

日に開催した。大学1号館3階講堂に110名を超える研究者が参集し、盛況のうちに終えることができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Murai N, Wake E, Miyata I, Mizobuchi K, Kurata K, Matsuura T, Nakano T, Hotta Y. Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedle syndrome: a case report of the first Japanese patient. *Doc Ophthalmol* 2020; 141(1): 77-88. Epub 2020 Jan 29.
- 2) Oguro A, Shigeta T, Machida K, Suzuki T, Iwamoto T, Matsufuji S, Imataka H. Translation efficiency affects the sequence-independent +1 ribosomal frameshifting by polyamines. *J Biochem* 2020; 168(1): 139-49. Epub 2020 Mar 20.

III. 学会発表

- 1) 小黒明広, 鈴木智明, 町田幸大, 岩本武夫, 松藤千弥, 今高寛晃. (口頭) ポリアミンにより誘導される配列非依存的+1フレームシフトの解析. 第14回無細胞生命科学研究会. 三浦, 11月.
- 2) 小黒明広, 鈴木智明, 町田幸大, 岩本武夫, 今高寛晃, 松藤千弥. (ポスター) ポリアミンによる配列非依存的+1フレームシフトと翻訳効率の関連性. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 3) 大城戸真喜子, 三尾 寧, 木村直史. (口頭) 肺コンプライアンス改善をもたらす新規ARDS治療法の確立. 日本ポリアミン学会第11回年会. 東京, 1月.
- 4) 村井法之, 奥五沢里美, 青木勝彦, 松藤千弥. (口頭) 神経芽細胞腫の腫瘍増殖におけるアンチザイム2の役割. 日本ポリアミン学会第11回年会. 東京, 1月.

薬理学講座

講座担当教授:	靱山 俊彦	中枢シナプスの生理学および薬理学
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 将仁	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核として、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。興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関しては、複数のセロトニン受容体サブタイプが関与すること、そして、各サブタイプ活性化により、異なるイオン機構を解してシナプス伝達が修飾されることを明らかにしつつある。また、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ンネル結合型受容体の機能を明らかにしつつある。さらに、線条体の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伝達制御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、上記脳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. 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 endoepine 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。

Ⅲ. マスト細胞の生体恒常性維持に関する研究：メラトニン (MT) 合成機構に関して (西 晴久)

マスト細胞は MT を放出するが、MT は人体に有益な感染防御作用や抗腫瘍作用を有す事が知られている。しかしながら、同細胞における MT 産生に関する詳細は未だ明らかではない。本研究は、マスト細胞の MT 産生能に実験ではヒト由来肥満細胞株である LAD2 細胞を用い、細胞の刺激系のセロトニンから MT を合成する 2 つの責任酵素の mRNA 発現およびタンパク発現への影響を、異なる細胞内刺激伝達経路の刺激と抑制によって精査した。その結果、LAD2 を活性化しない細胞内 cAMP 濃度上昇作用によって両酵素の発現が有意に促進された。一方で LAD2 を活性化する細胞内 Ca^{2+} 上昇では当該酵素群の発現を促進しなかった。以上より、マスト細胞からの MT 放出は、細胞の過活性化とは異なる系を介すことでアレルギー反応を起こさず生体恒常性の維持に貢献することが示唆された。(本研究結果は、第 93 回日本薬理学会年会 (2020 年 3 月、紙上開催) にて発表した。)

Ⅳ. 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、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ており、これまでに、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一次体性感覚野を経由する信号が、小脳顆粒細胞およびプルキンエ細胞で統合されることを見出している。本年度は、感覚刺激によらない自発的信号も同様に大脳から小脳に送られていることを明らかにした。

Ⅴ. マイルドな低温で発現する、アデノシン受容体を介した虚血耐性応答 (川村将仁)

脳虚血における初期対応として、氷などによる脳の保護は、脳卒中の治療ガイドラインにも必ず載せられる事項である。しかし、低温療法による脳保護作用の多様なメカニズムの全容は未解明である。低温療法におけるアデノシンの関与を明らかにすることを目的とし、細胞外記録法・パッチクランプ法による検討を行った。32℃のマイルドな低温条件に

