

# 解剖学第一

## 1 構成員

	平成15年3月31日現在
教授	1人
助教授	1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	1人
大学院学生（うち他講座から）	6人（4人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	2人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	14人

## 2 教官の異動状況

- 佐藤 康二（教授）（H11. 4. 1～現職）  
 大野 浩司（助教授）（H14. 9. 1より留学から復職）  
 渡部 和男（助手）（S50. 12. 16～現職）  
 植木 孝俊（助手）（H14. 8. 31に退職）  
 松崎 秀夫（助手）（H14. 10. 1より休職留学中）  
 三河須美子（助手）（H14. 10. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	10編（0編）
そのインパクトファクターの合計	22.93
(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	0.00
(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	0.00

(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. Mikawa S, Wang C, Shu F, Wang T, Fukuda A, Sato K: Developmental changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNAs in the rat cerebellum. Dev Brain Res 136: 93-100, 2002.
2. Wang C, Shimizu-Okabe C, Watanabe K, Okabe A, Matsuzakia H, Ogawa T, Mori N, Fukuda A, Sato K: Developmental Changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNA expressions in the Rat Brain. Dev Brain Res 139: 59-66, 2002.

インパクトファクターの小計 [3.32]

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. Okabe A, Ohno K, Toyoda H, Yokokura M, Sato K, Fukuda A: Amygdala kindling induces upregulation of mRNA for NKCC1, a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter, in the rat piriform cortex. Neurosci Res 44: 223-227, 2002.
2. Shimizu-Okabe C, Yokokura M, Okabe A, Ikeda M, Sato K, Kilb W, Luhmann HJ, Fukuda A: Layer-specific expression of Cl<sup>-</sup> transporters and differential [Cl<sup>-</sup>] in newborn rat cortex. Neuroreport 13: 2433-2437, 2002.
3. Toyoda H, Ohno K, Yamada J, Ikeda M, Okabe A, Sato K, Hashimoto K, Fukuda A: Induction of NMDA and GABA-A receptors-mediated Ca<sup>2+</sup> oscillations with KCC2 mRNA downregulation in injured motoneurons. J Neurophysiology 89: 1353-1362, 2003.

インパクトファクターの小計 [7.66]

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. Miyake S, Yamashita T, Taniguchi M, Tamatani M, Sato K, Mitsuda N, Hori O, Yamaguchi A, Tohyama M: Expression of mitochondrial tricarboxylate carrier TCC mRNA and protein in the rat brain. Mol Brain Res.100: 67-73, 2002.
2. Miyake S, Yamashita T, Taniguchi M, Tamatani M, Sato K, Tohyama M: Identification and characterization of a novel mitochondrial tricarboxylate carrier. Biochem Biophys Res Commun 295: 463-468, 2002.
3. Kawamoto M, Ohno K, Tamura M, Kawasaki Y, Kubo T: Evaluation of the T&T olfactometer by mapping c-fos protein in an olfactory bulb. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 64: 16-21, 2002.
4. Yamaguchi K, Watanabe K. : Contribution of N-methyl-d-aspartate receptors in the anteroventral third ventricular region to vasopressin secretion, but not to cardiovascular responses provoked by hyperosmolality and prostaglandin E2 in conscious rats. Brain Res Bull 58: 301-309, 2002.
5. Birkenfeld J, Kartmann B, Anliker B, Ohno K, Schlotcke B, Betz H, Roth D. Characterization of zetin 1/rBSPRY, a novel binding partner of 14-3-3 proteins. Biochem Biophys Res Commun.

(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14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14年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (420万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (270万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 ( 万円)
(4) 財団助成金	0件 ( 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 ( 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	5件 ( 83万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

佐藤康二（代表者） 基盤研究（B）(2) 虚血モデル動物における神経細胞死メカニズムの再検討  
320万円（継続）

植木孝俊（代表者） 奨励研究（A） アストロサイトにおけるギャップ結合の透過性調節の分子機構の解明 100万円（継続）

##### (2) 厚生科学研究費

佐藤康二（分担者） 脳科学研究事業 乳幼児に生じるけいれん発作の病態と治療に関する研究  
270万円（継続）

##### (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	0件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	2件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際会議等開催・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) 一般発表  
口頭発表

ポスター発表

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 学会における特別講演・招待講演
- 2) シンポジウム発表
- 3) 座長をした学会名  
日本解剖学会中部地方会
- 4) 主催する学会名
- 5) 役職についている学会名とその役割  
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

## 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

## 9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	5件

### (1) 国際共同研究

### (2) 国内共同研究

1. 飯沼一字（東北大学），呉繁夫（東北大学），田中達也（旭川医大）乳幼児に生じるけいれん発作の病態と治療に関する研究

### (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（整形外科学）末梢神経損傷に関する研究

## 10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

## 11 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. 中枢神経系におけるアストロサイトの構造と機能に関する分子生物学的研究

ラット大脳皮質のアストロサイトよりcysteine rich domainをもつ新規の遺伝子をクローニングし、その機能の解析を進めている。この遺伝子は、Bone Morphogenetic Proteinのantagonistであり、初期発生における神経組織の誘導や、その後の神経細胞分化に重要な役割を果たすと思われる。現在、この遺伝子の発現vectorを作成し、コードされる蛋白の機能をin vitroにおいて解析するとともに、その生体における機能をin situ hybridizationや抗体を用いた免疫組織化学により検討している。これまでに、この遺伝子のコードする蛋白がxenopus初期胚で神経組織の形成を誘導することが明らかにされている。

