

SYMPOSIA

第 89 回日本生理学会大会シンポジウムから

若手の会運営委員会シンポジウム報告 (S1)

第 89 回日本生理学会大会の初日に、一戸先生を講師にお招きし、若手の会企画シンポジウム「今さら聞けないオプトジェネティクス入門」を開催しました。本シンポジウムは、前年度から企画していたのですが、昨年は東日本大震災の影響により、大会が中止となってしまったため、この度、二年越しでの実現ということになりました。

オプトジェネティクス（光遺伝学）という言葉は、2006 年に Stanford 大学の Karl Deisseroth 博士らによって命名されて以降、僅か数年の間に世界中に爆発的に広がりました。これは、チャネルロドプシンなどの光感受性タンパク質を、遺伝学的手法を用いて細胞に導入することにより、その細胞の活動を光によって操作できる方法であり、近年の神経生理学研究において、高い注目を集めています。

しかしながら、研究経験の浅い学生や若手研究者、また、少し分野から離れた研究者の中には、「興味はあるけど、この技術の何が重要で、どういう利点があるのか、よく知らない」という方も多くいらっしゃるはずです。また、本分野に精通した研究者にとっても、この技術が、どのような歴史的な経緯で発展し、現状でどこまで進んでいるのか、また、自分の研究にどのように活用すればよいのか、といった情報は、完全にフォローするのは容易ではないはずです。このような「今さら聞けない」基本的な疑問を解決し、情報を共有しようという狙いのもと、本シンポジウムは企画されました。

シンポジウムでは、豊富なご経験と知識をお持ちの一戸先生に講師役をお願いし、神経生理学研究におけるオプトジェネティクスの位置づけから、現状の光感受性タンパク質の多様性、実際に活用するために必要な遺伝学的手法、そして最先端の論文紹介まで、非常に多岐にわたる内容を、わかりやすく丁寧にご説明いただきました。

学会初日の朝にもかかわらず、学部学生から教授の先生に至るまで、100 名を超える参加者が集まり、また質疑応答も積極的に交わされ、あらためて本分野の関心の高さがうかがえました。参加者からの質問で一番多かったのは、「どのような遺伝学的手法を選択すればよいか」という点でしたが、本分野を専門とされている一戸先生からは、一つ一つの質問に対し、的確かつ丁寧なご回答をいただきました。おそらく多くの参加者にとって、これほど系統的に整理された内容を基礎から講義していただく機会は初めてのことだったと思います。なんとなく漠然と知っている情報を、確実な知識に変えることができ、貴重な勉強の機会になりました。

当初、本シンポジウムは質疑応答を含めて、一時間から一時間半程度を予定していたのですが、実際には二時間の制限時間でも足りないほど、活発なシンポジウムとなりました。講師の一戸先生には、最初から最後まで立ちっぱなしでお話いただき、体力的に相当なご負担をかけることになってしまいました。講演スライドの準備にかけた労力も含めると、本当に大変な仕事をお願いしてしまつたと恐縮しております。周到な準備のもと、秀逸な講演をいただいた一戸先生には、この場をお借りして、あらためて深くお礼申し上げます。

オーガナイザー：佐藤多加之（理化学研究所脳科学総合研究センター）
佐々木拓哉（生理学研究所；文責）

今さら聞けないオプトジェネティクス入門

一戸紀孝（国立精神・神経医療研究センター神経研究所微細構造研究部）

本、シンポジウムにおいては、昨今の神経科学で使用されている技術の中で、非常に強力な手法であるオプトジェネティクスに関して、初心者にも分かる様に、なるべく技術の初歩の部分と、その使用の初歩的な哲学について簡単に話す事を心がけて、多くの神経科学者にオプトジェネティクスを理解してもらい、そのメリットと同時によく考えて用いなければ、クラシックな電気刺激やムシモルのような抑制性の物質の注入と変わらない事になってしまう事に気をつけて、トークを行った。最後には、近年、オプトジェネティクスを非常に有効に使用して、神経科学にブレークスルーをおこした研究について紹介した。

オプトジェネティクスの最大の強みは、ある種のプロモーターの下流に光によって短時間に細胞を興奮させたり、抑制させたりするタンパクを発現させる手法である。ここである種のプロモ-

ーターを用いるメリットは、神経系は多様な細胞から出来ているために、そのなかの特殊な細胞の機能を粘り強く調べて行く必要があり、ある種のプロモーターに活性がある細胞は多くの場合、特殊な細胞を示していることが多いからである。

また、オプトジェネティクスのツールは、非常に進歩が早く、より短時間の刺激/抑制をおこなえるものから、逆に比較的長く刺激/抑制を行えるものも作られている。これらも、賢明に使えば、多くの研究の発展が見られる事が知られている。

また、このトークでは、このプロモーターとセットでチャンネルロドプシンをいれるための、ウィルスベクターやトランスジェニック動物についての説明を行い、それぞれのメリット及びデメリットに関して説明した。

最後にオプトジェネティクスを効果的に使用しているいくつかの論文を紹介した。

1. Lu: Science **484**: 381-385, 2012
2. English: Nat Neurosci **15**: 123-130, 2012
3. Mao: Neuron **72**: 111-123, 2011

TRP チャネルの産業応用 (S5)

生理学会のシンポジウムを終えて

生理学会に入会して以来、何度か口頭発表、ポスター発表を経験して、もう少し別のことにチャレンジしてみたいと思っていました。今回の松本大会のコンセプトが「多分野との交流・連携を訪ねて、生理学の新しきを知る」であることを知って、これはチャンスだと思いました。これまで、生理研の富永真琴先生の下で温度感受性 TRP チャネルの研究を約7年間続けてきたので、同じように企業で TRP チャネルを研究している方も存知あげており、「TRP チャネルの産業応用」というシンポジウムであれば応募できるかもしれないと考えたのです。共同オーガナイザーをお願いした内田先生、講演を依頼させていただいた先生方にはご快諾いただき、応募までは特に障害なく、進めることが出来ました。しかし、応募したものの、採択されるとは思っておりませんでした。自分がシンポジウムのオーガナイザーをする姿が想像できなかったのです。それ故、事務局から採択のメールが届いた時には、嬉しい反面、本当にやり遂げることが出来るか不安になりました。更に、公募シンポジウムの1番（意味があったかわかりませんが…）で、会場も大きな部屋にさせていただいており、プレッシャーが倍增しました。発表自体はそこそこ経験していたので、上手ではないですが、あまり心配をしておりませんでした。しかし、オーガナイザーとしての挨拶など経験がなく、何を言っているのかを調べることから始めたので、発表と同じくらい準備に時間がかかったかもしれません。

シンポジウム当日は、初日の午前のシンポジウムだった割に、会場がそこそこ埋まる盛況ぶりでした。これも、著名な先生方、皮膚での TRP チャネルの重要性を話していただいた資生堂の傳田先生、同じく皮膚での TRP チャネルの製品応用面のお話しをしていただいたポーラの大場先生、アストロサイトでの TRP チャネルの重要性を話していただいた京都大学の金子先生、糖代謝への TRP チャネルの重要性とその応用面のお話しをしていただいた生理研の内田先生、の発表内容が素晴らしかったからであると本当に感謝しております。発表後の討論も活気に溢れた

もので、座長が割って入る必要はほとんどありませんでした。今回、シンポジウムを実施して、改めて TRP チャンネルの注目度を実感いたしました。また、TRP チャンネルを利用した医薬品、食品、化粧品などの製品はこれからどんどん増えていくだろうことを確信いたしました。今後も TRP チャンネルの研究に携わっていき、自然科学の深化に貢献すると同時に、製品を通じて社会に貢献していきたいと考えております。以下に私の発表内容の要約を記します。

私たちは温度感受性 TRP チャンネルを皮膚上で感覚刺激をとらえるレセプターとして着目して研究を進めてきました。その中で、化粧品で感覚刺激を引き起こす成分として知られている、パラベン類、アルカリ剤などがワサビの辛味成分の受容体である TRPA1 を活性化させることを見出しました。一方で、その TRPA1 を抑制するアンタゴニスト、1,8-シネオールを植物由来成分をスクリーニングすることで見出しました。さらに、最近では TRPM8 に着目して、TRPM8 の冷閾値が環境温度によって変化しうることによって冷感覚が相対的になっている可能性を見出しました。

1. Fujita F et al: Br J Pharmacol **151**: 153-160, 2007
2. Fujita F et al: Int J Cosmet. Sci **32**: 217-224, 2010
3. Fujita F et al: J Clin Invest **118**: 4049-4057, 2008

オーガナイザー：藤田 郁尚（株式会社マングラム中央研究所）
内田 邦敏（岡崎統合バイオ細胞生理）

表皮ケラチノサイトにおける TRP の役割

傳田光洋（JST CREST）

表皮は皮膚の最外層にあり、主としてケラチノサイトと呼ばれる細胞で構築される。基底層で分裂したケラチノサイトは形を変えながら（分化しながら）最表層に至り、死んだ細胞の層を作る。これは角層と呼ばれ、極めて水を通しにくい性質を持ち、生体を環境から護る役割を果たしている。

哺乳類において TRP は、まず神経系に存在することが確認されたが、その後、我々は表皮ケラ

チノサイトに、温度、酸、カプサイシンで活性化される TRPV1 が存在することを発見した [1, 2]。続いて様々な TRP がケラチノサイトに発現していることが明らかになってきた [2]。

さらに我々は温度感受性 TRP の中で TRPV4 の活性化が角層バリア機能を破壊後の回復を促進し、逆に TRPV1 の活性化が回復を遅らせることも見出した [3]。TRPA1、および TRPM8 の活性化もバリア機能の回復を促進させた [4, 5]。

またこれらの温度感受性 TRP は当初、末梢神

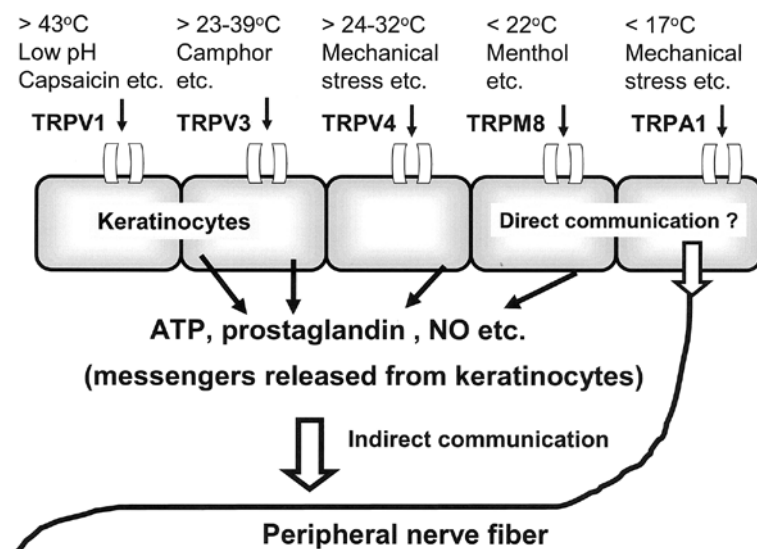


図 1. Sensory system of the epidermis

経で機能していると考えられていたが、我々はケラチノサイトにおける TRP も温度受容に寄与していることも示した [6, 7]。またケラチノサイトは機械刺激にも応答することも確認したが、その応答にも TRP が関与しているという結果が得られた [8]。

これまで皮膚感覚は、表皮に侵入している無髄神経繊維、あるいは各種の神経終末によって担われていると長らく考えられてきた。しかし我々の一連の研究結果は、表皮を形成するケラチノサイトが皮膚感覚の最前線であることを示唆している。

ケラチノサイトに発現している TRP は、さらにその分化や、外部因子による炎症、増殖にも関与することも指摘されている [2]。生体と環境との境界をなす表皮において、TRP は極めて重要な役割を果たしている。その活性化は皮膚に変化を起こすだけではなく、身体や情動にも影響を及ぼす可能性がある。ケラチノサイトにおける TRP の研究には、幅広い医療分野に重要な寄与を成すことが期待できる。

1. Denda M: Biochem Biophys Res Commun **285**: 1250-1252, 2001
2. Denda M: Advances in Experimental Medicine and Biology **704**: 847-860, 2011
3. Denda M: J Invest Dermatol **127**: 654-659, 2007
4. Denda M: J Invest Dermatol **130**: 1942-1945, 2010
5. Denda M: Exp Dermatol **19**: 791-795, 2010
6. Tsutsumi M: J Invest Dermatol **130**: 1945-1948, 2010
7. Tsutsumi M: Exp Dermatol **20**: 839-840, 2011
8. Goto M: J Cell Physiol **224**: 229-233, 2010

温度感受性 TRPV4 イオンチャネルの皮膚バリア機能における役割とその応用

大場 愛 (ポーラ化成工業株式会社)

温かい温度 (>30℃) を感受して活性化する TRPV4 チャネルが、皮膚でも発現していることがわかりました。これは、皮膚の TRPV4 が生理的皮膚温で日常的に活性化し、細胞内に Ca^{2+} を流入させているということです。このことから、TRPV4 由来の Ca^{2+} 流入 (シグナル) は、何か基本的な皮膚生理と関わっているに違いないと考え、研究を進めてきました。そして、皮膚の重要なはたらきのひとつであるバリア機能に、TRPV4 が関わっていることを見出しました。

