

Murai N, Matsufuji S, Takahashi-Fujigasaki J, Utsunomiya K. Rho-kinase inhibition prevents the progression of diabetic nephropathy by downregulating hypoxia-inducible factor 1 α . *Kidney Int* 2013; 84(3) : 545-54.

2) Murakami Y, Ohkido M, Takizawa H, Murai N, Matsufuji S. Multiple forms of mouse antizyme inhibitor 1 mRNA differentially regulated by polyamines. *Amino Acids* 2014; 46(3) : 575-83.

III. 学会発表

- 1) Oguro A, Matsufuji S. Analysis of spermine-binding property of RNA aptamer. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 2) Ohkido M, Matsufuji S. Characterization of hematopoietic stem cells in fetal liver of antizyme 1 knockout mice with long-term bone marrow repopulating assay. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 3) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Antizyme2 contributes to downregulation of c-Myc protein levels under the hypoxia and glucose free condition. 2013 Gordon Research Conferences on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 4) 小黒明広, 松藤千弥. RNA アプタマーの解析から明らかにされてきたポリアミンと RNA の結合様式. 第 15 回日本 RNA 学会年会. 松山, 7 月.
- 5) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム 2 を介する c-My のユビキチン非依存的分解機構. 第 1 回がん代謝研究会. 鶴岡, 11 月.
- 6) 大城戸真喜子, 松藤千弥. (セッション VI : ポリアミンとその代謝物医療応用) アンチザイム 1 ノックアウトマウスにおける長期造血再構築をもつ細胞の特徴. 日本ポリアミン学会第 5 回年会. 銚子, 1 月.
- 7) 柳田明日美, 藤枝裕大, 小黒明広, 松藤千弥, 河合剛太. (セッション V : ポリアミンとその代謝物の解析) スペルミンに結合する RNA アプタマーの結合様式の解析. 日本ポリアミン学会第 5 回年会. 銚子, 1 月.

薬理学講座

教授： 山 俊彦	中枢シナプスの生理学および薬理学
教授： 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
講師： 川村 将仁	中枢神経の薬理学

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 (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。また、ドーパミン受容体ノックアウトマウスを用いて、生理的に遊離されたドーパミンのシナプス伝達における機能、および行動制御における機能を明らかにした。今後は大脳基底核、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、セロトニン受容体を介するシナプス伝達修飾機構、さらには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、特定のニューロンを光刺激によって活性化する新たな技法を導入しつつある。

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。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、神経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. 水生脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究(木村直史)

あくびは、哺乳類において長い吸気と短い呼気を伴うことから、呼吸に関連した行動と信じられてきた。しかしながら、水生のカメ目、両生綱、および肺を有する空気呼吸魚は、あくびの間、決して喉頭口を開口しない。肺を欠くサメ類もあくび様行動を発現することが知られている。サメ類の‘あくび’は(第一鰓弓に由来すると考えられる)顎と残る鰓弓の伸展によって特徴づけられる。そこで、サメ類のあくびに類似した行動をより原始的な無顎類のヤツメウナギで探索した。ヤツメウナギは、水槽の壁を吸引するのを止めたとき、時に鰓弓と体の吻側部を伸展した。脊椎動物の‘あくび’は、鰓弓もしくは鰓弓由来の構造物の伸展運動として再定義されるかもしれない。

III. エンドゼピンに関する研究(大野裕治)

エンドゼピンは中枢神経系においてベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA-A受容体におけるGABA結合を阻害し、不安を引き起こす物質として知られている。このような細胞外での機能以外に我々は副腎皮質細胞内でエンドゼピンまたはその代謝産物が産生され、ミトコンドリア内でのコレステロール輸送に関与していることを発見した。ウシ副腎皮質細胞よりこのタンパク質をクローニングし、大腸菌に産生させたエンドゼピンを用いてコレステロール輸送促進機能を検討したが、十分な促進作用は観られなかった。そこで、糖鎖結合等の翻訳後修飾が関与していることも考えられるので、ヒト胎児腎細胞由来のHEK293細胞に発現させその機能を検討したい。

IV. ヒト副腎皮質株化細胞を用いたプリン受容体刺激による糖質コルチコイド産生に関する研究(西 晴久)

ヒトの副腎皮質でのステロイド産生におけるプリン作動性システムの機能について調べるため、ヒト副腎皮質株化細胞NCI-H295Rが用いられた。今回の研究から、NCI-H295Rでは細胞内Ca²⁺動員に関連したP2Y₁型プリン受容体サブタイプが機能的に発現していること、さらに同サブタイプは糖質コルチコイド産生に必要なCa²⁺流入につながるSOCE(容量依存性Ca²⁺流入)の活性化と関連することがわかった。以上より、ヒト副腎皮質細胞には機能的なプリン作動性システムとステロイド産生に関連した細胞内セカンドメッセンジャーのクロストークが

