

# 解剖学

## 1 構 成 員

	平成23年3月31日現在
教授	1人
准教授	0人
講師(うち病院籍)	0人 (0人)
助教(うち病院籍)	4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 (1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	13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；19.4.1～22.9 月末日退職)

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)

山岸 覚(助教) (H22.10.1 採用～現職)

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22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	52.00
(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. Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Hayashi T, Song H, Hu L, Okumura K, Murohara T, Iguchi A, Sato K: AT1 blockade attenuates atherosclerotic plaque destabilization accompanied by the suppression of cathepsin S activity in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 210: 430-437, 2010.
2. Sato T, Mikawa S, Sato K. BMP2 expression in the adult rat brain. *J Comp Neurol* 518: 4513-4530, 2010.
3. Miyagi M, Mikawa S, Hasegawa T, Kobayashi S, Matsuyama Y, Sato K.: Bone morphogenetic protein receptor expressions in the adult rat brain. *Neuroscience* 176: 93-109, 2011.

インパクトファクターの小計 [ 11.53 ]

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. Hasegawa T, Ohno K, Funahashi S, Miyazaki K, Nagano A, Sato K: CLP36 interacts with palladin in dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 476: 53-57, 2010.
2. Tamura N, Ohno K, Miyazaki K, Kanayama N. Sato K: Expression of stress fiber-associated protein CLP36 during differentiation of Rcho-1 trophoblast giant cells. *Placenta* 31: 743-745, 2010.
3. Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y\*: In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol I* 38: 343-351, 2011.
4. Kobayashi S, Sasaki T, Katayama T, Hasegawa T, Nagano A, Sato K: Temporal-spatial expression of Presenilin 1 and the production of Amyloid  $\beta$  after acute spinal cord injury in adult rat. *Neurochem Int* 56: 387-393, 2010.
5. Tanaka H, Zaima N, Yamamoto N, Sagara D, Suzuki M, Nishiyama M, Mano Y, Sano M, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sasaki T, Konno H, Unno N, Setou M: Imaging mass spectrometry reveals unique lipid distribution in primary varicose veins. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 40: 657-663, 2010.

インパクトファクターの小計 [ 15.68 ]

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. Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, Song H, Hu L, Inoue A, Nakamura K, Di Q, Sasaki T, Tsuzuki M, Shi GP, Okumura K, Murohara T: Exercise Training Stimulates Ischemia-induced Neovascularization via PI3K/Akt-dependent HIF-1 $\alpha$  Reactivation in Mice of Advanced Age. *Circulation* 122: 707-716, 2010.
2. Nishizawa T, Cheng XW, Jin Z, Obata K, Nagata K, Hirashiki A, Sasaki T, Noda A, Takeshita

K, Izawa H, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T: Ca<sup>2+</sup> channel blocker benedipine promotes coronary angiogenesis and reduces both left ventricular diastolic stiffness and mortality in hypertensive rats. *Journal of Hypertension* 28: 1515-1526, 2010.

3. Cheng XW, Kuzuya M, Sasaki T, Inoue A, Hu L, Song H, Huang Z, Li P, Takeshita K, Hirashiki A, Sato K, Shi GP, Okumura K, Murohara T: Inhibition of Mineralocorticoid Receptor is a Renoprotective Effect of an HMG CoA Reductase Inhibitor Pitavastatin. *Journal of Hypertension* 29: 542-552, 2011.

