

ic fat accumulation. J Phys Fitness Sports Med 2018; 7(1) : 9-14.

III. 学会発表

- 1) Yamauchi H, Zeng R, Kurosaka Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) Sarcopenia and mitochondrial function in WBN/Kob-Fatty rats. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fitness Sports Med 2017; 6(6) : 431]
- 2) Yamauchi H, Kurosaka Y¹⁾, Minato K¹⁾ (¹Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) The correlation of mitochondrial metabolic adaptation with calcium uniporter expression in rat skeletal muscle. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : 176]
- 3) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T¹⁾ (¹Jun-tendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 428]
- 4) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Yamauchi H, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Does polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 445]
- 5) Hirano K, Yamauchi K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on sarcomere structure and muscle anabolic signals. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 417]
- 6) Nakahara N, Nakahara M, Itaki H, Yamauchi H, Takemori S. (Poster) T2-relaxation change precedes denervation-induced muscle atrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 421]

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理・病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2017年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」、コース研究室配属、コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学（講義）

II. 研究概要

1. 長期宇宙滞在飛行士の姿勢制御における帰還後再適応過程の解明

長期宇宙滞在では骨格筋の萎縮や体性感覚の乱れが生じる。我々は長期宇宙滞在からの帰還後の宇宙飛行士における下肢骨格筋ならびに体性感覚の適応過程を観察し、宇宙飛行士の帰還後のリハビリテーション法に貢献することを目指している。この研究は、宇宙航空研究開発機構（JAXA）との共同研究として行われており、長期間国際宇宙ステーションに滞在した宇宙飛行士を対象に、宇宙滞在前後で1) 下肢拮抗筋の筋活動パターンの比較、2) 下肢骨格筋の血流量変化、3) 重心動揺バランス変化、を観察し、データの解析を行っている。

2. 長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影响に関する研究

毛髪は、生体の一部でありヒトの外部環境応答や体内動態を知るためのよい材料である。特に毛根部は、ストレスなどの様々な外部要因に敏感に応答することから、そこから抽出される分子や遺伝子情報を分析することにより、生体への影響を解析することができる。また、毛幹部では体内含有微量元素の短期および長期変動が記録されていくため、毛幹の特定位置における含有元素を解析することにより、ある特定時期の生体の状態を知ることができる。宇宙環境では、様々な要因が身体的・心理的なストレス負荷となることが知られているが、その客観的な判定指標は必ずしも確立されていない。主な理由のひとつに宇宙空間環境では、生体試料を得にくいことである。そこで宇宙における医学生物学的影响を判定する手段として、簡便でサンプルも得やすい毛髪を利用し、長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛根の遺伝子解析を進めている。この結果の一部は、PLoS

One に発表をし、毛幹分析結果については、さらなる解析を進めている。

3. 細胞内 Ca^{2+} 動態が筋ジストロフィー病態に及ぼす影響の検討

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) やその軽症型である Becker 型筋ジストロフィー (BMD) はジストロフィン遺伝子変異で発症することが知られている。DMD の筋細胞はジストロフィンが欠失していることにより脆弱で細胞外からの Ca^{2+} 流入の影響を受けやすく、この細胞質への Ca^{2+} 流入は慢性炎症や進行性の再生不良、線維化を惹き起こす。一方で、筋小胞体のリアノジン受容体 (RyR1) や細胞質から筋小胞体に Ca^{2+} を取り込む SERCA の機能と DMD, BMD のような病態の重症度との関係は明らかとなっていない。そこで我々はジストロフィンエクソン 45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンのみが産生される BMD モデルマウスを新たに作出し、DMD モデルマウスの $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 動態と比較することで、DMD 病態における $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 動態を調節する分子を同定したいと考えている。この研究からエクソン 45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンは全長ジストロフィンと同等の細胞膜保護機能を有し、筋機能も概ね回復する一方で、神経型一酸化窒素合成酵素の局在変化により RyR1 がニトロシル化され、DMD モデルマウスと同程度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度が上昇していた。一方で、BMD モデルマウスの SERCA 機能は DMD モデルマウスとは異なり、野生型と同等に維持されていたことから、病態の重症度に筋小胞体の RyR1 や SERCA を介した $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 動態が関与している可能性が考えられた。現在、SERCA の機能調節分子に注目を DMD に対する治療法の探索を行っている。将来的にはこの分子を標的とした DMD 治療薬の開発を目指している。

さらに、SERCA の機能調節分子を制御することで、骨格筋内の細胞内 Ca^{2+} 動態と筋の可塑性との関係も明らかにしたいと考えている。

【点検・評価】

1. 教育

2017 年度は 2016 年度と同様の講義科目を受け持つとともに、コース研究室配属の担当を再開した。

2. 研究

上述した研究テーマは、2 名の助教が自ら発案し、JAXA, NASA, 国立精神・神経医療研究センターなどの共同研究を通じて、研究を推進している。寺田助教は 10 月に NASA 留学から帰国し、国内外研究機関との共同研究をさらに積極的に推進してい

