

徳永 叡 教授と脳の研究

筒 井 公 子

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経機能構造学(旧医学部解剖学第三)教授、徳永 叡氏は、大腸がんとの果敢な闘いの最中に癌性腹膜炎のため59歳の生涯を閉じられた。平成13年11月3日のことだった。徳永教授は千葉大学医学部の学生時代から神経解剖学の教室に出入りし、自分で創意工夫しながらヒト脳切片の包埋標本を作製された。この標本を先生は非常に大切にされ、学生講義には毎年必ず活用された。学生時代の脳との出会いから昨年突然に病死される直前まで、文字通り脳の研究に心を奪われて毎日を過ごされた。本稿では、在りし日の徳永教授が折に触れ話して下さった研究を中心に、先生の脳研究の軌跡を紹介させて頂く。

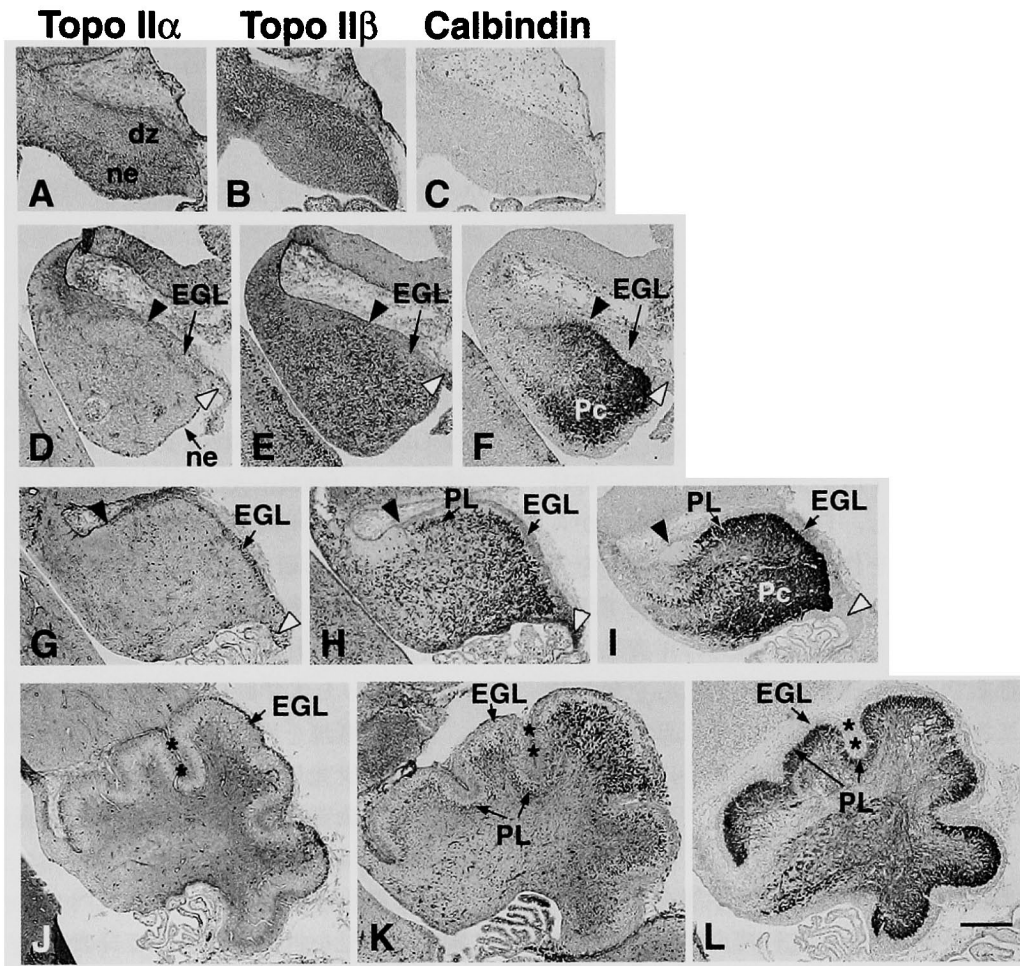
徳永教授は昭和42年、千葉大学医学部を卒業、昭和47年、同大学大学院医学研究科博士課程を修了の後、同大学医学部第三解剖学教室助手として研究生活をスタートした。昭和49年に講師、昭和52年には助教授に昇任、同年9月から2年間チューリッヒ大学脳研究所に国際脳研究機構(IBRO)奨学研究者として留学し、昭和63年(平成元年)、岡山大学教授として医学部解剖学第三講座に赴任した。