インパクトファクターの小計 [ 24.79 ]

#### 4 特許等の出願状況

	平成22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22年度
(1)文部科学省科学研究費	7件 (1552万円)
(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 ( 300万円)
(5)受託研究または共同研究	2件 (1180万円)
(6)奨学寄附金その他(民間より)	10件 ( 400万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

- 植木孝俊(代表者) 新学術領域研究(研究課題提案型) 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 1,040 万円
- 植木孝俊(代表者) 基盤研究(C) PETを用いた神経新生の in vivo イメージング技術の開発 182 万円
- 佐々木健(代表者) 若手研究(B) 実験動物モデルを用いたプラーク破綻のメカニズム解明ーカテプシンの関与ー 195 万円(継続)
- 宮崎数史(代表者) 挑戦的萌芽研究 神経縫合後の過誤支配の発生を低下させる局所療法の開発 120 万円(継続)
- 植木孝俊(分担者) 基盤研究(C) 先端神経画像法を駆使したアルコール性前頭葉傷害発生機構の解明 5 万円 代表者 浜松医科大学 岩田泰秀
- 植木孝俊(分担者) 挑戦的萌芽研究 iPS 細胞技術を応用した統合失調症の疾患特異的幹細胞の作出とその機能解析 5 万円 代表者 浜松医科大学 鈴木勝昭
- 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 5 万円 代表者 浜松医科大学 松崎秀夫

#### (4) 財団助成金

1. 植木孝俊 (財) 武田科学振興財団 (医学系研究助成) 認知症等のための医薬開発に有用な成体脳神経新生の動物評価系の開発 300 万円

#### (5) 受託研究または共同研究

1. 佐藤康二 (代表者) ツムラ 抑肝散に関する研究 880 万円
2. 佐藤康二 (代表者) 大日本住友製薬 統合失調症に関する研究 300 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	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	0件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	3件
(6) 一般演題発表数	1件	

#### (1) 国際学会等開催・参加

##### 5) 一般発表

##### ポスター発表

1. Takatoshi Ueki: Development of molecular imaging system to visualize the processing of CD44 in NG2 cell and its contribution to understanding of the role of CD44 in the CNS. The 29th conference on glia world -Dynamic function of glial cells in the brain-, 平成 22 年 10 月, 葉山 (日本) .

#### (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

### 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

#### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

- Neuroscience Letters (Netherlands) 1 回  
Neuroscience (UK) 1 回  
Atherosclerosis (USA) 1 回  
Circulation Journal (Japan) 1 回  
International Journal of Cardiology (Ireland) 1 回  
Rapid Communications in Mass Spectrometry (England) 1 回

PLoS ONE (USA)	1 回
Brain Research (Netherlands)	1 回

## 9 共同研究の実施状況

	平成22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	5件

### (1) 国際共同研究

1. Prof. Ruediger Klein (Max-Planck 研究所、ドイツ) 新規軸索誘導因子 FLRT ファミリー蛋白質の解析、2010 年 10 月～
2. Kae Nakamura (ミシガン大学) 動脈硬化巣の破綻に対するスタチン・ARB の影響、2010 年 4 月～ 2011 年 3 月、研究協力、実験結果の交換、研究成果 : Circulation 122, 707-716 (2010), Atherosclerosis 210, 430-437 (2010)

### (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 および Cathepsin の関与
3. 鈴木 亨 (動物衛生研究所) カポジ肉腫ウイルス由来分子 LANA の機能解析

### (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. 岩田泰秀 (精神神経医学) 統合失調症に関する研究
4. 海野直樹 (第二外科) 動脈瘤の進展に関する研究
5. 財満信宏 (分子解剖学) IMS 法を用いた動脈硬化巣の解析

## 10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	2件

1. ツムラ 抑肝散に関する研究 統合失調症に関する研究
2. 大日本住友製薬 統合失調症に関する研究

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 成体脳神経新生の in vivo イメージング技術の開発  
PET によりラット成体脳に移植した神経幹細胞の脳内動態を in vivo でリアルタイムに画像化することに成功した。
2. 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・細胞骨格と運動など様々な機能の制御を行っていることが知られるようになった。発生学の分野においては、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、これまでの我々の研究結果から BMP は成体脳でも広く発現していることが知られるようになり、このことは初期の神経誘導とは異なる重要な働きが存在が示唆される。現在、成体ラット脳の組織切片を用いて、BMPs 及び BMP 受容体の分布の解析を、昨年引き続き進めているところである。

