

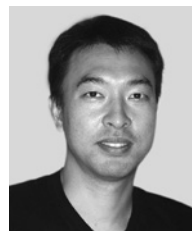


身体運動制御研究との出会い

生理学研究所発達生理学系認知行動発達機構研究部門

西村 幸男

(2012年 日本生理学会奨励賞 受賞)



この度は“脊髄損傷後の運動機能回復戦略”という僕の研究活動に対し、日本生理学会奨励賞という栄誉を賜りまして、大変光栄に感じると共に、身の引締まる思いであります。受賞対象となりましたのは、2003年より生理学研究所の伊佐正先生と理化学研究所の尾上浩隆先生と伴に展開してきた脊髄損傷後における上肢運動機能回復の神経機序の解明であります。脊髄損傷後には、残存した大脳皮質及び皮質下での神経回路網の再編成が起こり、大脳皮質運動関連領野が回復程度に依存して機能回復に貢献すること [1]、また、この再編成は大脳辺縁系と運動関連領野との間でも起こり、運動機能回復を支えるやる気や意欲といった内的動機づけが機能回復に重要であることを示すことができました [2]。

この研究対象との出会いは、伊佐先生と尾上先生との出会いはもちろんであります。幼少からのスポーツ経験も起因しているのかもしれませんが、将来、故郷の青森で中学の体育教師になるものだと思い大学へ入学し、研究の“け”の字も知りませんでした。一方で、身体を動かすスポーツはまじめに幼少のころから取り組んで、中学では大変順調に、高校の半ばあたりで徐々に、その成績が悪くなり、それを何とか取り戻そうと、“頭”(脳)を使ってどうしたら上達するのだろうかと思ひ、苦しみ、新しい技術の獲得に挑戦し、失敗し……。結局、スポーツでの成績は上向きませんでした。今思うと、成績の良い時には、深く考えず、体が自然に動いて、一方で、失敗したときには、どこが悪かったのか深く考え、修正するために体の知覚を研ぎ澄ませ、それと対話しながら身

体を思い通りに動かそうとするが、パフォーマンスは良くないことが、しばしばありました。一生懸命“頭”使って、考えたのに……。ちょっと悔しいので、その過ちを繰り返すかのように、今、“頭”を使って失敗した理由を解決しようと現在奮闘しています。しかしながら、以前の経験を教訓に、考えすぎず、大筋を見据えて研究していきたいと考えております。

最後に、ご指導くださった先生方、一緒に難関を乗り越えてきた共同研究者、技術員の皆様方のお力添えなしでは、ここまでたどり着けませんでした。皆様には、心より感謝し、初心に戻り更なる精進することによって、恩返しできればと思っております。喜怒哀楽を伴に分かち合った家族に感謝の意を込めて本稿を閉じます。

1. Nishimura Y, et al: Science **318**: 1150-1155, 2007
2. Nishimura Y, et al: PLoS One **6**: e24854, 2011

略歴

- | | |
|----------|--|
| 1995年3月 | 日本大学 文理学部 体育学科卒業 |
| 1998年3月 | 横浜国立大学大学院 教育学研究科 保健体育学専攻 修了 |
| 2003年3月 | 千葉大学大学院 医学研究科 認知行動生理学専攻 修了 |
| 2003年4月 | 生理学研究所 研究員 |
| 2007年7月 | University of Washington 医学部 生理学・生物物理学 訪問研究員 |
| 2009年10月 | 科学技術振興機構 さきがけ専任研究員 (研究代表者) |
| 2011年4月 | 生理学研究所 認知行動発達機構研究部門 准教授 現在に至る |

「アストロサイトの局所 Ca²⁺ 動態とその生理的意義」

カリフォルニア大学ロサンゼルス校生理学部門

繁富 英治

(2012 年 日本生理学会奨励賞 受賞)



この度は第13回日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。またそれと共に身の引き締まる思いがします。この賞に恥じぬように精進して参る所存です。

