

薬理学講座

教授：初山 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（初山俊彦）

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。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，伝達物質遊離制御におけるセロトニン受容体の機能を明らかにした。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，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。

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. 脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究（木村直史）

鳥類や出生後の哺乳類のあくびとは異なり，水生のカメ目，両生綱，空気呼吸魚のあくびは喉頭口の開口を伴わない。肺も喉頭口も欠く軟骨魚類にもあくび様行動が見られる。したがって，あくびの中枢パターン形成機構は肺呼吸のそれよりも系統発生的に古いと推定される。肺呼吸のあくび運動へのカップリング，すなわち喉頭口を開くあくびは，空気の吸引呼吸への切り替えと共に進化したのかも

知れない。

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. マスト細胞のアレルギー反応に関する研究（西晴久）

マスト細胞のアレルギー惹起性ヒスタミン放出 (HR) では細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が重要とされている。しかしながら，細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇経路の違いによる HR を含めた細胞活性化の差異については明らかではない。今回，ヒト由来マスト細胞株の LAD2 を用い，種々の刺激にて活性化した同細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇経路の違いと連関する HR について検討した。その結果，同細胞の HR には，細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫からの Ca^{2+} 放出よりも細胞外からの Ca^{2+} 流入が重要であることが明らかとなった。これより，マスト細胞内 Ca^{2+} 上昇機構の調節は，同細胞に起因するアレルギー症状の緩和に有用であると考えられた。本研究結果は第 89 回日本薬理学会年会（横浜）にて報告した。

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，単純な大脳小脳連関のモデル系として，マウスの口唇部の触覚感覚神経信号が，大脳皮質と小脳皮質において，どのような回路機序に基づいて信号処理されるかを研究している。GABA 性抑制性細胞にチャネルロドプシン 2 を発現している遺伝子改変マウスを用いて，光照射により時限的かつ限局的に大脳皮質体性感覚野を抑制したところ，小脳皮質果粒細胞に到達する感覚信号のうち，比較的潜時の長い信号のみが抑制された。この信号が大脳を経由する信号であることが示唆された。一方で，潜時の短い，三叉神経小脳路に由来すると推定される信号は抑制されなかった。この結果から，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から起こる信号は，小脳果粒細胞において統合されることが示唆された。

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、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。高ケトン食施行ラットより急性海馬スライス標本を作成し、bicuculline-induced bursting に対する両者の作用を比較・検討したところケトン食施行スライス標本では bursting が有意に抑制された。このケトン食施行による抑制作用はアデノシン 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. シナプス前終末 Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離 (中村行宏)

シナプス前終末の開口放出部位における電位依存性 Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離は、神経伝達物質の放出の確率やタイミングを決定する。両者の結合距離は、Ca キレート EGTA のシナプス電流抑制作用から推定できる。脳幹のヘルド萼状シナプス前終末は、軸索につながる幹から複数の指状の突起が分枝し、幹と突起の両方が台形体核神経細胞にシナプスを形成している。このシナプスにおける放出確率と EGTA の作用を電気生理学的に測定しその結果を数理解析したところ、結合距離は幹よりも突起において長いことが明らかとなった。Ca チャネル-小胞の結合距離は、同一シナプス内でも開口放出部位ごとに異なり、神経伝達物質の放出の多様性を担う因子となる可能性が示された。

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。このアセチルコリンの修飾作用について、線条体および海馬において電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、アセチルコリンを放出するコリン性介在ニューロンへの GABA 性の抑制性神経伝達がムスカリン受容体の活性化を介して抑制されることが示された。また、海馬では学習時などにリズムミカルなオシレーション活動が観察されるが、このオシレーション活動に対するアセチルコリンの修飾作用を検討するための予備実験を

行った。

「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、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、臨床基礎医学(前期)口頭試験委員、基礎医科学Ⅱ総合試験委員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、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～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、初山は教育研究助成委員、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。西はアイソトープ研究運営委員、実験廃棄物処理委員をつとめた。

研 究 業 績

Ⅰ. 原著論文

- 1) Ishikawa T, Shimuta M, Häusser M (Univ Coll London). Multimodal sensory integration in single cerebellar granule cells in vivo. *Elife* 2015; 4: e12916.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Nishijo T, Momiyama T. (Poster sessions: Synapse) P/Q-type calcium channels are involved in serotonin-induced inhibition of non-NMDA glutamatergic transmission in the rat basal forebrain cholinergic

neurons. 第38回日本神経科学大会, 神戸, 7月.

