

Acids Chemistry (36th Symposium on Nucleic Acids Chemistry). Takayama, Sept.

- 7) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥, ポリアミン調節におけるアンチザイム 2 の役割. 第 126 回成医学会総会, 東京, 10 月. [第 126 回成医学会総会抄録集 2009: 4]
- 8) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥, アンチザイム 2 はアンチザイム 1 の代役か? 第 3 回トランスグルタミナーゼ研究会&ポリアミン研究会合同学術集会, 横浜, 10 月.
- 9) 大城戸真喜子, 松藤千弥, アンチザイム (AZ) 1 ノックアウトマウスにおける AZ2 活性はポリアミン異化反応活性と逆相関する. 第 3 回トランスグルタミナーゼ研究会&ポリアミン研究会合同学術集会, 横浜, 10 月.
- 10) 村井法之, 清水昭博, 村上安子, 松藤千弥, アンチザイム 2 の結合は傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 CDR2 の分解を促進しない. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 10 月.
- 11) 小黒明広, 松藤千弥, スベルミンに結合する RNA アプタマーの結合様式の解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12 月.

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: 堀 誠治	感染化学療法学, 神経薬理学
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, 線条体は運動制御を司る中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。これらの中枢部位の興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構につき, ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ, 電気生理学的解析および形態学的解析を行ない, 伝達物質遊離制御における特定のドーパミン受容体と特定のカルシウムチャネルの選択的共役, およびその生後発達変化を明らかにした。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の詳細は不明である。実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて, 傷害された線条体神経細胞, シナプス再生経過および再生機構を明らかにする目的で, 形態学的および電気生理学的解析を行なった。本プロジェクトによる基礎的データが, 脳梗塞等の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. ニューキノロン薬の体温・血圧に及ぼす影響 (慶応義塾大学薬学部実務薬学講座との共同研究) (堀 誠治)

ニューキノロン薬 (NQ 薬) が, 生体反応を修飾する可能性が考えられたので, NQ 薬の生体に及ぼす影響を検討した。

NQ 薬が体温を低下させる可能性のあることを, マウスを用いた *in vivo* の検討により明らかとした。

ニューキノロン薬の中でも、ガチフロキサシンは、体温を低下作用が強いことが、また、この体温低下作用はニューキノロン薬により異なることが明らかとなった。さらに、ニューキノロン薬が血圧を低下させることを、ラットを用いて、*in vivo*で明らかとした。この作用は、ガレノキサシンで強く、レボフロキサシンでは殆ど認められないことが明らかとなった。

現在、これらの作用の発現機序を検討している。

Ⅲ. 水生脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究(木村直史)

完全水棲のピバ科のカエルは比較呼吸生理学的に興味深い特徴を有しており、他の無尾目両生類と異なり、口腔呼吸サイクルを発現せず、口腔内に空気を吸入する前に肺から呼吸を排出し、哺乳類の横隔膜との相同性が推測されている固有の筋群（第3脊髄神経の枝の支配を受ける）を有する。ピバ科カエルが口腔呼吸サイクルを欠く仕組みを調べるために、*Xenopus laevis*の摘出脳幹脊髄標本から呼吸性運動性活動を導出した。間歇的な肺換気運動に相当するバースト群は、*Xenopus*の第V、IX、X脳神経および舌下神経に発現した。一方、口腔呼吸サイクル様の規則的な活動は、第Vおよび第X脳神経に発現したが、舌下神経と第3脊髄脳神経には見られなかった。以上の結果から、*Xenopus*は口腔呼吸サイクルを形成する能力を脳幹内に保持しているが、呼吸性運動性出力の一部にこれを欠くと考えられた。

Ⅳ. 分泌型タンパク質の設計(大野裕治)

マウス IL-31 を HEK 細胞に発現させると、ほぼ 100% が細胞外に分泌された。そこでこの性質を利用し、緑色蛍光タンパク質 (EGFP) と融合タンパク質にしても分泌されることを確認した。さらに IL-31 の分泌シグナルを検討したところ、シグナルペプチドと最初の糖鎖結合部位までの 28 アミノ酸が重要であった。核移行シグナルを持つ p53 や膜タンパク質であるアクアポリンなどのタンパク質もこの 28 個のアミノ酸を N-末に結合させることにより、細胞外に分泌された。

Ⅴ. ヒト副腎皮質細胞の細胞外プリン受容体およびヒト肥満細胞のヒスタミン放出(西 晴久)

ヒト副腎皮質研究のモデル実験として、ヒト副腎皮質株化細胞である H295R を用い、同細胞のステロイド産生に関連する細胞外プリン受容体 (P2R)

