

解剖学

1 構成員

	平成21年3月31日現在
教授	1人
准教授	2人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助教（うち病院籍）	3人（0人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	5人（2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）	2人
その他（技術補佐員等）	1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（准教授）（H11. 10. 1～19. 3. 31 助教授；19. 4. 1～現職）
 片山 泰一（准教授）（H17. 4. 1～19. 3. 31 助教授；19. 4. 1～現職）
 植木 孝俊（助教）（H18. 4. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）
 三河須美子（助教）（H14. 10. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）
 古川 弘（助教）（H4. 2. 21～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	14編（0編）
そのインパクトファクターの合計	48.16
(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. Mikawa S, Suzuki M, Fujimoto C, Sato K: Imaging of phosphatidylcholines in the adult rat brain using MALDI-TOF MS. *Neurosci Lett*, 451: 45-40, 2009.
2. Funahashi S, Hasegawa T, Nagano A, Sato K.: The differential expression patterns of messenger RNAs encoding Nogo-receptors and their ligands in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*, 506: 141-160, 2008.

インパクトファクターの小計 [6.01]

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. Anitha A, Nakamura A, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N.: Gene and expression analyses reveal enhanced expression of pericentrin 2 (PCNT2) in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 63 (7):678-685, 2008.
2. Wakuda T, Matsuzaki H, Suzuki K, Iwata Y, Shinmura C, Suda S, Iwata K, Yamamoto S, Sugihara G, Tsuchiya KJ, Ueki T, Nakamura K, Nakahara D, Takei N, Mori N.: Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS ONE*, 3: e3648, 2008.
3. Iwata Y, Suzuki K, Wakuda T, Seki N, Thanseem I, Matsuzaki H, Mamiya T, Ueki T, Mikawa S, Sasaki T, Suda S, Yamamoto S, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nakamura K, Sato K, Takei N, Hashimoto K, Mori N.: Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia. *PLoS ONE*, 3(5): e2283, 2008.
4. Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Suda S, Suzuki K, Kawai M, Takebayashi K, Yamamoto S, Matsuzaki H, Ueki T, Mori N, Gold MS, Cadet JL.: Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci*, 28: 5756-5761, 2008.
5. Suzuki T, Sasaki T, Takagi H, Sato K, Ueda K.: The effectors responsible for gastrointestinal nematode parasites, *Trichinella spiralis*, expulsion in rats. *Parasitol Res*, 103: 1289-1295, 2008.
6. Iwata Y, Tsuchiya KL, Mikawa S, Nakamura K, Takai Y, Suda S, Sekine Y, Suzuki K, Kawai M, Sugihara G, Matsuzaki H, Hashimoto K, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N.: Serum levels of P-selectin in men with high-functioning autism, *Br J Psychiatry*, 193(4): 338-339, 2008

インパクトファクターの小計 [22.54]

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. Chen J, Saito S, Kobayashi N, Sato K, Terashita T, Shimokawa T, Mominoki K, Miyawaki K, Sano A, Matsuda S: Expression patterns in alternative splicing forms of prosaposin mRNA in the rat facial nerve nucleus after facial nerve transection. *Neurosci Res*, 60: 82-94, 2008.
2. Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T, Tohyama M: Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization. *Biochem Biophys Res Commun*, 379(2):191-195, 2009.
3. Shimizu S, Matsuzaki S, Hattori T, Kumamoto N, Miyoshi K, Katayama T, Tohyama M: DISC1 regulates centrosomal microtubule network formation by the interaction with Kendrin. *Biochem Biophys Res Commun*, 377(4):1051-1056, 2008.
4. Yukioka F, Matsuzaki S, Kawamoto K, Koyama Y, Hitomi J, Katayama T, Tohyama M: Presenilin-1 mutation activates the signaling pathway of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Neurochem Int*, 52(4-5):683-687, 2008.
5. Koyama Y, Matsuzaki S, Gomi F, Yamada K, Katayama T, Sato K, Kumada T, Fukuda A, Matsuda S, Tano Y, Tohyama M: Induction of amyloid- β accumulation by ER calcium disruption and resultant upregulation of angiogenic factors in ARPE19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(6):2376-2383, 2008.
6. Cheng XW, Murohara T, Kuzuya M, Izawa H, Sasaki T, Obata K, Nagata K, Nishizawa T, Kobayashi M, Yamada T, Kim W, Sato K, Shi GP, Okumura K, Yokota M: Superoxide-dependent cathepsin activation is associated with hypertensive myocardial remodeling and represents a target for angiotensin II type I receptor blocker treatment. *Am J Pathol*, 173: 358-369, 2008.

