



ミトコンドリア $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体のキネティクスと生理的役割

京都大学医学研究科次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点

金 鳳柱

(2012年 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 受賞)



この度、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を頂き、大変栄光に思っております。これまでの研究を評価して頂き、自分の研究への自信となりました。今後とも自分の研究を充実させ、社会に貢献していきたいと思って日々精進いたします。

私はミトコンドリア $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (NCXm) のキネティクスとその生理的役割についての研究を一貫して行って来ました。NCXm が 1970 年代に発見されて以来、数多くの研究グループがその膜電位依存性、起電性について議論してきましたが結論が得られていませんでした。細胞質 Na^+ 依存性 Ca^{2+} 排出 (NCXm の順交換) の初速度は細胞質 Na^+ の増加に伴い増加し、ミトコンドリア Ca^{2+} 排出に伴う膜電位の脱分極も見られました。さらに、ミトコンドリアの Ca^{2+} ユニポータ抑制下に、細胞質 Ca^{2+} を増加させてもミトコンドリア Ca^{2+} は僅かにしか上昇しませんが、プロトンイオンフォア投与で膜電位を脱分極するとミトコンドリア Ca^{2+} は増加しました。この増加は NCXm 阻害剤 (CGP-37157) により抑制され、NCXm の逆交換によると考えられました。このとき、ミトコンドリア膜電位が過分極することを初めて記録し、心筋 NCXm が膜電位依存性かつ起電性であることを明らかにしました [1]。

また、NCXm の分子レベルでの解析にも取り組んでいます。B リンパ球の抗原レセプター刺激で誘発される細胞質 Ca^{2+} 増加における NCXm の役割を明らかにする目的で、NCXm 遺伝子 (NCLX) をノックアウトした DT40 B 細胞 (NCLX^{+/-}) を

作成しました。NCLX^{+/-} 細胞では抗 IgM 抗体による細胞質 Ca^{2+} 増加は見られず、小胞体 Ca ポンプを介する小胞体 Ca^{2+} uptake が低下しました。その結果、小胞体 Ca^{2+} 含量が著明に減少していました。このことから、NCXm はミトコンドリアから小胞体へ Ca^{2+} を受け渡すことで小胞体 Ca^{2+} 取り込みに寄与し、B リンパ球の免疫反応に深く関与するという、新しい Ca^{2+} 制御機構を発見しました [2]。更に、最近の研究では、リンパ球のケモタクシスに NCXm が重要な役割を果たすことを発見し、そのメカニズムの解明に力を入れております。

最後になりましたが、この受賞は全て今までお世話になりました野間昭典先生と松岡達先生、また共同研究の竹内綾子先生のご指導、ご協力の賜物であると思っております。ここには書ききれないほどのサポートを頂いた方々を含め、心より感謝いたします。

略歴

- 2000年 韓国仁済大学医用工学部卒業
- 2002年 韓国仁済大学院医生命大学医用工学修士課程修了
- 2008年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
京都大学博士 (医学)
- 2008年 京都大学 医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 特定研究員

1. Kim B & Matsuoka S: J Physiol **586**: 1683-1697, 2008
2. Kim B, et al.: J Physiol **590**: 459-474, 2012

呼吸-循環連関と高血圧疾患との関連性

筑波大学医学医療系生命医科学域生理学

小金澤 禎史

(2012年 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 受賞)



この度は入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を賜り、誠に嬉しくまた光栄に思っております。このような名誉のある賞を頂けたことは、今後の私自身の研究活動において、大いに励みになるとともに、非常に身の引き締まる思いであります。

私は、これまで、自律神経系による循環調節機構の詳細を明らかにするべく、延髄循環調節中枢をターゲットとした研究を進めてまいりました。研究当初は、心臓・血管交感神経が、様々な条件下において、それが支配する血管床ごとにそれぞれ異なる活動を示すことに着目し、延髄内の交感神経プレモーターニューロンの機能分化に関する解析を行ってまいりました。そして、この研究を通して、従来同じグループとして考えられていたニューロン群が、実はそれほど均一な性質を持っておらず、かなり多様な性質を持っていることを実感し、個々のニューロンが持つ特性をより詳細に解析することに興味を持ち始めました。そして、現在は、齧歯類の経血管灌流標本を用いた循環調節中枢ニューロンの機能解析を行っております。本標本を用いることにより、動脈圧受容器などからの循環調節中枢への末梢からの入力および末梢交感神経活動に代表される循環調節中枢からの出力を保存した条件下において、機能的に同定された循環調節中枢ニューロンからのパッチクランプ記録が可能となりました。その結果、交感神経プレモーターニューロンへのシナプス入力の特徴をより詳細に解析することが可能となりました。そして、高血圧モデル動物においては、呼吸性のシナプス入力を受けている交感神経プレモーター

