

解剖学（神経機能学分野）

1 構 成 員

	平成 24 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	1 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）	4 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）	2 人	
合計	13 人	

2 教員の異動状況

- 佐藤 康二（教授）（H11.4.1～現職）
- 植木 孝俊（准教授）（H18.4.1～19.3.31 助手；19.4.1～23.7.31 助教；H23.8.1～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 寛（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 23 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	60.85	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2 編	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	14.43	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	4 編	(4 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	
(6) その他（レター等）	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. Miyagi M, Mikawa S, Sato T, Hasegawa T, Kobayashi S, Matsuyama Y, Sato K: BMP2, BMP4, noggin, BMPRIA, BMPRIB, and BMPRII are differentially expressed in the adult rat spinal cord. *Neuroscience* 203: 12-26, 2012.
2. Mikawa S, Sato K: Noggin expression in the adult rat brain. *Neuroscience* 184: 38-53, 2011.
3. Yamagishi S, Hampel F, Hata K, del Toro D, Schwark M, Kvachnina E, Bastmeyer M, Yamashita T, Tarabykin V, Klein R, Egea J: FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. *EMBO J* 30: 2920-2933, 2011.
4. Ito T, Ueki T, Furukawa H, Sato K: The identification of novel protein, brain-derived integrating factor-1 (BDIF1), which interacts with astrocytic gap junctional protein. *Neuroscience Research* 70: 330-333, 2011.

インパクトファクターの小計

[18.65]

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. Thanseem I, Anitha A, Nakamura K, Suda S, Iwata K, Matsuzaki H, Ohtsubo M, Ueki T, Katayama T, Iwata Y, Suzuki K, Minoshima S, Mori N: Elevated transcription factor specificity protein 1 in autistic brains alters the expression of autism candidate genes. *Biol Psychiatry* 71: 410-418, 2012.
2. Furuta N, Yaguchi C, Itoh H, Morishima Y, Tamura N, Kato M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kawabata Y, Suzuki N, Sasaki T, Horiuchi K, Kanayama N: Immunohistochemical Detection of Meconium in the Fetal Membrane, Placenta and Umbilical Cord. *Placenta* 33: 24-30, 2011.
3. Zaima N, Sasaki T, Tanaka H, Cheng XW, Onoue K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Enomoto H, Unno N, Kuzuya M, Setou M: Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 217: 427-432, 2011.
4. Setoguchi T, Kikuchi H, Yamamoto M, Baba M, Ohta M, Kamiya K, Tanaka T, Baba S, Goto-Inoue N, Setou M, Sasaki T, Mori H, Sugimura H, Konno H: Microarray Analysis Identifies Versican and CD9 as Potent Prognostic Markers in Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Science* 102: 883-889, 2011.

インパクトファクターの小計

[19.59]

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. Kikuchi M, Hirose T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y: Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J Neurosci* 31: 11193-11199, 2011.
2. Kozawa E, Nishida Y, Cheng XW, Urakawa H, Arai E, Futamura N, Shi GP, Kuzuya M, Hu L, Sasaki T, Ishiguro N: Osteoarthritic change is delayed in a cathepsin K knockout mouse model of osteoarthritis.

Arthritis & Rheumatism 64: 454-464, 2012.

3. Cheng XW, Song H, Sasaki T, Hu L, Inoue A, Kureishi-Bando Y, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T: Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein e-deficient mice. Hypertension 57: 981-989, 2011.

インパクトファクターの小計 [22.61]

(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

1. 佐々木健、葛谷雅文、成憲武、中村香江、鈴木直美、川端弥生、佐藤康二

マウス粥状動脈硬化病変における脂肪染色 en face 解析後のパラフィン切片作成と組織学的解析 -本法による動脈硬化病変形成における MMP-2 の関与の検討-
生物学技術研究会報告 22: 71-74, 2011.

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. 川端弥生、佐々木健、鈴木直美、小島俊男

薄切した保存標本における D2-40 抗体を用いた免疫染色性の変化
生物学技術研究会報告 22: 75-78, 2011.

(3) 総 説

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, Shi GP, Kuzuya M, Sasaki T, Okumura K, Murohara T: Role for cysteine protease cathepsins in heart disease: focus on biology and mechanisms with clinical implication. Circulation 125: 1551-1562, 2012.

インパクトファクターの小計 [14.43]

(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. 山岸覚、クローニング情報 (NYAP1-3/SLC38A7)、脳 21, 2012, 15, 93-94
2. 山岸覚、クローニング情報 (LOTUS/PARIS)、脳 21, 2011, 14, 399-400
3. 山岸覚、クローニング情報 (BDIF/Serpinin)、脳 21, 2011, 14, 280-281
4. 山岸覚、クローニング情報 (MANI/UDP-GalNAc-T20)、脳 21, 2011, 14, 189-190