（植木孝俊，三河須美子，大野浩司，佐藤康二）

### 2. 神経幹細胞の細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体の作製

従来、中枢神経組織は一度損傷を受けると再生は不可能であると考えられてきた。しかしながら近年、神経幹細胞が発見され、さらには成体脳においてもニューロンの新生が起こっていることが

報告され、中枢神経系の再生ということに注目が集まっている。これまでのところ、神経幹細胞のさまざまな培養法が開発され、神経幹細胞の自己複製能・多分化能について解析が進められているが、そのメカニズムについては知られていない。我々は、神経幹細胞の分化のメカニズムを解析する目的で、ラット神経幹細胞の細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体の作製を試みている。現在、いくつかのクローンが得られており、解析中である。

(三河須美子, 佐藤康二)

### 3. Syntenin, CLP-36が形成する蛋白複合体の解析

この10年の間に主要な神経伝達物質の受容体, トランスポーターの構造が解明されると, これら膜蛋白自体のリン酸化をはじめとした機能調節のメカニズムについて関心が寄せられるようになってきている。近年ではこれら膜タンパクと結合する細胞内タンパクに関する研究が進み, 膜蛋白の細胞質側にはタンパク複合体が形成されていること, こうしたタンパク複合体の形成が膜タンパク自体の機能に影響を与えることが報告され, さらにこうした蛋白-蛋白結合もリン酸化による調節を受けうることが明らかになってきた。我々が注目しているsyntenin, CLP-36は蛋白-蛋白結合に関わるPDZドメイン, LIMドメインをもつ細胞内蛋白であり, 蛋白結合ドメインの他に特徴的な構造が認められないことからタンパク複合体を形成する上でのつなぎの役割を果たすものではないかと考えられている。Synteninに関してはAMPA, kainateグルタミン酸受容体, グリシントランスポーターなど数多くの膜蛋白と結合することが今までに知られており, 我々はこれら膜蛋白がsynteninを介し細胞内のいかなる蛋白と機能的な連関を持つようになるかという点に着目し研究を進めている。今後, 膜蛋白の種類によってsynteninを介した蛋白複合体の構造に相違が認められるか, そしてこうした蛋白複合体がいかなるプロセスを経て形成されるかという点について検討を加えていきたいと思っている。一方CLP-36は幼弱期の脳に発現が強いこと, 軸索損傷により発現が誘導されることから軸索の伸長あるいはシナプスの形成に何等かの関わりをもつものと考えており, CLP-36の神経細胞内での局在とともにCLP-36と連関する蛋白の同定について現在解析を進めている。

(大野浩司)

### 4. 覚醒剤神経毒性に対するBDNFの神経保護効果

近年, メタンフェタミンなどの中枢神経刺激薬が細胞内カルシウム濃度の上昇を介して中枢神経のアポトーシスを惹起することが報告された。一方, 細胞内カルシウム濃度の上昇は中枢由来神経栄養因子 (BDNF) の転写活性を上げることが知られている。我々は初代培養神経細胞を用い, BDNFがメタンフェタミンによる細胞死を抑制する可能性について検討した。その結果, BDNFはメタンフェタミンによる神経細胞死を抑制した。一般に成長因子のもつ神経保護効果ではPI3kinase-Akt経路の活性化が重要であることに注目して精査したところ, このBDNFの効果はPI3kinase inhibitorの投与により阻害された。さらにアデノウイルスを用いて活性型Aktを初代培養神経細胞に過剰発現させておくとメタンフェタミンによる神経細胞死は有意に抑えられ, kinase-defective Aktの発現はBDNFの効果を抑えた。以上よりBDNFはAktの活性化を介してメタンフェタミンによる神経毒性からの保護効果を示すと考えられた。

(松崎秀夫, 佐藤康二)

5. 第3脳室前腹側部近接領域(AV3V)バソプレシン放出制御機構に対するNMDA受容体関与の検討  
AV3V領域は液体バランスや心臓血管の調節にかかわっていることが知られている。これまでAV3Vにおけるプロスタグランジンやカテコラミン、一酸化窒素の影響を調べてきた。NMDAで第3脳室を環流すると、血漿中バソプレシン、浸透圧、ナトリウム、ヘマトクリット、血圧、心拍数が増加した。NMDA受容体の選択的阻害剤MK-801を投与するとNMDAの影響はほぼ阻止された。これらの影響が見られる環流部位は視索前野正中核や脳室周囲層・視索前野内側核であった。  
(渡部和男)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

本年度の特筆すべき業績は、第一生理学との共同研究であるクロライドトランスポーターの解析において、5編もの論文を発行することができたことである。また、新技術の開発としては、神経幹細胞の細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体の作製を手がけはじめており、これが成功することにより、幹細胞研究に大きく寄与することができるとことが予測される。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

アストロサイトからの新規遺伝子のクローニングは、脳の形態形成を考える上で興味深く、独創性に富んでいる。現在、genomic DNAを得ており、今後knock out mouseの作成に歩を進め、機能解析を行いたいと考えている。また、統合失調症に関する研究も、これからの発展が期待される領域であり。精神科と共同して是非とも臨床応用を実現したい。

### 15 新聞、雑誌等による報道