皮膚は、角層とタイトジャンクション (TJ) とで二重のバリアを形成しています。TJ は、細胞間

接着構造のうち細胞同士が最も密着した構造で、角層の直下、顆粒層に存在し、細胞間の物質の行き来を制限しています。私たちは TJ が、それ自身もバリアの役割を果たすだけでなく、角層のバリア機能にも重要な役割を果たすことを見出しました [1]。一方、表皮ケラチノサイトで発現する TRPV4 は、別の細胞間接着構造であるアドヘレンスジャンクション (AJ) の構成成分、 β -カテニン、E-カドヘリンと複合体を形成し、TRPV4 から流入した Ca^{2+} はケラチノサイトの分化を促進します [2, 3]。AJ は TJ の形成をコントロールすることが知られていますので、TRPV4 の活性化が AJ・TJ の形成・成熟に関与し、その結果、皮膚バリアに重要な役割を果たしていることがわかりました [3]。

私たちは恒温動物であり、体の中心の温度は 37℃ 付近に保たれていますが、皮膚温は外気温や体温の影響を受け大きく変動します。たとえば外気温 15℃ では皮膚温は 25℃ 以下になり、TRPV4 の活性化にも影響が出ます。つまり、外気温が低いことは、皮膚のバリア機能にも影響があるということです。これまで、冬に皮膚がかさかさするのは空気の乾燥が原因と考えられていましたが、低温も原因のひとつではないかと私たちは考えます。冬に限らず夏の冷房下でも、また精神的ストレスによっても、皮膚温は低下します。そこで、たとえ皮膚温が低くても TRPV4 が活性化し皮膚バリアがきちんと機能するように、TRPV4 を活性化させる化粧品素材を探索しました。その結果、オオバナサルスベリの抽出液に有効性を見出しました。この素材を配合したスキンケア化粧品を使用することで、皮膚温が低い状態でも TRPV4 が活性化され、バリア機能に支障が出ないことが期待されます。

1. Kuroda S et al: IFSCC Magazine **12** (2): 87-91, 2009
2. Sokabe T et al: J Biol Chem **11**: 18749-18758, 2010
3. Kida N et al: Pflugers Arch-Eur J Physiol **463**: 715-725, 2012

膵臓 β 細胞に発現する温度感受性 TRP チャネルの生理学的意義

内田邦敏、富永真琴 (岡崎統合バイオ (生理研)・細胞生理、総研大・生理科学)

膵臓 β 細胞からの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高血糖を生じ、糖尿病を引き起こす。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るが、そのメカニズムは未だ完全には明らかにしていない。

TRPM2はカルシウム透過性を持った非選択性陽イオンチャネルであり、所属研究室より体温近傍の温度で活性化されること、体温近傍温度条件下でcADPRによって活性化されることを明らかにした。さらに培養細胞を用いた検討により、膵臓β細胞にTRPM2が発現しており特に消化管ペプチドによるインスリン分泌にTRPM2が関与する可能性を報告している (Togashi et al. 2006)。

今回、TRPM2のインスリン分泌への寄与を明らかにするため、TRPM2ノックアウト (TRPM2-KO) マウスの解析を行った。TRPM2-KO マウスは野生型 (WT) マウスと比較し、常時血糖値が有意に高値であったが、血漿中インスリン濃度に有意な差は認められなかった。16-17時間絶食後にグルコースを投与する糖負荷試験を適用すると、TRPM2-KO マウスにおいてインスリン分泌異常を伴う高血糖が認められた。

膵臓β細胞におけるTRPM2の役割を検討するために、WT マウスおよびTRPM2-KO マウスより単離した膵島及びβ細胞の検討を行った結果、TRPM2-KO 膵島においてグルコース及び消化管ペプチドに対する応答の低下がみられた。一方、 K_{ATP} チャネル阻害剤で K_{ATP} チャネル依存性経路を刺激するトルブタミドに対する応答に違いは認められなかったことから、TRPM2は K_{ATP} チャネル非依存性経路に関与している可能性が考えられた。

では、TRPM2は糖尿病治療のターゲットとなりうるのか？この疑問を明らかにするために、WT マウスおよびTRPM2-KO マウスに高脂肪食を摂餌させインスリン抵抗性および肥満の発症の程度を比較検討した。その結果、TRPM2-KO マウスは肥満を呈しにくく、インスリン感受性低下 (抵抗性の発症) の程度も有意に現弱していた。この結果より、TRPM2は2型糖尿病の発症にも関与することが示唆された。

本研究により、生理的条件下において膵臓β細胞に発現するTRPM2は消化管からの情報だけでなく膵臓β細胞におけるグルコース代謝情報をも感知し、インスリン分泌を調節していることが明らかとなった。また、TRPM2が2型糖尿病発症にも関与している可能性がある。このメカニズムは不明であるが、これを明らかにすることができればTRPM2をターゲットとした新たな糖尿病治療法開発につながると期待される。

グリア・免疫細胞の活性化におけるTRPチャネルの病態生理学的意義

金子周司 (京都大学薬学研究科)

Transient Receptor Potential (TRP) チャネルは細胞センサーとも言えるカチオンチャネルの一群であり、ヒトでは27種類のメンバーがTRPV、TRPC、TRPM、TRPAなどの6つのサブファミリーに分類される。これまで感覚神経に豊富に存在し、温度や天然リガンドに感受性のあるTRPV1、TRPA1およびTRPM8などが神経因性疼痛の標的分子候補として着目され研究開発が続けられてきたが、最近では非興奮性細胞に発現しているTRPチャネルも創薬ターゲットとして注目されている [1]。神経機能を修飾するグリア細胞や神経変性に伴って活性化する免疫細胞の制御メカニズムについては、これまでサイトカインやケモカインに注目が集まってきたが、それら細胞におけるイオン動態制御が細胞機能に重要であることが、近年の我々を含めたTRPチャネル研究の中で明らかになっている。ここでは2つの研究成果について簡単に紹介する (図1)。1. アストロサイト活性化因子としてのTRPC3の役割：アストロサイト活性化を制御するTRPチャネルについて網羅的な解析を行った結果、トロンビンなどのGq共役型GPCRの下流に位置するジアルシルグリセロール活性化型TRPC3の発現がアストロサイト活性化に伴って著しく上昇することを見いだした。さらに、TRPC3阻害薬Pyr-3 [2] やsiRNAによるTRPC3発現抑制がアストロサイト活性化を抑制することが明らかになった [3]。脳出血時のアストロサイト活性化に続く神経細胞死や行動障害に対しても、TRPC3阻害薬やTRPC3発現抑制が有益な効果をもつことが期待される。2. 単球由来細胞 (マクロファージ・ミクログリア) に発現するTRPM2の炎症および疼痛への関与：TRPM2チャネルは、細胞内外の活性酸素により直接に、あるいは核やミトコンドリアで産生・遊離されるADPリボースによって間接的に開口する「活性酸素センサー」である。我々は「活性酸素センサー」であるTRPM2と炎症および疼痛との関連を研究してきた。TRPM2が大腸炎モデルでの炎症応答に関与することは、森泰生先生らとの共同研究で明らかになった [4]。TRPM2遺伝子欠損マウスでは炎症性および神経障害性疼痛モデルで見られるアロディニアが減弱すること、さらにそのメカニズムとして炎症/神経損傷部位のマクロファージや脊髄ミクログリアで発現が上昇するTRPM2が好中球遊走能をもつCXCL2の産生に関与することが明らかになった [5]。これら

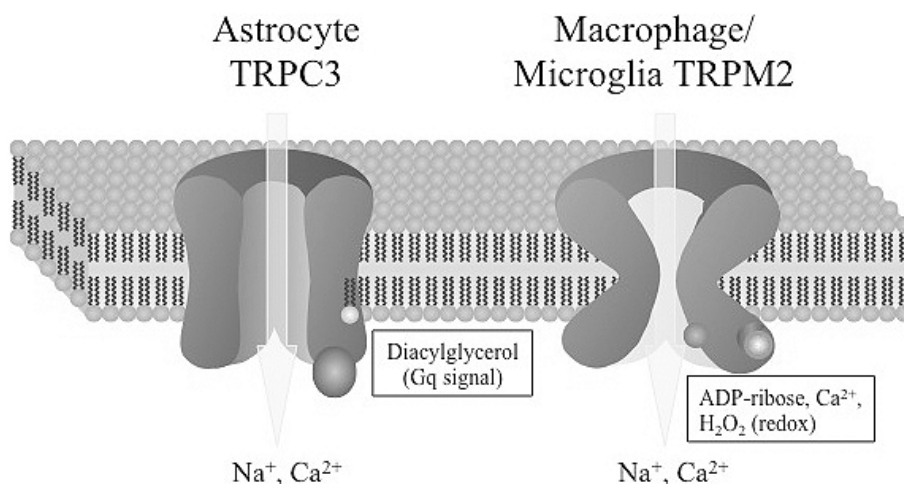


図 1

の成果から、TRPM2 遮断薬は炎症性疼痛および神経因性疼痛に対する新しい創薬ターゲットになりうると期待される。

1. Moran MM et al: Nat Rev Drug Discov **10**: 601-620, 2011
2. Kiyonaka S et al: Proc Natl Acad Sci USA

106: 5400-5405, 2009

3. Shirakawa H et al: J Neurosci **30**: 13116-13129, 2010
4. Yamamoto S et al: Nat Med **14**: 738-747, 2008
5. Haraguchi K et al: J Neurosci **32**: 3931-3941, 2012

心筋の E-C カップリング：心筋カルシウムシグナル異常の統合的システムバイオロジー (S10)

【ねらいと概要】心筋細胞において Ca^{2+} シグナルは、細胞膜や細胞内小器官の微細形態を基盤とした Ca^{2+} シグナル制御分子の局在と分子間協同作用により精緻に制御されており、その制御の破綻は興奮伝導の異常や収縮不全をもたらす。心筋における細胞内 Ca^{2+} シグナル制御とその破綻のメカニズムを理解するためには、個々の分子の機能と局在を統合したシステムの理解が必要である。本シンポジウムは、不整脈および心不全の基礎としての心筋 Ca^{2+} シグナル異常について、 Ca^{2+} チャンネルを含む Ca^{2+} シグナル制御分子複合体から単一心筋細胞レベル、さらに多細胞レベルでの研究と、これらを統合したシステムバイオロジー構築の現状を紹介することを狙って企画した。

【総括】心筋細胞の Ca^{2+} シグナル制御の異常は、不整脈や心不全の成因として重要であるが、数多くの分子と制御経路が緊密に連携しており、原因と結果が複雑に絡み合っているため、個々の実験結果からメカニズムを理解することは困難である。メカニズムを理解するためには、分子⇒細胞⇒組織レベルの解析とこれらを統合的に記述するシミュレーション研究を二人三脚で進めていく必要がある。

心筋における Ca^{2+} シグナル制御とその破綻と病態の関連機構について、多階層で統合的（分子⇒細胞⇒組織レベル）に理解しようという試みはまだまだ途上であるが、シンポジウムを通じて、問題意識を共有し問題点を明確にしたことは、今後の研究の展開において有意義であった。

オーガナイザー：赤羽 悟美（東邦大・医・薬理）
村上 慎吾（大阪大・医・薬理）

心筋 Ca^{2+} チャンネル複合体を介した細胞内 Ca^{2+} シグナル制御と破綻

赤羽悟美 (東邦大学医学部薬理学講座)

心筋細胞において、 Ca^{2+} シグナルは、細胞膜や細胞内小器官の微細形態を基盤とした Ca^{2+} シグナル制御分子の局在と分子間協同作用により精緻に制御されており、その制御の破綻は興奮伝導の異常や収縮不全をもたらす。本シンポジウムでは、心筋細胞の Ca^{2+} シグナル制御における電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネル (VLCC) の役割と交感神経を介した Ca^{2+} シグナル制御のメカニズムについて、最近の知見および研究成果を紹介した。

VLCC は、心筋の E-C カップリングにおいて最初のステップ、すなわち Ca^{2+} 流入と Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出 (CICR) 機構、の制御に重要な役割を担っている。VLCC は心筋細胞の接合膜構造においてリアノジン受容体 (RyR) に近接して局在し、CICR と VLCC の Ca^{2+} 依存性不活性化機構を介して、筋小胞体 Ca^{2+} 貯蔵量を感知し制御している [1]。昨今、接合膜構造の構築を担う分子や VLCC を取り巻く分子複合体の実態が明らかになり、VLCC の局在や β アドレナリン受容体との機能的共役の分子基盤が解き明かされつつある。一方、心室筋細胞においては、 Ca^{2+} 抑制性アデニル酸シクラーゼ (AC5, AC6) が cAMP 産生を担っている [2]。しかしながら、 Ca^{2+} -transient を発生しながら拍動している心室筋細胞において、 Ca^{2+} シグナルと cAMP シグナルの間の相互制御機構は明らかではない。そこで我々は、マウス心室筋細胞における VLCC に由来する Ca^{2+} シグナルと cAMP シグナルの連関機構を、細胞内 Ca^{2+} キレート条件を変えて解析した。その結果、心室筋細胞における β_1 アドレナリン受容体/AC5/cAMP 応答は、VLCC を介した Ca^{2+} シグナルによって抑制的に制御されていることを見出した。これに対し、心房筋細胞では、そのような Ca^{2+} シグナルに依存した抑制的制御は観察されず、心室筋とは異なる制御機構の存在が示唆された。

