



4年ぶりの贈呈式を終えて

3月21日春分の日に、4年ぶりとなる対面での理事会・評議員会、そして研究助成金贈呈式を行いました。コロナパンデミックで一堂に会する開催は長らく見送っていましたが、今年は財団ができて30年という記念すべき年であり、パンデミックも終息傾向であるので開催したわけです。

今、世界は疫病・戦争・災害という大きな危機の真っただ中にありますが、財団ができた1993年頃も色々なことがありました。振り返ってみますと、財団ができる2年前の1991年はバブルが崩壊し、大手の金融機関や証券会社が破綻しました。またソビエト連邦が崩壊し、ロシアをはじめとする多くの国に分裂したのです。この時に独立したウクライナへ昨年ロシアが侵攻したわけで、色々な歴史的な因縁を感じます。

財団開設の2年後の1995年1月17日は阪神淡路大震災が神戸を襲いました。マグニチュード7.2。死者6434人、損壊家屋25万棟という大きな被害を受けました。ちょうど財団が実際の活動を始めたときです。交通網が寸断された神戸での贈呈式開催は無理と判断しましたが、順天堂大学のご厚意により大学構内で開催することとなり、故松本会長、故澤田理事長、九十九事務局長が、色々な交通機関を乗り継ぎして東京まで行き、贈呈式を開催することができたのです。

今回は藤田幸先生と名黒功先生のお二人が選ばれ、会場で研究内容をプレゼンテーションしていただきました。外科臨床一筋できた私には極めて難解な内容でしたが、素晴らしい研究であることは間違いないと肌で感じることができました。

DNAの二重らせん構造を発見したジェームズワトソンは、1962年ノーベル生理学医学賞を受賞しました。なかなか個性の強い人のようで、2014年ノーベル賞の記念メダルを競売にかけたことで物議を醸しました。その時の紹介記事で「日曜日に仕事をしたくない人は科学者には向かない」という彼の言葉が紹介されており、科学者を医師に置き換えて自分の信条とせずと心に留めてきました。

今回受賞されたお二人とも、日曜も休日も返上され研究に没頭された日々を送ってこられたと思います。この研究をさらに押しすすめられ、水頭症や二分脊椎の原因究明や治療に役立つようにしていただきたいと思いました。

この30年で、会長も理事長も2代目となり、財団役員や選考委員の方々も徐々に世代交代が進んでいます。いかに代替わりをしようとも、先代が築き実践してこられた財団の基本理念を守り発展させていくことが、私達の役割だと思っています。

先に述べましたように疫病・戦争・災害と世界を取り巻く危機、そして国内には少子高齢化という大きな問題があります。このような時代の大きなうねりの中でも、財団の健全な運営と発展のため一步一步前進していく所存です。これからも変わらぬご支援ご鞭撻をお願いします。

理事長 澤田 勝寛
(慈恵会新須磨病院理事長・院長)

財団設立 30周年

この度、財団設立 30 周年を迎えました。長きにわたりご支援くださっています皆様に、あらためまして御礼申し上げます。

さて、先般 3 月 21 日春分の日、4 年ぶりに研究助成金贈呈式を開催することになりました。新型コロナウイルスの感染拡大のため、開催を控えていましたが、財団設立 30 周年を迎える年に、再び行うことができるようになり、関係者一同、心より嬉しく思っております。

当財団は、水頭症や二分脊椎など中枢神経系疾患の研究を支援することを主な目的に掲げ、1993 年 12 月 9 日、厚生労働省所管の公益法人として設立されました。以来、この疾患の原因解明、治療法の開発などを目指した研究に助成し、患者さんの療養支援や、社会への啓発活動に努めてまいりました。

研究助成については、この度の助成で 112 件（応募総数 721 件）、助成総額は 1 億円が目前になりました。この度受賞された先生は島根大学と東京大学の基礎医学を専門にしておられる先生、お二人です。先生方にお会いして、研究に向けられるお二人の真摯なお姿を拝見し、たいへん感銘を受けました。



