

解剖学

1 構成員

	平成19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）
- 植木 孝俊（助手）（H18. 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18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9編（0編）
そのインパクトファクターの合計	74.34
(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）	1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. Mikawa S, Wang C, Sato K: Bone morphogenetic protein-4 expression in the adult rat brain, *J Comp Neurol*, 499, 613-625, 2006.
2. Maruyama Y, Mikawa S, Hotta Y, Sato K: BMP4 expression in the developing rat retina, *Brain Res*, 1122, 116-121, 2006

インパクトファクターの小計 [6.15]

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. Zhang B, Hata R, Zhu P, Sato K, Wen TC, Yang L, Fujita H, Mitsuda N, Tanaka J, Samukawa K, Maeda N, Sakanaka M. Prevention of ischemic neuronal death by intravenous infusion of a ginseng saponin, ginsenoside Rb(1), that upregulates Bcl-x(L) expression. *J Cereb Blood Flow Metab.* 26(5):708-721, 2006.
2. Hattori T, Baba K, Matsuzaki S, Honda A, Miyoshi K, Inoue K, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Shimizu S, Yukioka F, Kumamoto N, Yamaguchi A, Tohyama M, Katayama T: A novel DISC1-interacting partner DBZ (DISC1-Binding Zinc finger protein): implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth. *Molecular Psychiatry*, 12(4):398-407, 2007
3. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inzelberg R, Hampe W, Bujo H, Song YQ, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, St George-Hyslop P.: The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 39(2):168-177, 2007
4. Nakahara S, Saito T, Kndo N, Moriwaki K, Noda K, Ihara S, Takahashi M, Ide Y, Gu J, Inohara H, Katayama T, Tohyama M, Kubo T, Taniguchi N, Miyoshi E.: A secreted type of β 1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V (GnT-V), a novel angiogenesis inducer is regulated by γ -secretase. *FASEB J.* 20(14):2451-2459. 2006
5. Okuda H., Manabe T., Yanagita T., Matsuzaki S., Bando Y., Katayama T., Wanaka A. and Tohyama M.: Novel interaction between HMGA1a and StIP1 in murine terminally differentiated retina. *Mol. Cell Neurosci.* 33(1):81-87., 2006
6. Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Maeda K, Tsuzuki M, Kim W, Sasaki T, Liu Z, Inoue N, Kondo T, Jin H, Numaguchi Y, Okumura K, Yokota M, Iguchi A, Murohara T : Mechanisms underlying the impairment of ischemia-induced neovascularization in matrix metalloproteinase 2-deficient mice. *Circ Res.* 100: 904-913, 2007
7. Kuzuya M, Sasaki T : Neointimal cracks (plaque rupture?) and thrombosis in wrapped arteries without flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27: 250-252, 2007

インパクトファクターの小計 [68.19]

(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

1. Sasaki T, Nakamura K, Kuzuya M : Plaque rupture model in mice. (Vascular Biology Protocols, Ed. by Sreejayan N and Ren J), Methods in Molecular Medicine (2007, in press).

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	2件 (270万円)
(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）	13件 (310万円)

(1) 文部科学省科学研究費

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 130 万円

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 140万円

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	1件
(2) シンポジウム発表数	2件	2件
(3) 学会座長回数	1件	3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	0件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Ueki T.: Astrocytic contribution to adult hippocampal neurogenesis. Roche/Nature Medicine Translational Neuroscience Symposium, Palo Alto, CA, USA, September 18-19, 2006.

Katayama T, Sato K.: The RNA-binding protein causes aberrant splicing of Presenilin-2 pre-mRNA in sporadic Alzheimer's disease, The 6th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium Hamamatsu Meeting Hamamatsu, Oct. 27, 2006

4) 国際学会・会議等での座長

Sato K., The 6th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium Hamamatsu Meeting
Hamamatsu, Oct. 27, 2006

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 佐々木健「Apo E欠損マウスにおける簡便なプラーク破綻誘起モデル」第3回名古屋Metabolic Syndrome研究会学術講演会 2007年2月 名古屋