について、その発現、および P2R 刺激によるステロイド産生の薬理学的検討を行った。その結果 H295R には複数種の G タンパク共型プリン受容体 (P2YR) が発現していることが明らかとなり、ヒトの副腎皮質細胞のステロイド産生に対する P2YR の連関が強く示唆された。また、このステロイド産生には細胞外からの Ca^{2+} 流入が極めて重要であることが明らかとなった。

米国ドレクセル大学の Schulman 教授らと共同で、ヒト肺由来初代培養肥満細胞 (HLMC) のヒスタミン放出 (HR) に対する影響に関する研究を行った。レンチウイルスを用いてのショートヘアピン RNA (shRNA) によるヒスチジン脱炭酸酵素、あるいは P2YR のサブタイプである P2Y2 受容体のノックダウン実験から、HLMC の IgE 受容体刺激を介した HR の調整に複数の細胞外プリン受容体が連関することが示唆された。

Ⅵ. 大脳小脳連関に関する研究(石川太郎)

脳幹の橋核は大脳皮質からの信号を受け取り、これを小脳へ中継している。橋核における神経信号の変換の規則とその細胞メカニズムを明らかにするための研究に着手し、*in vivo* 実験系（麻酔下動物）と *in vitro* 実験系（脳スライス）の双方から検討を行っている。*in vitro* 実験系においては、橋核の主細胞（興奮性の投射ニューロン）からパッチクランプ記録を行い、その自発発火頻度や電流電圧関係等の細胞特性を解析した。さらに、電位固定下に自発性および電気刺激誘発性の興奮性シナプス電流を記録し、その促進や抑圧の特性を解析した。*in vivo* 実験系は確立の途上にあるが、腹側からのアプローチにより橋核に電極刺入する手法により、麻酔下の動物において橋核からパッチクランプ記録を行うことを可能にした。

Ⅶ. 心血管内分泌の研究(池田恵一)

2009 年度においても、前年度に引き続き、心血管内分泌の研究を継続しており、本年度は主に HL-1 心筋細胞を用いた研究を行っている。研究内容は、過去に高血圧患者の心臓より ACTH の分泌が増加しているとの知見と、心筋細胞に ACTH 刺激に関与する CRH 2 型受容体が存在することから、生体の stress 応答に重要な役割を担っている視床下部-下垂体-副腎系と同様な機構が存在すると考え、心筋細胞と ACTH 産生・分泌に関する検討を行っている。

VIII. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明 (川村将仁)

ケトン食療法は高脂肪、低炭水化物食により血中ケトン体を増加させ、擬似絶食状態を引き起こす食事療法であり、近年、薬剤耐性の難治性てんかん患者にも効果があることが報告されてからその有用性が注目されつつある。しかしながら、ケトン食療法の抗けいれん作用の機序は未解明である。ケトン食療法は、(1)血中ケトン体増加を引き起こす。しかし、ケトン体自身は神経活動に直接影響を及ぼさない、(2)低血糖を引き起こし、その程度はケトン食療法の抗けいれん作用と相関する、(3)脳内 ATP の増加を引き起こすことが報告されている。ケトン食療法における抗けいれん作用の機序を解明するために、ラット急性海馬スライス標本において、CA3 錐体細胞より全細胞パッチクランプ記録を行った。海馬 CA3 錐体細胞において細胞内 ATP 濃度が十分もしくは高濃度存在する時は、細胞外グルコース濃度低下により pannexin-1 チャンネルが開口し ATP が細胞外に放出され、アデノシンに加水分解された後アデノシン A₁ 受容体を活性化し、CA3 錐体細胞に過分極を引き起こすことが示された。この細胞外グルコース濃度低下により引き起こされる海馬 CA3 錐体細胞のオートクリン調節はケトン食療法における抗けいれん作用の機序の一つと考えられた。

「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。初山は基礎医科学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医科学Ⅰコースのユニット病態と薬物のユニット責任者をつとめた。堀はカリキュラム委員、臨床基礎医科学Ⅱ総合試験委員、臨床基礎医学Ⅱ口頭試験委員をつとめた。木村は教学委員、試験委員会委員長、カリキュラム委員会副委員長、医師国家試験対策実行委員、コース医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員をそれぞれつとめた。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が、実習を担当する教員の育成が今後の課題となっている。

