

polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6): 445]

8) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6): 428]

#### IV. 著 書

1) 村井法之訳. 1章: ヒトの細胞と分子基盤 II. 細胞の発生. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.1-7.

### 薬 理 学 講 座

|            |                       |
|------------|-----------------------|
| 教 授: 靱山 俊彦 | 中枢シナプスの生理学および薬理学      |
| 教 授: 木村 直史 | 呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育 |
| 講 師: 大野 裕治 | 内分泌薬理学                |
| 講 師: 西 晴久  | 内分泌薬理学, アレルギー学        |
| 講 師: 石川 太郎 | 中枢神経系の生理学および薬理学       |
| 講 師: 川村 将仁 | 神経薬理学                 |
| 講 師: 中村 行宏 | 中枢神経系の生理学および薬理学       |

#### 教育・研究概要

##### I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦)

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり, 記憶, 学習, 注意等の生理的機能と密接に関係するとともに, その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また, 線条体は運動制御の中核として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって, 抑制性シナプス伝達修飾におけるセロトニン受容体の機能を明らかにした。興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関してもデータをj得ている。また, 現在, 大脳基底核, 前脳基底核シナプス伝達における転写因子等の情報伝達系の関与, フェロモン受容に関与する新規チャネル結合型受容体の機能を解明すべく, 研究を進めている。さらに, 局所神経回路機能の解析をより精密に行うために新たな技術を導入し, 特定のニューロンを光刺激によって活性化することによってシナプス電流を誘発し, ムスカリン受容体を介する抑制機構の解析を進めている。

本プロジェクトによる基礎的データが, 上記脳領域関連の変性疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

##### II. 脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究 (木村直史)

*Xenopus laevis* の単離された脳幹の神経呼吸出力は, 2つの運動パターン, 肺換気様の大きいバーストと機能的に不明の小さいバーストを発現した。肺

呼吸に関連した大きなバーストは、低濃度 (0.1 $\mu$ M) の $\mu$ -オピオイド受容体アゴニスト、DAMGOの灌流液内適用によって消失し、1-5 $\mu$ Mのナロキソンによって回復した。一方、三叉神経に発現する小バーストは、同じ濃度のDAMGOに抵抗性であった。小バーストは、陸生のカエルの口腔呼吸リズムと共通の起源を有するかもしれない。

### Ⅲ. 副腎皮質と末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (大野裕治)

PBRはミトコンドリア外膜に存在し、生理的条件下でのコレステロール輸送に関与するだけでなく、ガン、炎症および神経疾患のような病的状態にも関与することが注目されている。PBRのligandであるendozepineおよびその代謝産物がこれら病的状態にも関与するか検討したい。

### Ⅳ. マスト細胞のGタンパク共役型プリン受容体の機能に関する研究 (西 晴久)

ヒト由来株化マスト細胞を用いて、マスト細胞のIgE受容体刺激によるアレルギー惹起性ヒスタミン放出作用に対するGタンパク共役型プリン受容体(P2YR)を介した増強作用の細胞内機構について精査した。この結果、マスト細胞のアレルギー惹起性ヒスタミン放出に対するP2YR刺激を介しての増強作用は、同細胞内のリン酸化タンパク phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)のアイソフォームであるPI3K $\delta$ と関連する特異なリン酸化カスケードの活性化によって生じることが明らかとなった。また、この増強は脱顆粒作用に必要とされる細胞内Ca濃度の更なる上昇を伴わないことも示された。

### Ⅴ. 光遺伝学的手法を用いた大脳小脳連関の解析 (石川太郎・志牟田美佐)

大脳と小脳を相互に連絡する回路は、運動の制御のみならず、感覚情報処理などの広範な脳機能に関与していると考えられている。我々は、光照射により大脳皮質を抑制できる遺伝子改変マウスを用いて、小脳皮質に到達する感覚信号の伝達経路を探索しており、これまでに、直接的に三叉神経核から起こる信号と間接的に大脳皮質を経由する信号が、小脳果粒細胞およびプルキンエ細胞で統合されることを見出している。本年度は、このような信号の統合が、種々の全身麻酔薬によりどのような影響を受けるかを検討した。ケタミン麻酔下においては、非麻酔状態に比べて、大脳小脳連関経路の活動がむしろ上昇していることが見出された。