1. Takamatsu H et al: J Physiol **552**: 415-424, 2003
2. Okumura S et al: J Pharmacol Sci **109**: 354-359, 2009

心筋細胞間の興奮および Ca^{2+} シグナル伝播の制御と異常

呉林なごみ, 村山 尚 (順天堂大学大学院細胞・分子薬理)

心臓は細胞同士が gap junction で連結する機能的合胞体なので、心機能を理解するためには個々

の細胞の機能調節を知ると共に、細胞間の相互作用を理解することが重要である。我々は、組織における心筋細胞の「細胞間コミュニケーション」の観点から Ca^{2+} transient 異常および Ca^{2+} wave の解析を行った。

心室筋組織をモルモット心臓より摘出し Ca^{2+} 指示薬 rhod-2 あるいは膜電位指示薬 Di-4-ANEPPS を負荷し、シグナルを共焦点顕微鏡でモニターした [1]。心筋を高頻度刺激しながら細胞外液の灌流を止めることにより心室頻拍 (VT) 様の Ca^{2+} 過負荷状態を作り出した [2]。VT 条件下では、刺激ごとに心筋細胞が大小の Ca^{2+} transient を繰り返す Ca^{2+} 交代現象 (alternans) がみられた。 Ca^{2+} 交代現象には、ある領域内に存在する細胞が同じ位相で大小の Ca^{2+} transient を示す concordant Ca^{2+} alternans と、隣接する細胞間の位相がまちまちの discordant Ca^{2+} alternans があった。活動電位と Ca^{2+} シグナルを同一標本から取得することにより、concordant Ca^{2+} alternans の原因は活動電位の発生異常による場合と興奮収縮連関異常の場合の二種類があることが判明した (図) [1]。一方、discordant Ca^{2+} alternans の原因はすべて興奮収縮連関異常が原因であった (図)。 Ca^{2+} wave の細胞間コミュニケーションの可能性についても検討した。高頻度刺激後、多くの細胞に独立に一過性の Ca^{2+} wave が発生したが、それらは細胞境界を越えて直接伝わることはなかった。しかし、 Ca^{2+} wave 発生の細胞間の同期性が高ければ、後期脱分極 (DAD) はより起こりやすくなることが考えられた。また、組織傷害部位近傍の細胞に発生する Ca^{2+} wave は、傷害側から無傷側に向かう一方向性を示した [3]。このことから Ca^{2+} wave 自体は細胞間を越えないが、 Ca^{2+} イオンは gap junction を通りそこで新たな wave を発生させることが示唆された。以上より、心筋組織における Ca^{2+} transient 異常や Ca^{2+} wave の成因・影響については、細胞間の連絡や同期性を統合的に考慮する必要があることが示された。

1. Nishizawa H et al: PLoS One **4**: e7069, 2009
2. Kurebayashi N et al: Am J Physiol Cell Physiol **294**: C1419, 2008
3. Kurebayashi N et al: Am J Physiol Cell Physiol **287**: C1646, 2004

圧負荷心筋における心筋線維化による心室乳頭筋の興奮収縮連関障害

草刈洋一郎¹, 浦島 崇², 栗原 敏³ (慈恵医大・医・細胞生理, ²慈恵医大・医・小児科)

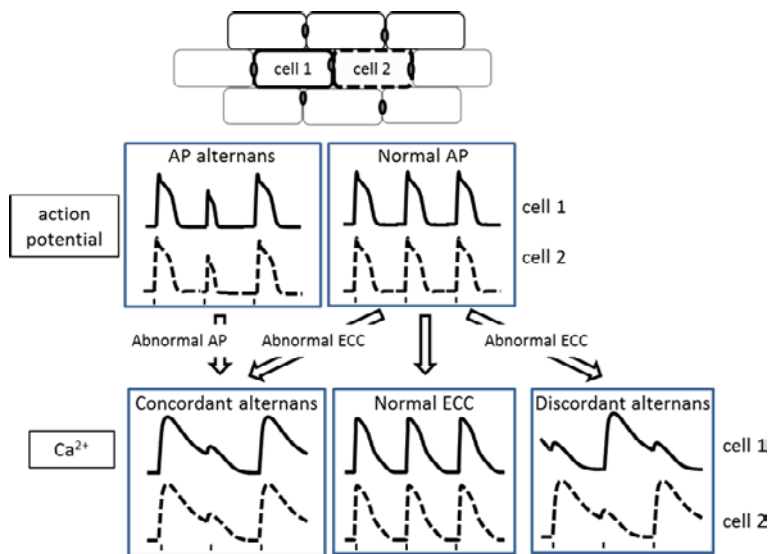


図 心筋組織中における Ca^{2+} 交代現象の原因. 隣接する2つの細胞 (実践と破線) の活動電位と Ca^{2+} transient の模式図を示す. Concordant Ca^{2+} alternans の原因は活動電位の異常も興奮収縮連関の異常の二種類があるが, Ca^{2+} シグナルのみからでは区別が付きにくい. 一方, discordant Ca^{2+} alternans の原因はすべて興奮収縮連関の異常によって起こる.

●イントロダクション

病態心筋において, 心筋線維化は心臓の電氣的興奮や収縮に大きな影響を及ぼすことが知られ, 病態診断のバイオマーカーとしての可能性も示唆されている (Ho CY, et al. 2010). しかしながら, 心筋線維化が興奮収縮連関にどのような影響を及ぼすか, 詳細は未だ明らかでない.

本研究では細胞内 Ca^{2+} 濃度と収縮張力の同時計測を中心として, 心筋線維化における多細胞系心筋標本での興奮収縮連関の異常とそのメカニズムを検討する.

●方法

病態モデルとしてラット肺動脈狭窄 (PA Banding) 右室圧負荷モデルを作成した. 術後4~6週にて圧負荷モデルは右室肥大を示した. 心臓摘出後, 右室乳頭筋を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度と収縮張力の同時測定を行った. 乳頭筋は比較的細胞走行が均一のため, 張力測定に適している. 細胞内 Ca^{2+} 濃度測定には Ca^{2+} 感受性発光蛋白イクオリンを用いた.

乳頭筋標本は測定後に Masson Trichrome 染色を行った. 染色の結果から, 1) 短軸面積10%以上の線維化を認めた線維化群 (Fibrosis), 2) 線維化面積がControlと変わらない肥大心筋群

(Hypertrophy) に分類し, その細胞内 Ca^{2+} 濃度と収縮張力について3) Controlと比較した.

●成果

PA Banding モデルの乳頭筋は Hypertrophy と Fibrosis で同程度肥大していた. Ca^{2+} トランジェントのピークは Hypertrophy と Fibrosis で増加していたが, ピークに至るまでの時間は Fibrosis では他群の倍以上に延長していた (図上). 一方で収縮張力は Fibrosis で他群より減弱していた (図下).

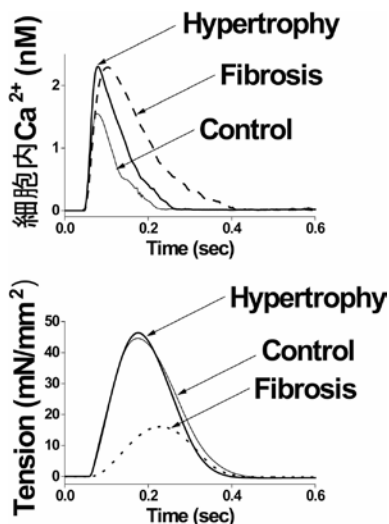
乳頭筋長軸方向の組織切片では, Fibrosis でのみ介在板が消失していた. さらに Fibrosis では介在板の消失とともに細胞間情報伝達関連蛋白 Cx-43 の発現低下が認められた.

以上の結果から, 圧負荷モデルにおいて, 肥大と共に線維化を起こした心筋は発生張力の減弱を認め, そのメカニズムとして以下のものが示唆される.

- 1) 収縮張力の Ca^{2+} 応答性の低下,
- 2) 細胞間情報伝達阻害による非統合的収縮発生

●当該分野における意義

今回の結果により, 肥大心筋では張力は代償されているが, 線維化の発症により Ca^{2+} シグナル伝達異常が起こり, 張力低下に大きな影響を与えて



図

いることが明らかになった。一分子や標的蛋白をターゲットにした病態研究を進めていくことと同様に、組織レベルの解析から統合的にアプローチする手法も今後のCa²⁺シグナル制御異常に起因する不整脈や心不全の病態解析に重要であると考えられる。

心筋Ca²⁺シグナル制御の統合的システムバイオロジ

村上慎吾（大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座（分子・細胞薬理学））

近年、心臓におけるカルシウム動態の研究において、システムバイオロジーの手法が注目を受けるようになってきた。特に、心臓の興奮収縮におけるカルシウムの中心的な役割を考えると、この分野でのシステムバイオロジーの重要性は高いといえる。この演題では、システムバイオロジーの手法を用いた近年の我々の研究成果を中心に、システムバイオロジーの手法による心筋細胞におけるカルシウムシグナリングの解析研究について発

表を行った。

心筋細胞の機能にはマルチスケール・マルチレベルでのカルシウム動態及び電気生理現象が深くかかわっており、細胞構成要素一つ一つの働き自体にもまして、それらの間の相互作用によって、はじめて心筋細胞の機能を理解できることが多い。システムバイオロジーにおける特徴の一つに、マルチスケール・マルチレベルという多層にわたり現象をとらえるという特徴があり、心筋細胞でのカルシウム動態及び電気生理現象はシステムバイオロジーの特性を活かした研究に適している。我々はシステムバイオロジーの手法を心筋細胞の様々な機能の解析に応用し、特に心臓における神経制御に着目し、関連するイオンチャネルやシグナルパスウェイのモデル化及び解析を行った。例えば、心臓における副交感神経の作用を担う重要な要素の一つであるアセチルコリン感受性カリウム電流(I_{K_{ACh}})の早期脱感作(short-term desensitization)の解析を行ってきた。I_{K_{ACh}}の早期脱感作は基本的な特徴としてよく知られているが、その機序はいまだ議論的である。この問題に対して、複数の解離定数を受容体とイオンチャネルに設定することで、定量的に実験結果を再現できることや、I_{K_{ACh}}の早期脱感作が洞房結節において、心臓の安全装置として働いているのではないかとという可能性を示した。さらに、Ca²⁺ induced Ca²⁺ release (CICR)を解析するために、心筋細胞の微細構造でのカルシウム動態モデルを構築した。コンピュータの仮想三次元空間上にカルシウムイオン、カルシウムチャネル、リアノジン受容体を配置し、各構成要素の挙動と相互作用を計算することでCICRを再現できた。

このようなシステムバイオロジーの生理学研究への応用はさらに発展していくと予測され、特に計算能力の向上や、実験計測技術の向上による時空間解像度の高い実験データの蓄積により、より幅広いマルチフィジックス、マルチスケール、マルチレベルでのシステムバイオロジー研究が進められ、日本における生理学研究においても、このような傾向に対策を行う必要があると考えられる。

平滑筋組織の間質に分布する各種細胞の生理機能 (S23)

神経によりデジタル的に支配される骨格筋や整然とした刺激伝導系を有する心筋と対比して考えると、平滑筋の機能制御はアナログ的である。すなわち平滑筋細胞は神経のみならず、内皮(上

皮)細胞さらには多様な間質の細胞から受けた入力を統合して、臓器特異的あるいは組織環境に適応した様々なゲインによる出力を生み出している。間質に分布する細胞のうち、消化管のカハールの間質細胞 (ICC) に関しては近年の形態及び機能的研究の進展により、その生理機能や病態への関与が明らかになって来た。

ICC 研究の進展は Kit (受容体型チロシinkinナーゼ) 抗体が ICC の特異的なマーカーとして作用すること、および Kit 欠損 (W/W^v) マウスの消化管機能異常の解析に依るところが大きい。しかしながら消化管以外の平滑筋組織に分布する間質細胞については不明な点が多く、Kit 抗体と消化管で得られた知見を安易に適応したためにかえって混乱を深めている。ある種の細胞が自発的電気活動あるいは細胞内カルシウム変動を有すること、その細胞がいわゆるペースメーカー細胞として機能していることは明確に区別されるべきである。実際、ある組織に Kit 陽性細胞が分布していたとしても平滑筋細胞自体が自動能を有する場合もあり、腎盂尿管のペースメーカー細胞は古くからその存在が知られている非定型平滑筋細胞である。

消化管においても最近 ICC とは異なるネットワークを形成する PDGFR アルファ陽性の線維芽細胞様細胞の存在が明らかになり、これまで間質支持細胞としての役割に隠れていた線維芽細胞のよりアクティブな機能についても注目が集まっている。また新規電子顕微鏡観察技法の導入により、これまで突起を伸ばしていると考えられて来た間質の細胞が実は膜状構造を有するという知見も報告されており、突起による細胞間相互情報伝達という構図から、膜状細胞のシートによる平滑筋組織内での層分画という視点に切り替える必要が生じる可能性もある。

