

- 2) Tajima A, Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. (Oral, Poster) Antizyme binds to ATP citrate lyase to accelerate acetyl-CoA production in cancer cells. 4th International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives. Rome, Sept.
- 3) Oguro A, Yanagida A¹⁾, Fujieda Y¹⁾, Amano R¹⁾, Otsu M¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Kawai G¹⁾ (¹Chiba Inst Tech), Matsufuji S. (Poster) Two distinct stems and an internal loop in RNA aptamer are necessary for the specific spermine-binding. RNA2016. Kyoto, June.
- 4) 山口眞紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. (口頭) 心筋細胞のカルシウム応答と膜電位に対するポリアミンの効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月.
- 5) 大野哲生, 山澤徳志子, 山口眞紀, 大城戸真喜子. (ポスター) 筋細胞へのポリアミンの効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月.
- 6) 山口眞紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 栗原 貴, 山内秀樹, 竹森 重. (口頭) 心興奮現象に対するポリアミンの効果. 日本ポリアミン学会第8回年会. 習志野, 1月.
- 7) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹順天堂大), 大野哲生. (口頭) 骨格筋の増殖と分化におけるポリアミンの調節機構 (Regulatory mechanisms of polyamine in skeletal muscle proliferation and differentiation). 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月.
- 8) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹順天堂大), 大野哲生. (ポスター) 骨格筋に対するポリアミンの作用 (Effects of polyamines on skeletal muscle). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 9) 小黒明広, 重田友明¹⁾, 岩本武夫, 今高寛晃¹⁾ (¹兵庫県立大), 松藤千弥. (口頭) アンチザイムの翻訳フレームシフト部位の終止コドンの役割. 日本ポリアミン学会第8回年会. 習志野, 1月.

V. その他

- 1) 植村武史 (アミンファーマ研究所), 大城戸真喜子. オルニチン脱炭酸酵素活性の測定. ポリアミン 2016; 3(1): 14-22.

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 将弘 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, 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。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, 上記能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 μ M) の μ -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 μ 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. 住環境に起因するであろうアレルギー症増悪 (西 晴久)

ヒト株化マスト細胞をスクリーニング用細胞として用い、住環境に起因するアレルギー症増悪に関する研究を行った。その結果、住環境を構成する非アレルギー物質が間接的にマスト細胞のアレルギー刺激性の脱顆粒を増強することを明らかにした。また、その作用は細胞内の PI3K の過活性化に起因することを明らかにした。これらの結果から、アレルギー罹患患者は症状を悪化させる住環境へ注意すべきと示唆された。本研究は公益財団法人 LIXIL 住生活財団の研究助成によってサポートを受けて遂行され、研究結果は同財団ホームページに研究報告書として掲載された。

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。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たところ、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、プルキンエ細胞のみならず果粒細胞においても統合されることが示された。また、エジンバラ大学との共同研究において、プルキンエ細胞の活動電位発生には、顆粒細胞に由来する興奮性シナプス入力と分子層介在細胞に由来する抑制性シナプス入力のバランスが重要であり、このバランスの不均衡は歩行運動に障害を与えることが示された。

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 によるシナプス伝達抑制作用をもとに推定できるとされてきたが、EGTA による抑制率は他の要因からも影響を受けることは長らく見過ごされてきた。シナプス前終末内部の Ca 拡散と神経伝達物質放出のコンピュータシミュレーションを行ったところ、活動電位による Ca 流入のように Ca 流入の持続時間がミリ以下秒の場合、EGTA の作用が増強することが明らかになった。Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離の推定には、シナプス前末端 Ca 流入の時間経過を知る必要がある。

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、中型有棘細胞からコリン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抑制されることが示唆された。また、海馬ではアセチルコリンの作用薬投与により数 Hz~数十 Hz の頻度で錐体細胞の活動電位が発生した。

〔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、コース基礎医学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、基礎医学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、コース医学総論Ⅰ・Ⅱのコース責任者、同各演習、コース基礎医学Ⅱのユニット「呼吸器系」、コース基礎医学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、基礎医学Ⅱ総合試験委員をそれぞれつとめた。石川は基礎医学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医学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。

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) Nishijo T, Momiyama T. Serotonin 5-HT1B receptor-mediated calcium influx-independent presynaptic inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *Eur J Neurosci* 2016; 44(1): 1747-60.
- 2) Hamada N¹, Ito H¹, Nishijo T, Iwamoto I¹, Morishita R¹, Tabata H¹, Momiyama T, Nagata K¹ (¹Aichi Human Service Ctr). Essential role of the nuclear isoform of RBOX1, a candidate gene for au-

tism spectrum disorders, in the brain development. *Sci Rep* 2016; 6: 30805.