3) シンポジウム発表

1. 佐藤康二「高グリシン血症から神経科学へ」第33回脳科学会シンポジウム 2006年6月 旭川
2. 松崎伸介, 片山泰一, 遠山正彌「神経変性疾患における小胞体ストレスと細胞死」第127回日本薬学会大会, シンポジウム「小胞体ストレスと病態」, 2007年3月 富山

4) 座長をした学会名

第49回日本神経化学会, 第36回日本精神神経薬理学会, 第28回日本生物学的精神医学会合同年会

(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 (レフリー数は除く)	0件	10件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

合計 10回 Neurochemistry International (Netherlands) 2回
Molecular and Cellular Neuroscience (Netherlands)
Cancer Research (USA)
Human Molecular Genetics (Netherlands)
Neuroscience (UK) 2回
Experimental Cell Research
Brain Resarch 2回

9 共同研究の実施状況

	平成18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	8件

(1) 国際共同研究

1. Paul Fraser, Peter St.George-Hyslop (トロント大学) 新規 γ 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) アテロームプラーク破綻のメカニズム解明
2. 成 憲武 (名古屋大学医学部) 血管新生におけるMMP-2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 (整形外科学) 末梢神経損傷に関する研究
6. 平井宏和 (群馬大学大学院医学系研究科) 神経変性疾患に関する研究
7. 鈴木 亨 (感染症学講座) 腸管寄生虫感染に対する宿主応答のメカニズム
8. 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ンクス) モデル動物を用いた動脈硬化巣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

(3) 国内での受賞

- 佐々木健 名古屋Metabolic Syndrome研究会研究奨励賞 2007年 2月

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 胎盤、神経細胞におけるADP1の機能解析

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つアダプター蛋白である。我々はADP1が胎盤のgiant cell trophoblastに発現し、その内部で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てきた。今年度はgiant cellと類似した性質をもつBeWo細胞を用い、ADP1の発現を抑えると葉状仮足の形成が促進され細胞体面積が増加し、同時にストレスファイバー形成が消失することを証明した。ADP1の構造、アクチニンとの結合様式、そしてノックダウン細胞の表現型から恐らくADP1はアクチニンの構造を安定化させ、細胞内のアクトミオシン収縮機構を形成するために不可欠な蛋白であると思われる。ADP1は胎盤の他、様々な非筋細胞に発現が認められる。我々は成長円錐にADP1が豊富に存在することを認めていたが、ここでもADP1が成長円錐内部の収縮構造に関与している可能性が疑われ、現在解析を進めているところである。

2. 統合失調症ならびに双極性うつ病に関連した脆弱遺伝子に関与する分子の機能解析

統合失調症の疾患遺伝子として発見されたDISC1と相互作用するタンパク質群を検索しZincFinger部位を持つ新規蛋白質DBZを同定し、その発現解析を行った。脳におけるDBZの発現パターンが、精神疾患との関わりが注目されているPACAP受容体PAC1の局在と一致することが示された。また、PACAP刺激によりDISC1の発現が上昇し、DISC1/DBZ結合が減弱すること、両者の結合を増強するとPACAP刺激による突起伸張が阻害されることを明らかにした。この論文の特色は統合失調症の最も脆弱な遺伝子のひとつとして見つかった分子DISC1と相互作用するタンパク質群を検索することによって、機能未知の新規蛋白質を得、その働きを明らかにした点であり、さらに、統合失調症に関わる可能性が指摘されているPACAP刺激によるシグナル伝達に関わる可能性を示した点が意義深いと考えられる。

3. 孤発性アルツハイマー病における遺伝子多型の研究

孤発性アルツハイマー病の危険因子としてApoEの遺伝子多型ApoE4が知られていたが、このたびLDL受容体の一つSORL1遺伝子の多型が新たな危険因子として見つかった。SORL1遺伝子のSNPは民族、人種を超えて起きており、イントロン領域に生じることが多い。このSNPを持つ人では通常のSORL1の持つ細胞膜-エンドソーム小胞のリサイクリングパスウェイへの移動が減少し、その結果、A β 産生を受けやすくなる細胞表面への移動割合が上昇し、A β が産生されやすくなることを明らかにした。

