

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
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，関与する受容体，作用部位およびイオン機構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. 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. マスト細胞のプリン受容体と連関するメラトニン合成関連酵素の発現上昇に関する研究（西晴久）

近年のヒトの免疫機構に関連する細胞の研究から，マスト細胞が生体恒常性維持に重要な役割を果たすことが示唆されている。あまり知られていないが，マスト細胞はメラトニンを放出するユニークな細胞であり，またメラトニンは人体に有益な抗酸化作用を有す。しかしながら，同細胞におけるメラトニン産生の詳細は未だ明らかではない。

本研究は，その有益性ゆえにマスト細胞のメラトニン産生能に焦点を当てた。実験ではヒト由来肥満細胞株であるLAD2細胞を用いて，セロトニンからメラトニンを合成する2つの責任酵素であるAANATおよびHIOMTのmRNA発現およびタンパク発現を解析した。

その結果，同細胞に発現するGタンパク共役型のP2Y₁₁型プリン受容体への刺激がこれらの酵素群の発現を促進し，一方で脱顆粒反応を惹起するP2X₇型受容体への刺激では当該酵素群の発現を促進しなかった。

本研究により，マスト細胞からのメラトニンを放出はアレルギー反応を起こさずに生体恒常性の維持に貢献することが示唆された。

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。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、大脳一次体性感覚野が、小脳皮質に投射する登上線維と苔状線維の両方に連関していることを明らかにした。

Ⅵ. マイルドな低体温で発現する、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℃のマイルドな低体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 A₁ 受容体の活性化を介しているが、現状の低体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。

Ⅶ. 中枢神経シナプス前末端におけるシナプス小胞の微小空間分布 (中村行宏)

シナプス前末端における電位依存性カルシウム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確率や放出のタイミングを決定する重要な要因である。即時放出可能シナプス小胞の分布を明らかにするために、マウス脳幹のHeld 蓼状シナプス前末端と台形体核神経細胞から同時パッチクランプ記録を行った。強い脱分極刺激によって誘発したシナプス後電流をdeconvolution解析し、小胞の開口放出シミュレーションと比較したところ、開口放出部位において、シナプス小胞はカルシウムチャネルから10~250nmの距離に渡って分布し、50nm付近に最も集積していることが示された。

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、電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、中型有棘細胞からアセチルコリン作動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された。この抑制作用は細胞内 M1 受容体を介しシナプス前性に生じることが示唆された。

「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、学生担当委員、コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員、コース基礎医科学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、臨床実習統括委員、コース医学総論Ⅰ・Ⅱのコース責任者、同各演習、コース基礎医科学Ⅱの「呼吸器系」、コース基礎医科学Ⅰの「生体調節のしくみ」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~Ⅷの各研究が、各々独立した小グループによって行われている。

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、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、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) Mine Y¹⁾, Momiyama T, Hayashi T¹⁾, Kawase T¹⁾ (¹ Keio Univ). Grafted miniature-swine neural stem cells of early embryonic mesencephalic neuroepithelial origin can repair the damaged neural circuitry of Parkinson's disease model rats. *Neuroscience* 2018; 386: 51-67.
- 2) Miki T (Doshisha Univ), Nakamura Y, Malagon G¹⁾, Neher E (Max-Planck-Institut), Marty A¹⁾ (¹ Paris Descartes Univ). Two-component latency distributions indicate two-step vesicular release at simple glutamatergic synapses. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3943.
- 3) Hamada N¹⁾, Ogaya S¹⁾, Nakashima M²⁾, Nishijo T, Sugawara Y (Soka Municipal Hosp), Iwamoto I¹⁾, Ito H¹⁾, Maki Y¹⁾, Shirai K (Tsuchiura Kyodo General Hosp), Baba S (Seirei Hamamatsu General Hosp), Maruyama K¹⁾, Saitsu H (Hamamatsu Univ Sch Med), Kato M (Showa Univ), Matsumoto N²⁾ (² Yokohama City Univ), Momiyama T, Nagata KI¹⁾ (¹ Aichi Human Service Ctr). De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain* 2018; 141(11): 3098-114.
- 4) Fekete A¹⁾, Nakamura Y, Yang YM¹⁾, Herlitze S²⁾ (² Ruhr-Univ Bochum), Mark MD²⁾, DiGregorio DA (Institut Pasteur), Wang LY (¹ Univ Toronto). Underpinning heterogeneity in synaptic transmission by presynaptic ensembles of distinct morphological modules. *Nat Commun* 2019; 10(1): 826.

III. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 muscarinic receptors presynaptically inhibit GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第41回日本神経科学学会. 神戸, 7月.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Both 5-HT1A and 5-HT1B receptoe-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto cholinergic neuron in basal forebrain. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 3) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneuron by M1 acetylcholine receptor activation. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 4) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Poster) Study of the function of metabotropic P2Y receptors in mast cells. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 5) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons by M1 muscarinic receptor activation. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 6) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-induced bP/Q-type calcium channel-dependent inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 7) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 muscarinic receptors presynaptically inhibit GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 8) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Modulation of glutamatergic transmission onto basal forebrain cholinergic neurons by serotonin. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 9) 中村行宏, DiGregorio DA (Institut Pasteur). (ポスター) Linearized buffer approximation と reaction-diffusion simulation による Ca 濃度勾配の推定の比較. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 10) Miki T (Doshisha Univ), Nakamura Y, Malagon G¹⁾, Llano I¹⁾, Marty A¹⁾ (¹ Paris Descartes). (Poster) Two-component release latency distributions during presynaptic action potential trains at simple synapses. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 11) Ishikawa T. (Oral) Processing of sensory-evoked signals in the cerebro-cerebellar communication. 河北医科大学病理生理学先端学術論壇. 石家荘, 12月.
- 12) 西條琢真, 靱山俊彦. (ポスター) 5-HT による前脳基底核コリン作動性ニューロンへの興奮性伝達に対する Cav2.1 依存的な抑制. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 13) 川村将仁. (ポスター) マイルドな低体温によるアデノシン受容体を介した虚血耐性応答. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 14) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Poster) Purinergic receptor-linked up-regulation of melatonin synthesis-related enzymes in human mast cell-derived LAD2 cells. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 15) Momiyama T, Nishijo T. (Poster) M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of IPSCs in basal forebrain cholinergic neurons. 9th FAOPS (Federa-

tion of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.

- 16) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) 5-HT-induced inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons. 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.
- 17) Shimuta M, Sugihara I (Tokyo Med Dental Univ), Ishikawa T. (Poster) Cerebellar integration of neocortical somatosensory signals. 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.

病 理 学 講 座

講座担当教授：	池上 雅博	人体病理学：消化管の病理
教 授：	鈴木 正章 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	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，骨髓，循環，脾，胎生形態学の病理
准 教 授：	野村 浩一 (病院病理部に出向中)	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出向中)	人体病理学
講 師：	原田 徹 (病院病理部に出向中)	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

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. 胃の粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) のリンパ節，肝転移予測因子の検索のため，当院で 2004～2015 年までの間に，内視鏡的および外科的に切除された胃の粘膜内癌 (M 癌) および SM 癌 578 病変を検討した。これらの内 SM 癌は 230 病変 39.8%であった。SM 癌に関しては，代表切片に対して，特殊染色 elastica van Gieson (EVG) 染色および免疫組織化学的染色 CD31, D2-40, MIB-1 抗体を行った。潰瘍の有無，隆起・陥凹の有無，大きさ (20mm 以下，以上) 浸潤実測値 (500 μ m 未満，500 μ m 以上)，