私は大学院時代から一貫して脳細胞における細胞内 Ca²⁺ の機能的意義について調べて参りました。恩師の東京慈恵会医科大学 加藤総夫先生には現在の研究活動の基礎となる科学的思考法、ならびに電気生理学などの実験手技をご教授いただきました。また同大学 生理学第2講座教授(当時)の栗原敏先生には心筋の精密に制御された Ca²⁺ シグナルとその意義についてご教授いただきました。

2007年より渡米し、UCLA 生理学部門の Dr. Baljit S. Khakh 研究室の門を叩きました。研究内容は、グリア細胞の1種であるアストロサイトの Ca²⁺ 動態を詳細に調べることでした。アストロサイトは電気的には非興奮性細胞ですが、細胞内 Ca²⁺ を変化させ「Ca²⁺ 興奮」します。この Ca²⁺ 興奮性は様々な時空間特性を示すことが知られていますが、その生理的意義の多くはわかっておりません。私の研究目的はアストロサイトの Ca²⁺ の生理的意義の解明にありました。培養細胞および脳スライス標本を用いてその Ca²⁺ 動態を詳細に解析したところ、アストロサイトの Ca²⁺ 動態は細胞膜近傍および突起上の局所において細胞体とは異なり、想定した以上に複雑なことがわかりました。細胞膜近傍の Ca²⁺ 動態の解析に焦点を絞り新規膜移行型 Ca²⁺ センサータンパク (Lck-GCaMP2 および Lck-GCaMP3) を作成し、その結果、従来の方法では検出困難であったマイクロドメイン様の

局所的 Ca²⁺ 流入経路を発見しました。この Ca²⁺ 流入経路は TRPA1 チャネルを介しており、その生理機能の1つとして、アストロサイトの GABA トランスポーター機能を制御し抑制性シナプス伝達を調節する可能性を示しました。この留学を通じて、必要に応じて新しい技術も作出し研究を進めるという貴重な経験を得ました。Khakh 先生は情熱あふれる方で、研究に打ち込む姿勢もご教授いただきました。当時の様子は Hello PSJ (日誌 71 巻 1 号 p. 3-5) に寄稿致しました。

およそ5年に渡る留学生生活を終え、3月より小泉修一先生が主宰される山梨大学医学部薬理学講座の助教に着任しました。グリア細胞研究を精力的に進めている当講座で、今後も細胞内および細胞間シグナルの時空間特性を詳細かつ丁寧に解析することにより、細胞のもつ精密な生命活動を分子的な視点から明らかにし、アストロサイトを含めたグリア細胞が脳機能に果たす役割の解明に貢献したいと考えております。

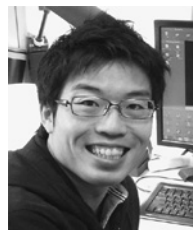
最後になりますが加藤先生、栗原先生、研究はもとより様々な点で充実した留学生を送られるようにご支援いただいた Khakh 先生をはじめとし、これまで出会ってきた諸先生方ならびに同僚に深く感謝致します。

略歴

- 2000年 東京理科大学薬学部卒業
- 2005年 東京慈恵会医科大学大学院博士課程修了
- 2005年 日本学術振興会特別研究員 (PD)・東京慈恵会医科大学訪問研究員

2007年 UCLA Postdoctoral Researcher
2010年 UCLA Assistant Researcher
2012年 山梨大学医学部大学院医学工学総合研
究部 助教（特任）

ラットの姿勢変化時における 前庭-動脈血圧反射と圧受容器反射の相互作用



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

安部 力

(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、大変光栄に思います。

「君は子供のころ、アンパンマンやウルトラマンになりたいと思ったことはないかい？絶対になるという夢を持ち続け、それに向かって頑張ることが大切なんだ。」

九州大学歯学部5年生の夏に、森田教授から頂いたメールです。ちょうどその頃、私は進路について悩んでいる時でした。臨床歯科医師になるか、もしくは私自身子供の頃から持っていた夢「宇宙に関わる仕事」を成し遂げるか。この悩みを森田教授に素直に伝えたところ、上記のメールが返ってきて、私はこの言葉に勇気づけられ、現在の進路を選択しました。

