

Fukuda T, Kitamoto T. Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta Neuropathol* 2008; 116(5): 561-6.

III. 学会発表

- 1) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性末梢神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果. 第 125 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性末梢神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果. 第 19 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 9 月. [末梢神経 2008; 19(2): 247-9]
- 3) 藤ヶ崎純子, 高田耕司. プロテアソーム阻害により神経系細胞に形成される Ubiquitin-SUMO 陽性構造物と核内機能ドメインとの関係. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5 月. [NEURO-PATHOLOGY 2008; 28(2): 186]
- 4) 福田隆浩, 水野聡子(東京女子医科大学), 古幡 博. 脳卒中易発性高血圧自然発症モデルラット脳における音響学的安全性の神経病理学的検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5 月. [NEURO-PATHOLOGY 2008; 28(2): 217]

神経科学研究部・神経生理学研究室

教授: 加藤 総夫 神経生理学・神経薬理学

教育・研究概要

当研究室の独自の研究テーマである ① 情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性, および, ② グリア-ニューロン連関の細胞機構に関する研究, を進めるとともに, 他講座などとの共同研究を進め以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害の脳機構の解明

痛みによって誘発される負情動の生成および増強機構を解明するために, 慢性神経因性疼痛モデル動物において, 脊髄後角疼痛特異的ニューロン由来腕傍核經由入力線維と扁桃体中心核ニューロン間シナプス伝達を評価した。単一求心線維に発生する 1 活動電位によって生じるシナプス前からの放出総小胞数の増加がシナプス増強の分子機構である事実を証明し, これを裏付けるシナプス形態の変化(シナプス後肥厚面積の増大と形状の複雑化)が生じている事実を突き止めた(科学研究費補助金・特定領域総合脳, 基盤 C, ならびにノバルティス科学振興財団の補助を受けた。生理学研究所重本隆一教授らおよび整形外科学講座と共同研究を進めた)。

II. シナプス前神経伝達物質放出関連分子の機能解明

シナプス前からの神経伝達物質放出は脳機能の重要な基礎要素過程である。シナプス前終末に発現する伝達物質放出関連分子群の機能解明を可能とする実験系として確立した *in vivo* 頸部節状神経節ニューロン RNA 干渉法を応用し, 今年度は脳内シナプス前 P2X 受容体 P2X3 サブユニットをノックダウンした。標的分子 mRNA 量の低下 (< 15%), 脳切片における標的タンパク発現の減少, および, 一次求心ニューロンと孤束核 2 次ニューロン間シナプス伝達に及ぼすシナプス前 P2X 受容体活性化の影響の質的变化の誘発に成功した(科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究の補助を受けた)。

III. 虚血・低酸素時におけるニューロン間シナプス伝達維持におけるグリア細胞の意義の解明

アストロサイトはニューロンに対するエネルギー供給源であると考えられているがその分子実体は十分解明されていない。近年, アストロサイトで生成

された乳酸がモノカルボン酸トランスポーターを介してニューロンに輸送されエネルギー基質として用いられるとする仮説が提唱されているが、この乳酸由来のエネルギーがどのような神経活動に用いられているのか明らかではなかった。そこで、低酸素脆弱性の低い延髄孤束核から膜電位およびシナプス電流を記録し、モノカルボン酸トランスポーター阻害薬の影響を観察した。アストロサイトからの乳酸供給は膜電位の維持にはほとんど寄与せず、シナプス後性の機構を介して興奮性シナプス伝達の維持に寄与する事実を明らかにした（厚生労働省科学研究費政策創業総合研究事業の補助を受けた）。

IV. グリアーニューロン連関に関する研究

延髄孤束核のアストロサイトネットワークの特性を解析するため、脳スライスを作成し、GFAP陽性細胞に蛍光色素を注入することによって、ネットワークの空間的広がりを解析した。孤束核アストロサイトが水平方向に突起を伸張する特異的パターンを示す事実、および、これらの突起がP2Y1受容体作用薬によって細胞内カルシウム上昇を示す事実を見出した。

V. 運動ニューロン選択的脆弱性に関する研究

化学的低酸素が舌下神経ニューロンに対するグリシン放出を増強する事実をすでに報告したが、この現象が他の運動ニューロン、特に、運動ニューロン疾患において固有のさまざまな脆弱性を示す顔面神経および動眼神経ニューロンにおいて観察されるか、パッチクランプ法で膜電流を記録して解析した。動眼神経ニューロンが他の運動ニューロン群と異なる応答を示す事実を見出した（科学研究費補助金・若手Cの補助を受け、神経内科との共同研究として進めた）。