おける不可逆的シナプス伝達障害の発生抑制 (神経保護作用) はアデノシン A_1 受容体の活性化を介しているが、現状の低温療法では実現不能な、より低温条件 (28℃) での神経保護作用はアデノシン受容体以外の機構を介しており、低温条件の違いにより異なる神経保護作用が働いていると考えられた。

Ⅵ. シナプス伝達研究ツール化合物の理論的研究 (中村行宏)

Probe 化合物は細胞生物学に欠かせないツールだが、その作用機序や probe 化合物が発するシグナル特性を十分に理解しないまま使われている場合も多い。そこで、シナプス伝達研究で使用される 2 つの probe 化合物の実際の使用例について数理的な手法により検証を行った。1. Ca キレート剤 EGTA は、開口放出部位における電位依存性 Ca チャネルと分泌小胞の距離の測定に汎用される。コンピュータシミュレーションの結果、実験条件によっては EGTA の効力は距離以外の要因にも依存することが示されたため、較正曲線を作成し公表した。2. 細胞外グルタミン酸センサー EOS は、解離速度定数が遅いため EOS の蛍光強度の経時変化がグルタミン酸濃度の経時変化を示すわけではない。グルタミン酸放出タイミングの正確な測定を目指し deconvolution 法の開発を進めている。

Ⅶ. 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)

アセチルコリンは中枢神経系において興奮性・抑制性シナプス伝達を修飾する。本年度は線条体におけるアセチルコリンの修飾作用について、生後 5~6 週のマウスから急性脳スライス標本作製し、電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、幼弱マウスを用いた場合と同様に中型有棘細胞からアセチルコリン作動性介在ニューロンへの GABA 放出がアセチルコリン受容体 agonist のカルバコール投与により濃度依存的に抑制された。

「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。榎山は教学委員、コース基礎医学Ⅱ総合試験委員、コース基礎医学Ⅱのユニット「生体と薬物」、「神経系」、「機能系実習 (薬理学系)」およびコース臨床基礎医学のユニット「病態と薬物」のユニット責任者をつとめた。大野はコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」運営委員、

西は医学卒業総括試験委員, コース臨床基礎医学(前期) 口頭試験委員, コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員をそれぞれつとめた。石川はコース基礎医科学Ⅱ口頭試験委員をつとめ, 川村はコース基礎医科学Ⅱ口頭試験委員およびコース臨床基礎医学のユニット「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, 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。この観点から 2017 年度より, 古典的薬理学実験に加えて, げっ歯類脳のスライス標本を用いたカルシウムイメージング実習を開始している。

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, 榎山は教育研究助成委員長, 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, 川村はアウトリーチ活動推進委員, 中村は動物実験委員, 学術情報センター図書館委員をつとめた。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Satoh N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered $Ca_v3.1$ channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis* 2019; 130: 104516.
 - 2) Kawamura M, Jr., Ruskin DN, Masino SA. Adenosine A1 receptor-mediated protection of mouse hippocampal synaptic transmission against oxygen and/or glucose deprivation: a comparative study. *J Neurophysiol* 2019; 122(2): 721-8.
 - 3) Nakamura Y. EGTA can inhibit vesicular release in the nanodomain of single Ca^{2+} channels. *Front Synaptic Neurosci* 2019; 11: 26.
 - 4) Oyama Y, Ono K, Kawamura M, Jr.. Mild hypothermia protects synaptic transmission from experimental ischemia through reduction in the function of nucleoside transporters in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology* 2020; 163: 107853.
- ### Ⅲ. 学会発表
- 1) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (ポスター) 線条体中型有棘神経からコリン作動性介在ニューロンへの GABA 遊離は M1 アセチルコリン受容体によりシナプス前性に抑制される. *NEURO2019* (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会). 新潟, 7 月.
 - 2) 志牟田美佐, 杉原 泉, 石川太郎. (ポスター) 小脳における感覚惹起性多経路信号の統合. *NEURO2019* (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会). 新潟, 7 月.
 - 3) 橋口俊太, 土井 宏, 國井美紗子, 中村行宏, 志牟田美佐, 鈴木江津子, 大久保正紀, 笹岡俊邦, 竹内英之, 石川太郎, 田中章景. (ポスター) 脊髄小脳失調症 42 型モデルマウスを用いた神経変性分子病態基盤の解明. *NEURO2019* (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会). 新潟, 7 月.
 - 4) 石川太郎. (シンポジウム 2: 小脳が関与する制御機能の最前線-基礎と臨床の融合を目指して-) プルキンエ細胞と顆粒細胞における大脳小脳連関信号の統合. 第 13 回 Motor control 研究会. 東京, 8 月.
 - 5) Nakamura Y. (Poster) EGTA can inhibit vesicular release in the 'nanodomain' distance from Ca channels. The 10th IBRO (International Brain Research Organization) World Congress of Neuroscience 2019 (IBRO 2019). Deagu, Sept. [IBRO Reports 2019; 6: S399]
 - 6) Kawamura M, Jr., Ruskin DN, Masino SA. (Poster) Adenosine protects neurosynaptic transmission against experimental ischemia, hypoxia, or hypoglycemia in the mouse hippocampus. *Neuroscience* 2019. Chicago, Oct.
 - 7) Ishikawa T, Sugihara I, Shimuta M. (Poster) Convergence of sensory-evoked signals via multiple pathways in the cerebellum. *Neuroscience* 2019. Chicago, Oct.
 - 8) Doi H, Hashiguchi S, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Okubo M, Sasaoka T, Takeuchi H, Ishikawa T, Tanaka F. (Poster) Ataxic phenotype with altered $Ca_v3.1$ channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neuroscience*