この研究は、アミノ酸変異のない遺伝子変異でも細胞の機能に影響を及ぼすことを示しており、孤発性アルツハイマー病において病気が発症するメカニズムを解き明かす可能性を示唆した。

4. 網膜特異的に発現し、低酸素で誘導される分子HMGA1aに結合する分子の探索

我々は網膜光受容体に発現が見られる転写因子HMGA1aに結合する分子としてSTAT3関連蛋白質StIP1を得た。StIP1はこれまで多くの臓器に発現することが知られていたが、網膜細胞の核内に見られたこと、HMGA1a、HIPK2、STAT3らと転写制御複合体を形成していることを初めて報告した。

5. 分泌型糖転移酵素に関する研究

新規血管新生誘導蛋白質であり、分泌型糖転位酵素の β 1,6 N-acetyl-glucosaminyltransferase V (GnT-V) は γ セクレターゼの活性を欠いたPS1/2ダブルノックアウトマウス由来細胞では分泌されないことが分かり、この分泌にガンマセクレターゼが関与していることを明らかにした。

6. 委縮性側索硬化症 (amyotrophis lateral sclerosis, ALS) の発症の機序に関する研究

ALSは上位及び下位運動ニューロンが特異的に障害される神経変性疾患であり、進行性に経過し予後は極めて不良で、数年以内に呼吸不全等を伴い死亡するが、原因は不明で治療法は確立されていない。本研究室では、患者の脳脊髄液中のグルタミン酸濃度が著明に高いことに着目し、神経系における主要なグルタミン酸トランスポーターであるEAAT2の機能の制御を司るタンパク質の同定を試みている。これまでに本研究室では、yeast two hybrid systemを用いることにより、EAAT2のC末端に特異的に結合し、EAAT2の細胞膜表面への移行を制御することでグルタミン酸の細胞内への取り込み能に影響を及ぼす、小胞体に局在するタンパク質GCBD (glutamate transporter c-terminus binding protein) を単離することができた。今後は、GCBDがALSの発症に及ぼす役割を、家族制ALSのモデルマウスであるSOD1-G93Aマウス等を用いて解析したい。

7. 中枢神経系におけるBMP4の発現について

BMP4はTGF- β スーパーファミリーに属する骨形成因子の一つである。発生初期の神経系の誘導には、nogginやchordinのような競合的アンタゴニストがBMP4の作用を調節することが必須であることはよく知られている。しかしながら、成体脳におけるBMP4の発現とその機能に関してはほとんど知られていない。それゆえ我々は、抗-BMP4抗体を用いて成体ラット脳でのBMP4タンパク質の発現を調べ、その分布を明らかにした。

8. 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ならびに応用

アテロームプラークの破綻に対する汎用性の高い実験動物モデルはあまり知られていなかったが、我々はApo E欠損マウスにおいてプラーク破綻を誘起する非常に簡便なモデル手技を発見、報告した。現在までの研究により、本モデルにおけるプラーク破綻は有効なヒト疾患モデルになり得ることが示唆されている。今後は、本モデルのメカニズム解明に取り組み、ヒトプラーク破綻のメカニズム解明や予防にフィードバックさせることを計画している。なお、現在本モデルの用いた各種薬剤のプラーク破綻抑制効果の検証を行っており、いくつかの薬剤において、その破綻抑制効果を確認するに至っている。

(佐々木健)

9. 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する一方、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。また、in vitroの平滑筋細胞石灰化誘導系においても、in vivoの結果と同様に、平滑筋細胞の石灰化に対するMMP-2の関与を示唆する結果を得ている。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)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

我々の研究室より報告したプラーク破綻動物モデルは、国内外の二つの出版社からその作成手技に関する原稿執筆の依頼があるなど、予想以上の反響を呼んでいる。これは今までになかったモデルであり、またその手技が比較的簡便であるという点が大きいと思われる。この新技術は、今後血管生物学、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やその予防に関する研究に対し、大きく貢献することが予想される。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

我々の講座より発表されたプラーク破綻動物モデルは、先述のように国際的な評価を受けている。本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。また、現在当講座において、本モデルにおけるプラーク破綻のメカニズム解明に関する研究や、本モデルを利用した各種薬剤のプラーク破綻抑制効果の検証などを進捗しつつある。