VI. 内臓感覚受容神経回路における頻度依存性情報の受容・変換・統合分子機構の解明

迷走神経求心線維と延髄スライス中の孤束核および迷走神経背側運動核の2次ニューロンとの間のシナプス伝達においてそれぞれCa²⁺依存性の異なる短期可塑性機構が存在し、発火頻度依存的情報選別機構の中核をなしている事実を見出した（文部科学省科学研究費補助金・特定領域「統合脳」の補助を受けた）。

VII. 消化管 TRPV1チャネル活性化による熱産生反応亢進神経回路の証明

消化管で速やかに代謝分解される特異的作動薬capsiateを用いて、消化管 TRPV1チャネルの選択的活性化が迷走神経求心路を介して褐色脂肪細胞支配交感神経を活性化する事実を証明した（株式会社味の素との共同研究）。

VIII. 抗認知症薬の作用機序に関する研究

疾患モデル動物において強い抗認知症作用を示すZSET-1446が海馬シナプス伝達に及ぼす影響を検討し、ニコチン受容体作用薬によるIPSC頻度増加効果を増強する事実を見出した（全薬工業株式会社との共同研究）。

「点検・評価」

当研究室は本年度も高水準の国際的活動を続け国際的な評価を受けた。特に、わが国最大級の脳研究プロジェクトである特定領域「統合脳」領域班員としてわが国の神経研究推進の重要拠点としての活動を展開した。一方、ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の学位論文指導においても十分な成果を上げた。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを2回開催した（演者：ロンドン大学 Giorgio Gabella 博士（10月28日）；筑波大学西丸広史博士（12月9日））。テヘラン大学医学部生理学講座より大学院生 Hassan Azdarhi 氏の海外研修を受け入れ神経の電気生理学を指導した（8月4日～2月10日）。

室長・加藤は、本学動物実験委員会初代委員長、ホームページ委員会副委員長、およびITあり方検討委員会委員を務めた。日本生理学会学術研究委員、同将来計画委員、日本神経化学会出版広報委員、国際生理科学会議 UPS2009 トラベル委員長、同財務委員、生理研究会「病態と細胞外プリン治療標的としての可能性を探る」（9月4-5日）自律神経生理研究会世話人幹事ならびに日本プリンクラブ（ATP アデノシン研究会）幹事を務めた。プリン2008（コペンハーゲン）、第10回国際消化管運動学会、ならびに、第3回アジア疼痛学会の招待シンポジストとして、および、第242回日本生理学会東京

談話会, 山梨神経科学研究会に特別講演者として招かれた。第23回ブラジル実験生物学学会に招待基調講演者として招かれ, ブラジル国内各地で5回講演した。本年度も Journal of Neuroscience, Journal of Physiology (London), European Journal of Neuroscience, Neuroscienceをはじめとする神経生理学関連の一流国際誌の論文査読を数多く務めた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sumiyama K, Tajiri H, Kato F, Imura T, Ono K, Ikeda K, Imazu H, Gostout CJ. Pilot study for in vivo cellular imaging of the muscularis propria and ex vivo molecular imaging of myenteric neurons. *Gastrointest Endosc* 2009 69: 1129-34.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 慢性痛と情動を結ぶシナプス機構. *ストレス科学* 2008; 23(1): 23-35.

III. 学会発表

- 1) Takeda K, Yamaguchi Y, Hino M, Kato F. Potentiation of acetylcholine-mediated facilitation of synaptic transmission by an azaindolizone derivative, ZSET1446(ST101), in the rat hippocampus. 9th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. Prague, Mar.
- 2) Ono K, Hara Y, Yasui M, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Suzuki K, Kato F. Specific activation of sympathetic nervous system regulating brown adipose tissue by capsinoids, TRPV1 activating natural compounds. 2008 Obesity Society Annual Scientific Meeting. Phoenix, Oct.
- 3) Takeda K, Yamaguchi Y, Hino M, Kato F. Potentiation of acetylcholine-mediated facilitation of synaptic transmission by an azaindolizone derivative, ZSEt1146 (ST101), in the rat hippocampus. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, D.C., Oct.
- 4) Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Biphasic potentiation of central amygdala synapse in the rat neuropathic pain model. 6th Forum of European Neurosciences. Geneva, June.
- 5) Kato F, Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Ikeda R. (Invited Symposist) **Amygdala synaptic plasticity** in neuropathic pain. 3rd Asian Pain Symposium.

Fukuoka, July.