2019. Chicago, Oct.

- 9) 中村行宏. (口頭) 異なったシナプス前モジュールの組み合わせによるシナプス伝達の不均一性. 生理学研究所研究会「マイクロからマクロに至る脳の構造と機能のダイナミクス」. 岡崎, 11月.
- 10) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (ポスター) M1 ムスカリン受容体による線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出抑制. 第93回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. (紙上開催)
- 11) 榎山俊彦, 鈴木江津子 (口頭) 線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出のM1 ムスカリン受容体によるシナプス前抑制. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 12) 西 晴久, ニヨンザバフランソア. (ポスター) マスト細胞のメラトニン合成酵素の上昇. 第93回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. (紙上開催)

病 理 学 講 座

教	授：松藤 千弥	
臨床専任教授	：池上 雅博 (病院病理部に向向中)	人体病理学：消化管の病理
教	授：清川 貴子 (病院病理部に向向中)	人体病理学：産婦人科の病理
教	授：鷹橋 浩幸 (病院病理部に向向中)	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：千葉 諭	人体病理学：肝, 骨髄, 循環, 臍, 胎生形態学の病理
准 教	授：野村 浩一 (病院病理部に向向中)	人体病理学：産婦人科の病理
准 教	授：濱谷 茂治	人体病理学：消化管の病理
講	師：遠藤 泰彦 (富士市立中央病院に向向中)	人体病理学
講	師：原田 徹 (病院病理部に向向中)	人体病理学：呼吸器疾患, 肝疾患の病理
講	師：鹿 智恵	分子病理学
講	師：小峯 多雅 (厚木市立病院に向向中)	人体病理学：肝臓, 腎臓の三次元的構造解析

教育・研究概要

当病理学講座における研究の目的は、形態学を基盤として病気の原因、形態学的変化を追及することにある。使用する材料は、剖検および外科的に切除あるいは生検された人体材料である。これらを、光学顕微鏡、電子顕微鏡、形態計測、免疫組織化学、分子病理学等の手段を用い検索した。

I. 消化管に関する研究

1. 早期大腸癌のリンパ節転移予測因子の検討
 粘膜下層に浸潤する大腸癌 (pT1 大腸癌) のリンパ節転移 (Lymph Node Metastasis: LNM) は、10~15%である。静岡県立静岡がんセンターで治療されたpT1 大腸癌のうち、連続する339症例で、病理組織学的因子とリンパ節転移の相関を検討した。我々は、病変をPG (polypoid growth) type/NPG (non polypoid growth) typeに分類することにより、大腸癌治療ガイドラインに規定された粘膜下層浸潤距離 (Submucosal Invasion Depth: SID) の問題点を明確にし、SIDを除外したLNM予測のアルゴリ