私は、大学院博士課程から現在までの約7年間、前庭-動脈血圧反射の研究を行ってきました。重力の方向や大きさが変化すると、前庭器を介して交感神経活動増加や昇圧応答が起こります。起立時には、フィードフォワード的に働く前庭-動脈血圧反射と、ネガティブフィードバック系である圧受容器反射の相互作用により動脈血圧が維持されることを、今回の日本生理学会で発表しました。さらに、前庭器は非常に可塑性の強い器官であり、1Gとは異なる環境下への慢性曝露により、前庭器を介する反射のゲインが低下すると言われています。実際、我々はラットを2週間過重力環境下(3G)で飼育すると、前庭-動脈血圧反射のゲインが有意に低下することを示しました。では、微小重力環境下に慢性的に曝露されると、前庭-動

脈血圧反射のゲインは低下するのか？この疑問を解決するために、現在、NASAで宇宙飛行士の前庭-動脈血圧反射のゲインを宇宙長期滞在前後で調べています。宇宙飛行士における起立性低血圧発症の原因の一つに、宇宙長期滞在による前庭-動脈血圧反射のゲイン低下が関わっているのではないかと考えています。長期滞在する宇宙飛行士の数が限られているため、すべてのデータが揃うのは約4年後になります。

子供の頃に持っていた夢の達成というモチベーションと、森田教授をはじめ様々な先生方や仲間の支えがあったからこそ、充実した研究生活があるのだと思っています。これまでの研究を評価していただいた結果、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を頂くことができたことは非常に嬉しく思うと同時に、自分の研究への自信にもなります。今後も、周囲の人への感謝を忘れず、ますます自分の研究を充実させ、社会に貢献していきたいと考えています。

略歴

- 2005年 九州大学歯学部卒業
- 2008年 岐阜大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2008年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
- 2010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
- 2011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 講師

膵臓β細胞に発現するTRPチャンネルの生理学的意義

岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理学研究所）
細胞生理研究部門

内田 邦敏

(2012年入澤宏・彩記念若手研究奨励賞受賞)



まず初めにこの度このような賞を頂きましたこと、大変光栄に思っております。これも偏にこれまでお世話になりました先生方、共同研究者の方々のご指導、ご協力の賜と思っております。心より御礼申し上げます。

私は特に「膵臓β細胞からのインスリン分泌」に焦点をあて、TRPチャンネルの1つであるTRPM2がインスリン分泌に関与する可能性を明らかにしました。ご存知の様にインスリン分泌は生体で血糖を低下させる唯一の有効な手段であり、この分泌機能の破綻は糖尿病を引き起こします。そのコントロールは基本的にはグルコースが行い、さらに多くの因子により厳密な調節を受けていますが、インスリンが発見されてから90年以上経とうとしているにも関わらず、その分泌メカニズムは未だ完全には明らかになっておりません。私は膵臓β細胞に発現するTRPM2に着目し、そのインスリン分泌への関与を明らかにするためにTRPM2ノックアウト（TRPM2KO）マウスの解析を行いました [1]。

その結果、膵臓β細胞に発現するTRPM2は血中グルコース濃度の情報のみならず消化管からの情報をも感知していること、さらにTRPM2は細胞内Ca²⁺濃度を調節することでインスリン分泌量を調節していることを明らかにしました (図)。今後はTRPM2をはじめTRPチャンネルの糖尿病発症における役割を検討し、糖尿病治療のターゲットとなりうる可能性を明らかにしていきたいと考えています。