### Ⅵ. マイルドな低体温で発現する、アデノシン受容体を介した虚血耐性応答 (川村将仁)

脳虚血における初期対応として、氷などによる脳の保護は、脳卒中の治療ガイドラインにも必ず載せられる事項である。しかし、低温療法による脳保護作用の多様なメカニズムの全容は未解明である。低温療法におけるアデノシンの関与を明らかにすることを目的とし、細胞外記録法・パッチクランプ法による検討を行った。32 $^{\circ}$ Cのマイルドな低体温条件下における不可逆的シナプス伝達障害の発生抑制(神経保護作用)はアデノシンA<sub>1</sub>受容体の活性化を介しているが、現状の低体温療法では実現不能な、より低温条件(28 $^{\circ}$ C)での神経保護作用はアデノシン受容体以外の機構を介しており、低温条件の違いにより異なる神経保護作用が働いていると考えられた。

### Ⅶ. 小脳平行線維末端におけるシナプス前性の可塑的变化 (中村行宏)

小脳の平行線維-プルキンエ細胞間シナプス伝達の可塑的变化は、動物の運動学習の分子基盤であると考えられている。平行線維にチャンネルロドプシンを発現した遺伝子改変ラットの小脳を光照射によって強力に活性化すると、平行線維前末端で電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルが一過性に増加することが示されていた。そこで、プルキンエ細胞からシナプス電流を記録したところ、光照射によってシナプス伝達の長期減弱が誘導された一方、シナプス前性の変化を示す電気生理学的な指標は認められなかった。平行線維前末端におけるCa<sup>2+</sup>チャンネル数変化が、シナプス伝達の機能にどのような役割を果たしているのか今後さらに研究を進めたい。

### Ⅷ. 中枢神経系におけるアセチルコリンの修飾作用の検討 (鈴木江津子)

アセチルコリンは学習・記憶との関連が強く示唆される神経伝達物質であり、中枢神経系において興奮性・抑制性シナプス伝達や神経細胞の発火パターンなどを修飾する。本年度は線条体におけるアセチルコリンの修飾作用について、電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出がM1受容体の活性化を介してシナプス前性に抑制されることが示唆された。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演

習に参加している。靱山は教学委員，学生担当委員，コース基礎医科学Ⅱの総合試験委員，コース基礎医科学Ⅱのユニット「生体と薬物」，「機能系実習」およびコース臨床基礎医学のユニット「病態と薬物」のユニット責任者をつとめた。木村は教学委員，試験委員会委員長，カリキュラム委員，臨床実習統括委員，コース医学総論Ⅰ・Ⅱのコース責任者，同各演習，コース基礎医科学Ⅱのユニット「呼吸器系」，コース基礎医科学Ⅰのユニット「生体調節のしくみ」のユニット責任者をつとめた。大野はコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」の運営委員，西は医学卒業総括試験委員，コース臨床基礎医学（前期）の口頭試験委員，コース基礎医科学Ⅱの総合試験委員をそれぞれつとめた。石川はコース基礎医科学Ⅱの口頭試験委員をつとめ，川村はコース基礎医科学Ⅱの口頭試験委員およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」の運営委員をつとめた。

薬理学実習については，長年の積み重ねにより *in vivo*，*in vitro* 共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により，古典的薬理学解析手法に習熟した研究者，教員が全国的に減少しているが，本学では，実習を通じて古典的手法を継承し続けるとともに，あらたな実習テーマの開拓にも取り組みたいと考えている。この観点から2017年度より，古典的薬理学実験に加えて，げっ歯類脳のスライス標本を用いたカルシウムイメージング実習を開始している。

## 2. 研究

本講座では，中枢シナプス伝達に関する研究をはじめとする上記Ⅰ～Ⅷの各研究が，各々独立した小グループによって行われている。

研究に関係した委員会関係では，靱山は教育研究助成委員長，木村は *Jikeikai Medical Journal* 編集委員長，東京慈恵会医科大学雑誌編集委員をつとめた。大野は遺伝子組換え実験安全対策委員および遺伝子組換え実験安全対策委員会の安全主任者をつとめた。西はアイソトープ研究運営委員，実験廃棄物処理委員，川村はアウトリーチ活動推進委員，中村は動物実験委員，学術情報センター図書館委員をつとめた。

## 研究業績

### Ⅰ. 原著論文

- 1) Park J, Masaki T, Mezaki Y, Yokoyama H, Nakamura M, Maehashi H, Fujimi TJ (Bunkyo Univ), Gouraud SS (Ochanomizu Univ), Nagatsuma K, Nakagomi M (Food Drug Safety Ctr), Kimura N.

Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189346.

- 2) Nakamura Y, Reva M<sup>1</sup>, DiGregorio DA<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Institut Pasteur). Variations in Ca<sup>2+</sup> influx can alter chelator-based estimates of Ca<sup>2+</sup> channel-synaptic vesicle coupling distance. *J Neurosci* 2018; 38(16): 3971-87. Epub 2018 Mar 21.