微小血管の自発収縮に関わるペリサイト様細胞についての新たな報告もあり、ペリサイトが平滑筋細胞や線維芽細胞との表現型移行も知られる間葉系前駆細胞としての機能を有することを考えると、血管を起点とした平滑筋臓器のリモデリングにも想像が及ぶ。さらにペリサイトの一つの起源である骨髄に由来する細胞の平滑筋組織への分布も報告されており、病態における細胞構成の変化や細胞増殖における多起源の間質細胞の役割が示唆される。今回、平滑筋臓器の「間質細胞」について機能的、形態学的特性とその起源をテーマとするシンポジウムを開催する機会を得たことを、更なる発展への契機としたい。

オーガナイザー：橋谷 光 (名古屋市立大学医学研究科細胞生理学分野)

中村桂一郎 (久留米大学医学部解剖学講座顕微解剖・生体形成部門)

消化管筋層における線維芽細胞の形態と機能

飯野 哲, 堀口和秀, 堀口里美 (福井大学医学部人体解剖学神経科学領域)

消化管を含め各臓器には固有の機能を担う実質細胞とその周囲間質を構成する間質性細胞が存在する。消化管の間質性細胞は粘膜上皮下の粘膜固有層内、筋層平滑筋細胞の周囲、粘膜と筋層の間の粘膜下組織などに存在し、消化管機能を支える。間質性細胞は線維芽細胞とみなされることが多いが、そこには臓器固有の形態的機能的多様性が潜んでいる。一例として、消化管筋層の間質性細胞であるカハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) は、特定の形態を持ち、平滑筋とギャップ結合を形成し、神経終末と密接し、筋の自動能を発現するペースメーカーあるいは神経伝達の介在機能を持つ。

消化管筋層にはカハール介在細胞とは異なる間質性細胞が存在し、形態学的に線維芽細胞 (あるいは線維芽細胞様細胞, fibroblast-like cells) と呼ばれてきた。近年、免疫化学的方法によりこれらは固有の細胞群であると明らかになった [1, 2]。

同細胞は PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α) と SK3 (small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel [3]) を特異的に発現し、筋層内で規則的な分布を示す。輪走縦走筋内では平滑筋細胞の長軸と同方向に長い突起を伸ばす双極性の形態を示し、また筋層間では2次的に突起を伸ばす多極性の形態を持つ。しばしば神経線維束の隣または筋層間神経節を取り囲んで存在する。平滑筋細胞やカハール介在細胞とギャップ結合を形成することもある。また消化管漿膜の直下 (漿膜下組織) にも多極性の形態を持つ線維芽細胞が分布し、この部位の細胞は PDGFR α と SK3 に加え CD34 を発現する。

機能的には消化管筋層内において線維芽細胞は神経に近接することと SK3 の特異的発現から ATP による抑制性神経伝達との関連が示唆されてきた。単離した線維芽細胞ではプリン受容体の1種 P2Y1 が発現し、ATP に対して応答しかつ P2Y1 拮抗薬により阻害され、また SK3 阻害剤によっても阻害される [3]。これら一連の研究から線維芽細胞が筋層の神経伝達に関与していること

がより強く示唆されるようになった。線維芽細胞を始めとする間質性細胞が臓器固有の機能に関与するとの視点からの研究が今後展開されることを期待したい。

1. Iino S et al: Histochem Cell Biol **131**: 691-702
2. Iino S et al: Arch Histol Cytol **72**: 107-115
3. Kurahashi M et al: J Physiol **589**: 697-710

次世代走査型電子顕微鏡 FIB/SEM による平滑筋組織間質細胞の解析

中村桂一郎¹, 太田啓介¹, 東 龍平¹, 林 篤正², 武谷三恵³, 鷹野 誠³ (久留米大学医学部解剖学・電顕室, ²泌尿器科, ³生理学)

次世代走査型電子顕微鏡 FIB/SEM により精嚢壁粘膜下層に分布する間質細胞を観察した。FIB/SEM は、光顕や通常の走査型電顕 (SEM) で観察できる広範囲領域について、透過型電顕 (TEM) 観察に匹敵する高分解能解析を可能とする。さらに 100 μ m 四方の領域について、ガリウム収束イオンビーム (FIB) による超薄切削 (20~100nm) と SEM 撮影を繰り返すことにより得られる連続画像から 3 次元再構築微細形態解析 (FIB/SEM tomography) を実現する画期的顕微装置である [1, 2]。今回、モルモット精嚢壁 [3] の上皮・平滑筋層間結合組織 (間葉組織; 厚さ 50 μ m 程度)

を観察した。管腔表面に対して水平な面の連続切削画像から再構成した縦断像では、通常の TEM 観察所見と同様に、2, 3 層にわたって断続的に分布する厚さ 50nm 以下の間質細胞 (線維芽細胞様細胞) の長短の断片が認められた。連続画像からこれらについてセグメンテーションしたところ、7~10 個の細胞が同定され、いずれも複雑に波打つ薄いシート状突起をもつ細胞であって (図 1)、長い指状突起をもつ星状細胞ではないことが明らかとなった。これら細胞は敷石状に配置し、全体として上皮と筋組織をゆるく隔絶する層板を構成していた。このような形態は、シート状突起の 50nm 以下という薄さから通常の SEM や免疫染色標本の共焦点レーザー顕微鏡では同定不能であり、また、大きさと拡がりから TEM 観察による全体像把握は難しいことから、FIB/SEM tomography によりはじめて明確に示されたものである。現在、本法をもちいて、精嚢のさらに広範な領域について詳細に解析するとともに、他の臓器や動物種の間葉組織について観察を進めている。

1. Ohta K et al: Beam deceleration for block-face scanning electron microscopy of embedded biological tissue. Micron **43**: 612-620, 2012
2. 太田ら: 新型電子顕微鏡 FIB/SEM による医学・生物学超微形態解析法の新展開:

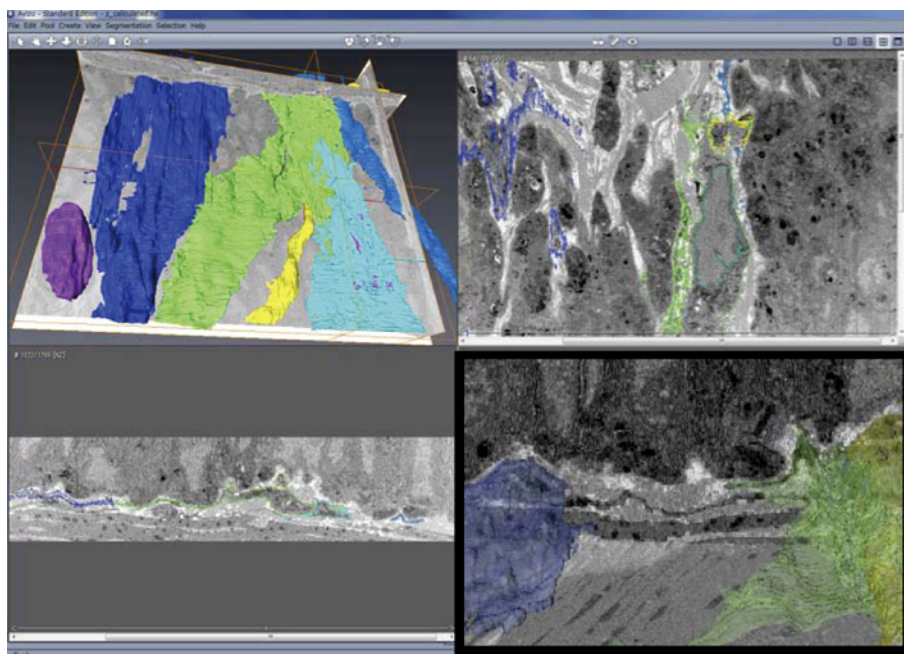


図 1

Structome. 久留米医学会誌, **75**: 1–11, 2012

3. Takeya et al: Segmental differences of mechanosensitivity in the isolated guinea pig seminal vesicles. *J Physiol Sci* **62**: S160, 2012

Role of interstitial cells of the renal pelvis in pyeloureteric peristalsis

RJ Lang, M Nguyen & S Angkawijaya (Department of Physiology, School of Biomedical Sciences, Monash University)

Congenital dilatation of the kidney (hydronephrosis) and ureter (megaureter) is the most frequently occurring abnormality detected by prenatal ultrasound screening. Over 20% of those detected do not resolve spontaneously, requiring clinical intervention in the postnatal period. Congenital obstructive nephropathy, one of the most common causes of hydronephrosis, can be caused by a 'physical' obstruction at one of the junctions between the organs of the urinary tract or by a 'functional' obstruction arising from a subtle developmental defect in the urothelium or peristaltic apparatus anywhere along the urinary tract. Impaired urine flow arising from these obstructions invariably results in backward pressure, parenchyma injury and renal disease. Compared to adults, congenital obstructive nephropathy is particularly deleterious in children as it severely impacts their developing kidneys.

In mice and rats, the development of the muscle wall of the renal pelvis occurs over the 1st two weeks after birth as removal of nitrogenous waste materials transfers from the placenta to the kidney. This period of rapid proliferation and development is driven by signals from both the mesenchymal Ca^{2+} /calcieneurin/NFATc and the renin-angiotensin system (RAS) pathways [1]. Knockout of gene products of either pathway leads to ineffectual urinary clearance from the kidney and obstructive nephropathy. Importantly, many of these morphogenic signals are now thought to be re-activated in chronic renal disease.

Over the last 30 years, evidence has been increasing that the pacemaker cells driving pyeloureteric peristalsis are specialized smooth muscle cells (SMCs) called 'atypical' SMCs, located in clusters at the base of the papilla near

the papilla kidney border. The fundamental pacemaker signal of these atypical SMCs is thought to be spontaneous transient depolarisations (STDs) which sum to together to trigger action potential discharge in the smooth muscle wall. These STDs arise from the opening of inward current channels activated by transient increases in internal $[\text{Ca}^{2+}]_i$ as Ca^{2+} is released from both IP_3 - and ryanodine-receptor coupled Ca^{2+} stores [2, 3]. These mechanisms are typical components of '*Ca²⁺ oscillator*' models of generating regular rises of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ which contribute to a multitude of processes such as cardiac and smooth muscle contraction, secretion and DNA transcription.

However, it is now apparent that this model of autorhythmicity isn't sufficient to fully describe the pacemaker potentials driving pyeloureteric peristalsis. Interstitial cells (ICs) expressing hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide gated cationic channels (HCN3⁺) [4, 5] or KV_7/KCNQ ('M' channel) currents [3], located in regions adjacent to the smooth muscle wall also appear to be fundamentally involved in pyeloureteric pacemaking.

The only ICs of the renal pelvis electrophysiologically characterized to date are distinguished by the presence of an Xe991-sensitive $\text{KV}_7/\text{KCNQ}/\text{M}$ current [3] not present in SMCs. Double labelling with $\text{Kv}7.5$ (KCNQ5) channel subunit antibodies established that these ICs were Kit negative and located in the sub-urothelial (mesenchymal) region and that they increase in number with distance from the papilla kidney junction [3]. Application of $\text{Kv}7$ channel blockers (Xe991, linopyridine) and activators (flupirtine, meclofenamic acid) increased and decreased, respectively, the frequency of muscle wall contraction and associated action potential discharge without changing their time course, consistent with typical SMCs not expressing these channels [3, 4, 5]. Thus, these KCNQ5^+ ICs represent a precedent of a cell population within the renal pelvis, other than SMCs, that have a direct modulating effect on pyeloureteric peristalsis.

We have also confirmed the presence of HCN3^+ ICs within the serosa of the renal pelvis of adult mice and that two HCN blockers, ZD7288 and Cs^+ , reduced the frequency of peristaltic

contractions. The lack of any HCN3 staining in the SMC wall is consistent with our failure to observe an HCN current during the application of long duration hyperpolarisations to single typical or atypical SMCs recorded under voltage clamp. Nor do we have any evidence of an HCN current upon hyperpolarisation of KCNQ5⁺ ICs [3].

We suggests that the activity of these KCNQ5⁺/HCN3⁺ ICs stabilizes the resting membrane potential of cells in the pelvic wall, preventing excessive voltage swings and cytotoxic rises in [Ca²⁺]_i upon excessive Ca²⁺ entry through membrane channels or the inappropriate release from internal stores. This, in turn, prevents the improper activation of Ca²⁺-sensitive transcription pathways such as the NFAT transcription complex, which could lead to cell death via apoptosis or necrosis. In addition, we speculate that pyeloureteric pacemaking in rodents involves a yet-to-be-elucidated interplay between KCNQ5⁺/HCN3⁺ ICs and atypical SMCs in the renal pelvis especially during the immediate postnatal period during which there is a rapid outgrowth of the renal pelvis and proliferation of the SMCs in the pelvic wall. We suggest that this inter-dependence changes as their relative numbers alter during peri-natal development and reverses during functional obstruction. If this proves to be the case in humans, these ICs may well represent potential therapeutic targets in the early (*in utero* or neonatal) clinical intervention in the treatment of peri-natal congenital obstructive hydronephrosis.