ニューロンの割合が増加していること、また、吸息時の交感神経プレモーターニューロンに対する抑制性のシナプス入力が増弱していることが明らかとなりました。さらに、この交感神経プレモーターニューロンに対する吸息時の抑制性入力がGABA作動性神経からの入力であることが薬理的解析によって示唆されてきたところであります。私は、これらの研究を通して、個々の循環調節中枢ニューロンの特徴をさらに明らかにすることにより、今まで明らかとなっていない新たな自律神経系の制御異常に起因する循環系疾患を見出すことができるのではないかと感じております。

このようななかで、今回、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を頂けたことは、今後の私自身の研究の将来性に期待していただいているものと考え、今後、より価値のある研究成果を多く生み出せるよう、日々研究活動に精進したいと思っております。

末筆ながら、本賞をいただくにあたり、選考委員をはじめご尽力いただきました諸先生方に深く感謝申し上げます。

略歴

- 2003年 筑波大学大学院修士課程 修了
- 2006年 筑波大学大学院博士課程 修了
- 2006年 筑波大学大学院人間総合科学研究科 助手
- 2007年 筑波大学大学院人間総合科学研究科 助教
- 2013年 筑波大学医学医療系生命 助教

血管異常収縮の分子機構の解明に関する 分子細胞生理学的研究

山口大学大学院医学系研究科生体機能分子制御学分野

加治屋勝子

(2012年 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 受賞)



この度は、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞をいただきまして、大変光栄に存じます。今回の受賞研究は、多くの先生方、共同研究者の方々の御指導、御協力によって得られた成果であり、心よりお礼を申し上げたいと思います。今後も研究を楽しみながら、より一層、邁進していく所存です。

私は山口大学に赴任してからの9年間、血管攣縮の本態である血管異常収縮の分子機構の解明を目指し、分子細胞生理学的研究を行ってきましたが、それまでは、食品栄養科学分野で学生時代を過ごしました。大学4年生の卒業論文研究で、自主的な研究テーマを設定して一つ一つの事象を自分の手で明らかにしていく研究の面白さに引き込まれ、進学に猛反対する両親を粘り強く説得し、大学院入学を決めました。両親からの大学院進学の条件が「入学金・授業料・生活費の支援はしない」ということだったため、奨学金を獲得する傍ら、管理栄養士の資格を活かして病院に勤めながら日夜研究に励みました。病院での経験は、大学で身に付けた知識が役に立つ事に喜びを感じる一方で、研究に対する考え方にも影響を与え、病気になった患者さんに栄養指導するのではなく、病気を予防する事に私の研究を役立てたいという強い思いに駆られました。時を同じくして、小林誠教授の御講演を拝聴する機会があり、私の研究に対する思いをぶつけたところ、「人のために役立つ研究をしたいという気持ちがあるのなら、医学的な知識や分野は問わない」と、私の思いを受け止めてくださり、医学の世界に飛び込むことにしました。当時、食品・栄養の分野から医学部への転

向（しかも、学生や研究員ではなく、教員になる事）は前例がなかったこともあり、多くの同級生や先生方が心配してくださり、反対もされました。確かに、不安がなかったわけではありませんでしたが、それよりも「もっと人のために役立つ研究ができる」という湧き上がる思いが勝っていたのです。

