

- gradient gel electrophoresis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 2913-2918, 1999.
18. H. Kuchiki, M. Saino, T. Nobukuni, J. Yasuda, T. Maruyama, T. Kayama, Y. Murakami and T. Sekiya. Detection of amplification of a chromosomal fragment at 6p21 including the cyclin D3 gene in a glioblastoma cell line by arbitrarily primed polymerase chain reaction. Int. J. Cancer 85, 113-116, 1999.
19. M. Kanamori, H. Kon, T. Nobukuni, S. Nonnura, K. Sugano, S. Mashiyama, T. Kunnabe, T. Yoshimoto, M. Meuth, T. Sekiya and Y. Murakami. Microsatellite instability and the PTEN1 gene mutation in a subset of early onset gliomas carrying germline mutation or promoter methylation of the hMLH1 gene. Oncogene 19, 1564-1571, 2000.
20. M. Kuramochi, H. Fukuhara, T. Nobukuni, T. Kanbe, T. Maruyama, H. P. Ghosh, M. Pletcher, M. Isomura, M. Onizuka, T. Kitamura, T. Sekiya, R. H. Reeves, and Y. Murakami. TSIC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer. Nat. Genet. 27, 427-430, 2001.

M.D. 鈴木邦彦氏の「遺伝性神経疾患、特に  
スフィンゴリピドーシスの病理機序に関  
する研究」に対する授賞審査要旨

鈴木邦彦氏は昭和三〇年に東京大学教養学部教養学科科学史・科学哲学分科を卒業後、東京大学医学部に再入学、昭和三四年医学部卒業、翌年ニューヨークのアルバートアインシュタイン医科大学へ神経内科のレジデントとして渡米した。それ以来一貫して遺伝性小児神経疾患、特にライソゾーム病の研究にたずさわって現在この分野の権威者として世界に認められている。この分野は過去四〇年の間に分析生化学が主体であった時代から酵素学の時代へ、さらに過去一五年間は分子生物学の時代に移行した。鈴木氏は遺伝性神経疾患の病理機序の解明のために、この方法的な推移を採り入れて、常に最先端で研究を進めて来た。氏の業績に言及せずに二〇世紀後半のこの分野の進歩を語ることはできないと言っても過言ではない。

鈴木氏の一九六〇年代の業績の中でも初期の脳のガンクリオシドの抽出法と薄層クロマトグラフィーによる定量法は「鈴木法」として世界中で使われた(文献上)。又その方法によって得られた脳のガ

ングリオシドの分布、発達期の変化などは現在にいたるまで広く引用され、神経病理機序解明の為の基礎情報となっている(文献2、3)。その頃の遺伝性神経疾患に関する業績としては異染性白質変性症 (metachromatic leukodystrophy) で脳に異常に蓄積する細胞内小体の分離、分析(文献4)や、その頃発見されたばかりであった GM1-gangliosidosis で脳以外の臓器に異常蓄積する物質は GM1-ganglioside ではなくて、keratan sulfate 様の物質であることの発見(文献5) などがあるが、これらはいずれも歴史的に重要な業績であった。また氏は一九六七年に、遺伝性のガングリオシド蓄積症の組織的な命名法として GM1-gangliosidosis, GM2-gangliosidosis, などの呼び名を初めて提唱したが(文献6)これは現在世界中で標準名として使われている。

一九七〇年のクラベ病 (globoid cell leukodystrophy) の遺伝性酵素欠損の発見は鈴木氏の分析学的方法から酵素学的方法への移行を画すものとなった(文献7)。クラベ病は一九一六年の Kyabe による最初の記述以来確実な診断は死後剖検、脳生検によらなくてはならなかったが鈴木氏による酵素欠損の発見によって診断は容易になり(文献8)、出生前診断も可能になった(文献9)。同時期に鈴木氏はイヌの globoid cell leukodystrophy がヒトのクラベ病と同じ酵素、ガラクトシルセラミダーゼの欠損によることを明らかにし(文献10)、

さらにその後、同じ遺伝性欠損を持つマウス (Twitcher mouse) を発見した(文献11)。これらの動物モデルはクラベ病のその後の研究を大きく発展させる礎となった。遺伝性神経疾患の病理機序の見地から特に重要なのは一九七二年に鈴木氏が提唱した所謂サイコシン仮説である(文献12-14)。この仮説は本来クラベ病に独特な現象を説明しようとして提起されたものであるが過去三〇年間に単にこの疾患だけでなく他の神経系疾患に於いても重要な意味を持つこと、更に最近では所謂リソ脂質化合物がシグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして生理的に重要な機能を持つことが認められてきている。即ち、サイコシン仮説を端緒とする新たなパラダイムの発展はむしろ今後にあると思われる。