### 3. 組織修復型脳内ミクログリア細胞の性状とその誘導法の開発

脳内組織固着マクロファージであるミクログリア細胞は、貪食による異物処理をその主な生理病理学的役割とする。これには、病原体の排除、蓄積した老廃物の処理、アポトーシス細胞の除去などが含まれる。貪食に伴い産生される生理活性物質の種類により、その病態の進行に大きな影響を及ぼす。神経変性疾患や脳虚血部位において、ミクログリア細胞の活性化が観察され、変性物質や死細胞の除去に寄与しているものと考えられているが、一方で慢性的なミクログリア細胞の活性化は、組織障害を伴い決定的な機能障害を引き起こしかねない。また、たとえば、アポトーシス細胞の速やかな処理が行われないと、DAMPs (damage-associated molecular patterns) が放出され、炎症の慢性化につながると考えられている。細菌やウイルスの PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) により誘導される M1 型ミクログリア細胞に対し、寄生虫やアレルゲンにより誘導される M3 型ミクログリア細胞（あるいは、alternative activated microglia cells: aaMG）の中に、抗炎症作用をもち、神経増殖因子を産生し、脳組織修復に関与するフェノタイプを示すミクログリア細胞がある事が示唆されている。そこで、種々の因子で誘導された aaMG の貪食能とサイトカイン、神経増殖因子の産生能を調べ、また、in vitro での神経幹細胞、oligodendrocyte 前駆細胞と aaMG との co-culture system により、それぞれの増殖や分化誘導能を検討している。さらに、in vivo で、経鼻的刺激による aaMG 誘導法を確立し、組織障害型より組織修復型ミクログリア細胞への移行をうながす方法の確立をめざしている。

### 4. 新規軸索誘導因子 FLRT ファミリー蛋白質の解析

神経軸索は様々な軸索ガイダンス分子に導かれて伸長し、目的のターゲット細胞に到達し、シナプスを形成し、複雑な神経回路を形成する。この神経回路網の形成は正確で厳密にできており、それを可能にしているのは軸索ガイダンス分子の誘導作用である。現在までにエフリンファミリーやセマフォリン、ネトリンファミリー等が知られているが、まだその数は少なく、他にも誘導因子の存在が考えられた。そこで、Prof. Ruediger Klein (Max-Planck 研究所、ドイツ) との共同研究により、新規軸索誘導分子を探索した。その結果、FLRT ファミリーと呼ばれる膜蛋白質が、細胞外ドメインで切断されることにより、リガンドとして機能していることを見出した。また、FLRT2 の受容体はネトリン-1 レセプターとして知られている Unc5D であることを突き止め、リガンド、及び受容体のノックアウトマ

ウスでは、胎児脳の神経細胞移動に異常が見られることが明らかとなった。(山岸覚)

#### 5. 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

以前に、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、スタチン類やアンギ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)

#### 6. 腹部動脈瘤の形成・進展のメカニズム解明

動脈瘤、特に腹部大動脈瘤(AAA)の破裂は非常に高い死亡率に達する重篤な疾患である。しかしながら、その形成・進展から破裂までの機序は未だに多くが不明であり、治療法に関しても、外科的治療法以外は殆ど確立されていない状況である。一方、カテプシンやマトリクスメタロプロテアーゼ等のプロテアーゼは、血管壁の細胞外マトリックスを分解し、血管壁の脆弱化を引き起こすことが知られているが、AAAの病態とプロテアーゼの関係については不明な部分が多い。現在、当講座における研究により、AAAの瘤化部に幾つかのプロテアーゼの発現が認められ、それらは非瘤化部よりも高く、さらに瘤化部位に局在する炎症細胞にその発現が認められるというたいへん興味深い結果が得られている。今後はAAAの形成・進展に関わる炎症細胞やプロテアーゼに着目し、その関与のメカニズムを解明することを目的とし、さらなる研究を進める予定である。(佐々木健)

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 佐々木健「自宅で簡単！炭酸入浴剤の効果」(放送資料等提供) BS日テレ 11月18日放送