さて、受賞対象となった研究の一端を御紹介したいと思います。脳卒中や心筋梗塞などの血管病は、合計すると我が国死因の第二位となっていますが、その主因となる血管の異常収縮については未解明な部分が多く、根本的な治療法は確立されていません。私が赴任した当時の研究室では、血管異常収縮の治療薬開発のため、人工合成した医薬品の探索を行っていました。しかしながら、私は、前述したように「病気になった“後”に医薬品で治療するのではなく、病気を“予防”するために、食品成分の中から血管病の特効薬を見出したい」という熱い思いから、「食品成分で血管病を予防・治療する」ための新しいプロジェクトを立ち上げました。まず、血管の重要な機能である血圧・血流維持を担う、血管の正常収縮には影響を与えずに、異常収縮を特異的に抑制する新規の食品成分の探索に挑戦しました。当初は、暗中模索で先が全く見えない状況でしたが、研究室の皆の頑張りによって血管病の特効薬となる新規成分の絞り込みに成功することができました。また、当研究室では、ヒトの血管異常収縮がコレステロール依存性であることを見出していましたが、その分子機構を解明できず、研究が停滞していました。

そこで、私は、コレステロールが限局して蓄積する細胞膜上のマイクロドメイン（カベオラや脂質ラフト）に着目し、血管異常収縮のシグナル伝達における膜ドメインとその構成分子群の役割を明らかにする目的で、膜ドメインの人工モデル膜としてハイブリッドリポソームを開発し、この病的分子機構の解明に向け、大きく一步を踏み出すことができました。今後は、膜脂質の細胞機能、特に膜上でのカベオラや脂質ラフトの役割を解析し、血管異常収縮の分子機構の全容解明に挑みたいと考えています。

最後になりましたが、日本生理学会を通して、多くの先生方や学生さんと出会う事ができました。学術的な意見交換はもちろんのこと、若手研究者同士で夢を語り合ったり、女性研究者ならではのひらめきや工夫を教えていただいたり、たくさんの幸運な出会いに支えられて今に至っています。これからも、血管病の撲滅を目指して、生理学研究を続けていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願い致します。

略歴

1999年 西九州大学家政学部卒業

2001年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科修士課程修了

2004年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科博士課程修了、博士（食品栄養科学）

2004年 山口大学医学部医学科器官制御医科学講座 助手

2007年 山口大学大学院医学系研究科生体機能分子制御学分野 助教

2011年 山口大学大学院医学系研究科生体機能分子制御学分野 講師、現在に至る

1. Xu D, Kishi H, Kawamichi H, Kajiya K, Takada Y & Kobayashi S: Sphingosylphosphorylcholine induces stress fiber formation via activation of Fyn-RhoA-ROCK signaling pathway in fibroblasts. *Cell Signal* **24**: 282-9, 2012
2. 川道穂津美, 岸 博子, 加治屋勝子, 高田雄一, 小林 誠: 血管異常収縮の分子機構と分子標的治療薬の探索: 日本薬理学雑誌 **133**: 124-9, 2009
3. Xu D, Kishi H, Kawamichi H, Kajiya K, Takada Y & Kobayashi S: Involvement of Fyn tyrosine kinase in actin stress fiber formation in fibroblasts. *FEBS Lett.* **581**: 5227-33, 2007
4. 岸 博子, 川道穂津美, 加治屋勝子, 小林 誠: 血管平滑筋 Ca^{2+} 感受性増強の細胞内シグナル伝達における Fyn チロシンキナーゼおよび細胞膜ラフトの重要性: 日本薬理学雑誌 **129**: 245-52, 2007

The effects of gonadal steroid manipulation on the expression of Kiss1 mRNA in rat arcuate nucleus during postnatal development.



日本医科大学大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野

託見 健

(2012年 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 受賞)

この度は入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞という名誉ある賞を賜り大変光栄に存じます。受賞論文は、弓状核に存在するキスペプチンニューロンの生後発達に新生仔期の性ステロイドが及ぼす影響を検討し報告したものです。

生殖機能は様々なホルモンによって調節されていますが、キスペプチンは視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン分泌を調節することで、生殖機能の発達と制御に重要な働きを持つ神経ペプチドです。げっ歯類の視床下部においてキスペプチンを産生するニューロンは前腹側室周囲核と弓状核の2つの神経核に局在しており、前腹側室周囲核のキスペプチンニューロンは周産期の性ステロイドの働きによってオスよりメスで多いという性的二型を示すようになります。一方の弓状核のキスペプチンニューロンは成体においては両性ともに性ステロイドによる負の制御を受けてはいるものの、性差はないと考えられてきました。しかしながら、キスペプチンニューロンの生後発達を詳細に解析したところ、私たちは弓状核においても新生仔期に限ってキスペプチンニューロン数の性差がみとめられることを発見しました。脳内に見られる性的二型性の多くは周産期にオスのみで起こる性ステロイドの上昇によって形作られることから、私たちは弓状核キスペプチンニューロンにおける性差と性ステロイドの関係に着目しました。