- 6) Kato F. (Invited Symposist) **Purinergic modulation** of consolidated synaptic potentiation in the central amygdala of the neuropathic pain models. Purines 2008 Meeting. Copenhagen, June.
- 7) Kato F. (Invited Symposist) **Target cell-dependent** various forms of short-term plasticity at the first central synapse of the primary visceral afferents. 10th Annual Meeting of Japan-International Society for Gastrointestinal Motility. Fukuoka, May.
- 8) Kato F. (Invited Plenary Lecturer) **Presynaptic** extracellular purine receptors as an interface between glia and neuron networks. 23rd Annual Meeting of the Federation of Societies of Experimental Biology. Sao Paulo, Aug.
- 9) Kato F. (Invited Symposist) **Glia-neuron interaction** via ATP at brain synapses. 23rd Annual Meeting of the Federation of Societies of Experimental Biology. Sao Paulo, Aug.
- 10) 永瀬将志, 鈴木岳之, 加藤総夫. 孤束核シナプス活動の維持におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 11) 田村友穂, 鈴木岳之, 加藤総夫. 脳内シナプス前受容体分子構成の in vivo gene silencing による修飾と作動薬感受性の人工的変換. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 12) 和光未加, 井村泰子, 鈴木岳之, 加藤総夫. GFAP-GFP マウスを用いたアストロサイトの機能形態学的特徴の解析. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 13) Yamamoto K, Noguchi J, Kato F. Short-term plasticity defines frequency-dependent postsynaptic excitation of the solitary complex neurons. 第242回日本生理学会東京談話会. 東京, 10月.
- 14) 中尾(岩瀬)彩乃, 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 痛みの情動成分を担う脚傍核-扁桃体中心核シナプス伝達増強の分子基盤. 第30回日本疼痛学会. 福岡, 7月.
- 15) 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデルにおける扁桃体中心核シナプス伝達の可塑的变化. 第30回日本疼痛学会. 福岡, 7月.
- 16) 加藤総夫. (招待シンポジスト)脳内シナプス前 P2X 受容体の意義. 日本薬学会第129回年会. 京都, 3月.
- 17) 加藤総夫. 慢性痛と扁桃体シナプス可塑性. 生理学研究所研究会感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻. 岡崎, 11月.
- 18) 加藤総夫. 慢性痛による扁桃体中心核シナプス伝

達の増強機構。生理学研究所研究会新たなコンセプトでシナプス伝達機構を考える。岡崎, 9月。

- 19) 加藤総夫, 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮。(シンポジスト)慢性痛における痛みと負情動を結ぶ神経連絡の亢進とその固定化。第31回日本神経科学大会。東京, 7月。
- 20) Kato F. (Invited Speaker) Specificity of astrocyte-neuron interaction in the nucleus of the solitary tract. 第242回日本生理学会東京談話会。東京, 10月。

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 慢性疼痛による扁桃体シナプス伝達の可塑性。東京: クバプロ, 2008.

寄附講座部門 遺伝病(ライソゾーム病)講座

- 主任研究者: 衛藤 義勝
(教授)
- 専任研究者: 樋口 孝
- 兼任研究者: 井田 博幸
(小児科学講座教授)
- 兼任研究者: 大橋 十也
(DNA医学研究所教授)
- 兼任研究者: 小林 博司
(DNA医学研究所講師)
- 兼任研究者: 小林 正之
(小児科学講座講師)
- 兼任研究者: 沈 頸松
(DNA医学研究所助教)
- 兼任研究者: 孟 興麗
(DNA医学研究所助教)

教育・研究概要

I. ライソゾーム病のスクリーニング

1. 筋ジストロフィー症施設でのポンベ病のハイリスクスクリーニング: 全国筋ジストロフィー施設より肢体型筋ジストロフィー患者150名をスクリーニングした。
2. 透析センターの腎不全患者約1,000名よりファブリ病者の陽性者を見出している。
3. 全国からのライソゾーム病患者の診断センターの機能をしておりファブリ病, ポンベ病, ムコ多糖症などを診断した。
4. 東北地区のファブリ病, ポンベ病, ムコ多糖患者スクリーニングを約2,500か所病院, 重症心身障害者施設などを調査した。

II. ライソゾーム病の患者の病態の検討

特にゴーシェ病, ファブリ病, ポンベ病, ムコ多糖症II型患者での酵素補充療法での臨床効果, 臨床症状の特徴を検討した。特にポンベ病では酵素治療2年後に剖検例した患者での病理組織検討をし, 早期の酵素治療の必要性を報告した。

ファブリ病では酵素投与による副作用, 尿中GL-3, 血清抗体価の推移と治療効果との関係などを臨床的に検討した。特に血清抗体価の高いファブリ病患者では, 尿中GL-3が高値であることを明らかにした。

III. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 中枢神経系に関する効果: レンチウイルスベクターを用いて, クラベ病マウスへの投与による治療効果を検討した。
2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関