さらにその先、イオンチャンネルの創薬ターゲット

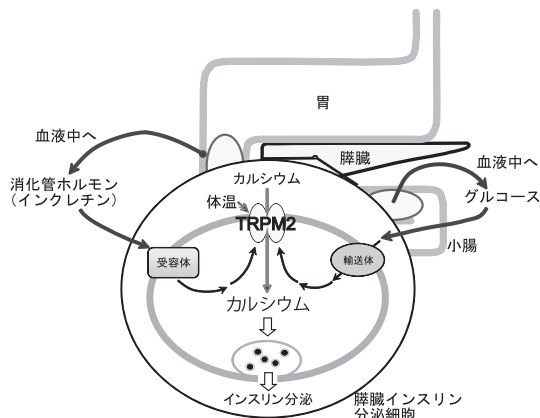


図. TRPM2によってインスリン分泌が促進されるメカニズム

トとしての可能性を分子レベルで追求していきたいと妄想しています。子曰く、「吾15歳にして学を志し、30歳にして自立する。40歳にして惑わず、50歳にして天の命ずるを知り、60歳にして耳順、70歳にして心の欲するところに従い、矩を踰えず。」未だ32歳！これからが研究者人生の本番です。これからも精進を怠ることなく、日々研究を楽しんでいきたいと思います。今後とも宜しくお願い申し上げます。

1. Uchida K, et al: Diabetes **60**: 119-126, 2011

略歴

2005年名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了後、ニプロ株式会社医薬品研究所に

勤務. 医薬品の開発, 治療法の発展にはその基盤となる「生理学」の発展がなければ限界があると感じ, 2007年に現所属研究室の門を叩く. 2010年

学位(博士(理学))を取得し, 現在特任助教として岡崎での研究生生活6年目を迎えている.

Cav1.2Ca²⁺チャネルの活性調節におけるカルパスタチンとカルモジュリンの競合作用



鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経筋生理学

藪部 悦子

(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、大変光栄に思います。今後の努力を期待いただけたものと強く受け止め、精進いたします。

私は、これまでCav1.2型Ca²⁺チャネルの細胞内因子による活性調節をテーマに研究を続けてまいりました。パッチクランプ法を軸に、そこから見出される現象を解明すべく、分子生物学的手法を駆使して研究しております。

カルパスタチンは、カルパインの特異的阻害タンパクですが、Ca²⁺チャネルの調節因子としては新規なものです。当研究室の先行実験では、カルパスタチンのN末端に位置するドメインL (CSL) がその調節に有効であることを明らかにしました。私の大学院での研究課題は、CSLのチャネル活性調節作用を示す領域を探索することでした。ペプチドの活性を比較することにより、CSLのチャネル作用部位が10アミノ酸ほどの限局された部位にあることを見出しました。さらに、CSLがチャネルのC末端側細胞内領域のカルモジュリン結合部位 (IQモチーフ) に結合することを発見しました。カルモジュリンは、チャネル活性制御の鍵として注目されており、その作用機序についての報告も多いのですが詳細は不明です。現在、2分子のカルモジュリンによる活性調節の可能性を取り入れた新規モデルを提唱し、その解明に力を入れております。

このようにCSLとカルモジュリンについて、単独での作用機序の解析が進行中ですが、inside-outパッチモードで両者を同時にチャネルに作用させ

たところ、CSLがカルモジュリンのpartial agonistとして作用することを示唆する結果を得て報告するに至りました [1]。生体内環境においてカルパスタチンとカルモジュリンが影響しあう可能性は高く、Ca²⁺チャネルの制御機構におけるそれらの競合効果の解明は意義のあることだと考えます。カルパスタチンの作用部位がカルモジュリンの結合部位と一致することは全くの新知見です。上記以外にも、PKAやカルモジュリンキナーゼII等によるリン酸化を介したチャネル活性の制御、さらにそれらの相互作用を考慮した研究の計画を進めております。

最後になりましたが、私が生理学を専攻した時からご指導頂いております亀山正樹教授、お世話になっております方々に感謝申し上げます。

1. Minobe E, et al: J Biol Chem **286**: 39013-39022, 2011

略歴

- 1998年 鹿児島大学理学部 卒業
- 2000年 鹿児島大学大学院理工学研究科博士前期課程 修了
- 2006年 鹿児島大学大学院医学研究科博士課程 修了
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 特任研究員
- 2007年 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 助教