新生仔の弓状核においては、オスよりメスで有意に多くのキスペプチンニューロンが見られますが、出生日に去勢し性ステロイドレベルを低下さ

せたオスでは無処置メスと同等まで増加しました。逆に、出生日にエストロゲンを投与したメスでは無処置オスと同等まで減少しました。また、性成熟前の幼若期においても性差はみられましたが、幼若期に去勢すると両性ともにキスペプチンニューロン数が増加し、性差は消失しました。これらの結果から、弓状核のキスペプチンニューロンは生後初期からすでに性ステロイドによる負の制御を受けていることが明らかとなり、弓状核でみられた性差は性ステロイドレベルの差を反映していると考えられました。一方で、出生日にエストロゲン投与したメスでは生涯を通じてキスペプチンニューロン数が減少しており、卵巣摘除による性ステロイドレベルの変化への反応も消失したことから、周産期の過剰な性ステロイドへの暴露はキスペプチンニューロンに対して不可逆的な抑制効果を持つ可能性も示唆されました。

脳の発達を研究する上で、外界・内界の環境が脳の性分化に及ぼす影響を明らかにしていくことは重要な課題の一つです。今回の受賞を励みに、今後も一層の努力を重ねて行きたいと思います。

略歴

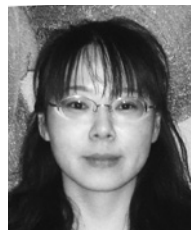
2002年 広島大学教育学部卒業

2009年 京都大学大学院理学研究科 博士後期課程修了

2009年-2011年 日本医科大学大学院 ポストドクター

2011年- 日本医科大学大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 助教

Tactile skin stimulation increases dopamine release in the nucleus accumbens in rats



国際医療福祉大学基礎医学研究センター

下重 里江

(2012年 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 受賞)

この度は日本生理学会入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞を頂き、大変有難く、光栄に存じます。受賞論文の仕事は当初、大学院生の丸山貴美子さんが中心となって進められましたが、途中で私が引き継ぎました。受賞論文では、快情動中枢である側坐核からのドーパミン放出が触刺激によって増加することとそのメカニズムを明らかにしました。

マッサージなどの触刺激には、臨床的に、鎮痛作用、循環・呼吸・免疫機能などの自律機能への作用のあることが知られています。触刺激には、さらに精神心理的な作用があり、うつ・不安感の軽減、リラックス感を起こすことがよく知られています。こういった触刺激による精神心理的な作用は、情動に関わる脳内神経伝達物質（主にドーパミン、セロトニン）の変化によると推測されていますが、それを直接証明する報告はありませんでした。近年、側坐核のドーパミン放出減少とうつ発症との関係が注目されてきていることから、我々は側坐核のドーパミンに着目しました。本論文では、意識下並びに麻酔下（刺激によって情動や意識レベルが変化しにくい状態）のラットのいずれにおいても、側坐核のドーパミン放出が触刺激によって増加することを示しました。そして、ドーパミン放出増加反応には刺激の部位差はないものの、左右差がみられる（測定側脳とは反対側の皮膚刺激によってのみ反応がみられる）ことを明らかにいたしました。また、この増加反応が側坐核ドーパミンニューロンの起始核である中脳腹側被蓋野の破壊で完全に消失することも確認いたしました。以上の結果から、皮膚への触刺激によって反対側中脳腹側被蓋野のドーパミンニューロンが興奮し、側坐核のドーパミン放出が増加すると考えられました（図1参照）。本論文の結果は、各

種マッサージなどの触刺激によるうつや不安感軽減といった臨床効果の科学的根拠になりうると考えられます。今後は触刺激の脳神経機能におよぼす影響についてさらに詳細に検討していきたいと考えております。

研究・論文をご指導下さった黒澤美枝子先生を始め、共同研究者の方々にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