- 2) Kawamura M. (Poster sessions: Mood disorders · Stress · Epilepsy) The basic mechanisms underlying ketogenic diet: a neuronal autocrine regulation through adenosine receptor. 第58回日本神経化学学会大会, さいたま, 9月.
- 3) Harada H¹⁾, Beppu K²⁾, Matsui K²⁾ (²Tohoku Univ), Nakamura Y, Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H³⁾, Namiki S³⁾, Hirose K³⁾ (³Univ Tokyo), Shigemoto R¹⁾ (¹IST Austria). High resolution analyses of presynaptic protein localizations in the stimulated parallel fiber-Purkinje cell synapses. Neuroscience 2015 (Society for Neuroscience 45th Annual Meeting), Chicago, Oct.
- 4) 西條琢磨, 初山俊彦. (一般演題 (口頭): 中枢② 神経伝達物質・シナプス 2) カリウムチャネルを介したセロトニンによるラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのGABA遊離の抑制. 第89回日本薬理学会年会, 横浜, 3月.
- 5) 西 晴久, ニヨンサバ・フランソワ (順天堂大). (一般演題 (ポスター): 細胞内・細胞間情報伝達②) マスト細胞のヒスタミン放出におけるCa²⁺流入とブリン受容体活性化の重要性. 第89回日本薬理学会年会, 横浜, 3月.
- 6) 鈴木江津子, 初山俊彦. (一般演題 (ポスター): ニューロン・シナプス (1)) 線条体アセチルコリン性ニューロンへのGABA性シナプス伝達に対するムスカリン受容体を介する抑制. 日本生理学会第93回大会, 札幌, 3月.
- 7) 志牟田美佐, 杉原 泉 (東京医科歯科大), 石川太郎. (一般演題 (ポスター): ニューロン・シナプス (2)) In vivo 単一小脳顆粒細胞における複数信号の光遺伝学的解析. 日本生理学会第93回大会, 札幌, 3月.

病 理 学 講 座

教 授: 池上 雅博	人体病理学: 消化管病理
教 授: 酒田 昭彦 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 肝とリンパ網内系の病理
教 授: 鈴木 正章 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 泌尿生殖器, 乳腺の病理
教 授: 清川 貴子 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 産婦人科の病理
准教授: 千葉 諭	人体病理学: 肝, 骨髄, 循環, 睪, 胎生形態学の病理
准教授: 鷹橋 浩幸 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 泌尿生殖器の病理, 分子病理学, 診断病理
准教授: 野村 浩一 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 産婦人科の病理
講 師: 金網友木子 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 腎臓の病理
講 師: 遠藤 泰彦 (富士市立中央病院に出自中)	人体病理学
講 師: 原田 徹	人体病理学: 呼吸器疾患, 肝疾患
講 師: 濱谷 茂治 (病院病理部に出自中)	人体病理学: 消化管病理
講 師: 小峯 多雅 (厚木市立病院に出自中)	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. 消化管に関する研究

1. 大腸粘膜下層 (SM) 浸潤癌のリンパ節転移 (N) 危険因子として簇出 (B), リンパ管侵襲 (Ly) および静脈侵襲 (V) が知られている。内視鏡的に切除された大腸 SM 癌のうち, N の有無が判明している 22 病変 (葛飾医療センター, 2012 年 1 月~2015 年 10 月) を対象に, B, Ly, V の組み合わせと N の有無の関係を検索した。N+ は 2/22 病変に認められ, N+ の組み合わせは, B+Ly および B+Ly+V であった。

2. 大腸神経内分泌腫瘍は, 2010 年 WHO 消化器腫瘍分類において腫瘍の核分裂数と Ki67 指数との組み合わせにより Neuroendocrine tumor Grade1, Grade2, Neuroendocrine cell carcinoma と分類されるようになった。これに伴い, 当院で過去にカルチノイド腫瘍と診断されたものを現行の診断基準に当てはめ, 再分類を行った。また, 新分類における Grade 分類と脈管侵襲の関係および転移との関係について検索した。当院でのカルチノイド