白色脂肪細胞における過酸化水素による マグネシウム抑制性陽イオンチャネルの抑制



東京医科大学細胞生理学講座

井上 華

(2012年 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 受賞)

この度は入澤宏・彩若手研究奨励賞をいただき、大変光栄に存じます。入澤宏先生・彩先生のご遺志に報いることができるよう、日々精進していこうと思います。

私は、学生の頃からイオンチャネル活性と細胞機能の連関に興味を持って研究を行って参りました。大学院からポスドクまでを過ごした生理学研究所では、岡田泰伸教授の下で中枢神経細胞に発現する容積感受性クロライドチャネル(VSOR)の機能について、特に神経細胞死との関連について検討しておりました。VSORは細胞膨張によって活性化され細胞容積調節に関わるチャンネルですが、病的な過興奮刺激下でのVSORの活性化はnecroticな神経細胞死を促進することを明らかにすることができました。また昭和大学第一解剖学教室の塩田清二教授のグループとの共同研究により虚血モデル動物の海馬にみられる遅発性神経細胞死にもVSOR活性が関与することを見出しました。

東京医科大学に赴任してからは小西真人教授の下で、脂肪細胞におけるVSORの生理機能について検討を行っています。細胞容積と代謝は相互に関連することが報告されていたため、代謝異常を起している糖尿病マウスでは容積調節が破綻しているのではないかと考え実験を行いました。期待されたように、VSORの発現は糖尿病マウスの脂肪細胞で減少しており、それに伴って容積調節も不完全になっていることが分かりました。現在

はVSORだけでなくMIC/TRPM7チャンネルの脂肪細胞における生理機能についても解析を行っています。これまで脂肪細胞におけるイオンチャネルの生理機能に関する研究はほとんど行われていなかったため、今後は色々なチャンネルに関して、生理的および病態における機能を明らかにし、肥満・糖尿病病態との関連について研究を進めていきたいと考えています。

最後になりますが、これまで小西真人教授、岡田泰伸教授をはじめ、ここには書ききれないほどの多くの方々にご指導、サポートをいただきましたこと、心より感謝いたします。私も自身の研究のみならず、人のサポートもできる生理学者になれるよう、より一層努力していきたいと思っております。

略歴

- 1997年 早稲田大学教育学部理学科 卒業
- 1999年 早稲田大学大学院理工学研究科 修士課程修了
- 2003年 総合研究大学院大学生命科学研究科生理学専攻 博士課程修了
- 2003年 生理学研究所 科学技術振興機構博士研究員
- 2004年 生理学研究所機能協関部門 非常勤研究員
- 2005年 生理学研究所機能協関部門 特任助教
- 2007年 東京医科大学細胞生理学講座 助教
- 2011年 東京医科大学細胞生理学講座 講師

交感神経活動の長期慢性記録による 高血圧発症メカニズムの解明

独立行政法人国立循環器病研究センター

吉本 光佐

(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、大変光栄に存じます。これまで行ってきた研究に対して余りある評価を頂き、嬉しく思うと共に身が引き締まる思いです。この賞に恥じぬよう、今後も研究に邁進していきたいと思えます。

私はこれまで一貫して、自由行動下のラットを用いて、自律神経活動による循環機能調節について研究を行ってきました。実際に交感神経活動を測定し、ストレス環境時、睡眠時、運動中といった日常の生活変化の中で、「動脈圧は上がり続けるあるいは下がり続けることもなく維持されるのはなぜか？」について交感神経活動を主体に研究してきました。ある一定レベルに動脈圧を維持し続ける生体の機能調節に感銘し、生体機能調節機構に魅せられました。奈良女子大学の三木教授の指導のもと、自由行動下のラットやマウスの交感神経活動が測定できるようになり、更に、1週間程度であった測定期間が、技術向上により1ヶ月程測定可能となり、実験の可能性が広がりました。学位を取得して渡米後は、「なぜ動脈圧は上昇するのか？」という疑問をテーマに高血圧発症時の交感神経性動脈圧調節について研究しています。従来、“交感神経活動の増大は心・血管に影響し、高血圧発症に大きく関わる”と考えられています。しかし、これは、高血圧発症過程で動脈圧上昇と交感神経活動の変化を連続的な時間軸上で解析せずに得られたものです。そこで、アメリカミネソ