初代理事長（設立者） 初代会長（設立者） 初代選考委員長
（故）澤田善郎 （故）松本 悟 （故）生田房弘



第 1 回研究助成金贈呈式（1995 年 2 月 24 日）
於：順天堂大学（東京）



理事長 澤田勝寛 会長 長嶋達也 選考委員長 山内康雄



第 29 回研究助成受賞者 藤田 幸 先生
第 29 回研究助成受賞者 名黒 功 先生



第 2 回研究助成金贈呈式（1996 年 2 月 16 日）
於：神戸ポートピアホテル（神戸）



大脳皮質形成過程におけるクロマチン立体構造変化の機能解析

藤田 幸 (ふじた ゆき)

島根大学 医学部医学科 発生生物学 教授

この度は、日本二分脊椎・水頭症研究振興財団の第29回（2022年度）研究助成に採択いただき、財団の皆様、賛助会員の皆様に心よりお礼申し上げます。

私は、中枢神経回路の形成と修復のメカニズム解明をテーマに研究を進めています。発生・発達期には、秩序正しく必要な遺伝子の発現が変動し、多様な生理機能の基盤となる脳や脊髄などの中枢神経回路が形成されます。発生の時間経過とともに、必要な遺伝子が必要な場所で発現する仕組みに興味を持っています。複数の遺伝子発現を包括的に制御する仕組みとしてエピジェネティックな遺伝子発現制御機構があります。また、90%以上の疾患関連SNPsがタンパク質をコードする領域以外のゲノム上に存在することも、転写産物以外の遺伝子発現制御機構が病態形成の鍵となることを示唆しています。これらの知見から、現在では、包括的に遺伝子発現を調節する仕組みに着目しています。

次世代シーケンサーを用いた解析技術の革新的進歩や普及により、クロマチン構造もタンパク質と同様に階層的な高次構造をとり、転写を制御することがわかってきました。ヒストン修飾やDNAメチル化など、直鎖状のDNAに対するエピジェネティック修飾とともに、クロマチンループ構造やTADs、A/B compartmentなどのクロマチン高次構造が遺伝子発現を制御することが明らかになってきました。このような三次元的なクロマチン構造と細胞機能の関連や、クロマチン高次構造の破綻と疾患や損傷との関連については、まだまだ未解明な部分が多く残されています。

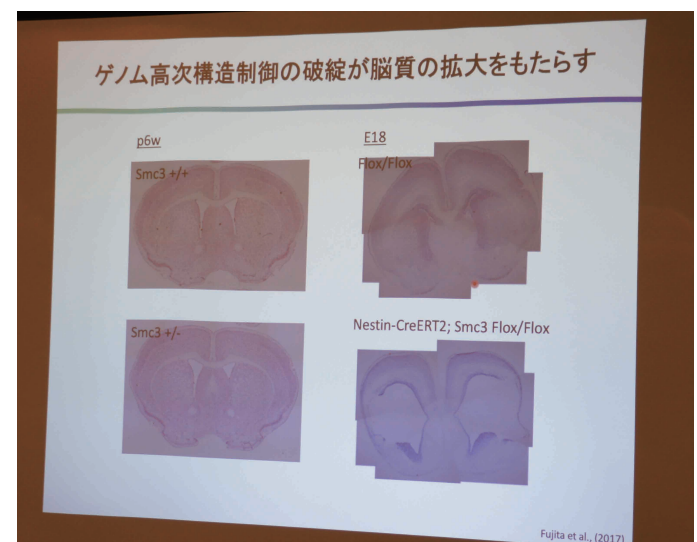
これまで、クロマチンループの形成を制御する染色体接着因子コヒーシンに着目し、クロマチン高次構造による中枢神経回路形成の制御メカニズムの解明に取り組んできました。コヒーシンは染色体の接着に関わるタンパク質複合体で、ヒトでは、Smc1, Smc3, Rad21, Stag1/2という4つのサブユニットから構成されるリング状の構造を形成します。コヒーシンはクロマチンをループ状に束ね、ゲノム上で離れた位置にあるエンハンサーなどの制御領域を、遺伝子発現に必要なプロモーター領域の近傍に配置することで、空間的な相互作用を可能にし、適切な遺伝子発現を制御しています。