4 特許等の出願状況

	平成 23 年度
特許取得数 (出願中含む)	1 件

1. 大動脈瘤動物モデル 特願 2011-105426 出願日：2011 年 5 月 10 日

海野直樹、田中宏樹、瀬藤光利、真野勇記、佐野真規、財満信宏、佐々木健

5 医学研究費取得状況

	平成 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	10 件	(1,555 万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	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	2 件	(956 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	13 件	(400 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 佐藤康二（代表者） 基盤研究（B）統合失調症の病態発生病因因子としてのミクログリアの機能解析 310 万円（新規）
2. 植木孝俊（分担者） 基盤研究（B）統合失調症の病態発生病因因子としてのミクログリアの機能解析 180 万円（新規）代表者 佐藤康二
3. 佐藤康二（代表者） 挑戦的萌芽研究 中枢神経系における非接触性細胞間相互認識に関する研究 110 万円（新規）
4. 三河須美子（分担者） 挑戦的萌芽研究 中枢神経系における非接触性細胞間相互認識に関する研究 40 万円（新規）代表者 佐藤康二
5. 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 70 万円（継続）
6. 山岸 寛（代表者） 若手（B）新規神経軸索誘導分子 FLRT ファミリー蛋白質の機能解析 180 万円（新規）
7. 佐々木健（代表者） 基盤研究（C）腹部大動脈瘤の進展メカニズムの解明とその治療戦略の基礎構築 135 万円（新規）
8. 植木孝俊（分担者） 基盤研究（B）アルツハイマー病におけるアミロイド蛋白生成γセクレターゼ活性の生体画像法の開発 20 万円 代表者 浜松医科大学 尾内康臣
9. 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病機構の解明 10 万円 代表者 浜松医科大学 岩田泰秀
10. 植木孝俊 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 革新的脳計測・操作技術開発、神経新生の *in vivo* 脳内動態解析技術の開発（2010年10月～2015年3月）500 万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 佐藤康二（代表者） 大日本住友製薬株式会社 統合失調症発症リスク遺伝子 DISC1 関連分子の役割に関する研究 242 万円
2. 佐藤康二（代表者） 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） 714 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

口頭発表

Satoru Yamagishi, Netrin-5: A Novel Member of the Netrin Family, Ringberg retreat, 2012. 2, Ringberg (Germany)

(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

Hypertension (USA) 1 回

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (USA) 1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	3 件
(2) 国内共同研究	4 件
(3) 学内共同研究	7 件

(1) 国際共同研究

1. FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. Max-Planck Institute of Neurobiology (Germany), Max Planck Institute for Experimental Medicine (Germany), Charite'-Universita'tsmedizin Berlin (Germany), Karlsruher Institut fuer Technologie (Germany) and Universitat de Lleida/IRBLLEIDA (Spain), 2010.10-2011.6、研究資料の交換、Yamagishi S, Hampel F, Hata K, del Toro D, Schwark M, Kvachnina E, Bastmeyer M, Yamashita T, Tarabykin V, Klein R, Egea J : FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. EMBO J 30:

2920-33, 2011.

2. Noggin guides neuronal migration and axonal elongation in cerebellar granule neurons. Karlsruher Institut fuer Technologie (Germany)、研究資料の交換、2012.3-
3. Analysis of novel axon guidance family protein, FLRT、Max-Planck Institute of Neurobiology (Germany), and Charite'-Universita'tsmedizin Berlin (Germany)、研究資料の交換、科研費(若手B)

(2) 国内共同研究

1. 富田江一 (自然科学研究機構生理学研究所) CHRDL1 ノックアウトマウスの作製と in vivo における機能解析
2. 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
3. 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
4. 財満信宏 (近畿大学農学部) 動脈硬化症や大動脈瘤の進展に関する分子機序

(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. 梶村春彦 (第一病理学) FLRT2/Unc5D による癌転移抑制機構の解明
4. 松崎秀夫 (子どものこころの発達研究センター) FLRT2/Unc5D の機能解析と精神疾患との関連
5. 熊田竜郎 (第一生理学) FLRT 刺激による細胞内シグナリングの解析
6. 伊東宏晃 (周産母子センター) 胎盤に関する組織学的研究
7. 海野直樹 (第二外科) 動脈瘤の進展に関する研究

10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	2 件

1. 大日本住友製薬株式会社 統合失調症発症リスク遺伝子 DISC1 関連分子の役割に関する研究
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)

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。この期間中においては、成体ラット脳の組織切片を用いて、BMP 受容体ならびにアンタゴニストである **noggin** の分布の解析を中心に研究を進めた。（三河須美子）

2. 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厳密に制御されており、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ていた。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が見出された。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。Yamagishi, et al., EMBO J., 2011. (山岸覚)

3. 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）

4. 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)

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 新規軸索誘導因子 FLRT に着目し、その機能解析やシグナル解析を行っている。この一連の研究に置いて、ドイツ・スペインを中心に3件の国際共同研究を行っている。また、これまで骨形成因子 BMP の細胞外阻害因子として知られていた分子が新規ガイダンス因子であることも見出し、解析を進めている。この分子は長年、細胞外で BMP と結合する事により阻害因子として機能すると思われていたが、リガンドとして直接神経細胞にも作用しうる可能性を見出し、BMP 研究の中に一石を投じる研究になると期待される。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. Neuer Wegweiser für wandernde Nervenzellen, Max-Planck-Gesellschaft (online, Germany)、2011.6.15
2. Neuer Wegweiser für wandernde Nervenzellen, scinexx (online, Germany)、2011.6.15
3. Neuer Wegweiser für wandernde Nervenzellen, AlphaGalileo (online, London)、2011.6.15

他同様の記事がドイツ国内を中心に15件、計18件