流 れ

私の研究履歴 — 多くの人にささえられて —

池田 将樹¹¹ 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

文献情報

投稿履歴：

受付 平成28年12月26日

修正 平成29年 3 月 8 日

採択 平成29年 3 月 9 日

論文別刷請求先：

池田将樹

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

電話：027-220-8064

E-mail: mikeda@gunma-u.ac.jp

1987年3月群馬大学医学部卒業後、平井俊策先生が主宰される群馬大学神経内科に入局しました。群馬大学医学部附属病院と国立高崎病院（現高崎総合医療センター）に研修し、関連病院および群大病院に勤務しました。当時関連病院の一つであった埼玉県にある関東脳外科病院に勤務し、脳卒中と変性疾患の診療をしていましたが、同じ頃に勤務された小暮久也先生（元東北大学神経内科教授）によるお計らいと、当時の平井俊策教授のご紹介により東北大学神経内科の阿部康二先生（現岡山大学神経内科教授）、青木正志先生（現東北大学神経内科教授）、糸山泰人先生（前東北大学神経内科教授）に分子生物学の基礎的手技を学ばせて頂く機会を得ました。当時、家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子として1993年に最初に発見されたSOD1の遺伝子解析と臨床的検討を行いました。幸運なことに新しい知見を得られ、論文にまとめることができ、私の学位となりました（Ikeda M et al. Neurology 1995）。Massachusetts General HospitalのGusella先生（ハンチントン病の原因遺伝子の発見者）のラボで阿部先生の同僚であったSt. George-Hyslop先生のラボがあるトロント大学神経変性疾患研究所（CRND）に1994年10月から留学することができました。ラボの研究テーマは家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の発見でしたが、染色体14番長腕上の候補領域にあるS182が原因遺伝子（現在のプレセニン1：PS1）であることを発見し、1995年6月Nature誌のArticleとして掲載されました（Sherrington R et al. Nature 1995）。

まもなく染色体1番にも相同性の高い遺伝子E5-1（現在のプレセニン2：PS2）がVolga-German家系のアルツハイマー病の原因遺伝子と確認することができ、こちらも同年8月号のNature誌に掲載されました（Rogaev EI et al. Nature 1995）。ラボでの仕事では、原因遺伝子を用いた細胞培養、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウスの作製、関連遺伝子の探索が直ちに開始されました。私は主にノックアウトマウスの作製のため、マウスPSEN1/PSEN2のゲノム遺伝子クローニングと組み換え体遺伝子のためのベクター作製に携わり、Toronto Mount Sinai Hospital (TMSH)の研究者と共同作業を行いました。途中で帰国することになりましたが、論文として結実できたことはSt. George-Hyslop先生やTMSHの皆さんに感謝したいと思います（Donoviel DB, Ikeda M et al. Gene Dev 1999）。またハワイ在住日系AD家系と東北地方のAD家系の原因遺伝子解析を行い、前者の家系は脳アミロイドアンギオパチーが顕著にみられる病理的特徴を有し、Annals of Neurologyに発表することができました（Ikeda M et al. Ann Neurol 1995）。3年3カ月の留学生活で様々な経験の記憶が今でも残っていますが、多くの皆さんにお世話になったと思います。帰国後、東海林幹夫先生（現弘前大学神経内科教授）たちの研究グループで実験を行い、変異タウのトランスジェニックマウス（Ikeda M et al. Am J Pathol 2005）や変異 α シヌクレンのトランスジェニックマウス（Ikeda M et al. Brain Res 2009）の作製と解析を行い、針谷

康夫先生 (現前橋赤十字病院神経内科部長), 瓦林 毅先生 (現弘前大学神経内科准教授), 松原悦朗先生 (現大分大学神経内科教授) にお世話になりました。また, SOD1 遺伝子以降, 新しい ALS の原因遺伝子 (TDP-43, FUS) の遺伝子解析を行い, また家族性 AD や非定型 AD の髄液やアミロイド PET (PiB-PET) を用い解析結果をその結果を論文にすることができました (Ikeda M et al Amyloid 2013, Ikeda M et al. Amyloid 2014)。臨床としては, 群大病院神経内科外来「もの忘れ外来」での診療や群大病院認知症疾患医療センターを通じて超高齢社会での医療の組織的な取り組みにも参加することができ, 多くのことを学んでいます。また我々の発見した PS1/PS2 が基礎となり国際共同研究に結実した DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) 研究 (Bateman RJ et al. N Engl J Med 2012) のメンバーとして活動しています。

振り返ってみますと, 私は数多くの素晴らしい人と巡り合える幸運に恵まれ, 多くのことを見聞することができました。臨床と研究, 留学に際しては初代教授の平井俊策先生, 第二代教授の岡本幸市先生には臨床と研究面でのご支援を頂き, また池田佳生現教授には, 数々のご高配を頂き, 臨床と研究を継続できている次第であり, 各教授先生方に深く感謝しております。また多くの群馬大学神経内科同門の先輩後輩の先生方, 学内外の皆さんに感謝しています。多くの素晴らしい人たちに出会えたのも, ひとえに群馬大学を通じてのことであり, 群馬大学の今後の発展に貢献できるよう, さらに努力して行きたいと思います。

参考文献

1. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-760.
2. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 376: 775-778.
3. Ikeda M, Abe K, Aoki M, et al. Variable clinical symptoms in familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel point mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Neurology* 1995; 45: 2038-2042.
4. Ikeda M, Sharma V, Sumi SM, et al. The clinical phenotype of two missense mutations in the presenilin 1 gene in Japanese patients. *Ann Neurol* 1996; 40: 912-917.
5. Donoviel DB, Hadjantonakis AK, Ikeda M, et al. Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects. *Genes Dev* 1999; 13: 2801-2810.
6. Ikeda M, Shoji M, Kawarai T, et al. Accumulation of filamentous tau in the cerebral cortex of human tau R406W transgenic mice. *Am J Pathol* 2005; 166: 521-531.
7. Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, et al. Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human α -synuclein A30P+A53T transgenic mice with α -synuclein pathology. *Brain Res* 2009; 1250: 232-241.
8. Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, et al. CSF levels of phosphorylated tau and A β (1-38/1-40/1-42) in Alzheimer's disease with novel PS1 mutations. *Amyloid* 2013; 20: 107-112.
9. Ikeda M, Tashiro Y, Takai E, et al. CSF levels of A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 and ^{11}C PiB-PET studies in three clinical variants of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Amyloid* 2014; 21: 238-245.