

# 解剖学

## 1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	2人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	3人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	5人（4人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	3人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	14人

## 2 教員の異動状況

- 佐藤 康二（教授）（H11. 4. 1～現職）
- 大野 浩司（助教授）（H11. 10. 1～現職）
- 片山 泰一（助教授）（H17. 4. 1～現職）
- 松崎 秀夫（助手）（H13. 4. 1～現職）
- 三河須美子（助手）（H14. 10. 1～現職）
- 古川 弘（助手）（H4. 2. 21～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	11編（0編）
そのインパクトファクターの合計	68.53
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Shibata T, Sato K, Iguchi A: A simple method of plaque rupture induction in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: (in press, Epub 2006 Mar 30).
2. Itakura S, Ohno K, Ueki T, Sato K, Kanayama N: Expression of Golf in the rat placenta: possible implication in olfactory receptor transduction. *Placenta* 27: 103-108, 2006.

インパクトファクターの小計 [10.12]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Chandra A, Itakura T, Yang Z, Tamakoshi T, Xue XD, Wang B, Ueki T, Sato K, Uezato T, Miura N: Neurogenesis-1 differentially inhibits the osteoblastic differentiation by bone morphogenetic proteins in C2C12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 344(3): 786-791, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.90]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Unuma K, Chen J, Saito S, Kobayashi N, Sato K, Saito K, Wakisaka H, Mominoki K, Sano A, Matsuda S: Changes in expression of prosaposin in the rat facial nerve nucleus after facial nerve transection. *Neurosci Res* 2005 Jul;52(3): 220-227
2. Miyata S, Mori Y, Fujiwara T, Ikenaka K, Matsuzaki S, Oono K, Katayama T, Tohyama M: Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. *Brain Res Mol Brain Res* 134(2): 333-337, 2005
3. Yanagita T, Manabe T, Okuda H, Matsuzaki S, Bando Y, Katayama T, Tohyama M: Possible involvement of the expression and phosphorylation of N-Myc in the induction of HMGA1a by hypoxia in the human neuroblastoma cell line. *Neurosci Lett* 374(1): 47-52, 2005
4. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, Yamatodani A, Katayama T, Tohyama M: Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* available on line, 2006.
5. Chen F, Hasegawa H, Schmitt-Ulms G, Kawarai T, Bohm C, Katayama T, Gu Y, Sanjo N, Glista M, Rogueva E, Wakutani Y, Pardossi-Piquard R, Ruan X, Tandon A, Checler F, Marambaud F, Hansen K, Westaway D, St. George-Hyslop P, Fraser P: TMP21 Is A Presenilin Complex Component That Modulates  $\gamma$ - But Not  $\epsilon$ -Secretase Activity. *Nature* 440(7088): 1208-1212, 2006.
6. Matsuda S, Gomi F, Katayama T, Koyama Y, Yasuo Tano Y and Tohyama M: Induction of Connective Tissue Growth Factor in Retinal Pigment Epithelium Cells by Oxidative Stress. *J. J. Ophta.* 50(3)2006

7. Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Itohara S, Iguchi A: Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol:(in press, Epub Epub 2006 Mar 23).
8. Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Di Q, Liu Z, Sasaki T, Kanda S, Jin H, Shi GP, Murohara T, Yokota M, Iguchi A: Localization of cysteine protease, cathepsin S, to the surface of vascular smooth muscle cells by association with integrin alphanubeta3. Am J Pathol 168: 685-694, 2006.