1. Chang CP et al: J Clin Invest **113**: 1051–1058, 2004
2. Lang RJ et al: Br J Pharmacol **152**: 1248–1259, 2007
3. Iqbal J et al: Br J Pharmacol **165**: 2389–2408, 2012
4. Hurtado R et al: Kidney Int **77**: 500–508, 2010
5. Cain JE et al: J Clin Invest **121**: 1199–1206, 2011

膀胱粘膜下微小循環におけるペリサイトの役割

橋谷 光 (名古屋市立大学医学研究科細胞生理学分野)

蓄尿時の膀胱壁伸展状態においても膀胱血流が維持される機構として、膀胱壁血管の屈曲蛇行し

た構造的特性が挙げられる。加えてラット膀胱の粘膜下細静脈において最近報告された周期的な自発収縮も膀胱血流の維持に関与する機能的特性としての役割が示唆されている [1]。

ラット膀胱の粘膜下細動脈における血管径と細胞内電位の同時計測により、自発一過性脱分極が先行し、続いて血管径の減少（自発収縮）が認められ、いずれの現象も L 型 Ca²⁺ および Ca²⁺ 感受性塩素イオンチャネル阻害薬により抑制された。組織 Ca²⁺ イメージングにより自発 Ca²⁺ 濃度変動を発生する細胞は主に紡錘形の平滑筋細胞であったが、一部星形のペリサイト様細胞のネットワークも認められた。いずれの細胞の Ca²⁺ 濃度上昇も L 型 Ca²⁺ チャネル阻害薬により細胞間の同期性が失われ、残存する非同期性 Ca²⁺ 濃度上昇はイノシトール 3 リン酸による小胞体からの Ca²⁺ 遊離に依存していると考えられた。しかし平滑筋細胞およびペリサイトのいずれがペースメーカーとして他を駆動しているのかは決定しえなかった。

マウス膀胱の粘膜下細静脈においても同様に周期的な自発収縮が認められた。しかし Ca²⁺ イメージングでは、細静脈の大半の領域において自発 Ca²⁺ 濃度上昇を発生する星形のペリサイト様細胞のネットワークのみを認め、紡錘形の平滑筋細胞は径 100 μm 以上の部位に局限していた [2]。細静脈壁の細胞構築についてさらに形態学的解析を行った結果、走査型電顕により Ca²⁺ イメージングに一致して星形のペリサイト様細胞が細静脈壁を覆う様子が認められ、透過型電顕により血管内皮細胞に隣接し、平滑筋あるいは線維芽細胞とは区別されるペリサイト様細胞が観察された。さらにアルファ平滑筋アクチンによる免疫蛍光染色によっても星形のペリサイト様細胞ネットワークにより細静脈壁が構築されることが示された。しかしペリサイト様細胞は消化管をはじめとする平滑筋組織の間質に分布する細胞のマーカーである Kit, Ano-1/TMEM16A ないし PDGFRα では染色されなかった。以上の結果から星形のペリサイト様細胞自身が自律性リズムとともに収縮性を有することが明らかになった。ペリサイトの自発 Ca²⁺ 濃度変動の発生機構は、ラット細静脈平滑筋と同様に、L 型 Ca²⁺ チャネルにより細胞間の同期性が保たれおり、小胞体からのイノシトール 3 リン酸による Ca²⁺ 遊離および Ca²⁺ ストア作動性カルシウム流入に依存して Ca²⁺ 濃度上昇が起こると考えられた。血管径の違いによる部位差および種差による細静脈壁を構成する細胞の形態の違いと機能の類似性を考慮すると、ペリサイト様細胞が紡錘形の平滑筋細胞に移行することが示唆された [3]。

1. Hashitani H et al: J Urol **185**: 2382-2391, 2011
2. Hashitani H et al: Br J Pharmacol doi:

- 10.1111/j.1476-5381.2012.02125.x., 2012
3. Armulik A et al: Dev Cell **21**: 193-215, 2011

MD-PhD シンポジウム：研究志向学生の育成を目指して (S24)

マニュアルに沿った診療・治療を叩き込み、すぐに役立つ医師を育てることに重点を置く最近の医学教育の流れ（医科系大学の職業教育専門学校化？）に加え、平成 16 年度に始まった卒後臨床研修制度により、医学科卒業者の大学院離れ、基礎医学研究離れに拍車がかかっている。この傾向は、地方の医科系大学のみならず、いわゆる大手の研究者養成大学でも同様であり、近い将来、基礎医学の教員を医学部が供給できないという事態に陥ることが懸念される。のみならず、学生の研究指向低下は将来の医療の質に悪影響を及ぼす可能性が高い。言うまでもなく、医師は患者という複雑生命体に多角的にアプローチすることが求められる。マニュアルでは対応できない未知の疾患に直面したときに必要となるのは、いわゆるリサーチマインドである。患者を観察し、仮説を立て、その仮説を証明するためのプロトコルを考え、実施し、元の仮説と照合して新たな仮説を導き出すという研究手法と同じ考え方が必要となる。職業教育専門学校化しつつある現在の医科系大学にあって、いかにリサーチマインドを涵養するかが基礎系講座での重要な教育課題である。

これに対応するため、多くの大学が MD-PhD コースを設け、研究指向学生育成に取り組んでいるが、必ずしも成功しているとは言い難い。その大きな理由は、コース選択者がほとんどいないということである。本シンポジウムでは、研究指向学生の育成に組み、大きな成果をあげつつある 4 大学の取組を紹介してもらった。成功例から分かった事は、成否は「いかに学生達をその気にさせるか」にかかっているということである。気軽に、基礎系講座を訪ねる雰囲気、部活感覚で基礎研究をする雰囲気…の醸成が重要である。シンポジウム終了後、すぐにでも大学に帰り、何かをしなければという気にさせられた。

森田 啓之（オーガナイザー、岐阜大学大学院医学系研究科生理学）

群馬大学における放課後型 MD-PhD コースの課題

鯉淵典之¹、原口瑞樹²（¹群馬大学大学院医学系研究科応用生理、²群馬大学医学部）

群馬大学の MD-PhD コースは、選択制の放課後型で、2000 年度から実施している。以前は 4 年次前期から選択可能であったが、本年度から 3 年次から選択可能とした。在学中は学会参加費用の補助や、学会出席の際に授業を欠席しても出席扱いにする、などの便宜が図られている。また、指導教員が認定すれば、医学部卒業時に MD-PhD コース履修者は大学院博士課程一年分を履修したと認められ、卒後博士課程に入学した際には 3 年間で修了できる。また、本年度より、大学院科目の履修も可能とした。卒後臨床研修と並行して卒業直後から大学院に進級できるコースも本年度より開始した。卒前と卒後の選択講座は同一である必要はなく、群馬大学医学系研究科博士課程へ入学する事により、卒前の MD-PhD コースでの研究経験

を生かしての早期修了が可能となっている。

MD-PhD コースが定着するためには、制度設計が重要な事は勿論であるが、学生達を「その気にさせる」ことも重要である。群馬大学で多くの学生が研究室に出入りするようになった背景には、チューター制度が実質的に機能しており、学生がチューターの研究室を中心に気軽に基礎系研究室へ出入りできる雰囲気が以前から存在していた事が大きい。また、学修に比較的余裕のある学生は基礎系研究室で研究をする、という機運が近年盛り上がっている。さらに、群馬大学・東京大学・千葉大学・山梨大学の研究志向学生による 4 大学コンソーシアムによる夏のリトリートもこのような機運を盛り上げるのに貢献していると考えられる。昨年度の MD-PhD コースは約 30 名の学生が選択した。

しかし、MD-PhD コース選択者が研究者志望というわけではなく、実際に MD-PhD コース出身者で、基礎系教員になったのは病理を除くと現在 2

名のみである。また、本年度から、大学院の講義を聴講できるようになったとはいえ、実際には時間的制約から聴講は難しい事、臨床研修と並行して大学院過程を履修する際に、どれ位臨床系の教員の理解が得られるのか、不安である、などの声が上がっている。今後、臨床系教員の更なる理解を得て、研究指向学生を不安なく基礎系へ定着させるのか、というのが課題であろう。

名古屋市立大学における MDPHD コースの現状と学生の意見集約

飛田秀樹¹、西垣瑠里子² (¹名古屋市立大学医学研究科脳神経生理学、²名古屋市立大学医学部)

名古屋市立大学における MDPHD コースは、医学研究を志向する医学部学生に対し早期より研究機会を与え、医学医療の急速な進歩と社会情勢の変化に対応できる若手医学研究者を養成することを目的とし、5 年前に設立された。基礎自主研修(3 年生後期に実施)後の 4 年次 9 月までに本コースへの申請を行う。現在 8 名の学部生が前期コース、博士課程の後期コースに 5 名が所属している。

前期コースの学部生は、授業後や休暇を利用し基礎医学講座で研究を展開させ、前期コース終了時には欧文論文(筆頭または第二著者)1 編を提出し、前期終了審査会を実施している。卒後臨床研修は名古屋市立大学病院臨床研修プログラムを選択し、卒後 2 年目に社会人大学院生として大学院に入学する。本格的な研究生活を過ごした後、博士課程は「修業年限特例内規」により 3 年で課程を早期修了することができる。本コースは社会人大学院生入学制度と優秀大学院生の「修業年限特例内規」の適用により、またご寄付による川久保奨学金制度も充実しており、学生にメリットの大きい制度となっている。

概ね順調に運営されていると思われるが、設立 5 年と歴史が浅く真の成果についてはもう少しばらぐの時間を要するであろう。教員サイドとしては、本コースを修了した若い研究者が、将来的にも基礎医学および臨床医学のいずれかの分野において医学研究に携わり、医学医療をリードする人材となることを大いに期待している。

一方、本コースを選択した学生の志望動機は、1) 学生生活を有意義なものにしたい、2) 基礎自主研修後により深い知識を蓄えたいと感じた、3) やりたい研究が基礎にあり、早い段階から深めたい、等があげられる。実際の感想としては、1) 論文発表や学会発表を行い、研究の大切さや面白さを感じる、2) 体力的には苦しいが充実している、3) 卒後臨床研修は目の前の症例がどのように研究

に繋げられるのかという視点で行っている、等が報告された。学生からの本コースの見方として、1) 研究室に受け入れ体制がある、2) 研究に集中できる期間が保証されている、3) 女性の将来設計にも有利ではないか? などが示された。学生時代に研究を見て視野を広げ、研修後に集中して研究し成果を残したいとの感想が多いように思われた。

ART プログラムによるシームレスな医学研究者育成システム

松井秀樹¹、藤村篤史² (¹岡山大学大学院医歯薬学総合細胞生理学、²岡山大学大学院医歯薬学総合細胞生理学 ART 大学院)

ART プログラム(Advanced Research Training program, 先進医学修練プログラム)は、医学・医療分野の大学院教育と人材育成のためのプログラムです。その特徴は 1) 早期大学院教育(Pre-ART)、2) 医師の卒後臨床研修と大学院の両立、3) 大学院教育を単独ではなく、学部教育や生涯教育、女性支援、異分野融合などとシームレスに繋ぐ、4) 若手を中心としたユニット型研究により若手研究人材を育成し、大学院の研究・教育の実質化を行う事です。岡山大学・医学部ならびに大学院・医歯薬学研究科が厚生労働省・文部科学省と緊密に連携して開発し、岡山大学において運用を開始しました。

岡山大学ではこれまでに 17 名が ART プログラムを利用して大学院に進学しました。医学部生が大学院講義を先取り受講する Pre-ART 学生は毎年増加し、平成 24 年度は 47 人に達しました。これらに関連して岡山大学大学病院の卒後臨床研修希望者も倍増しました。ART セミナーを毎月 1~2 回開催しています。国内外の著名な研究者による最新の研究成果発表や、ART 大学院生による研究発表あるいは Pre-ART 学生による成果報告などの多様な内容が披露され毎回盛況です。加えて ART プログラム推進室主催の国際シンポジウムを平成 21 年度、直島・ベネッセアートサイトに、平成 22 年度、岡山後楽園内、鶴鳴館、平成 23 年度は牛窓にて開催しました。若手を中心としたユニット型教育制度が大きな成果を挙げ研究を推進しています。(松井秀樹・細胞生理学教授・ART 推進室長)

私は岡山大学 ART プログラムの第 1 期生として、現在同大学大学院博士課程に在籍し細胞生理学教室で研究に従事しております。ART プログラムの特長は「卒後臨床研修と大学院課程の両立」にあります。このことについては種々議論を喚起

しうるものでありますが、実際にARTプログラムの第1期生として卒後臨床研修と大学院課程を並行して取り組んだ経験を基に考えますと、基礎研究に従事したいと考える医学部卒業生には大変メリットのあるものであるといえます。と申しますのも、臨床の現場（特に大学病院）では研究の糧となるような示唆に富む症例が多く、実際に私が博士課程で取り組んだ「glioblastoma（神経膠芽腫）の低酸素応答性細胞浸潤における細胞骨格制御機構」については、病理診断科で実際の検体を数多く鏡検したことがきっかけになっております。医学部教育の主目的は優れた臨床医を育てることにあることはいうまでもありませんが、基礎研究医を養成することも必要なことであると思います。専門医志向の高まる昨今では基礎研究医を志願する医学生数が減少傾向にあると聞きます。そのような中で、ARTプログラムは、基礎研究医としてのキャリアプランを医学生に提示するひとつの良いきっかけとなりうるものと考えます。（藤村篤史・岡山大学ART大学院1期生）