インパクトファクターの小計 [19.61]

4 特許等の出願状況

	平成20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (1090万円)
(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	1件 (50万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (1150万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	11件 (400万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 植木孝俊（代表者）新学術領域研究 神経新生のin vivoイメージング技術の開発と、その幹

細胞療法への応用 850万円（新規）

2. 植木孝俊（分担者）基盤研究（C）サル脳の神経幹細胞の画像化と機能解析 45万円（新規）
3. 佐々木健（代表者）若手研究（B） ApoE欠損マウスを用いたプラーク破綻モデルのメカニズム解明-炎症反応との関連性 195万円（継続）

(4) 財団助成金

1. 植木孝俊（代表者）浜松科学技術研究振興会 PETによる脳内細胞の可視化技術の開発 50万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

1. 神経系領域における漢方方剤「抑肝散」の作用機序探索
（小包体ストレス応答に対する「抑肝散」の効果）
2. 漢方方剤「抑肝散」の作用機序研究
（動物用PETによる脳血流、脳内セロトニン神経に対する作用検討）

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	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	2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	

(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

佐々木健，中村香江，成憲武，林泰壽，増田陽子，佐藤康二，葛谷雅文 ApoE 欠損マウスにおけるアテロームプラークの脆弱化に対するolmesartanの効果とその作用機序 第5回名古屋Metabolic Syndrome研究会 2009年2月27日 ホテルグランコート名古屋

3) シンポジウム発表

第49回日本組織細胞化学総会・学術集会 2008, 10/6（長崎）

発表者：片山泰一，松崎伸介，遠山正彌，恵口豊，佐藤康二

セッション：「細胞死のメカニズム」

タイトル「小包体ストレスが引き起こす細胞死」

4) 座長をした学会名

日本神経化学会

日本解剖学会

(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（レフリース数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース（reviewer）の回数と雑誌名（国）をお書きください。

合計 10回 Bioessays 1回

- Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (USA)
- Neurochemistry International (Netherlands) 2回
- Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (USA) 1回
- Neuroscience Letters (Netherlands) 1回
- Neuroscience (UK) 1回
- Experimental Cell Research 1回
- Brain Research 3回

9 共同研究の実施状況

	平成20年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	9件

(1) 国際共同研究

1. Paul Fraser, Peter St.George-Hyslop (トロント大学) 新規 g セクレターゼ構成タンパク質の探索
2. Kae Nakamura (ミシガン大学) プラーク破綻に対するスタチン, ARBの影響

(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) 血管リモデリングにおけるMMPおよびCathepsinの関与
3. 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) 自閉症・統合失調症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. 鈴木 亨（感染症学講座） カポジ肉腫ウイルス由来分子 LANA の機能解析
7. 岩田泰秀（精神神経医学） 統合失調症に関する研究
8. 「光可視化技術を用いた生体防御反応研究による高齢社会の安心の実現」研究分担
9. 藤本忠蔵（化学） 質量分析装置を用いての組織内物質の測定法について

10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	2件

1. 株式会社ツムラ 神経系領域における漢方方剤「抑肝散」の作用機序探索
(小胞体ストレス応答に対する「抑肝散」の効果)
2. 株式会社ツムラ 漢方方剤「抑肝散」の作用機序研究
(動物用PETによる脳血流, 脳内セロトニン神経に対する作用検討)

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 2009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. アクチン細胞骨格の形成におけるCLP36の機能解析

(1) 神経系におけるCLP36の役割

CLP36が後根神経節に発現し、その発現量が坐骨神経切断によって著明に上昇すること、そして後根神経節培養細胞においてCLP36発現を抑制した場合、神経突起の形成が促進されることを明らかにした。これらの結果からCLP36が神経再生時に過剰な神経突起の形成を抑制する分子であることが示唆された。またCLP36が坐骨神経細胞においてアクチン結合蛋白であるパラディンと結合していることを証明し、CLP36が細胞内でアクチニン、パラディンの3者がひとつの機能的な複合体を形成している可能性を示した。

(2) ストレスファイバー、接着斑形成におけるCLP36の役割

線維芽細胞にはCLP36とともに同じファミリー蛋白であるRILが発現しており、この両者の発現を同時に抑制したときストレスファイバー、接着斑の形成が低下することを証明した。そして接着斑への局在がCLP36, RILの両者に認められなかったことから、これらの分子はストレスファイバーの形成、あるいはストレスファイバーと接着斑との連絡に関わる分子であると推察された。同時に、本研究によりCLP36の属する蛋白ファミリー間の機能に重複性があることを示されたことは重要な成果であるといえる。

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

(1) 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、中心体付近に局在する分子kendrin/pericentrin2を同定した。この分子は、詳細な解析によりprimary ciliaの近位部に局在し、細胞骨格系分子群と相互作用していること、また、kendrin中の特異的配列を欠く変異体では、中心体に局在できなくなり、その結果、他の細胞骨格系分子と結合できなくなることなどが示された。この論文の特色は統合失調症や双極性うつ病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が意義深いと考えられる。

(2) 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見つかった中心体局在蛋白質pericentrin (PCNT2) 遺伝子の遺伝子多型を検討した。その結果、PCNT2 遺伝子変異は、統合失調症より、むしろ双極性うつ病との関連が強く示唆されることが明らかとなった。