インパクトファクターの小計 [55.51]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (3) 総 説

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (4) 著 書

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (5) 症例報告

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

#### 4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	0件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (1,050万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 ( 0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 ( 0万円)
(4) 財団助成金	0件 ( 0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 ( 0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	11件 ( 233万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

佐藤康二（代表者）基盤研究（B）(2) 虚血性脳疾患に対する効果的神経幹細胞移植法の開発  
320万円（継続）

佐藤康二（代表者）特定領域 知覚神経系の回路形成に特異的に関与する骨形成因子に関する研究 240万円（新規）

佐藤康二（代表者）萌芽研究 知覚神経系の回路形成に特異的に関与する骨形成因子に関する研究 210万円（新規）

大野浩司（代表者）基盤研究（C）モノアミントランスポーター（VMAT-2）結合蛋白の同定とその機能解析 70万円（継続）

佐々木健（代表者）若手研究（B）Apo Eノックアウトマウスにおけるプラーク破裂モデルの確立とそのメカニズム解明 210万円（新規）

##### (2) 厚生科学研究費

##### (3) 他政府機関による研究助成

##### (4) 財団助成金

##### (5) 受託研究または共同研究

#### 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	0件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	4件
(6) 一般演題発表数	2件	

### (1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表  
口頭発表

#### ポスター発表

1. Matsuzaki H., Olausson P., Kiraly D.D., Taylor J.R., Nairn A.C.: Epac-specific cAMP analogue induces GluR1 and NR2B degradation via calpain activation in hippocampus. The Society for Neuroscience 35th annual meeting, November 12-16, 2005, Washington DC, USA
2. Kiraly D.D., Olausson P., Matsuzaki H., Nairn A. C., Taylor J.R.: cAMP Mediated Changes in AMPA Receptor Dynamics Dependent on Epac. The Society for Neuroscience 35th annual meeting, November 12-16, 2005, Washington DC, USA

### (2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
  1. 松崎伸介, 片山泰一, 遠山正彌 Functional analysis of new DISC1 binding protein, DBZ第48回日本神経化学学会大会, シンポジウム「統合失調症の分子病態」2005 福岡

4) 座長をした学会名

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 佐藤康二 日本解剖学会 評議員
- 佐藤康二 日本脳科学会 評議員
- 佐藤康二 日本神経化学会 評議員
- 片山泰一 日本神経化学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリース数は除く）	0件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

(2) 外国の学術雑誌の編集

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

- 合計 5回 Brain Research (Netherlands) 2回
- Cellular and Molecular Biology Letters (Poland)
- Life Science (England)
- Human Molecular Genetics (Netherlands)

## 9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	6件

(1) 国際共同研究

1. Paul Fraser, Peter St.George-Hyslop (トロント大学) 新規 $\gamma$ セクレターゼ構成タンパク質の探索

(2) 国内共同研究

1. 葛谷雅文 (名古屋大学大学院医学系研究科) 粥状動脈硬化巣形成におけるMMP-2の関与
2. 成憲 武 (名古屋大学医学部) 動脈硬化巣形成におけるシステインプロテアーゼの関与
3. 中村香江 (名古屋大学大学院医学系研究科) アテロームプラーク破綻に対する各種薬剤の影響とそのメカニズム
4. 松崎伸介 (大阪大学医学部) 統合失調症発症関連遺伝子の探索と機能解析

### (3) 学内共同研究

1. 森 則夫（精神神経医学）精神分裂病の成因に関する研究
2. 福田敦夫（第一生理学）クロライド輸送系に関する研究
3. 梅村和夫（薬理学）線溶系蛋白の虚血時発現動態に関する研究
4. 金山尚裕（産婦人科学）胎盤の嗅覚受容体に関する研究
5. 長野 昭（整形外科）末梢神経損傷に関する研究
6. 小川美香子（光量子医学研究センター ゲノムバイオフォトニクス）モデル動物を用いた不安定プラークに対するPETイメージングに関する研究

## 10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	0件

## 11 受 賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での受賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 成長円錐に形成されるアクチニンを中心とした蛋白複合体の解析