### Ⅱ. 総説

- 1) Momiyama T, Nishijo T. Dopamine and serotonin-induced modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the striatum and basal forebrain. *Front Neuroanat* 2017; 11: 42.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Postsynaptic G-protein cascade is not required for the inhibitory cholinergic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-induced pre- and postsynaptic inhibition of glutamatergic transmission onto basal forebrain cholinergic neurons. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 3) Shimuta M, Ishikawa T. (Poster) The patterns of convergent synaptic inputs to single cerebellar granules cells *in vivo*. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 4) Nakamura Y, Hori T (Doshisha Univ). (Poster) Inhibition of nanodomain Ca driven vesicular release by EGTA. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 5) Harumi H<sup>1</sup>, Nakamura Y, Beppu K<sup>2</sup>, Matsui H<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Tohoku Univ), Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H<sup>3</sup>, Namiki S<sup>3</sup>, Hirose K<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Univ Tokyo), Shigemoto T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> IST Austria). (Poster) Cav2.1 changes its number and distribution pattern after stimulation in cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 6) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons by M1 receptor activation. 行動2017 (KOUODOU2017). 東京, 8月.
- 7) Harada H<sup>1</sup>, Namakura Y, Beppu K<sup>2</sup>, Matsui K<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Tohoku Univ), Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H<sup>3</sup>, Namiki S<sup>3</sup>, Hirose K<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Univ Tokyo), Shigemoto R<sup>1</sup> (<sup>1</sup> IST Austria). (Poster) Cav2.1 changes its number and relative distribution

to the molecular machinery after stimulation in cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses. *Neuroscience* 2017. Washington, D.C., Nov.

- 8) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1): S106]
- 9) Shimuta M, Ishikawa T. (Poster) Temporal patterns of multi-pathway signals in the cerebellar cortex. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1): S162]
- 10) 中村行宏, 堀 哲也 (同志社大). (ポスター) 中枢神経シナプス前末端における即時放出可能小胞の包括的分布の推定. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1): S132]

## 病 理 学 講 座

|                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 教 授：池上 雅博                   | 人体病理学：消化管の病理                    |
| 教 授：鈴木 正章<br>(病院病理部に出向中)    | 人体病理学：泌尿生殖器、<br>乳腺の病理           |
| 教 授：清川 貴子<br>(病院病理部に出向中)    | 人体病理学：産婦人科の病理                   |
| 教 授：鷹橋 浩幸<br>(病院病理部に出向中)    | 人体病理学：泌尿生殖器の<br>病理, 分子病理学, 診断病理 |
| 准教授：千葉 諭                    | 人体病理学：肝, 骨髄, 循環,<br>膝, 胎生形態学の病理 |
| 准教授：野村 浩一<br>(病院病理部に出向中)    | 人体病理学：産婦人科の病理                   |
| 准教授：濱谷 茂治                   | 人体病理学：消化管の病理                    |
| 講 師：遠藤 泰彦<br>(富士市立中央病院に出向中) | 人体病理学                           |
| 講 師：原田 徹<br>(病院病理部に出向中)     | 人体病理学：呼吸器疾患,<br>肝疾患の病理          |
| 講 師：小峯 多雅<br>(厚木市立病院に出向中)   | 人体病理学：肝臓, 腎臓の<br>三次元的構造解析       |

### 教育・研究概要

#### I. 消化管に関する研究

1. 小腸クローン病の手術検体を全割し, 類上皮肉芽腫と潰瘍の存在部位をマッピングし, 肉芽腫の壁内での分布および肉芽腫と潰瘍の位置関係を検索した。総計で385個の肉芽腫が認められ, 粘膜内に1.3%, 粘膜下層に19.8%の割合で分布していた。97.1%の肉芽腫は, 水平方向で潰瘍から10mmの範囲内に存在していた。クローン病を正診するためには, 潰瘍から10mmの範囲内で, 粘膜下層を含めた生検組織の採取が望まれる。

2. 2016年度より潰瘍性大腸炎の内視鏡所見と組織所見の対比について検討を行なっている。対象患者は191例で, 採取された生検検体は537検体であった。炎症の程度は内視鏡所見と組織学的所見で相関する傾向にあったが, 組織学的所見の方がより高度であった。さらに, 内視鏡的にびらん・潰瘍を伴う高度な炎症性粘膜では, 組織学的にbasal plasmacytosisを58.5%に認め頻度が高かった。Basal plasmacytosisは活動性炎症を示唆する所見として重要と思われた。

3. 大腸神経内分泌腫瘍における組織学的特徴について研究した。特に2010年WHO消化器腫瘍分類におけるGrade分類と脈管侵襲および予後との