一九七〇年代から一九八〇年代の初期に亘つての鈴木氏の研究は酵素学的なものが主体であった。この時期には脂質代謝の基礎的な業績、例えば酵素基質特異性の研究などが数多くあり、その後の病態機序の解明に重要な基礎となった。遺伝性疾患に於いてもクラベ病以外の遺伝性神経疾患に於いてそれまで認識されていなかった新しい疾患があることをつきとめた。これらの研究で特に注目すべきものは所謂 sphingolipid activator protein の遺伝的異常である。その他の疾患に於いてもその後の発展のもとになる発見が数多くある。例えば、鈴木氏は伴性型の Adrenoleukodystrophy で脳に極長鎖脂

肪酸の顕著な増加が起ることを発見したがこれはその後の Peroxisomal disease の研究、診断、病理機序解明の基礎となった(文献15)。鈴木氏はこの時期にすでに遺伝性神経系疾患の治療が将来重要なテーマになることを予見して末梢神経移植実験を行い、Twitcher マウスの末梢神経が正常のマウスに移植されると酵素活性の上昇、病理の改善を見ることを示し現在ヒトで試みられている Enzyme replacement therapy の方向を示唆した(文献16)。

遺伝性疾患が根本的には DNA の異常によつて起るものである以上病理機序を理解するためにも遺伝子レベルでの研究を進める必要があり、分子生物学の目覚ましい進歩をヒトの疾患に応用できる時期が到来したことを痛感した鈴木氏は分子生物学の技術と、考え方を自身で身につけるために一九八四年から一九八五年にかけてワシントン郊外にある National Institute of Health の Elizabeth Neufeld の研究室で sabbatical の一年を過ごした。その期間の業績はテイサックス病の原因となる *β*-hexosaminidase  $\alpha$  subunit のクローニングであった(文献17)。これを契機に鈴木氏のそれ以後の研究は分子生物学の技術を駆使したものとなって現在に及んでいる。特に過去一〇年間は所謂ノックアウトマウスの技術をフルに活用してスフィンゴリピドの機能、その遺伝性疾患の病因機序の研究を進めてきた。スフィンゴリピド活性化蛋白のノックアウトマウス(文献18)、酸性  $\beta$ -

galactosidase のノックアウトマウス (GM1-gangliosidosis マウス)(文献19)、ガラクトセレブロシド合成酵素のノックアウトマウスを作製しその病理、生化学を解析した。特にガラクトシルセラミド合成酵素のノックアウトマウスは予見することの出来なかつた全く新しい知見を提供し注目を集めた(文献20、21)。Twitcher mouse を利用しての治療の試みも骨髄移植(文献22、23)トランスジーン(文献24)、最近の遺伝子治療(文献25、26)と次々と新しい技術を導入してこの分野に貢献した。過去数年間はマウスモデルの掛け合わせ実験によつてヒトでは得ることの出来ないデータを集め、スフィンゴリピド間の複雑な代謝関係を説明することに成功している(文献27-29)。さらに二〇〇二年に入つてスフィンゴリピド活性化蛋白 A (サポシン A) の欠損が臨床的にも、病理学的にも生化学的にも遅発性のクラベ病と同じ疾患になることを示し、所謂サポシン A が globoid cell leukodystrophy の原因となる二つ目の遺伝子であることを明らかにするとともに(文献30)、ヒトでもそれに対応する疾患が存在しうることを示唆した。さらに極く最近の所見で、妊娠がサポシン A の欠損による臨床、病理症状を劇的に改善することを発見し、少なくともエストロジェンがその現象に重要な役割を果たすことを確めた。これはクラベ病の病理機序の理解に重要なのみならず現在有効な治療法のないこの類の疾患に対する治療の一つのアプリ

ローチを示唆するものである(文献31)。

鈴木氏は自身の研究によって世界に認められているのみならず国際神経化学会、米国神経化学会の会長、神経化学の権威雑誌である *Journal of Neurochemistry* の Chief Editor、ノースカロライナ大学の Neuroscience Center のセンター長などを歴任し、米国科学アカデミーの分科である Institute of Medicine の正会員に選出された。さらには、この分野の国際学会には常に招待講演者として参加するなど、永年にわたって国際学界で活躍している。また、鈴木氏自身の研究業績・国際学界での活躍もなることながら氏は過去四〇年間に涉って常に日本から若手研究者を自分の研究室に引き、指導し、その数も三〇人に及び、その中には帰国後日本の先天代謝異常学界の主力としてこの分野の発展に大きな貢献をした人たちが数多く存在している。