略歴

- 2002年 国際医療福祉大学保健学部理学療法学科 卒業
- 2004年 同上 大学院医療福祉学研究科修了
- 2006年 同上 基礎医学研究センター技術助手
- 2009年 同上 保健医療学部研究助手
- 2011年 博士号取得（保健医療学）
- 2013年 同上 保健医療学部助教

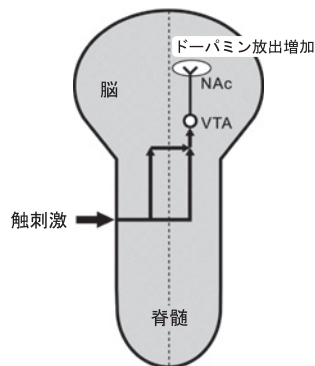


図1. 結果のまとめ

皮膚への触刺激によって、刺激と反対側の側坐核ドーパミン放出が増加する。NAc：側坐核、VTA：腹側被蓋野。

Subepithelial trypsin induces enteric nerve-mediated anion secretion via activating proteinase-activated receptor 1 in the mouse cecum.



筆頭著者 池原 修博士

仙台白百合女子大学人間学部

鈴木 裕一

(2012年 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 受賞)

(2012年 細胞と分子生理/上皮膜研究グループ
GD 賞 受賞)

受賞対象となった論文は、タンパク分解酵素のトリプシンが大腸での腸液分泌を活性化すること、少なくともその一部は粘膜下神経に存在する Proteinase-Activated Receptor1 の活性化を介していること、を明らかにしました。この論文の筆頭著者である池原修君は、私が昨年まで勤めていた静岡県立大学の修士過程に在学し、一緒に研究を始めました。その後民間企業に就職してからも時間を見つけて私の研究室に通い研究を進展させ、昨年春に博士論文としてまとめることができました。この論文はその博士論文の一部を占めています。諸般の事情から、私が紹介記事を書くことになりました。

池原君は当初から腸粘膜傷害に興味を持っておりました。私はもっぱら Ussing chamber を使った *in vitro* の実験系で腸管機能を解析していましたが、*in vitro* で粘膜傷害を解析できる系を立ち上げようと最初のうちは ovalbumin 投与などによるアレルギーモデル作成を試みました。しかしなかなかうまく行きませんでした。ある時、トリプシンを chamber に投与したところ大きな Cl 分泌反応がおこることに気がつきました。実際は、行き詰まっていたのでトリプシンでも投与して組織を非特異的に傷害してみようと言う、いわばやけっぱちの試みでした。おそろおそろ (無意味な研究の可能性もあったので) 検討を進めてみると、これは非特異的な傷害などによるのではなく生理

的なシグナル伝達反応である可能性が見えてきたので、さらに検討を進めたわけです。

我々の体には 500 種類以上のタンパク分解酵素が存在しています。その多くがシグナル伝達反応に関わっていることは、今日では広く知られてきています。しかし歴史的に見るとタンパク分解酵素がシグナル伝達分子として働いているという概念は案外なじみにくいものだった様で、レニンの血圧上昇作用は 19 世紀末には明らかになっていたにも関わらず、それがレニンのタンパク分解酵素としての作用によりレニン-アンギオテンシン系が活性化されることによる、ということが解明されたのは 1980 年前後のことです (BAJ Journal No3 Spring 2010: Vanderbilt 大学稲上正教授へのインタビュー記事にその辺の事情が示されている)。しかしタンパク分解酵素の細胞間、あるいは細胞内シグナル伝達機能に関するこの 20 年の発展は目を見張るばかりで、Proteinase-Activated Receptor と呼ばれる奇妙な G 蛋白共役型受容体も見つかっています。この受容体はセリンプロテアーゼにより細胞外にある N 末端側の一部が切り取られ、その結果新たに現れた N 末端が自分自身を活性化するというものです (Tethered ligand と呼ばれています)。今回の我々が解析した大腸における trypsin 作用にも、この Proteinase-activated receptor のサブタイプの一つが関与していました。池原君は、必要に迫られたこともあ

りたくさんの一見無駄に見える実験を辛抱強く行ってきました。後から振り返ると回り道も多かったのですが、新しい概念に取り組む場合は無駄がつきものであることも思い知らされました。それでも我々がこの分野を開拓していくには力不足でした。後追い後追いでやっとなつてきたというのが正直なところ。新しい分野を切り開くというのはとてつもなく大変なことですね。