我々は成長円錐に局在するアダプター蛋白（以後ADP1と略す）を同定し、現在その機能解析を進めています。今までの研究でADP1がアクチン結合蛋白であるアクチニンに対する結合能をもち、成長円錐において両者が一致した局在を示すこと、軸索損傷によって極めて大きな発現の上昇を示すこと、さらにはPC12細胞において内因性ADP1の発現をノックダウンさせると神経突起の形成が促進されることが判りました。以上の結果からADP1は恐らくアクチニンと機能的に連携し、神経突起の発芽過程におけるアクチン細胞骨格の再編成に関わっているものと推察しています。ADP1の内部にはアクチニンとの結合部位の外に蛋白-蛋白結合に関わるPDZ, LIMドメインが認められるため、我々はアクチニン-ADP1複合体の機能解析にはADP1結合蛋白の同定が不可欠であると考え、現在Yeast Two-Hybrid法を用いたADP1結合蛋白の検索のほか、Blue-Native Pageと質量分析を組み合わせた方法によるADP1結合蛋白の同定を試みています。今後はこれらの結果をもとにADP1をノックダウンした場合になぜ神経突起の形成が促進されたのかという点について考察を加え、その内容を実験的に検証していく予定です。

### 2. 胎盤におけるADP1の発現

ADP1は神経突起に分布するだけでなく胎盤のgiant cell trophoblastにも発現し、そこではストレスファイバーに一致した局在を示すこと、そしてストレスファイバー上においてもADP1はアク

チニンと複合体を形成していることを明らかにしました。さらに分化したgiant cellと類似した性質をもつBeWo細胞を用いた実験で、ADP1発現をノックダウンさせるとストレスファイバーの構造が乱れることが最近判明し、現在その詳しいデータを収集しております。Giant cellはヒトの絨毛外トロフォブラストに相当する細胞であり、母体組織内を浸潤し、最終的に螺旋動脈の内皮細胞と置換する運命にあることが知られています。このため今後は妊娠高血圧症の発症メカニズムという大きなテーマも視野に入れながら、血管内皮細胞におけるストレスファイバーの機能とADP1の関係について研究を進めていきたいと考えています。

### 3. 新規プレセニリン複合体の成分の探索と機能解析

アルツハイマー病原因物質A $\beta$ はアミロイド前駆体タンパク質（APP）が最終的にプレセニリンタンパク質（PS1, PS2）を中心とした高分子量膜結合性タンパク質複合体 $\gamma$ セクレターゼによって切断され産生されると考えられているが、PS1, 2と複合体を作ることが知られているnicastrin, aph-1, pen-2はPSを含むこれら4種類のタンパク質を、酵母や昆虫細胞内で再構築すると確かにAPP切断活性が得られる。しかしながらその切断活性はあまり高くない。またプレセニリン複合体の生物学的性質に関しては、基質特異性や $\gamma$ 部位、 $\epsilon$ 部位の相対的な活性について、プレセニリン複合体がどのように調節されているかという重要な問題が未解決である。そこで最近ではプレセニリン複合体中には別のタンパク質があり、この調節機能を担っているのではないかと考えられてきた。実際、4種類のタンパク質が1:1:1:1の比率で結合しているとしたとしても複合体の大きさは約220 kDa程度に留まり、Native Gelなどによって得られた高い酵素活性を示す複合体の分子量（430kDa, 650kDa）に比べはるかに小さい。この事実は、PS複合体に他のタンパク質が存在するという仮説を裏づけるものである。我々は、新規プレセニリン複合体を得るためにいくつかの方法によってPSを初めとする $\gamma$ セクレターゼ構成タンパク質結合タンパク質をスクリーニングしたところ、p24積み荷タンパク質のファミリーに属するTMP21がプレセニリン複合体の構成成分であり、 $\epsilon$ -セクレターゼ活性には影響を及ぼすことなく、 $\gamma$ -セクレターゼ活性を調節することを見出した。

### 4. 統合失調症ならびに双極性うつ病脆弱因子に相互作用するタンパク質の機能解析

統合失調症やうつ病など多くの精神疾患の発症機構は、神経変性疾患の発症機構のように1遺伝子、1因子に帰結できるものはほとんど見当たらない。しかしながら、最近、DISC1, disbindinなど統合失調や双極性うつ病の非常に確からしい脆弱因子が見つかった。今回、我々は上記disbindinの機能解析を行い、disbindinの発現の減弱が神経伝達物質の放出などに重要な働きを担っているSNAP25の発現上昇を促し、中脳ドーパミン系の過剰興奮を引き起こしている可能性を明らかにした。