#### 引用論文

1. Suzuki, K.: A simple and accurate micromethod for quantitative determination of ganglioside patterns. *Life Sci.* 3:1227-1233, 1964.
2. Suzuki, K.: The patterns of mammalian brain gangliosides. II. Evaluation of the extraction procedures, postmortem changes and the effect of formalin preservation. *J. Neurochem.* 12:629-638, 1965.
3. Suzuki, K.: The pattern of mammalian brain gangliosides. III. Regional and developmental differences. *J. Neurochem.* 12:969-979, 1965.
4. Suzuki, Kunihiko, Suzuki, K. and Chen, G. C.: Metachromatic leucodystrophy: Isolation and chemical analysis of metachromatic granules. *Science* 151: 1231-1233, 1966.
5. Suzuki, K.: Cerebral  $G_{M1}$ -gangliosidosis: Chemical pathology of visceral organs. *Science* 159:1471-1472, 1968.
6. Suzuki, K. and Chen, G. C.: Brain ceramide hexosides in Tay-Sachs disease and generalized gangliosidosis ( $G_{M1}$ -gangliosidosis). *J. Lipid Res.* 8:105-113, 1967.
7. Suzuki, K. and Suzuki, Y.: Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): Deficiency of galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 66:302-309, 1970.
8. Suzuki, Y. and Suzuki, K.: Krabbe's globoid cell leucodystrophy: Deficiency of galactocerebroside in serum, leukocytes and fibroblasts. *Science* 171:73-75, 1971.
9. Suzuki, K., Schneider, E. L. and Epstein, C. J.: In utero diagnosis of globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 45:1363-1366, 1971.
10. Suzuki, Y., Austin, J., Armstrong, D., Suzuki, K., Schlenker, J. and Fletcher, T.: Studies in globoid (Krabbe) leucodystrophy: Enzymatic and sphingolipid findings in the canine form. *Exp. Neurol.* 29:65-75, 1970.
11. Kobayashi, T., Yamataka, T., Jacobs, J. M., Teixeira, F. and Suzuki, K.: The twitcher mouse: An enzymatically authentic model of human globoid cell leucodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res.* 202:479-483, 1980.
12. Miyatake, T. and Suzuki, K.: Globoid cell leucodystrophy: Additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48:538-543, 1972.
13. Igisu, H. and Suzuki, K.: Progressive accumulation of toxic metabolite in a genetic leucodystrophy. *Science* 224:753-755, 1984.
14. Suzuki, K.: Twenty five years of the "psychosine hypothesis": A personal