東京大学医学部 MD 研究者育成プログラム

鈴木純二¹、狩野光伸²（¹東京大学医学部 MD 研究者育成プログラム室、²東京大学医学部）

本学 MD 研究者育成プログラムは、通常の医学科カリキュラムと平行する形で研究を行うシステムで、2008 年より開始した。基礎系研究室での研究活動と、少人数の特別カリキュラムの二つを柱に、自分の手を動かして基礎医学研究に携わると同時に、履修生の間のネットワークの形成を目標としている。プログラム自体も履修学生のニーズに合わせた形に変革していくために学生に主体的に関与してもらう。少人数カリキュラムは、学生が三年次に専門課程に進学してから開始される。当初各学年 20 名程度の希望者は基礎医学ゼミで英文論文を読み発表することで「研究コミュニケーション能力」を開発する。プログラムが自分を活かせる場と感じた人が残り、10～15 名が履修生として、卒業まで研究室に所属し実験技術・研

究思考法を学び体験する傍ら、英語ゼミ・他大学とのリトリート・学会参加・短期海外留学などの経験を積む。

2011 年度に初めて修了生を輩出した。5 名が英文の修了論文を提出し、全員が合格となり、3 名は直接博士課程に進学した。まず臨床研修に進んだ学生も、患者さんを診て研究的に重要な問題を見つけ、今後研究活動に携わってくれることを期待している。（狩野光伸）

MD 研究者育成プログラムを一期生として履修しました。06 年 7 月から東京大学医学系研究科細胞分子薬理学教室に所属し、現在に到るまで研究活動を継続しております。卒業にあたり、6 名の一期生から MD 研究者育成プログラムについての意見・感想を募ったところ、様々な意見が寄せられました。

まず、このプログラムのよさについては、「取っ掛かりとして研究活動を始めやすい」「基礎系研究室に通うハードルが下がる」「同年代に研究をしている仲間がいる環境が得られる」「基礎研究者のキャリアのイメージが持てる」という感想が寄せられました。また、「このプログラムがないと、直接大学院に行くという進路を選ぶ勇気はなかった。大学院に進学したいという気持ちはずっとあったけれども、やはり医学部だから医者にならなければならないと思っていたが、同期が進学すると聞いて、“それでも別にいいんだ”と思った」と話す学生もあり、プログラムが医学部卒業後の進路選択に影響を与えたことが伺えます。反面で、デメリットとしては、「時間的制約が厳しく、実習や試験と並行して実験を行うのは容易ではない」という意見も寄せられました。

基礎医学を志す学生数は近年減少傾向にありますが、基礎医学に興味・関心を抱き、機会があれば研究活動に携わりたいと考えている学生は、確かに存在します。医学の今後の発展のためにも、そのような学生を後押しするような取り組みが広がることを期待します。（鈴木純二）

新たにわかった褐色脂肪の生体機能とそのメカニズム (S31)

褐色脂肪組織は白色脂肪組織とは異なり、脂肪細胞内に発達したミトコンドリアにおいて熱を産生する。これは褐色脂肪細胞が交感神経終末から放出されるノルアドレナリンを受容することで生じる反応である。褐色脂肪の熱産生は、哺乳類の多くで寒冷環境における体温維持、感染時の発熱に重要な役割を果たす。また、熱の産生はエネルギーの消費を伴うため、褐色脂肪熱産生の慢性的な低下は肥満につながりうる。さらに、冬眠動物においては、冬眠からの覚醒時における体温上昇にも褐色脂肪熱産生が寄与する。本シンポジウムでは、褐色脂肪のこうした多彩な生体機能に焦点を当て、そのメカニズムを追求している第一線の4人の研究者が最新の知見を紹介し、さらに、今後の研究展開へ向け、参加者を交えた議論を行った。

これまで、人間における褐色脂肪は、乳幼児期には豊富に存在するが、成人になるとほとんど消失するものと考えられていた。しかし最近、本シンポジウムのオーガナイザーの斉藤の研究グループをはじめとするいくつかの国際的なグループによって、成人にも褐色脂肪組織が存在し、その熱産生機能を通じて、エネルギー代謝や体温維持、肥満予防などに重要な役割を果たすことが見出された。教科書を書き換えるこの発見がきっかけとなって、現在、褐色脂肪の生体機能や発達、熱産生制御メカニズムなどに注目が集まっている。

褐色脂肪組織の肥満治療への応用を考える時に、褐色脂肪細胞の数をどのように増やし、維持するかが問題となる。梶村らはこれまでに、褐色脂肪細胞が発生し、分化する際に駆動される遺伝子の転写メカニズムを明らかにしてきた。さらに、成体の白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞に変化するという興味深い現象に対し、分子生物学的手法でアプローチし、その分子メカニズムを追求している。こうした知見は、白色脂肪を積極的に「褐色化」させることでエネルギー消費を増やすという、肥満治療の画期的手法の開発につながるものとして期待されている。

橋本らは、冬眠動物であるハムスターを用いた薬理学実験などによって、冬眠からの覚醒時に生じる体温上昇に褐色脂肪熱産生が必須であることを見出した。冬眠中の動物の体温は環境温度に近く、非常に低い。覚醒する際にはまず体温を上昇させることによって、生体を活動可能な状態にする。橋本らの知見は、体温を積極的に変化させることによって生命活動のレベルを調節する仕組みが冬眠動物には備わっていることを示唆しており、これが人間などの非冬眠動物との違いを生み出している可能性も考えられることから、今後の研究の進展が期待される。

こうした褐色脂肪の熱産生機能は、脳から交感神経系を介した遠心性指令によって調節される。中村らは、寒冷環境下や発熱時に脳の体温調節中枢から褐色脂肪組織へ熱産生指令を伝達する神経回路メカニズムを明らかにしてきた。特に、延髄の交感神経プレモーターニューロン群が褐色脂肪へ熱産生指令を出力することを発見し、この出力トーンが、体温調節中枢などの上位からの持続的な抑制信号によって調節されるという基本的な仕組みを見出している。今後、体温調節などの生体恒常性維持に関わる機能の中枢神経機構の全貌が明らかになるものと期待される。

本シンポジウムは多くの聴衆を集め、各シンポジストが紹介した最新の研究成果に対し、数多くの優れた質問が寄せられた。予定時間を大幅に過ぎるほど議論が盛り上がり、褐色脂肪研究への注目の高さを改めて認識した次第である。本研究分野の今後のさらなる発展を期待したい。(文責：中村和弘)

オーガナイザー：中村 和弘 (京都大・生命科学系キャリアパス形成ユニット)
斉藤 昌之 (天使大・看護栄養・栄養)

ゴールデンハムスター褐色脂肪組織の冬眠相特異的な活性と冬眠行動におけるその重要性

橋本真明¹、北尾直也² (¹帝京科学大医療科学東京理学療法、²堺市保健所)

かつて「冬眠腺」とも呼ばれた褐色脂肪組織 (BAT) が冬眠行動と密接に関係することは古くから知られていた。体温を氷点付近まで低下させ

る真の冬眠は、生理的状态に応じていくつかの相に区分されている。事前の準備期間。その後代謝率を減少させ、体温を環境温度依存性に低下させる入眠相。体温が環境温度依存性を示す冬眠相 (低体温相)。代謝率を増加させ内温動物に回復する覚醒相。冬眠相と冬眠相の間には短期間 (半日~1日) だけ覚醒する冬眠の中途覚醒相である。これ

らの全期間である冬眠期（冬眠季）と冬眠相の長さは、動物種により異なる。冬眠動物におけるBATの重要性は、支配する交感神経伝達物質（ノルアドレナリン）に応答した酸素消費量の定量実験や、主要臓器の温度上昇順序（1）、血流分布の変化（2）などから冬眠からの覚醒に重要と推定されていた。その重要性を定量的に検討すべく、BATにおける伝達物質受容体（ β_3 型）の選択的阻害剤（SR59230A）と選択的刺激剤（CL316, 243）を用い、冬眠行動に与える影響を評価した。さらに、冬眠準備の実態を解明する目的で、異なる相で取り出したBATの刺激剤に対する反応の温度特性を調査した。

実験にはゴールデンハムスターを用い、5℃恒暗下で冬眠を誘導した。冬眠開始が確認された冬眠相にある冬眠群（H）、寒冷恒暗で2週間飼育し冬眠行動が観察されなかった寒冷馴化群（CA）、25℃飼育を続けた温暖馴化群（WA）を用いた。

〔覚醒相BATの役割〕H群の動物に温度、心拍数などの計測操作で覚醒刺激を与えた。覚醒開始が判定された動物にCLを静脈注入（50ng/min）すると、覚醒完了までの時間を有意に短縮した。溶媒の生理食塩水の持続注入は影響しなかった。SR（1mg）の皮下投与は、覚醒完了までの時間が有意に延長。さらに、覚醒刺激とならぬよう注意深く操作された、深い冬眠中の動物へのCL投与は覚醒を誘導したが、生理食塩水投与では覚醒しなかった。

〔BATの反応特性〕各動物群から摘出したBATのCLに対する反応性の温度特性を検討すべく、温度条件36℃（通常体温条件）と12℃（低体温条件）下で酸素消費量を指標として計測した。36℃下では、CLによる酸素消費速度の亢進効果に群間の差はなかったが、12℃下では、WA群CA群に比べ、H群で有意に大きかった。また、Forskolin（cAMP合成酵素ACの刺激剤）により細胞内cAMP産生を促進すると、両計測温度下の酸素消費速度にWA群とH群間の差はなかった。

これらの結果から、冬眠行動に適応的なBAT機能が変容しており、その実態は受容体自体に生じているか、AC活性化に至るまでの過程に生じていると推定される。

1. J Physiol **547**: 963-970, 2003
2. Am J Physiol **289**: R554-R562, 2005

ヒト褐色脂肪とエネルギー消費・肥満

齊藤昌之（天使大学大学院看護栄養学研究科）
代謝的熱産生の特異的組織である褐色脂肪は、寒冷暴露時や冬眠覚醒時の体温調節を行うのみな

らず、エネルギー消費の自律的調節機能を通じて体脂肪量の増減にも関与することが、マウスなどで確立されている [1]。しかし、ヒトの褐色脂肪は、新生児にはある程度存在するが成長につれ退縮し成人では肉眼的にも組織学的にもほとんど検出できないので、その生理的役割はほとんど無いというのが従来の定説であった。しかし最近、がんの画像診断法として汎用されている positron emission tomography (PET) を利用して全身組織への 2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) 集積を調べ、computed tomography (CT) と併用することによって、ヒト褐色脂肪を検出できることが明らかとなった。私共は [2]、200 名余りの健常成人を対象に FDG-PET/CT 検査を行い、短時間の寒冷刺激で褐色脂肪が活性化することを確定し、その検出頻度は、1) 男女で違いは認められない、2) 若年者では半数以上になるが壮老年者では激減する、3) 夏季よりも冬季に増えることなどを明らかにした。これらの結果は、従来の定説と異なりヒト成人にも褐色脂肪が高頻度に存在することを示している。更に、5) 褐色脂肪活性と全身エネルギー代謝量が比例する [3]、6) 肥満者では活性が低い、7) 活性の高い人は加齢に伴う肥満が起こらないことも見出した [4]。これらの成績は、ヒトでも褐色脂肪がエネルギー消費部位として機能しており体脂肪調節に寄与することを示している。本シンポジウムではこれらの知見を中心に紹介し、更に、慢性寒冷刺激や transient receptor potential channel アゴニスト摂取 [5] によって褐色脂肪が再活性化・増量することを示して、肥満対策のターゲットとしての褐色脂肪の可能性について考察した。

1. 齊藤昌之：肥満研究 **15**: 155-161, 2009
2. Saito M et al: Diabetes **58**: 1526-1531, 2009
3. Yoneshiro T et al: Obesity **19**: 13-16, 2011
4. Yoneshiro T et al: Obesity **19**: 1755-1760, 2011
5. Yoneshiro T et al: Am J Clin Nutr **95**: 845-850, 2012

褐色脂肪細胞の発生と分化の調節機構

梶村真吾（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）

近年の研究から、褐色脂肪細胞には二種類の細胞群：胚発生初期時にすでに細胞運命が決定している「既存型」と、成人期において様々な環境要因により白色脂肪細胞から分化誘導される「誘導型」が存在することがわかりつつある。この二種類の褐色脂肪細胞は、共に UCP1 を発現し熱産生