存在することが示された。本研究成果は米国科学雑誌PLoS Oneにて発表した(PLoS One 2013; 8(8): e71022)。また、当該研究で用いたP2Y₁ノックダウンの効率、および細胞外ヌクレオチド分解酵素の作用については、更に精査した結果を日本薬理学会年会(2013年3月20日、仙台)にて発表した。

V. 小脳皮質の縞状区画の機能的意義(石川太郎)

哺乳動物の小脳皮質には解糖系酵素アルドラーゼCの発現量により識別される矢状方向の区画(縦縞構造)が存在する。近年の研究により、小脳核および脳幹との神経連絡はこの区画ごとに差異があることが明らかになってきているが、その機能的意義は明らかでない。この問題にアプローチするために、縦縞が蛍光タンパク質によって可視化されたマウス(東京医科歯科大学との共同研究)を用いて、小脳皮質からの*in vivo*パッチクランプ等の電気生理学的手法による研究を行っている。

VI. 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)

抗てんかん療法の一つである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。コントロール食または高ケトン食施行ラットおよびマウスより急性海馬スライス標本を作成し、細胞外記録を用いてbicuculline-induced burstingに対する両者の作用を比較・検討した。高ケトン食施行スライス標本では細胞外グルコース濃度低下によりbicuculline-induced burstingが有意に抑制された。一方、コントロール食施行スライス標本では、細胞外グルコース濃度を低下してもbicuculline-induced burstingは抑制されなかった。この高ケトン食施行標本における抑制作用はアデノシンA₁受容体の拮抗薬にて消失し、アデノシンA₁受容体ノックアウトマウスで観察されなかったことからアデノシンA₁受容体の活性化を介していると考えられた。抗てんかん療法であるケトン食療法は脳内代謝変化を経て、アデノシン受容体を活性化することにより神経活動を修飾することが示された。

Ⅶ. 小脳入力系における大脳小脳連関の影響 (志牟田美佐)

小脳皮質には末梢からの感覚信号に加えて、大脳からの下行性の信号が入力している。しかし、これら2系統の入力が小脳の神経回路においてどのように統合され、どのような役割を果たしているのかわかっていない。そこで、大脳皮質体性感覚野の電場電位記録と同時に、小脳皮質顆粒細胞から *in vivo* ホールセル記録法を行い、大脳皮質の活動と小脳への入力信号の関係を精査した。その結果、大脳皮質の活動と小脳へのシナプス入力は同期的な自発活動をしていることが明らかとなり、さらに、単一の顆粒細胞において末梢からの上行性信号と大脳からの下行性信号が統合させていることが示唆された。これらの知見を元に、大脳小脳連関の意義を明らかにするための研究を継続している。

〔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。初山は教学委員、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学コースのユニット病態と薬物のユニット責任者、基礎医科学Ⅱ総合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、医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者、医学総論Ⅰ演習および同Ⅱ演習のユニット責任者、基礎医科学Ⅰ・生体調節のしくみのユニット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、基礎医科学Ⅱ総合試験委員等をそれぞれつとめた。石川は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員および症候学演習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、古典的薬理理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、実習を通じて古典的手法を継承し続けたいと考えている。

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～Ⅶ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、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。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) Anisuzzaman ASM¹, Uwada J¹, Matsuoka T², Yoshiki H¹, Nishio M² (²Kanazawa Med Univ), Ikegaya Y³, Takahashi N³, Matsuki N³ (³Univ of Tokyo), Fujibayashi Y¹, Yonekura Y¹, Momiyama T, Matsuoka I¹ (¹Univ of Fukui). Novel contribution of cell surface and intracellular M1-muscarinic acetylcholine receptors to synaptic plasticity in hippocampus. *J Neurochem* 2013; 126(3): 360-71.
- 2) Ruskin DN¹, Svedova J¹, Cote JL¹, Sandau U², Rho JM (Univ of Calgary), Kawamura M, Jr., Boison D² (²Legacy Research Institute), Masino SA¹ (¹Trinity Coll). Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS One* 2013; 8(6): e65021.
- 3) Nishi H, Arai H, Momiyama T. NCI-H295R, a human adrenal cortex-derived cell line, express purinergic receptors linked to Ca²⁺-mobilization/influx and cortisol secretion. *PLoS One* 2013; 8(8): e71022.
- 4) Sato A¹, Sasaoka T¹ (¹Kitasato Univ), Nishijo T, Momiyama T. GABAergic synaptic transmission onto striatal cholinergic interneurons in dopamine D2 receptor knock-out mice. *Neuroscience* 2014; 263: 138-47.