千葉大学医学部第三解剖学教室では主として視覚伝導路の研究に従事した。網膜線維が終止する中脳上丘のニューロンの樹状突起を詳細に解析し、視神経の終わる表層と多種感覚線維が終わる深層で樹状突起の形態が異なることを入力・出力系と関係づけて解明した¹⁾。この研究が高く評価されていることは論文の引用回数、この分野としては多い71(1999年現在)であることからもうかがえる。また、昭和

50年代初め、導入されたばかりのCT スキャンで得られる脳の画像が、解剖学的な標本と同一の切面で得られるよう、基準線の検索を詳しく行い、日本人では Glabella-inion line で撮影された CT スキャンの横断像と、fronto-occipital poles を通る基準線での解剖標本の水平断面が一致することを見出し、報告した^{2,3)}。「この研究は予想以上に反響があり、リプリントの請求が多くてうれしい驚きだった」と、懐かしそうに話されるのが印象的だった。

チューリッヒ大学脳研究所では Akert 教授とともに、電子顕微鏡を用いてシナプス小胞の開口放出機構について研究した。中枢神経系のシナプスで、神経情報伝達物質を含むシナプス小胞が前シナプス膜に融合し開口放出する様子をフリーズエッチング法によって調べ、前シナプス膜の膜内タンパク質粒子に関する知見を世界に先駆けて発表した⁴⁻⁷⁾。チューリッヒ時代は徳永教授の研究生活で最も充実し、思い出深いものだったように感じられる。機会あるごとに留学時の話がとびだし、研究の話のみならず、当時の日常生活や一家でヨーロッパ各地を旅行した話など、何度も心温まる話を聞かされた。

スイスから帰国後は、中脳の上丘及び下丘への投射ニューロンの研究を中心に、視覚・聴覚の情報伝達制御に関わるニューロンとその線維連絡を次々と明らかにした⁸⁾。しかし、脳の研究には分子生物学、細胞生物学、生化学の視点と手法が必要であると痛感していた徳永教授は、平成元年岡山大学に赴任直後から、教室員と共に網膜組織を抗原としてモノクローナル抗体の作成に取りかかり、網膜視細胞や小脳プルキンエ細胞、グングリオシド GD1b に特異的な抗体を分離した⁹⁾。ヒト血清中の自己抗体にも深い関心を示し、神経症状を伴うがん患者の自己抗体



トポイソメラーゼII β の発現が分化途上のプルキンエ細胞で特異的に増加していることを免疫組織化学的に示したもの。ラット胎生14日 (A-C), 16日 (D-F), 18日 (G-I), 21日 (J-L) の小脳切片を、トポイソメラーゼII α , トポイソメラーゼII β およびプルキンエ細胞のマーカーであるカルビンディンの特異抗体で免疫染色した。胎児期に最終分裂を終え、分化を開始するプルキンエ細胞ではトポイソメラーゼII β の発現が急激に増加することを示している。分裂増殖し(白抜き矢頭), さらに遊走しつつ分裂する顆粒神経前駆細胞 (EGL, 遊走の先端を黒矢頭で示した) ではトポイソメラーゼII β のシグナルはバックグラウンドレベルである。Asterisks, the primary fissure; ne, embryonic neuroepithelium; dz, differentiating zone; EGL, external germinal layer; Pc, Purkinje cells; PL, Purkinje cell layer. Scale bar=200 μ m. (Tsutsui, K. et al., J. Comp. Neurol., 431, 228-239, 2001より転載)