- perspective of its history and present status. *Neurochem. Res.* 23:251-259, 1998.
15. Igarashi, M., Schaumburg, H. H., Powers, J., Kishimoto, Y., Kolodny, E. H. and Suzuki, K.: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J. Neurochem.* 26:851-860, 1976.
  16. Scavilli, F. and Suzuki, K.: Enzyme replacement in grafted nerve of twitcher mouse. *Nature* 305:713-715, 1983.
  17. Myerowitz, R., Piekarz, R., Neufeld, E. F., Shows, T. B. and Suzuki, K.: Human  $\beta$ -hexosaminidase  $\alpha$ -chain: The coding sequence and homology with the  $\beta$ -chain. *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 82:7830-7834, 1985.
  18. Fujita, N., Suzuki, K., Vanier, M. T., Popko, B., Maeda, N., Klein, A., Henseler, M., Sandhoff, K., Nakayasu, H. and Suzuki, Kunihiko: Targeted disruption of the mouse sphingolipid activator protein gene: A complex phenotype, including severe leukodystrophy and wide-spread storage of multiple sphingolipids. *Human Molec. Genet.* 5:711-725, 1996.
  19. Hahn, C., Martin, M. del P., Schröder, M., Vanier, M. T., Hara, Y., Suzuki, K., Suzuki, Kunihiko and d'Azzo, A.: Generalized CNS disease and massive GM2-ganglioside accumulation in mice defective in lysosomal  $\beta$ -galactosidase. *Human Molec. Genet.* 6:205-211, 1997.
  20. Stahl, N., Jurevics, H., Morell, P., Suzuki, K. and Popko, B.: Isolation, characterization, and expression of cDNA clones that encode UDP-galactose:ceramide galactosyltransferase. *J. Neurosci. Res.* 38:234-242, 1994.
  21. Coetzee, T., Fujita, N., Dupree, J., Shi, R., Blight, A., Suzuki, K., Suzuki, Kunihiko, Popko, B.: Myelination in the absence of galactocerebroside and sulfatide: Normal structure with abnormal function and regional instability. *Cell* 86:209-219, 1996.
  22. Hoogerbrugge, P. M., Suzuki, K., Suzuki, Kunihiko, Poorthuis, B. J. H., M., Kobayashi, T., Wagemaker, G. and van Bekkum, D. W.: Donor derived cells in the central nervous system of twitcher mice after bone marrow transplantation. *Science* 239:1035-1038, 1988.
  23. Suzuki, K., Hoogerbrugge, P. M., Poorthuis, B. J. H. M., Romme, A. E., van de Kamp, J. J. P., Wagemaker, G., van Bekkum, D. W. and Suzuki, Kunihiko: The twitcher mouse: The CNS pathology following bone marrow transplantation (BMT). *Lab. Invest.* 58:302-309, 1988.
  24. Matsumoto, A., Vanier, M. T., Oya, Y., Kelly, D., Popko, B., Wenger, D. A., Suzuki, K. and Suzuki, Kunihiko: Transgenic introduction of human galactosylceramidase into twitcher mouse: Significant phenotype improvement with a minimal expression. *Developmental Brain Dysfunction* 10:142-154, 1997.
  25. Chen, H., McCarty, D. M., Bruce, A. T., Suzuki, Kunihiko and Suzuki, K.: Gene transfer and expression in oligodendrocytes under the control of myelin basic protein promoter mediated by adeno-associated virus. *Gene Therapy* 5:50-58, 1998.
  26. Chen, H., McCarty, D. M., Bruce, A. T., Suzuki, Kunihiko, and Suzuki, K.: Oligodendrocyte-specific gene expression in mouse brain: Use of a myelin-forming cell-type-specific promoter in an adeno-associated virus. *J. Neurosci. Res.* 55:504-513, 1999.
  27. Ezoë, T., Vanier, M. T., Oya, Y., Popko, B., Tohyama, J., Matsuda, J., Suzuki, K. and Suzuki, Kunihiko: Biochemistry and neuropathology of mice doubly deficient in synthesis and degradation of galactosylceramide. *J. Neurosci. Res.* 59:170-178, 2000.
  28. Ezoë, T., Vanier, M. T., Oya, Y., Popko, B., Tohyama, J., Matsuda, J., Suzuki, K. and Suzuki, Kunihiko: Twitcher mice with only a single active galactosylceramide synthase gene exhibit clearly detectable but therapeutically minor phenotypic improvements. *J. Neurosci. Res.* 59:

- 179-187, 2000.
29. Tohyama, J., Vanier, M. T., Suzuki, K., Ezoe, T., Matsuda, J. and Suzuki, Kunihiko: Paradoxical influence of acid  $\beta$ -galactosidase gene dosage on the phenotype of twitcher mouse (Genetic galactosylceramidase deficiency). *Human Molec. Genet.* 9:1699-1707, 2000.
30. Matsuda, J., Vanier, M. T., Saito, Y., Tohyama, J., Suzuki, K. and Suzuki, Kunihiko: A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene causes a late-onset, slowly progressive form of globoid cell leukodystrophy in the mouse. *Human Molec. Genet.* 10:1191-1199, 2001.
31. Matsuda, J., Vanier, M. T., Saito, Y., Suzuki, K. and Suzuki, Kunihiko: Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: Estrogen appears to be a critical factor. *Human Molec. Genet.* 10:2709-2715, 2001.

## 理学博士栗原 康氏の「生態系解析手法の研究とその環境保全への応用」に対する

### 授賞審査要旨

栗原 康氏の研究は、動物生態学を中心としたものから微生物生態学、システム生態学、環境科学に及び、それらは実験的研究から野外研究へさらに人間社会にまで接近し、理論的、基礎的なものから応用的、実践的なものまで多岐にわたり、それらは生態系の保全と制御の立場において一貫した論理によって貫かれており、多様な足跡を残している。特にシステム生態学、動物生態学ならびに微生物生態学の研究に関して数々の先駆的な輝かしい業績を挙げ、その業績は海外でも高く評価されており、日本の生態学、なかんずく微生物生態学、底生動物学、システム生態学の評価を高めるのに大いに貢献するとともに日本のこの方面の学問分野の発展に多大の寄与をしており、併せてこれらの基礎研究を生態系の保全や管理についての実践的研究にまで発展させている。

栗原氏の顕著な研究業績を大別して略述すれば次のとおりである。