ヒトのコヒーシン関連遺伝子の変異により引き起こされる疾患であるコルネリア・デ・ランゲ症候群 (CdLS) では、姉妹染色体分配に異常を呈さないにも拘らず、精神遅滞や自閉症様行動、四肢の形成異常、心奇形などの分化発生異常を伴うことが知られています。このことが

ら、コヒーシンが中枢神経系の発生・発達を制御することを示唆しています。

私たちは、コヒーシンの機能が低下したマウスを作成し、その解析に取り組んでいます。このマウスでは、シナプス形成が障害され、コヒーシンの機能が低下した疾患（コルネリア・デ・ランゲ症候群）と同様の神経症状が認められました。また、コヒーシンが欠損したマウスでは、脳室の拡大を呈することがわかりました。クロマチン高次構造の変動が如何にして神経機能の発現に繋がるのか、解き明かすことが今後の研究目標です。これまで培ってきた神経回路の標識手法と、ゲノムワイドな解析技術の融合が、この目標の達成に有用であると考えています。

近年、クロマチンループ構造の異常が、疾患サンプルや疾患由来iPS細胞でも報告されています。技術革新と共に、クロマチン高次構造の破綻と病態の関連や、クロマチン高次構造自体を標的とした手法の開発を目指す研究がますます加速すると期待されます。本研究では、ゲノムの立体的な構造の変化が、中枢神経系の発生を制御する詳細な仕組みを明らかにし、その破綻が脳室拡大や神経回路形成障害をもたらすメカニズムの解明を目指します。本研究が、水頭症などの神経疾患の発症機構解明や治療法開発の糸口になることを期待し、研究を推進して参ります。



贈呈式 藤田先生のスライドから



脈絡叢に発現する浸透圧応答性キナーゼ ASK3 の 脳脊髄液産生御機構の解析

名黒 功 (なぐろ いさお)

東京大学 大学院薬学系研究科 細胞情報学教室 准教授

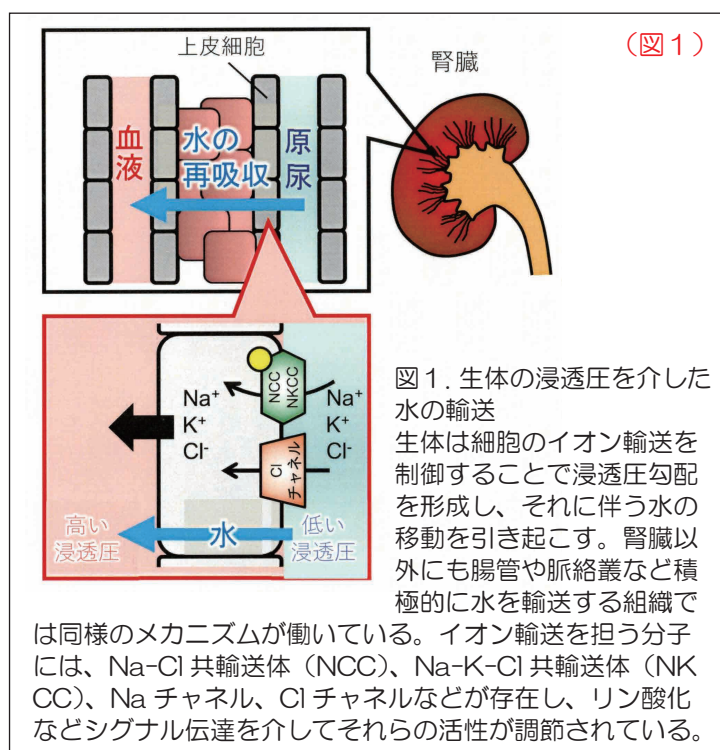
この度は、日本二分脊椎・水頭症研究振興財団の第29回（2022年度）研究助成に採択いただき、財団関係者のみなさま、賛助会員のみなさまに心より感謝申し上げます。