なお2, 3付け加えると、この論文ではトリプシンの作用を解析しましたが、大腸粘膜にトリプシンがあるとは考えにくいので(全く否定はできませんが)、実際に関与しているのは好中球や肥満細胞により放出されるセリンプロテアーゼあたりだと考えられます。また、今回の論文は血液側からの投与でしたが、管腔側から投与したトリプシンもCl分泌反応を引き起こします。現在それをまとめていますので期待して下さい。

池原君は現在、新しい薬の治験を進めていく仕事に関わっています。基礎的な研究を行ってきたことは、この仕事を着実に進めるうえでの大きな力となっていると思います。

池原 修博士 略歴

1998年 京都産業大学工学部生物工学科卒業
2000年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科
食品栄養科学専攻博士前期課程修了
2000年 清水製薬株式会社入社(現:味の素製薬
株式会社) 研究開発部
2004年 味の素株式会社 医薬研究所(出向)
2010年 味の素製薬株式会社 創薬研究センター
2011年 臨床開発部 現在に至る

2012年 博士(食品栄養科学)学位取得

1. Ikehara O, Shinbo I, Kuwahara A & Suzuki Y: Stimulation of Cl⁻ secretion by L-alanine oligopeptides in the mammalian large intestine. *Jpn J Physiol* **50**(3): 323-328, 2000
2. Ikehara O, Nishimura H, Naito T, Higuchi C & Sanaka T: Effects of neutral pH and reduced glucose degradation products in a new peritoneal dialysis solution on morphology of peritoneal membrane in rats. *Nephron Exp Nephrol* **100**(1): e30-39, 2005
3. Ikehara O, Kawasaki N, Maezono K, Komatsu M & Konishi A: Acute and chronic treatment of L-isoleucine ameliorates glucose metabolism in glucose-intolerant and diabetic mice. *Biol Pharm Bull* **31**(3): 469-472, 2008
4. Nishimura H, Ikehara O, Naito T, Higuchi C & Sanaka T: Evaluation of taurine as an osmotic agent for peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* **29**(2): 204-216, 2009
5. Ikehara O, Hayashi H, Watanabe Y, Yamamoto H, Mochizuki T, Hoshino M & Suzuki Y: Proteinase-activated receptors-1 and 2 induce electrogenic Cl⁻ secretion in the mouse cecum by distinct mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **299**(1): G115-125, 2010
6. Ikehara O, Hayashi H, Waguri T, Kaji I, Karaki S, Kuwahara A & Suzuki Y: Subepithelial trypsin induces enteric nerve-mediated anion secretion via activating proteinase-activated receptor 1 in the mouse cecum. *J Physiol Sci* **62**(3): 211-219, 2012

SERCA2a 過剰発現ラットにおける左心室の力学的エネルギー学的性質の検討

奈良県立医科大学生理学第2講座

小畑 孝二



(2012年 入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞 受賞)

この度は、入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文を頂き、大変光栄に存じます。これを励みに、今後も益々の発展を目指して研究を進めていこうと思っております。

この論文の筆頭著者は、張 国興と私（小畑孝二）の equal contribution です。2011年3月に張先生が中国に帰国されることになり、私が引き継ぐことになりました（私も2012年10月に岐阜大学に異動）。また、この研究は多くの先生のご協力により成し得たものであります。SERCA2a 過剰発現ラットを作製するにあたり、導入遺伝子は Roland Vetter 先生と Wolfgang H. Dillman 先生から供与して頂き、ラット卵へのインジェクションは生理学研究所行動・代謝解析センターの平井真澄先生、富田江一先生のご協力を頂きました。電子顕微鏡での微細構造の観察では、産業医科大学医学部第1解剖学の中島民治先生、菊田彰夫先生にご協力を頂きました。当講座の大学院生の竹下大輔君、光山晋一君にはラットの世話から実験まで協力して頂きました。そして、本研究の立案から実験、論文作成に至るまで、ご指導頂きました高木 都先生に感謝申し上げます。