が、神経シナプスのタンパク質を認識していることを証明し、エール大学の De Camilli 教授グループとの共同研究で、腫瘍随伴症候群における神経症状の発現機構に重要な示唆を与えた¹⁰⁾。神経細胞の細胞核機能の解明にも努力し、遺伝子DNAの高次構造をコントロールする酵素, DNAトポイソメラーゼII β が神経細胞分化の過程で、神経関連タンパク質の発現誘導に必須であることを明らかにした^{11,12)}。

脳の研究は21世紀に入って新たな飛躍を見せようとしている。脳研究の流れを敏感に捉え、常に最新の課題に取り組んできた徳永教授は、教室員と共にまさにこれから飛翔しようとしていたその瞬間に病に倒れられた。その無念さは筆舌には尽くせないが、祈るように研究の継続と発展を教室のスタッフに託し、静かに永遠の旅に発たれた。

永年にわたり終始一貫して脳の研究に取り組み、

穏やかな人柄で、深く信頼され慕われていた徳永 勲教授の早すぎる旅立ちを悼み、ここに謹んで哀悼の意を表すると共に、ご冥福をお祈り申し上げます。

謝 辞

徳永 勲教授の研究の軌跡を紹介する機会を与えて下さった、岡山医学会雑誌編集長の小熊恵二教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Tokunaga, A. and Otani, K. : Dendritic patterns of neurons in the rat superior colliculus. *Exp. Neurol.* (1976) **52**, 285—296.
- 2) Tokunaga, A., Takase, M., and Otani, K. : The glabella-inion line as a baseline for scanning of the brain. *Neuroradiology*, (1977) **14**, 67—71.
- 3) Takase, M., Tokunaga, A., & Otani, K. : Atlas of the human brain for the computed topography based on the glabella-inion line. *Neuroradiology*, (1977) **14**, 73—79.
- 4) Tokunaga, A., Sandri, C., and Akert, K. : Ultrastructural effects of 4 -aminopyridine on the presynaptic membrane in the rat spinal cord. *Brain Res.*, (1979) **163**, 1—8.
- 5) Tokunaga, A., Sandri, C., and Akert, K. : Increase of large intramembraneous particles in the presynaptic active zone after administration of 4 -aminopyridine. *Brain Res.*, (1979) **174**, 207—219.
- 6) Tokunaga, A., Akert, K., and Sandri, C. : Three types of membran modulations during transmitter release in the rat spinal cord synapses. *Neurosci. Letters*, (1979) **12**, 147—152.
- 7) Tokunaga A., Akert, K., Sandri, C., and Bennet, MVL : Cell types synaptic organization of the medullary electromotor nucleus in a constant frequency weakly electric fish, *Sternachus albifrons*. *J. Comp. Neurol.*, (1980) **192**, 407—426.
- 8) Tokunaga, A., Sugita, S. & Otani, K. : Auditory and non-auditory subcortical afferent to the inferior colliculus in the rat. *J. Hirnforsch.*, (1984) **25**, 461—472.
- 9) Tokunaga, A., Ono, K., Date, I., and Arisawa, T. : A monoclonal antibody that labels Purkinje cells in the rat cerebellum. *Brain Res. Bull.*, (1991) **27**, 669—674.
- 10) Floyd, S., Butler, M. H., Gremona, O., David, C., Freyberg, Z., Zhang, X., Solimena, M., Tokunaga, A., Ishizu, H., Tsutsui, K. & De Camilli, P. : Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer. *Mol. Med.*, (1998) **4**, 29—39.
- 11) Tsutsui, K., Tsutsui, K., Hosoya, O., Sano, K. and Tokunaga, A. : Immunohistochemical analyses of DNA topoisomerase II isoforms in developing rat cerebellum. *J. Comp. Neurol.*, (2001) **431**, 228—239.
- 12) Tsutsui, K., Tsutsui, K., Sano, K., Kikuchi, A., and Tokunaga, A. : Involvement of DNA topoisomerase II β in neuronal differentiation. *J. Biol. Chem.*, (2001) **276**, 5769—5778.