私は大学院博士課程において、ナトリウム（Na）やカルシウム（Ca）などのイオンが細胞の膜を通過する際に、どのように通過量が調節されているか電気生理学的な手法を使った研究を行っていました。博士号取得後、現在所属している東京大学薬学系研究科細胞情報学教室において研究を進める間に、細胞膜を通過するイオンだけでなく、それに付随する水の移動も含めた生命現象に興味を持ち、現在は生体と浸透圧（イオンと水の動き）の関係性の理解に取り組んでいます。レタスを水にさらすとシャキッとしたり、ナメクジに塩をかけると縮んだりするという現象は、浸透圧によって細胞に水が出入りするために起こる現象です。水は、細胞膜を挟んで物質濃度が濃い方に向かって移動する性質があり、真水をかければ細胞の内側に向かって、高濃度の塩であれば逆に細胞の外側に向かって水が移動します。我々ヒトを含む生物は、この浸透圧を介した水の流れを巧みに利用しています。例えば、腎臓で尿を作る時に血液から水分を濾

過しますが、濾し取った水分（原尿）全てを排泄するわけではなく大部分は浸透圧勾配を使って細胞が取り込んで再度体内に戻します。その際、細胞がイオンをどれくらい取り込むかという量を調節することで浸透圧勾配の大きさが変化し、体に戻す水の量が調節されます（図1）。この細胞のイオン取り込みを担うタンパク質としてNa-Cl共輸送体（NCC）や、Na-K-Cl共輸送体（NKCC）などが存在します。これらのタンパク質の機能不全により、腎臓での体内水分量調節がうまくいかず、結果として全身血圧に影響が出ることも知られています。

このような細胞レベルのイオン輸送の調節を介した水の流れの制御は、脳脊髄液を産生する脈絡叢上皮細胞でも機能していると考えられています。脳脊髄液は脈絡叢上皮細胞が浸透圧勾配を作って血液に由来する水を脳室側へ輸送して産生されますが、腎臓と同じようにNKCCなどが関与することは知られていました。ごく最近、この脈絡叢上皮細胞のNKCCの活性を促進するシグナル伝達分子としてSTE20/SPS1-related proline/alanine-rich protein kinase（SPAK）という分子が見つかり、ラットにおいてこの分子の阻害により脳室内の感染や出血に起因する後天的な水頭症が抑制されると報告されました [Robert *et al.*, *Cell*, 186, 764-785, 2023]。これはSPAKを阻害することで脈絡叢のイオン輸送が抑制され脳脊髄液産生が低下した結果、水頭症が改善することを示唆しています。今回支援していただく研究プロジェクトはこの知見に関連した内容になります。

これまでに我々は腎臓に多く発現し、浸透圧変化にตอบสนองして活性を変えるキナーゼ Apoptosis Signal-regulating Kinase 3（ASK3）という分子を発見しています。この分子は腎臓でSPAKの上流キナーゼであるWNK1を抑制することでWNK1-SPAK/OSR1経路を負に制御することを報告しました [Naguro *et al.*, *Nat. Commun.*, 3, 1285, 2012]。最近、このASK3がマウスの脈絡叢上皮細胞にも発現することを発見し（図2）、ASK3が脈絡叢でもSPAKの制御分子として機能し脳脊髄液産生に関与する可能性を考えています。本研究では我々が独自に開発したASK3ノックアウトマウスや、これまでのASK3とWNK1-SPAK/OSR1経路の関係性に関する知見を最大限活用して、脈絡叢上皮細胞におけるリン酸化シグナル伝達や遺伝子発現変化におけるASK3の関与を解析します。これにより、生体における脳脊髄液産生制御機構を分子レベルで理解し、その不全を原因とする水頭症や二分脊椎の病態解明・治療戦略の開発に貢献したいと考えています。