る。2017 年度も各教員が文科省科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。研究活動の成果として、2017 年度は原著英文論文 3 編を発信することが出来た。

3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室内に日本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、学会運営に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohira T, Higashibata A, Seki M, Kurata Y, Kimura Y, Hirano H, Kusakari Y, Minamisawa S, Kudo T, Takahashi S, Ohira Y, Furukawa S. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. *Physiol Rep* 2017; 5(15): e13350.
- 2) Wada E¹⁾, Tanihata J, Iwamura A (Osaka Univ), Takeda S (NCNP), Hayashi KY¹⁾ (¹Tokyo Med Univ), Matsuda R (Univ Tokyo). Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. *Skelet Muscle* 2017; 7(1): 23.
- 3) Hyzewicz J¹⁾, Tanihata J, Kuraoka M¹⁾, Nitahara-Kasahara Y¹⁾, Beylier T¹⁾, Ruegg UT (Univ Geneva), Vater A (NOXXON Pharma), Takeda S¹⁾ (¹NCNP). Low-intensity training and the C5a complement antagonist NOX-D21 rescue the mdx phenotype through modulation of inflammation. *Am J Pathol* 2017; 187(5): 1147-61.

II. 総説

- 1) 谷端 淳, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター). 【運動器-エネルギー代謝連関】骨格筋内の遺伝子調節を介した全身のエネルギー代謝制御機構. *Clin Calcium* 2018; 28(1): 23-9.

III. 学会発表

- 1) Tanihata J, Nagata T¹⁾, Ito N¹⁾, Saito T¹⁾, Nakamura A (Shinshu Univ), Minamisawa S, Aoki Y¹⁾, Takeda S¹⁾ (¹NCNP). (Poster) Cytosolic Ca^{2+} dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20). Awaji, Oct.
- 2) Terada M, Schreurs AS¹⁾, Shirazi Y¹⁾, Alwood J¹⁾, Tahimic C¹⁾, Sowa MB¹⁾, Globus R¹⁾ (¹NASA Ames

- Res Ctr) (Poster) Effects of ionizing radiation on murine gene expression in skin and bone. 2017 NASA Human Research Program Investigators' Workshop (HRP IWS 2017). Galveston, 2017 Jan.
- 3) Terada M, Tahimic C¹, Sowa MB¹, Schreurs AS¹, Shirazi Y¹, Alwood J¹, Globus R¹ (¹NASA Ames Res Ctr) (Poster) Ionizing radiation affects gene expressions on mice skin and bone. ISS R&D (International Space Station Research and Development) Conference 2017. Washington, D.C., July.
- 4) Tanihata J, Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Morimoto S (Int Univ Health Welfare), Minamisawa S. (Poster) Troponin T amino acid mutation (Δ K210) knock-in mice as an infant-onset dilated cardiomyopathy model. The 8th TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiopulmonary Disease. Matsue, Oct.
- 5) Takizawa H¹, Hara Y¹, Miyatake S¹, Tanihata J, Mizobe Y¹, Saito T¹, Takeda S¹, Aoki Y¹ (¹NCNP). (Poster) Functional analysis of MyoD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual and patients with Duchenne muscular dystrophy. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sept.
- 6) 柴崎浩之¹, 倉岡睦季¹, 松坂泰成¹, 谷端 淳, 内海文彰², 田沼靖一² (²東京理科大), 今村道博¹, 武田伸一¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) ジストロフィン欠損における血清 microRNA の解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会・第 90 回日本生化学会大会). 神戸, 12 月.
- 7) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹ (¹京都市大). (口頭) Sfpq 欠損は超長鎖遺伝子の発現を減少させ, 重篤な筋成長不全を伴う代謝性ミオパチーを引き起こした. 第 93 回日本解剖学会近畿支部学術集会. 大津, 11 月.
- 8) 谷端 淳, 永田哲也¹, 青木吉嗣¹, 南沢 享, 武田伸一¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (口頭) 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺ 動態の解明と新規治療法の開発. 第 247 回生理学東京談話会. 東京, 10 月.
- 9) 和田英治¹, 谷端 淳, 岩村 憲 (大阪大), 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 林由起子¹ (¹東京医科大), 松田良一 (東京大). (口頭) 抗 IL-6 受容体抗体によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの筋病態改善効果. 第 247 回生理学東京談話会. 東京, 10 月.
- 10) Tanihata J, Nagata T¹, Ito N¹, Saito T¹, Nakamura A (Shinshu Univ), Minamisawa S, Aoki Y¹, Takeda S¹ (¹NCNP). (Poster) Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. 第 3 回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会. 東京, 8 月.
- 11) 谷端 淳, 永田哲也¹, 伊藤尚基¹, 齊藤 崇¹, 中村昭則 (信州大), 南沢 享, 青木吉嗣¹, 武田伸一¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺ 動態の解明と新たな治療法の開発. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 12) 南沢 享, 谷端 淳, 藤本義隆, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 森本幸生 (国際医療福祉大). (ポスター) 乳児期発症拡張型心筋症モデルとしてのトロポニン T アミノ酸変異 (Δ K210) ノックインマウス. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 13) 滝澤歩武¹, 原 裕子¹, 宮武正太¹, 谷端 淳, 溝部吉高¹, 渡邊健太², 富成 司², 斎藤 崇¹, 稲田全規² (²東京農業工業大), 西野一三¹, 武田伸一¹, 青木吉嗣¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) Establishment of MYOD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 14) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹ (¹京都市大). (ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 15) 松坂泰成¹, 谷端 淳, 大島淑子¹, 山田大輔¹, 関口正幸¹, 宮武正太¹, 青木吉嗣¹, 井上-上野由紀子¹, 井上高良¹, 武田伸一¹, 橋戸和夫¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) DMD モデルマウスにおける Smpd3 遺伝子機能欠損による骨格筋再生効果および情動行動への影響. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 16) 柴崎浩之¹, 倉岡睦季¹, 松坂泰成¹, 谷端 淳, 内海文彰², 田沼靖一² (²東京理科大), 今村道博¹, 武田伸一¹ (¹国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) 筋ジストロフィーイヌモデルを用いた血清 microRNA の解析. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 17) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹ (¹京都市大). (ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 第 19 回日本 RNA 学会年会. 富山, 7 月.
- 18) 清尾康志¹, 正木慶昭¹, 山本恵士¹, 印出健志¹, 入山友輔¹, 中島宏之¹, 金木達朗¹, 黒田雄介¹, 古川 賢¹, 谷端 淳, 永田哲也², 武田伸一² (²国