### 5. Apo E欠損マウスにおけるプラーク破裂モデルの確立とそのメカニズム解明、そして応用

アテロームプラークの破綻は心血管疾患の中で重大なイベントとされるが、プラーク破綻に対する汎用性の高い実験動物モデルが知られていなかったこともあり、そのメカニズムの多くは不明のままである。我々はApo E欠損マウスのプラーク破綻を誘起する非常に簡便な手技を発見、



報告した。本モデル手技によるプラーク破綻は、非常に短期間かつ高率で起こり、ヒトの病態と多くの部分で類似するものであり、有効なヒト疾患モデルになり得ると考えられた。現在、本モデルのメカニズム解明に取組み、プラーク脆弱化に関与すると考えられている幾つかのプロテアーゼmRNAがプラーク破綻に伴い変動し、その際、プラークに浸潤してくる好中球に由来すると思われるMMP-8の存在も確認している。また本モデルの応用に関しては、プラーク破綻を抑制するとされる薬剤（スタチン、ARB）について、本モデルを用いた検証により、そのプラーク破綻抑制効果を確認するに至っている。

（佐々木健）

#### 6. 粥状動脈硬化巣石灰化メカニズムの解明

高度に進行した動脈硬化病変においては顕著な石灰化が認められ、特に冠動脈石灰化は心筋梗塞の増悪因子とされているが、その石灰化のメカニズムや根本的な治療法は依然としてよく分かっていない。我々は動脈硬化症モデル動物のApoE欠損マウスの病変部に、軟骨細胞様の細胞の出現とその石灰化を確認し、一方で、ApoE/MMP-2両遺伝子欠損マウスではその石灰化が低頻度であるという知見を得て、動脈硬化巣石灰化にはMMP-2が関与していることを示唆した。さらにその石灰化には、MMP-2を産生・分泌する血管平滑筋細胞が関与していることを示唆する結果も得た。今後、本研究内容に関してはさらなる解析を進める予定である。

（佐々木健）

#### 7. アテロームプラーク形成に対するMMP-2の関与

粥状動脈硬化病変の形成にMatrix metalloproteinases (MMPs) が関与していることが想定されているが、個々のMMPの役割については殆ど明らかにされていない。このためApoEとMMP-2の両遺伝子欠損変異マウスを作成し、MMP-2の関与について検討した。その結果、両遺伝子欠損マウスの大動脈起始部および弓部のアテロームプラーク形成はApoE単独欠損マウスよりも有意に抑制され、プラーク内の平滑筋細胞領域も同様に抑制された。これらの結果より、粥状動脈硬化病変形成に関与しているMMPsの一つとしてMMP-2が重要な役割を果たしていることを明らかにした。MMP-2は主に平滑筋細胞の内膜への浸潤・遊走に関与している可能性が考えられた。

（佐々木健）

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. Arterioscler Thromb Vasc Biol誌に報告したプラーク破綻動物モデルの作成は、同誌冒頭のEditorialsに取り上げられ大きな反響を呼ぶとともに非常に高い評価を受けている。この新技術は血管生物学、とりわけ動脈硬化症とそれに引き続く心血管イベント発症に関する研究に、多大な貢献をもたらすことが予想される。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 当講座の構成員により開発・発表されたプラーク破綻動物モデルは、既存のモデルと比して非常に簡便で汎用性の高いものであり、上述の13の項で触れたように国際的な評価も受けている。

このモデル手技の利用により、アテロームプラーク破綻のメカニズム解明のみならず、各種薬剤や健康成分等のプラーク破綻に対する抑制効果の検証が大きく前進すると考えられ、応用性の高いものであることも予想される。なおこの点については、既に当該構成員らにより、本モデルを利用した薬剤評価研究を開始していることも付け加えておく。

## 15 新聞、雑誌等による報道