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なわれている。

研究に関係した委員会関係では、初山は動物実験

委員、堀は学術情報センター図書館委員、実験廃棄物処理委員、全学放射線安全委員をつとめ、木村は東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長、JMJ 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会の安全主任者をつとめ、池田はアイソトープ研究運営委員をつとめた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama N, Ohno Y, Fukuda T, Manome Y, Saito S. Enhancing activity of N-glycosylation for constitutive proteins secretions in non-polarized cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381(4): 612-8.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Takada Y, Sakamoto M, Lam M¹⁾, Claycomb WC¹⁾ (¹Louisiana State Univ Health Sci Center), Tajima N. Regulation of urocortin I and its related peptide urocortin II by inflammatory and oxidative stresses in HL-1 cardiomyocytes. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(6): 479-89.
- 3) Tanaka Y¹⁾, Furuyashiki T¹⁾, Momiyama T, Namba H²⁾, Mizoguchi A³⁾, Mitsumori T¹⁾, Kayahara T³⁾, Shichi H (Wayne State Univ), Kimura K³⁾ (³Mie Univ Grad Sch Med), Matsuoka T¹⁾, Nawa H²⁾ (²Niigata Univ), Narumiya S¹⁾ (¹Kyoto Univ Grad Sch Med). Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and regulates dopamine level in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 2009; 30(12): 2338-46.
- 4) Hoffman AF¹⁾, Laaris N¹⁾, Kawamura M, Masino SA (Trinity Coll), Lupica CR¹⁾ (¹NIH). Control of cannabinoid CB1 receptor function on glutamate axon terminals by endogenous adenosine acting at A1 receptors. *J Neurosci* 2010; 30(2): 545-55.
- 5) Kimura N. Fictive lung ventilation in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. *Adv Exp Med Biol* 2010; 669: 9-12.
- 6) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾ (¹Trinity Coll). Metabolic autocrine regulation of neurons involves cooperation among pannexin hemichannels, adenosine receptors, and KATP channels. *J Neurosci* 2010; 30(11): 3886-95.
- 7) Ogino H¹⁾, Yamada K¹⁾, Yuhara M¹⁾, Tsuchida S¹⁾, Maezawa K¹⁾, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ), Hori S. Fluoroquinolones reduce carrageenan-induced edema in rats and the involvement of the glucocorticoid receptor system. *J Infect Chemother* 2009; 15(2): 113-7.
- 8) Ogino H¹⁾, Fujii M¹⁾, Ono M¹⁾, Maezawa K¹⁾, Hori

- S. Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). In vivo and in vitro effects of fluoroquinolones on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production. *J Infect Chemother* 2009; 15(3): 168-73.
- 9) Hori S. Convulsant activity of sitafloxacin and its interactions with anti-inflammatory drugs in mice. *J Infect Chemother* 2009; 15(4): 266-8.
- 10) 池田恵一, 東條克能, 吉村道博, 中尾一和 (京大), 田嶋尚子. 心筋細胞における proopiomelanocortin の発現についての検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2009; 20: 23-4.
- ## II. 総 説
- 1) Masino SA¹⁾, Kawamura M, Wasser CA¹⁾, Pomeroy LT¹⁾, Ruskin DN¹⁾ (¹Trinity Coll). Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuroparmacol* 2009; 7(3): 257-68.
- ## III. 学会発表
- 1) 池田恵一, 東條克能, 稲田豊里, 高田裕子, 坂本昌也, 田嶋尚子, 吉村道博, 中尾一和 (京大). HL-1 cardiomyocytes における proopiomelanocortin の発現と心血管作動物質との関連に関する検討. 第 82 回日本内分泌学会. 前橋, 4 月. [日内分泌会誌 2009: 85(1): 367]
- 2) Schulman ES (Drexel Univ Col of Med), Nishi H. Overnight incubation in (S)-albuterol exerts desensitizing effects on human lung mast cell interleukin-8 but not histamine release. The 105th International Conference of American Thoracic Society 2009. San Diego, May. [Am J Respir Crit Care Med 2009; 179 (Meeting Abstracts): A3709]
- 3) Nishi H, Pelleg A¹⁾, Thiel M (Univ Heidelberg, Univ Hosp Mannheim), Schulman ES¹⁾ (¹Drexel Univ Col Med). Human lung mast cells express multiple purinergic receptor subtypes linked to modification of allergic histamine release. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009): Satellite symposium 11: Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery. Fukuoka, July. [Supplement of Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery 2009]
- 4) 堀 誠治. (新薬シンポジウム 2) レボフロキサシン 500mg 1 日 1 回の新用法・用量 3. 臨床試験成績 4) 安全性および腎機能障害患者における用法・用量調節. 第 57 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月. [日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A): 138]
- 5) 堀 誠治. (新薬シンポジウム 1) テビペネム ピボキシル 5. 小児における安全性. 第 57 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月. [日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A): 130]
- 6) 犬飼陽子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 牧 展子¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾ (¹慶大). ニューキノロン系抗菌薬の循環器系副作用発現は非臨床試験から予測可能か? 第 12 回日本医薬品情報学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 7) Momiyama T, Sasaoka T¹⁾, Sato A¹⁾, Katsuki M¹⁾ (¹Natl Inst Bas Biol). GABAergic synaptic transmission in the striatum of dopamine receptor knock-out mice. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 235]
- 8) Kimura N. Fictive lung ventilation in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. The 11th Annual Oxford Conference on Modeling and Control of Breathing: New Frontiers in Respiratory Control. Nara, July.
- 9) Shimuta M, Ishikawa T, Hausser M (University College London). Multisensory interactions in single cerebellar granule cells in vivo. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 146]
- 10) 初山俊彦. 前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの興奮性シナプス伝達に対するドーパミン D₁ 型受容体を介する抑制の細胞内情報伝達系. 第 32 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S52]
- 11) Ishikawa T, Shimuta M, Hausser M (University College London). Multisensory signals in single cerebellar granule cells in vivo. The 32nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya, Sept. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S20]
- 12) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾ (¹Trinity College). ATP release from CA3 pyramidal neurons in the rat hippocampus. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 13) 堀 誠治. トスフロキサシントシル酸水和物細粒小児用 15% 4) 小児に対する安全性. 第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月. [第 58 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 61]
- 14) 吉田幹宣¹⁾, 歌野智之¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾ (¹慶大), 堀 誠治. マウスにおける発熱時および非発熱時のカルバペネム系抗菌薬の体内動態.