- 3) Nishi H, Pelleg A¹, Schulman ES¹ (¹Drexel Univ). IgE receptor-mediated histamine release in human lung mast cells: modulation by purinergic receptor ligands. *Ann Clin Lab Sci* 2016; 46(5): 463-9.
- 4) Kawamura MJ, Ruskin DN¹, Masino SA¹ (¹Trinity Coll). Metabolic therapy for temporal lobe epilepsy in a dish: investigating mechanisms of ketogenic diet using electrophysiological recordings in hippocampal slices. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 112.
- 5) Jelitai M¹, Puggioni P¹, Ishikawa T, Rinaldi A¹, Duguid I¹ (¹Univ Edinburgh). Dendritic excitation-inhibition balance shapes cerebellar output during motor behavior. *Nat Commun* 2016; 7: 13722.

II. 総説

- 1) Yamada K (Hiroshima Univ), Takahashi S¹, Karube F¹, Fujiyama F¹ (¹Doshisha Univ), Kobayashi K (Fukushima Med Univ), Nishi A (Kurume Univ), Momiyama T. Neuronal circuits and physiological roles of the basal ganglia in terms of transmitters, receptors and related disorders. *J Physiol Sci* 2016; 66(6): 435-46.

III. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons via muscarinic receptors. 10th FENS (Federation of European Neurosciences Societies) Forum of European Neuroscience. Copenhagen, July.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-induced inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons mediated by potassium channel modulation. 10th FENS (Federation of European Neurosciences Societies) Forum of European Neuroscience. Copenhagen, July.
- 3) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons is inhibited by muscarinic receptor activation. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 4) 中村行宏, DiGregorio D (Institut Pasteur). (ポスター) Ca²⁺流入の持続時間によって決定される Ca²⁺チャネル-シナプス小胞間の機能的結合強度. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 5) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Presynaptic 5-HT1B receptor-mediated inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons by potassium channel modulation. 第39回日本神経科学大会.

横浜, 7月.

- 6) Taya S¹, Hayase Y¹, Yamada M¹, Momiyama T, Nishijo T, Miura Y (KAC), Ohno Y², Imaoku T² (²Osaka Univ), Yanagawa Y (Gunma Univ), Ihara N (Inst ICR Res), Serikawa T³, Amano S³ (³Kyoto Univ), Hoshino M¹ (¹NCNP). (Symposium S3-D-1: Coordinated regulation of neural network by inhibitory and excitatory neurons) The deficiency of DSCAML1, which is a mutant model with limbic-like seizures, induces the excitatory and inhibitory imbalance. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 7) 川村将仁. (ポスター) マウスの海馬におけるマイルドな低体温による虚血耐性応答. 第59回日本神経化学学会大会. 福岡, 9月.
- 8) Nakamura Y, DiGregori D (Institut Pasteur). (Poster) Presynaptic Ca²⁺ entry duration, amplitude and density influence estimation of calcium-secretion coupling distance by EGTA dialysis. OIST Mini Symposium "Nanosopic Synaptic Function". Onna-son, Sept.
- 9) 川村将仁, 大山 悠. (口頭) マイルドな低体温でのみ発現する, アデノシン受容体を介した虚血耐性応答. 第20回 Japan Purine Club Meeting. 東京, 10月.
- 10) 西 晴久. (口頭) マスト細胞のアレルギー刺激性脱顆粒に対するプリン受容体アゴニストの増強作用. 第20回 Japan Purine Club Meeting. 東京, 10月.
- 11) 中村行宏. (口頭) EGTAによるナノドメインCaの抑制. 生理学研究所研究会「シナプス伝達の細胞分子調節機構」. 岡崎, 11月.
- 12) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Oral) Enhancement of allergic degranulation via the P2Y receptor in mast cell. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月
- 13) 西條琢真, 初山俊彦. (ポスター) ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの非NMDA グルタミン酸性シナプス伝達に対するセロトニンの抑制作用. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月
- 14) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons via muscarine 1 receptor activation. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月.
- 15) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Muscarinic inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons involves M1 receptor activation. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 16) Ishikawa T, Shimuta M. (Symposium 14: Roles of synaptic input distribution in neuronal signal processing) Synaptic input distribution in the cerebellar cortex related to cerebro-cere. 第94回日本生理学会大会.

浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S45]

IV. 著 書

- 1) Kawamura M, Jr. Chapter 21: Ketogenic diet in a hippocampal slice: models and mechanisms. In: Masino SA (Trinity Coll), ed. Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease. Oxford: Oxford University Press, 2016. p.186-95.