機能を持つという点で共通しているが、細胞の起源が大きく異なる。「既存型」褐色脂肪細胞は主に肩甲骨間に褐色脂肪組織として存在し、筋細胞と共通の細胞起源をもつ $Myf5^+$ 筋前駆細胞に由来する。その一方、長期の寒冷刺激や $PPAR\gamma$ アゴニストの投与、運動などの環境刺激により、成人期の白色脂肪組織（特に皮下白色脂肪組織）に存在する一部の白色脂肪細胞が“褐色化”（browning of white fat）するという現象が知られている。この白色脂肪組織内に散在的に出現する「誘導型」の褐色脂肪細胞は、Beige/Brite cells と呼ばれる [1]。興味深いことに、ヒトの褐色脂肪細胞は誘導型の褐色脂肪細胞に非常に良く似た発現プロファイルを示すことが認められ、ヒト褐色脂肪組織は主に Beige/Brite cells で構成されていることが示唆される。従って、ヒト成人における抗肥満治療への応用を考慮する上で、誘導型の褐色脂肪細胞の分化機構を研究することは非常に重要であると考えている。

その端緒として、我々は、糖尿病治療薬として知られるチアゾリジン誘導体などの $PPAR\gamma$ 特異的合成リガンドが白色脂肪前駆細胞を褐色化するという現象に注目してきた。近年、我々は褐色脂肪細胞分化のマスター因子 PRDM16 と $PPAR\gamma$ が転写複合体を形成し、 $PPAR\gamma$ に合成リガンドが結合することによって、PRDM16 タンパク質が安定化されることを見いだした。この PRDM16 タンパク質の安定化が白色脂肪の褐色化に必要十分であることから、PRDM16 タンパク質を安定化させるような内在性因子や低分子化合物を探索することで、副作用が少なく、白色脂肪の褐色化を特異的に誘導するような因子を同定できるのではないかと考えている [3]。また、マイオスタチンをはじめとする TGF β スーパーファミリーの受容体の一つ Activin receptor type-2B (ActRIIb) の中和抗体により TGF β シグナルを阻害することで白色脂肪の褐色化が誘導され、これに伴い抗肥満作用が認められる [4]。さらに、運動により骨格筋から分泌されるマイオカインの一つ、Irisin は白色脂肪の褐色化を誘導し、エネルギー代謝を亢進する [5]。今後重要なポイントは、これらの因子がどのようなメカニズムで白色脂肪―褐色脂肪細胞の分化運命決定を制御しているのかを明らかにしていくことであろう。

1. Kajimura S et al: Cell Metab **11**: 257, 2010
2. Lee YH et al: Cell Metab **15**: 480, 2012
3. Ohno H et al: Cell Metab **15**: 395, 2012
4. Koncarevic A et al: Endocrinology **153**: 3133, 2012

5. Bostrom P et al: Nature **481**: 463, 2012

褐色脂肪組織熱産生を調節する交感神経プレモーターメカニズム

中村和弘（京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット）

褐色脂肪組織における熱産生は、寒冷環境における体温維持、感染時の発熱、ストレス性体温上昇、エネルギー消費を通じた肥満予防など、哺乳類の様々な生理機能に寄与する。そして、こうした熱産生反応は脳から交感神経系を介した指令によって惹起される。

褐色脂肪熱産生の交感神経制御に関わる中枢メカニズムにおいて要の一つとなるのが、吻側延髄縫線核に分布する交感神経プレモーターニューロンである。このニューロン群は、視索前野の体温調節中枢を含めた上位の脳部位からの情報を受け取り、統合した上で、指令を脊髄の交感神経出力系へ伝達する。私達は、小胞性グルタミン酸トランスポーター 3 (VGLUT3) を発現する吻側延髄縫線核の交感神経プレモーターニューロン群が褐色脂肪熱産生の調節に関わることを見出した [1]。このニューロン群は、寒冷刺激や感染性発熱時に活性化される [1]。また最近では、心理ストレスによっても活性化されることを見出しており [2]、このニューロン群が褐色脂肪熱産生を駆動することによって、ストレス性体温上昇に寄与することが考えられる。

組織学的観察から、この交感神経プレモーターニューロン群が多数の GABA 終末に囲まれており [3]、生理学実験においては、吻側延髄縫線核に GABA 受容体の拮抗薬を微量注入するだけで強い褐色脂肪熱産生が惹起されることから、このニューロン群が常時、GABA 作動性の抑制入力を受けており、この入力の強弱が褐色脂肪組織への熱産出力を決定している可能性が考えられる [4]。プレモーターニューロン群へ直接 GABA 作動性の入力を行う脳領域として、私達はこれまでに、体温調節中枢のある視索前野と延髄の網様体の 2 つを同定した。視索前野からの GABA 入力は寒冷刺激の感知や感染シグナルなどによって減弱し、褐色脂肪熱産生を亢進させることが考えられるが [4]、延髄網様体からの GABA 入力の生理的役割は現在のところ不明である。

一方、光遺伝学的技術などを応用した実験から、視床下部背内側部からのグルタミン酸作動性の直接投射によって交感神経プレモーターニューロン群が興奮し、褐色脂肪熱産生が駆動されることも示唆された。このように、褐色脂肪熱産生の強度

は、交感神経プレモーターニューロン群への抑制性入力と興奮性入力のバランスによって決定されるものと考えられる。

1. Nakamura K et al: J Neurosci **24**: 5370-5380, 2004

2. Lkhagvasuren B et al: Eur J Neurosci **34**: 1442-1452, 2011

3. Nakamura K et al: Neurosci Res **51**: 1-8, 2005

4. Nakamura K et al: Am J Physiol **301**: R1207-R1228, 2011

生理学・生理学会大会の今日的役割：多分野の交流と連携を訪ねて（S40）

本間（座長）：生理学会の会員数が伸びないことから、学会は10年ほど前から様々な工夫を凝らしてきました。その間、医学系のみならず他の学系においても、生理学の名がついた講座や分野が減少し、生理学会員はある種の危機感を共有しています。この様な背景のもと、「多分野の交流と連携を訪ねて」と題したシンポジウムを開催させていただきました。本大会のタイトルそのままであります。今回、4人のシンポジストにお越しいただきましたが、各シンポジストにはあらかじめ3つのテーマをお示しし、そのテーマについてご自身の経験や学問からご意見を伺いたいと思っております。

3つのテーマは、まず生理学の独自性とは何か、次に、多分野の交流・連携は具体的にどの様にして進めるのか、そして、それを実行するうえでの生理学会の役割であります。シンポジウムの進行ですが、まず各シンポジストの先生に指定テーマについてご意見をいただいた後、全員壇上に上がっていただきパネルディスカッションの形で議論を深めたいと思います。その際、私からいくつかの質問をさせていただきます。フロアからも積極的に討論に参加していただきたいと考えております。

それでは早速、学会理事長である岡田泰伸先生からお願いします。岡田先生は1970年、京都大学医学部を卒業された後生理学を専攻され、1981年京大医学部生理学講座の講師になられました。1992年に岡崎の生理学研究所の教授となられて、2007年同研究所の所長に就任され現在に至っております。2006年から日本生理学会の会長を務められております。先生のご専門は、細胞機能調節の分子メカニズムです。

岡田：本間先生、ご紹介ありがとうございます。お客さんが極めて少ないという予測通りの事ではありますが、本間先生が後程、日本生理学雑誌にまとめて発表いただくという事でもありますので、ここに来ておられない方々、たくさんの方に

お話しするようなつもりで出来たらいいなと思っております。

まず、多分野との交流・連携ということですから、生理学の分野というのは何かという事からまず話す必要があるだろうという事で、私の与えられたテーマ「統合的で因果律的な生理学研究に向けて」というタイトルを付けてみました。

生理学とは皆さんよくご存じのように、physiologie という名前は元々自然学という名前でありましたので、すべてを含む学問であって、当時はまだ実技中心であった医学とはちょっと別だったわけですが、生き物を扱う生理学と、ものを扱う・非生命を扱う物理学というふうに分かれて、1551年にフェルメルが生理学の方に physiology という語をそのまま持ってきたというような経過があるという事が言われております（図1）。その後、生理学から解剖学が分かれ、薬理学が分かれ、生化学が分かれ、栄養科学が分かれるという過程を経てきたわけです。その後、医学関係の方からの細菌医学の積み重ねに、生化学からの流れが合流して分子生物学が生まれました。神経・脳という点で、細胞学・薬理学・生化学・生理学からの流れが集まって脳科学という領域を生みだしました。その結果、現在では神経科学学会、分子生物学会が隆盛を極めていているという事だと思います。そういう現状であるということは、皆さんよくご存じなわけですが、そもそも生理学というのは、生命現象を解明する学問の総体であったということを思い起こすべきであると、いつでもどこでもそうに私は言っています。その証拠として、ノーベル生理学・医学賞という名前が付いています。生命科学に関わる学術的な研究成果や応用的な、または臨床的な研究成果はすべてこの賞で与えられているという事なのです。すなわち自然学の中の生理学は、そこから分かれた別個の種々の基礎医学、こういうものがすべて一つに括られる形であったのだという事が、そもそも論

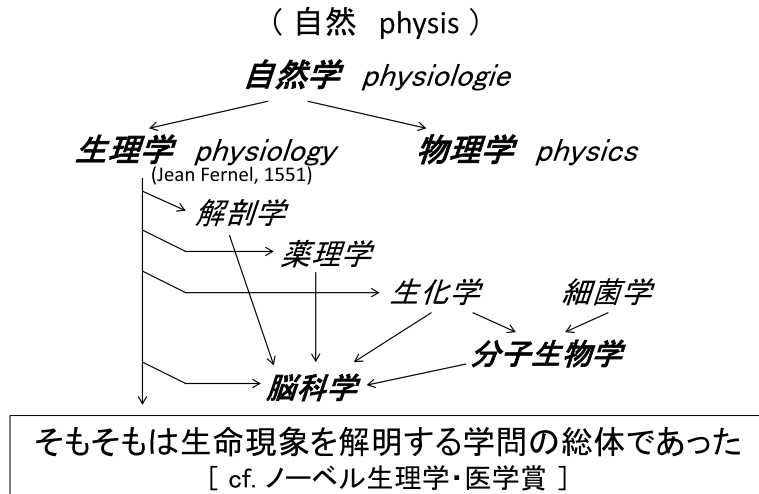
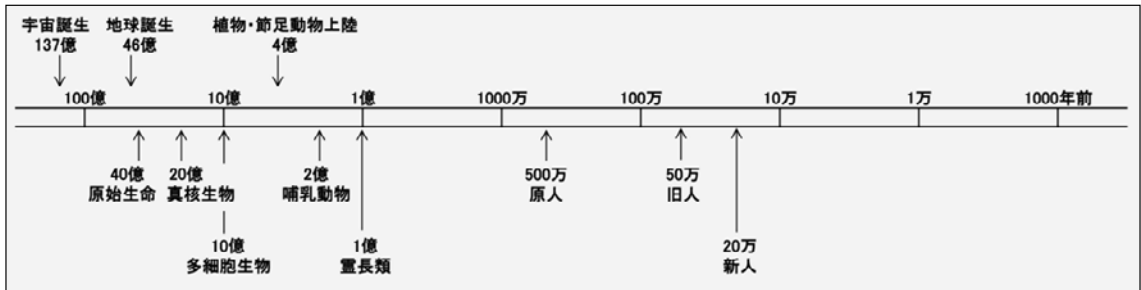


図1. 生理学とは (そもそも論)

としてあったということは皆さんよくご存じなわけですが、単に過去のこととして思い出だけではなく、今後このような事をもう一度実現したいという思いなのであります。その分かれてきた過程から考えますと、生理学が生物生命を扱っているのに対して、物理学は無生物物質を扱う。生理学がファンクションを扱うのに対して、解剖学が形態を扱う。生理学が正常のファンクションを扱うのに対して、病理学が異常な現象（それはわかり形態的な面が多いですが）を扱うというような分け方をしてきたということを踏まえますと、現状的には正常な生命機能の論理（メカニズム）を解明する学問であると、特に人体においてそれを解明するという様な事が、現代生理学の定義として与えられるというふうに考えられるわけです。

地球上において生物が発生しヒトへと進化してきたという過程を少し思い出していただきます。宇宙が137億年前に誕生し、地球が46億年前に誕生し、続いてその6億年後の40億年前に原始生命が出現してきたことを図2で対数表示で示しています。海に現れて、袋状の膜に囲まれて、海の電解質組成とは全然異なる組成を細胞内に持つようになったという事から始まるわけです。細胞外液の方は、血液も組織液も、比率的には海の電解質組成に近い。現在の血液・組織液の濃度と海水濃度は絶対値としては違うわけですが、その比率が相似していることから海水が太古からこれまでの間に大きく濃縮されてきたと考えられるわけです。遅れて20億年後に真核生物が生まれ、こ

こで非常に画期的な事が起こったのは10億年後であります（図2）。細胞生物、生理学にとって大事なことでありますが、多細胞生物が現れたという事でもあります。これは何を意味するかと言いますと、2つの意味があって、一つは自らの子孫を残すということを止める細胞が現れたという事です。だから自己否定する細胞が現れて、生殖細胞というものに専門化した細胞に委ねるというようなことが起こった。この辺の基本的な事はiPS細胞の研究に繋がる事になるわけです。もう一つ大事な事は、細胞と細胞の間で連絡を取ってシグナル伝達をしてお互いに制御しあうという、多細胞でひとまとまりであるというためには多くの液性因子を出し合ったり、神経的なものが現れたり、こういうような事が起こったという事が生理学にとって非常に大きなことなのであります。そうして陸に上がって哺乳動物が生まれ、霊長類が生まれた。こういった個体を形成するという段階が、もう一つの画期的な事だったわけで、そうしますと細胞間のインタラクションだけではなく、組織間、臓器間、器官間で、特に脳を含めて、それらの間でシグナル伝達をして、お互いに制御しあうというような関係が生まれて、このことが生理学にとって二番目に大きな契機になっている。そして、たかだか20万年前ですよ、ホモサピエンスが現れたのは、20万年前というのは、使用済み核燃料の放射能が安全レベルになるまで10万年かかるとか、もっと数十万年かかるという話もありますから、そのようなタイムスパンに相当します。このことは人と人とのコミュニケー