(図2)

マウス脳冠状断の模式図

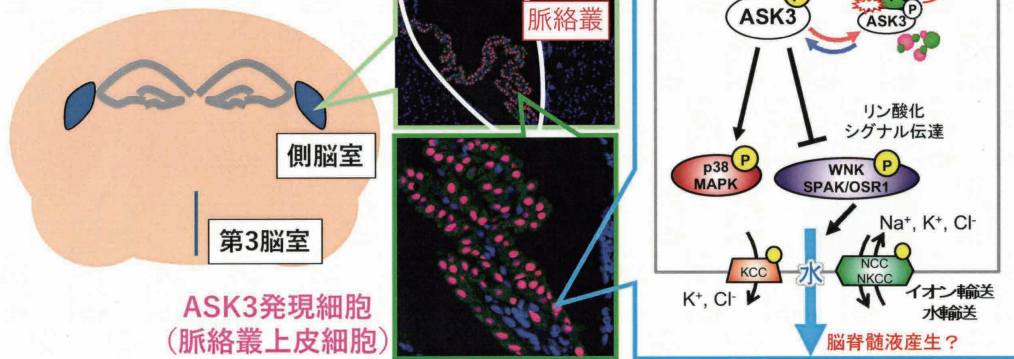


図2. ASK3 が脈絡叢上皮細胞に発現する

ASK3 を発現する細胞の核が赤く光る遺伝子改変マウスを作成し観察したところ、脳室内に存在する脈絡叢上皮細胞に ASK3 が発現することを見出した。脈絡叢上皮細胞はイオン輸送を介して脳脊髄液を産生する場である。近年 SPAK が脈絡叢上皮細胞のイオン輸送を変化させることが報告されたことから、本研究では浸透圧応答性キナーゼである ASK3 と SPAK の関係を中心に解析を進め、脳脊髄液産生制御機構の解明を目指す。

事務局からのおたより

一気に気温が上がり、今年は早くも桜が満開です。新型コロナウイルスパンデミックはようやく終焉の兆しがみられます。自分が生きている間にまさかこんなことが起こるとは、最初は信じられない思いでしたが、いつまた新たな感染症によるパンデミックが発生するかもしれないという、我々人類にとって恒久的なリスクとして考えなければならない問題だと認識するようになりました。

この3年間、理事会、評議員会は書面で行い、贈呈式は開催を控えていました。この度4年ぶりに対面で理事会、評議員会を開催し、受賞者を贈呈式にお招きすることになりました。「嬉しい」の一言に尽きます。耐え忍んだ3年間は本当に長かったです。ようやく「春」到来

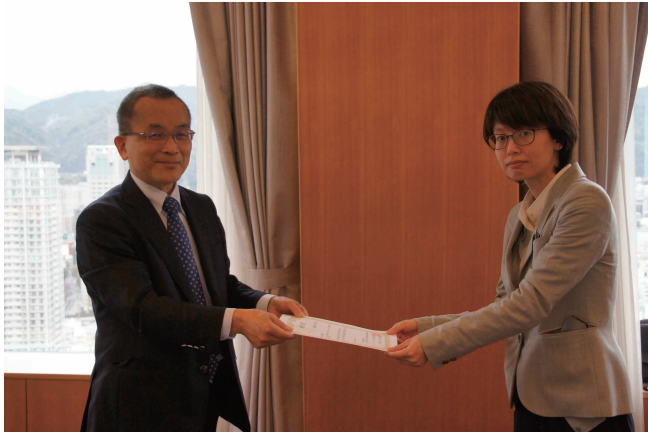
という感じです。

この度「パワースポット五色塚古墳」の写真と共に今年度最後の機関誌をお届けします。パワースポットからパワーをもらって、新年度を元気に進めていきたいと思っています。

理事会・評議員会・第29回研究助成金贈呈式

3月21日春分の日、午後から理事会、評議員会を開催し、続いて第29回研究助成金贈呈式が開催されました。ちょうどワールド・ベースボール・クラシックの準決勝が開催されていて、贈呈式が始まる前に、超劇的サヨナラ逆転勝利。ドラマ以上にドラマティックな勝利に、