Ⅱ. 総説

- 1) Boison D¹, Sandau U¹ (¹Legacy Research Institute), Ruskin DN², Kawamura M, Jr., Masino SA² (²Trinity Coll). Homeostatic control of brain function - new approaches to understand epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 109.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 石川太郎, 志牟田美佐. (ポスター発表: 小脳) 橋核における周期的シナプス活動 (Periodic synaptic activity in the pontine nuclei). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 2) 西條琢真, 初山俊彦. (ポスター発表: シナプス) セロトニンによるラット前脳基底核コリン作動性ニューロンへのGABA遊離の抑制 (Inhibition of GABA release onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain by 5-HT). *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 3) Ishikawa T, Shimuta M. Cellular level analysis of input signals to the cerebellum. *Neuro2013*. 京都, 6月.
- 4) Momiyama T, Nishijo T. Serotonin-induced presynaptic inhibition of GABAergic transmission onto cholinergic neurons in the rat basal forebrain. *IUPS (In-*

ternational Congress of Physiological Sciences) 2013. Birmingham, June.

- 5) 初山俊彦, 西條琢真. (一般演題 (ポスター): ニューロン・シナプス (1)) セロトニンによる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抑制. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月. [J Physiol Sci 2014; 64(Suppl.1): S139]
- 6) 西條琢真, 初山俊彦. (一般演題 (ポスター): 中枢神経7 神経伝達物質・シナプス) ラット前脳基底核コリン作動性ニューロンへの興奮性シナプス伝達に対するセロトニンの抑制作用 (Inhibitory effect of serotonin on the glutamatergic transmission onto cholinergic neurons in the basal forebrain of the rat). 第87回日本薬理学会年会. 仙台, 3月. [J Pharmacol Sci 2014; 124(Suppl.1): 176]
- 7) 西 晴久. (一般演題 (ポスター): 消化器, 内分泌・代謝) P2Y₁ 受容体を介したヒト副腎皮質株化細胞の糖質コルチコイド分泌 (Glucocorticoid secretion via P2Y₁ receptors in human-derived adrenocortical cells). 第87回日本薬理学会年会. 仙台, 3月. [J Pharmacol Sci 2014; 124(Suppl.1): 229]

IV. 著 書

- 1) 初山俊彦訳. 第II編: 神経薬理学 第14章: 神経伝達および中枢神経系. 高折修二 (京都大, 島根医科大), 橋本敬太郎 (山梨大), 赤池昭紀 (名古屋大), 石井邦雄 (北里大) 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書: 薬物治療の基礎と臨床. 第12版. 東京: 廣川書店, 2013. p.454-94.

病 理 学 講 座

- | | |
|---------------------------|---------------------------------|
| 教 授: 池上 雅博 | 人体病理学: 特に消化管の病理 |
| 教 授: 鈴木 正章 | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳癌の病理 |
| 教 授: 福永 眞治
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 診断病理, 軟部腫瘍, 産婦人科腫瘍 |
| 教 授: 酒田 昭彦
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理 |
| 准教授: 千葉 諭 | 人体病理学: 特に肝・骨髄・循環, 脾, 胎生形態学の病理 |
| 准教授: 鷹橋 浩幸
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・分子病理学, 診断病理 |
| 准教授: 野村 浩一
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に婦人科の病理 |
| 講 師: 金網友木子
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 腎生検組織を中心とした形態的解析 |
| 講 師: 原田 徹 | 人体病理学: 特に呼吸器疾患, 肝疾患 |
| 講 師: 鹿 智恵 | がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の検索: 特に肝癌, 肺癌 |
| 講 師: 濱谷 茂治
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 特に消化管の病理 |
| 講 師: 小峯 多雅
(病院病理部へ出向中) | 人体病理学: 肝臓, 腎臓の三次元的構造解析 |

教育・研究概要

I. 肝臓に関する研究

1. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の病勢を評価するために, 従来 Scheuer 分類や Ludwig 分類が用いられて来たが, 中沼分類が新たに提唱されている。また, PBC では血中の抗 gp210 抗体の増加が肝不全へ進行する頻度を高め, 生存率を下げる事が示唆されている。今回は, 中沼分類を用いて PBC の活動度と病期分類を行い, 従来の Scheuer 分類と比較検討した。更に, 抗 gp210 抗体高値群と低値群における組織所見を検索し, 抗 gp210 抗体がどのような組織的所見と関係しているかを考察した。Nakanuma 分類は PBC 患者のさまざまな組織的所見をスコア化し, それらを合計することで, 総合的に活動度・病期分類を行う分類である。しかし一方で, 分類には複雑な作業が必要であることが問題であった。抗 210 抗体高値群では CNSDC 出現率, 線