タ大学 John Osborn 教授の研究室で、アンジオテンシン II (Ang II) 投与による高血圧発症時に交感神経活動が動脈圧調節に与える影響を検討しました。その結果、Ang II 投与による高血圧移行時に腎交感神経活動は減少し、腰部交感神経活動は変化しないことを明かにしました [1]。従来研究との交感神経活動の変化に関する相違が薬物投与による高血圧という特異性によるものであるかを検討すべく、現在、国立循環器病研究センター、白井部長の下、腎性高血圧モデルラットを用いて、高血圧発症時に交感神経活動が動脈圧調節機構にどのような影響を及ぼすかを検討しています。

最後になりますが、これまでの様々な幸運な出会いがあり研究を続けてくることが出来ました。多くの方々のサポートを頂きましたこと、この場を借りまして心から感謝申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻の程よろしく願いいたします。

1. Yoshimoto M et al: Hypertension 55: 644-51, 2010

略歴

- 2005年 奈良女子大学大学院博士課程修了
- 2005年 奈良女子大学大学院 博士研究員
- 2006年 University of Minnesota Postdoctoral Fellow
- 2010年 国立循環器病研究センター 研究員 (現在)

心筋サルコメア イメージングの試み

東京慈恵会医科大学麻醉科学講座

照井 貴子

(2012年 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 受賞)

生命体の様々な制御メカニズムを解明するためには、実際の生体内 (*in vivo*) でのメカニズム解明が待たれますが、心臓においては心臓自体が常に拍動し続けている臓器であるため、その技術的な難しさから *in vivo* での分子研究はほとんど行われていません。

私たちは、近年急速に発展している分子イメージング技術を駆使し、現行の超音波検査や心臓CT・MRIにおいては未だ得られない、心臓のナノレベルの収縮動態を *in vivo* で直視できる技術を開発し、心筋細胞内の収縮構造 (サルコメア) を可視化することに成功しました。現在、心臓病モデルと比較することで心臓病の病態メカニズムを *in vivo* において分子レベルで明らかにし、心臓病の診断・治療に対する新たな方法の確立を目指しています。

In vitro と *in vivo* では、タンパク質の置かれる環境が大きく異なっています。したがって、心筋の収縮メカニズムや心不全の病態メカニズムを明らかにするためには、特定の分子の動きを動物個体内で観察する必要があります。本研究ではこの考えに基づき、明るい蛍光を長時間発する量子ドット (Qdot) を心筋研究に取り入れました。すなわち、トランスフェクション試薬に心筋サルコメアのZ線の成分である α アクチニンに対する抗

体と Qdot の複合体を混合し、小動物を人工呼吸下に開胸した後に心臓表面をその複合体で処理すると、心筋サルコメアをリアルタイムで観察することができました。

今後、遺伝子組み換えウイルスベクターを用いた蛍光タンパク質発現法も取り入れることによって *in vivo* 心筋リアルタイムイメージング技術を確立し、正常心筋の収縮・弛緩のメカニズムだけでなく、心臓病の病態メカニズムも解明することを目指します。

略歴

平成 13 年 3 月	東京慈恵会医科大学医学部医学 科卒業
平成 13 年 4 月	医師免許取得 (第 416047 号)
平成 13 年 5 月	東京慈恵会医科大学附属病院 研修医
平成 15 年 4 月	東京慈恵会医科大学麻醉科学講 座 助手
平成 18 年 4 月	東京慈恵会医科大学大学院医学 研究科博士課程 入学
平成 22 年 3 月	同 上 修了 (博士 (医学))
平成 22 年 4 月	東京慈恵会医科大学麻醉科学講 座 助教 現在に至る