贈呈式会場も沸きました。何重もの感動の贈呈式になりました。

贈呈式は、長嶋会長の開会の挨拶で始まり、山内選考委員長よりこの研究助成事業の趣旨とこの度の審査経過、そして、「受賞された先生方にお贈りしたこの助成金は、財団活動を支えてくださる賛助会員の皆様からのご寄付と会費です。私たち選考委員をはじめ財団役員、関係者、そして賛助会員の皆が先生方の研究の成果を楽しみにしています」という激励の言葉が受賞者に贈られました。続いて澤田理事長からお二人に贈呈書が贈られました。

贈呈式後の懇親会では、受賞された先生方が研究の内容をパワーポイントで紹介してくださいました。前頁の写真は名黒先生によるプレゼンテーションの様子です。出席した役員が、お二人の発表に聞き入りました。

財団の活動は阪神淡路大震災から始まったといっても過言ではありません。第1回贈呈式は地震から1か月後、被災しながらでしたが東京へ会場を移して開催いたしました。贈呈式は、受賞された先生方にお会いし、先生方のお人柄に触れ、「あー、この先生方に助成できてよかった」と感じることができる貴重な機会です。さすがにパンデミックの時は致し方なかったですが、今後も贈呈式の開催は継続していく所存です。

表紙の写真

神戸市垂水区にある五色塚（ごしきづか）古墳です。眼下に明石海峡、対岸に淡路島、大阪湾が一望できる位置に築かれた前方後円墳です。古墳表面縁に約2200体の円筒埴輪が並べられていたことから千壺（せんつぼ）古墳とも呼ばれています。墳形や出土された埴輪から古墳時代中期の4世紀末から5世紀初め頃のものと同推測さ



れています。ちなみに被葬者は謎のままですが、明石海峡やその周辺を支配した豪族首長だろうと言われていいます。墳丘は全長194m、前方部・後円部各々の高さ13m、18.8m、初期ヤマト政権の王墓に匹敵する大きさで、表面は10～20cm大の葺石223万個が隙間なく敷き詰められています。その大量の石は淡路島で採石され船で運ばれたと日本書紀に記されていることから、潮流の速い明石海峡を航海できる操船術を持った人たちが既にその頃、存在していたということになります。

1600年前の壮大な歴史ロマンに思いを馳せながら、大型船舶が行き交う海峡をしばらく眺めていました。久しぶりに長めの後記を書かせて頂きました。読んでいただけましたら光栄です。

30年間、支え続けてくださった皆様に感謝しながら、この一年を過ごして参りたいと思います。

九十九そのえ（3/30）

Brain and Spinal Cord "B & C" Vol. 29-5,6

- Contents
- ① 4年ぶりの贈呈式を終えて… 澤田 勝寛
 - ② 財団設立30周年
 - ③ 研究助成… 藤田 幸
 - ④ 研究助成… 名黒 功
 - ⑤ 事務局からのおたより

発行日：2023年3月31日 発行者：長嶋 達也 編集者：九十九 そのえ

公益財団法人 日本二分脊椎・水頭症研究振興財団

〒654-0047 神戸市須磨区磯馴町 4-1-6
 Tel：078-739-1993 Fax：078-732-7350
 E-mail：jsatoshi@xa2.so-net.ne.jp
<https://spinabifida-research.com>

表紙写真：五色山古墳（神戸市垂水区）