第90回日本生理学会大会において佐川喜一記念シンポジウムが開かれ、循環生理学の歴史を知ることができ、とても貴重な時間を過ごすことができました（菅 弘之先生が米国の佐川研究室に留学した年に私は生まれました）。大会長の石川義弘先生ならびに大会関係者の皆様に心から感謝申

し上げます。ラット摘出心臓の血液交叉灌流実験は、菅先生が犬の心臓で行っていたものを高木先生が岡山大学時代に小動物へと応用されたものであり、高木先生が奈良医大へと赴任された後、さらなる発展を目指し、多くの先生が継続してきたものであります。本研究では、遺伝子組換え技術と融合したものとなっています。遺伝子組換え実験自体は新しい技術ではありませんが、菅先生から高木先生、さらに多くの先生のおかげで心臓のメカノエナジェティクス研究が継続されてきたこと、つまり、本研究は長い歴史の中で可能となった研究であるといえます。私はこれまでに様々な分野でいろいろな研究に携わってきました。それはそれでよい経験になったと思っておりますが、この研究を始めて、研究の歴史や継続の重要性を改めて感じております。私もいつの日か、誰かに同じ思いをしてもらえるような研究をしていきたいと思えます。

略歴

- 2002年 岐阜大学連合農学研究科博士課程 修了
- 2004年 名古屋大学医学部循環器ゲノム情報応用診断学講座 助手
- 2006年 愛知学院大学歯学部薬理学講座 助手
- 2009年 奈良県立医科大学医学部生理学第2講座 助教
- 2013年 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座生理学分野 助教

新規膜電位感受性分子の発見とその意義

愛媛大学医学系研究科分子病態医学分野

佐々木真理

(2012年 入澤彩記念女性生理学者奨励賞 受賞)



この度は入澤彩記念女性生理学者奨励賞を受賞できますことをたいへん光栄に思っております。入澤彩先生が研究者として生きていこうと決心されたころは、女性が研究者として生きていくこと自体が苦勞の連続であったことを思うと、今はとても恵まれていると思います。それでも女性研究者が少ないのは、まだそれなりの苦勞があるからなのかもしれません。私たちが次の世代へつなぐ時、さらにその苦勞が減っていることを切に願っています。

私は大学院修士課程では、分子生物学と生化学を習得し、博士課程より、生理学分野へ飛び込みました。すぐに気付いたのは、細胞をすりつぶし、死んだ細胞を扱っていた頃に比べて「臨場感」が違うということでした。私の初めての電気生理によるデータは、今回受賞対象となりました新規の膜電位センサー内蔵型脱リン酸化酵素 VSP (voltage-sensor containing phosphatase) からの「ゲート電流」記録でした。電位依存性イオンチャネルが膜電位変化を感受するとき、構造変化が起こります。その構造変化は、「ゲート電流」という電流としてとらえることができることが知られていました。このような構造変化が酵素である VSP でも起こっていることが証明されたのです。私は、タンパク質の構造変化という、とてもミクロな現象を「現場」でまさに「リアルタイム」にとらえられることにとっても興奮し、それ以来、生きた細胞からのシグナルをリアルタイムにとらえることにやみつきになりました。現在はその延長で、イメー

ジングに挑戦しています。

今回受賞対象になった、もう一つの研究は、長年分子実体が不明であった電位依存性プロトンチャネルの分子実体同定です。その後、このイオンチャネルを欠損させると自己免疫疾患を呈することがわかってきました。膜電位で制御されるイオンチャネルが免疫系でも重要な役割を果たしているということは、免疫細胞でも膜電位は何か大事な生理情報を担っているのかもしれない。今後は、これまで知られていない細胞や組織での膜電位の役割に迫れたらいいなと考えています。

最後になりましたが、私がこうして研究を継続できているのは、大学院時代から指導いただいた岡村康司先生を始め、多くの同僚に恵まれたからです。研究は一人ではできません。まして、子育てをしながらの研究にいたっては、とてもとても一人ではできません。多くの方の協力があってここまでこられたことをこの場を借りて深くお礼申し上げます。

略歴

2003年	大阪大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了
2006年	総合研究大学院大学生命科学研究科 博士後期課程修了
2006-2008年	生理学研究所 研究員
2008年-2011年	学術振興会特別研究員
2011年-	愛媛大学医学系研究科 助教