立精神・神経医療研究センター), 関根光雄¹⁾ (¹東京工業大). (口頭) 2-水酸基にカルバモイルエチル型修飾を有する人工核酸を用いたアンチセンス核酸の開発. 日本核酸医薬学会第3回年会. 札幌, 7月.

- 19) 武内章英¹⁾, 細川元靖¹⁾, 谷端 淳, 飯田 慶¹⁾, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹⁾ (¹京都大). (口頭) 筋肉のエイジング形態の理解に向けたモデルマウスの検討. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 6月.

神経病理学研究室

教授: 池上 雅博
(兼任)

講師: 福田 隆浩 神経病理, 神経内科, 総合内科

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」, コース研究室配属を担当。4年生では, コース臨床医学Ⅰのユニット「神経」および「病理学各論実習」, コース臨床医学Ⅱのユニット「臨床医学演習」を担当し, 講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。

II. 研究概要

1. 中枢神経系の中毒・代謝異常: ホモシスチン尿症

シスタチオンβ合成酵素欠損では, 血栓性塞栓による, 動脈・静脈・静脈洞の閉塞による梗塞が主病変となる。血管には内膜肥厚を伴う外膜と平滑筋の変性が見られる。再メチル化欠損では, 巣状の血管周囲脱髄による白質脳症と脊髄の亜急性連合変性症, 末梢神経障害を呈する。症例は死亡時15歳女性。元来, 精神遅滞がありIQ70程度。死亡する2ヶ月前より, 自転車に乗れなくなり, 歩行障害や運動退行, 一過性皮質盲, 振戦, 痙性対麻痺, 精神興奮症状を認めるようになった。血漿アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, 血清アシルカルニチン分析, 乳酸/ピルビン酸の検査では明らかな異常は認めていない。MRIでは, 脳室周囲の大脳白質の萎縮及び信号異常が存在。剖検脳では, 外表所見に明らかな異常を認めないが, 光顕では, 頭頂葉皮質下白質に血管周囲性脱髄巣があり, マクロファージ浸潤・反応性星状膠細胞増生を認めます。このマクロファージ内の蓄積物質に異染性(トルイジンブルーで茶褐色に染色)はなく, PASの反応性も弱い。グロボイド細胞, ローゼンタールファイバー, 海綿状変化, 白質や血管の石灰化, 色素細胞やmeningeal angiomatosis, リンパ球浸潤や副腎萎縮など, 疾患特異的所見は確認出来ない。大脳皮質や小脳皮質, 脳幹の神経細胞の胞体などの腫脹・蓄積は目立たない。ただし, 正常脳ではほとんど検出されないsubunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS)が大脳皮質神