(3) 統合失調症ならびに類縁精神疾患関連遺伝子disbindinの機能解析を行い、disbindinの発現の減弱がJNK活性を調節することによって、細胞骨格系分子への作用を制御し、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。

3. アルツハイマー病の発症機構に関する研究

家族性アルツハイマー病原因遺伝子プレセニン1 (PS1) 変異体を発現する細胞は、小胞体ストレス状態に曝すと、小胞体ストレス特異的に誘導されるアポトーシス実行分子カスパーゼ4を介した細胞死カスケードを強く誘導して、野生型PS1発現細胞に比べて、細胞死を引き起こしやすくしていることを明らかにした。

4. 加齢黄斑変性発症の分子メカニズムの探索

網膜色素上皮由来細胞ARPE19細胞が小胞体ストレス状態を引き起こすthapsigargin (Tg), tunicamycin (Tm) 刺激によってA β 産生しやすいAPPの発現が上昇するが、小胞体ストレス以外の刺激、例えばstaurosporin (STS) では、このような現象は見られなかった。また、TgによってA β が産生されやすくなる機構に関わる小胞体ストレスは、カルシウムホメオスタシスのかく乱に関わる小胞体ストレスが深く関わることを明らかにした。すなわち、ARPE細胞にTg刺激を行うと小胞体ストレス特異的に切断を受ける細胞死実行分子caspase-4の切断断片が、Tmに比べて増加すること、Caイメージングにおける観察でも、TgがTmに比べて大きくCa濃度が増加することなどから、Caホメオスタシスがかく乱されるような小胞体ストレス刺激はA β 産生を増加させ、加齢黄斑変性における細胞死メカニズムに関わっている可能性を明らかにした。

5. 中枢神経系の主要なグリアの一つであるアストロサイトの、細胞間を連絡するギャップ結合の裏打ちタンパク質である新規タンパク質をクローニングし、BDIF-1と命名した。BDIF-1は、3つの機能ドメイン、TBCドメイン、SH3ドメイン、RUNドメインを持ち、SH3ドメインでアストロ

サイトのギャップ結合タンパク質Cx43と結合することを見出した。さらに、BDIF-1は、ラット胎仔脳の放射状グリア上を脳表に向かい移動する神経芽細胞で一過性に発現することを確認したので、現在、BDIF-1が大脳皮質層構造の発生において果たす役割をin vivoで解析中である。

6. MALDI-TOF MSイメージング法による脳内物質の同定

MALDI-TOF MS法（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法による質量分析法）は、生体試料をそのままイメージング及びプロテオーム解析ができるシステムとして注目されつつある。

この方法を用いて、成体ラット脳の様々な領域におけるホスファチジルコリンを分子量別（PC32:0, PC34:1, PC36:1）に測定し、画像化することに成功した。

7. 成体ラット脳におけるBMP及びBMP受容体の分布解析

BMP（骨形成因子）は、もともとは骨以外の組織から異所性に骨組織を発生させる因子として名前の付けられたタンパク質であるが、現在は細胞の分化や増殖・アポトーシス・細胞運動など様々な機能を果たすことが知られるようになった。神経系においては、初期の神経誘導にBMPとそのアンタゴニストであるNogginやChordinが重要な役割を演じていることは有名である。しかしながら、BMPの発現は成体脳でも広くみられ、初期の神経誘導とは違った重要な働きが示唆される。現在、成体ラット脳の切片を用いてBMPs及びBMP受容体の分布の解析を進めている。

8. 実験動物モデルを用いたアテロームプラーク破綻のメカニズム解明とその応用

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簡便なモデル手技を発見、報告した。また、本モデルの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。現在、本モデルのプラーク破綻メカニズム解明を推進しつつあり、この中で炎症性細胞（マクロファージや好中球）やそれら由来のプロテアーゼ（MMPやカテプシン）がプラーク破綻に対して関与することを示唆する結果が得られている。将来的には、本研究で得られた知見をヒトプラーク破綻のメカニズム解明にフィードバックさせたいと考えている。その一方で、我々は本モデルの応用研究として、各種薬剤のプラーク破綻抑制効果の検証を本モデルを用いて行っており、スタチン類やアンジオテンシンレセプター阻害薬においてその破綻抑制効果を確認し、その研究成果を発表中である。

（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。現在、本研究の最終的な実験と、それらのまとめを行っているところである。

(佐々木健)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

我々は、自身の研究室より報告したプラーク破綻動物モデル作成技術を用いて、アンギオテンシンレセプター阻害薬のプラーク破綻抑制効果を報告したが、この報告に対し研究会賞が授与された。このようなことから、本技術は、血管生物医学、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、薬剤開発などに関する研究に対し、大きく貢献することが期待される。

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。実際に現在当講座において、本モデルを用いた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着実に進行し、その研究成果も発表しつつある。