第56回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月.
[第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第56回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 130]

- 15) 犬飼陽子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾ (¹⁾慶大), 堀 誠治. ニューキノロン系抗菌薬による血圧・心拍数低下におけるムスカリン受容体関与の可能性. 第56回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月. [第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第56回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 132]
- 16) 堀 誠治. (シンポジウム S5: 薬物の有害事象・副作用の収集・評価方法などの問題点) S5-2 安全性評価を見る立場から～IRB 委員などの立場から～. 第30回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月. [臨薬理 2009; 40 (Suppl.): S108]
- 17) 初山俊彦. ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離抑制に関与する細胞内情報伝達系. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 3月. [J Pharmacol Sci 2010; 112 (Suppl. 1): 109]
- 18) 西 晴久. ヒト副腎皮質由来株化細胞 H295R には Ca^{2+} 動員と関連した複数のプリン受容体が発現している. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 3月. [J Pharmacol Sci 2010; 112 (Suppl. 1): 118.]
- 19) 堀 誠治. 感染症治療を科学する 安全性からみた抗菌薬. 日本薬学会第130年会. 岡山, 3月.
- 20) Ikeda K, Tojo K, Sakamoto M, Takada Y, Inada Y, Oki Y (Hamamatsu Univ Sch Med), Claycomb WC (Louisiana State Univ Life Sci Center). Production of proopiomelanocortin by cardiomyocytes. The 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, Mar. [Endocr J 2010; 57 (Suppl. 2): S575]

IV. 著 書

- 1) Momiyama T. Developmental changes in calcium channels and D₁-like receptors involved in the glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. In: Fisher A, Hanin I eds. New Trends in Alzheimer and Parkinson Related Disorders: ADPD 2009: Medimond International Proceedings. Prague: Medimond S.r.l., 2009. p.299-306.
- 2) 堀 誠治. I. 深在性真菌症の疫学・環境 Q17. 各抗真菌薬の効果の示し方 (PK-PD) は? 河野茂 (長崎大) 編. 深在性真菌症 Q & A. 改訂3版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.72-5.
- 3) 初山俊彦. 第Ⅲ編: 中枢神経作用薬 10. 中枢神経興奮薬. 柳澤輝行, 丸山 敬監訳. イラストレイテッド薬理学: リッピンコットシリーズ. 第4版. 東京: 丸善, 2009. p.140-50.

- 4) 堀 誠治, 木津純子 (慶大). XV. 呼吸器疾患の患者指導 1. 妊娠時の呼吸器薬の取り扱い方. 貫和敏博 (東北大), 杉山幸比古 (自治医大), 門田淳一 (大分大) 編. 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012. 東京: 南江堂, 2010. p.447-51.

V. その他

- 1) 木村直史. 薬物と看護. 阿部達夫, 阿部好文, 木村直史著. 看護学入門: 2巻: 食生活と栄養・薬物と看護. 2009年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2009. p.81-226.