことが大事だと思います。このような生き方をすれば、骨髄間葉系幹細胞は組織修復力のあるエクソソームを活発に飛ばすようになり、「生命の海=間質」が活性化され、壊れた実質細胞を修復してくれるのです。加齢や様々な原因で起こる実質細胞の傷害など、生命力を弱め病気にさせようとする「魔」の働きに対抗して、「自ら備わった生命力=自己治癒力」を奮い立たせていく間断なき闘いこそ、私の提唱する「人間蘇生の医療」の目標なのです。