細胞間 器官間
(液性因子・神経) (脳を含む)

個体間 情報交信・制御系
(社会脳)

① 地球生命の原理を
解明する科学
：遺伝子情報

② 人体生命機能の理
を解明する学問
：+脳情報

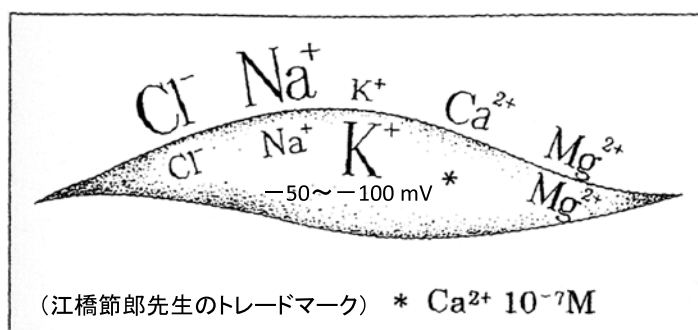
図2. 地球上における生物とヒトの進化と生理学

ション、情報交信・制御系の発達が生まれ、脳が
大脳皮質を含めて非常によく発達した生物になっ
たという事で、お互いの脳と脳のインタラクショ
ン、即ち「社会性」を獲得したわけです。これは
定藤先生(生理研)によりますとコミュニケーション
と、もう一つは利他行為、この2つのことがヒ
トの社会性の基本であるという、こういったこと
によって人類が繁栄していく契機を与えたとい
う事になるのだそうです。そういう歴史を見るな
らば、生理学にとっては、細胞間の液性・神経性
因子を介するシグナル伝達、そして器官間の脳を
介しての情報伝達・制御、第3に脳を利用した個
体と個体の間のコミュニケーション、このよう
な3つのモードのインタクションをすべて含むよ
うな学問でなければならないという事になります。

最初の方に関しては、生理学とは何かという事
を考える上で、地球生命の原理を解明する科学
という事になります。遺伝子情報に基づく、分
子・細胞レベルの研究になるかと思ひますし、
ホモサピエンスが現れてからというもの人体生
命機能のこわりを解明する学問であるという定
義がなされなければならなくなったことによって
、遺伝子情報にもとづく、分子・細胞レベルの
情報だけではなくて脳情報をも扱う必要が生じ
たわけです。これが生理学に突き付けられてい
るわけで、逃げるわけにはいかないという事だ
と思ひます。

では、その地球生命の原理を解明する科学
としての生理学の一番最初の出発点として、江
橋節郎

先生がいつも講義の時の一番最初に使われ
るスライドをお示しします(図3)。皆さん非
常によくご存じの様に、細胞の外側は海水に
近い組成比で、ナトリウムが多くて、クロ
ライドが多くて、カリウムが少なく、カル
シウムが多くて、ということに対して、細胞
内はNaが少なく、Clが少なく、Kが多
くてというようなことです。更には、細胞
内にはCaがほとんどないという事から話
がいつも江橋先生なら始まったわけであり
ます。この過程で最初に生理学がやった事
という、画期的な近代生理学がやったこと
というのは、ホジキンとハックスレーに代
表されるように、このNaとKの動き、
この細胞内外のポラリティ(極性)に基
づいた興奮性のメカニズムの研究であつた
ということなのです。そのことから続いて
萩原先生が、カルシウムスパイクというこ
とで、カルシウムがものすごい電気化学
的勾配に駆動されて細胞内に入ることにな
り、これが興奮性に関与するばかりでなく
シグナルともなっているということで、江
橋先生、垣内先生、西塚先生等の細胞内
のCa²⁺シグナリングの一連の研究の流れに
繋がるということになったわけです。残さ
れているのは、このクロライドなのです
ね。このクロライドは非常にハウスキー
ピングな細胞の生存とか、細胞死とか、
細胞の分裂増殖とか、細胞の移動とか、
そういった事に本質的に関わっているとい
う事が最近分かってきたわけですが、こ
ういう機能を担う複数のアニオンチャネ
ルの分子同定はまだ



細胞内外の無機イオン分布を示す模型図

興奮性メカニズムの研究 → 細胞内シグナルの研究 → ハウスキーピング機能の研究
 $\text{Na}^+ \text{K}^+ (\text{Ca}^{2+})$ $\text{Ca}^{2+} (\text{Mg}^{2+})$ Cl^-

図3. 細胞内外液のイオン分布

なされていないという、驚くべき状況がまだありますので、こういった分野で非常にまだまだやらなきゃいけないことがあるという現在の状況なのです。

一方、ホモサピエンスが現れた後、私達が扱わなければならないレベルというのは分子レベル、細胞レベル、組織レベル、器官レベル、個体レベルだけではなくて、個体と個体のインタラクションという社会のレベル、これをも含めることが必要な段階に生理学はなっているという事でありす。この研究を分子・細胞レベルから個体レベル、社会レベルに至るボトムアップ的な研究が大事であると同時に、トップダウン的な研究も必要であるということが自覚されるようになって、1997年に日本学術会議生理学研究連絡委員会の報告が「生理学の動向と展望“生命への統合”」という事で、ボトムアップ研究とトップダウン研究を統一する「統合生物学」が必要であるという答申を出したわけでありす。

ところで生理学というのは先ほど言いましたように、こういう現状にあるという事でありすけれども、そうしますとこれまでの地球生命の進化を踏まえて考えるならば、この現状からすると分子情報、細胞情報だけではなくて脳情報を統合したような新しい生理学が、本来の生理学として求められており、分子生物学の発展だけではなくて脳科学の飛躍的な研究の成果・蓄積によって、今それが出来る条件がやっと私達に与えられたというふうに考えるべきであるということだと思います(図4)。「統合生物学」と紛らわしいので本来

の生理学と書いたらいいんですけども、「統合生理学」という言葉で表したわけでありす。すなわち“新しい生理学は分子生物学、脳科学を超えて学問の本流になる”という本間先生のこの狼煙のような本シンポジウムへの言葉に繋がる、まさに今これからそういう条件が与えられたので、これから出来るようになるというふうに考えられると思います。

次にメソドロジ的な観点で生理学を考えますと、生理学の研究の仕方が一番他の所と違う大事な事というのは、生きたままファンクションを丸ごとリアルタイムに、しかも経時的に観察するという事でありす。分子-細胞-組織-器官-個体-社会という6つのレベルにおいてそれを行うという事に加えて、こういう時間軸でもやるわけですから、3次元プラス時間という事で4次元になりますけれども、これをトップダウン、ボトムアップ的に、この6つのレベルを階層を超えて、出来れば一つのマテリアルですべての階層、せめて2つの階層を繋ぐような同時的な観察を行うのです。特にイメージングで行うということをやるとなれば、この6つの階層を繋ぐという点で4次元プラス1の5次元のライブイメージというのが、これからのものすごく必要になってくるというふうに私は考えるわけでありす。

もう一つの生理学のメソドロジとしての特徴は、ファンクションのメカニズムを解明するわけで、これを現象的に解明するだけではなくて因果律的に解明する必要があるという事でありす。そのために侵襲的な実験をいたしますので、これ

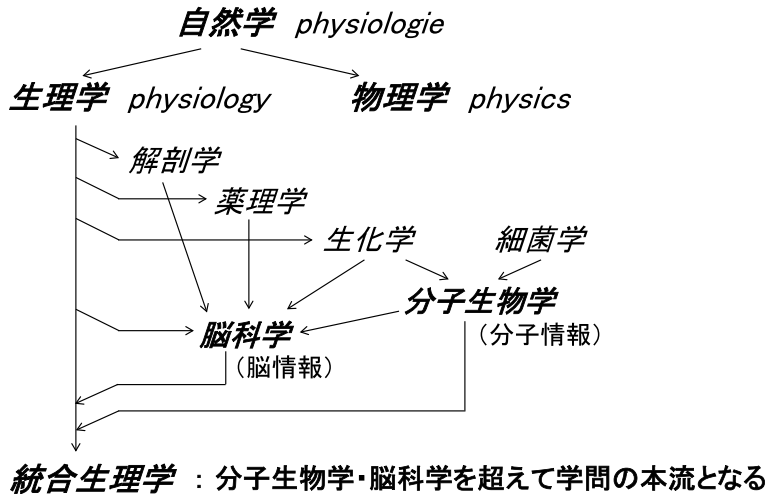


図 4. 生理学とは（近未来論）

はヒトに対してできませんので、動物実験をやらざるを得ない。特に、いろんな器官・組織・細胞を破壊してみても効果を見たり、そういうことによって因果律的に解明してきたわけでありまして、いろんな刺激を与えて反応を見て、因果律的な解明をしようとしてきたし、更に最近では、遺伝子を色々変えたり、破壊したり、新しいものを入れたり、変異させたりして遺伝子改変動物を作成し、これらを使った結果の影響を見て、因果律的に分子レベルでも解明してきたわけでありまして、

先ほど言いましたように、遺伝子改変技術の発展によって、この侵襲的だけではなくて、非侵襲的に分子の情報を操作するということが出来ようになって、非侵襲的ですので、生きたまま、ライブイメージで因果律的な研究が出来るように最近になってきたということは非常に大きな進歩であります。特によく知られているように、オプトジェネティクスとか、ファンクショナル MRI で脳活動、脳だけじゃない臓器の活動を色々非侵襲的な刺激をしながら観察することが出来るようになってきた。脳磁計とか、脳波計とか、こういったものに対して、電気刺激は出来ないにしても、何か他の刺激で作動出来るようなアクティブ MEG とか、アクティブ EEG とか、こういったものがこれから開発される必要があるでしょう。さらにブレインマシンインターフェイス (BMI) の技術だとか、非常に工学的な技術が脳の情報を解読し、それを筋肉等の他臓器に返すとか、いろんなことをやれるようになってきたということは、逆に言えば、そういう情報をとり出して戻せば再現できる

という事ですから、これは生理学から考えれば因果律的な研究情報を与えているというふうに考えることが出来るわけでありまして、そして、解剖学的な神経の繋がりというものをすべて網羅的に見ていくことが、いわゆるコネクトミクスと言われているわけけれども、私達の生理学の立場で言えばこれを機能分子を追いながら行っていくという事によって因果律的な研究を可能とするような革新的なコネクトミクスという新しい方法論がこれから必要になってくる。生理学者こそがこれをなすものだと思うわけでありまして、

いろんな社会行動のタスクによってファンクショナル MRI の下で実験をするというようなことも、これは一つの因果律的な社会脳実験になるわけでありまして、また、考えようによっては疾病モデル動物というのも、ある種の自然に破壊された実験という意味で病態表現型を実証するという事で因果律的な解明に繋がるものであるということになると思います。いずれにしても、かなり侵襲的なものは、動物実験が不可欠であります。しかもマウス・ラットとヒトの間には大きなギャップがありますので、その間にヒトに近い霊長類、特にニホンザルを活用する必要があります。このような因果律的な解明の研究は、脳研究だけではなくすべての生理学の研究も、そして薬の治験などもニホンザルを用いてやらなければならないというふうに私は思っています。

そして、実験動物のいろんな種類を超えて、そして各階層を超えて繋いでいく必要があるという話ですが、見方を変えますと、遺伝子改変動物や

オプトジェネティクスは分子生物学の協力が必要ですし、ファンクショナルMRIの各種刺激下での実施や、BMIや革新的コネクトミクスも脳科学との連携が必要ですし、BMIは工学との連携、社会行動実験・実証は心理学・経済学との連携、病態表現型による実証は臨床医学との連携が不可欠になるわけでありますので、生理学は諸学を糾合して「統合生理学」にならなければならないし、生理学こそなれるということを言いたいわけであります。

そして、そういうファンクションをメカニズムとして解明しようとするという姿勢は、異分野や諸外国の研究者達と共同研究する必要性を一番よく認識し、まさにそのような共同研究の核になりうる人であるだろうと思いますし、その資質を最も持っているのが生理学者であると思いますし、そうでなければならないと思うのです。ハイインパクトジャーナルに載せることが自己目的化されることは好ましくないわけではありますけども、ハイインパクトジャーナルは非常にたくさんのレベルの実験結果の組み合わせを求めてまいりますので、そういったいいジャーナルに優れた論文を出すためには異分野との連携が不可欠にならざるを得ないという時代になっているというふうに思います。

もう一つの生理学の定義として、人の生活への理論的指針を学ぶ文化としての生理学という面があると思います。すなわち人の体の働きと仕組みの知識の体系としての生理学であります。このことは、生理学は人々がいかにして健康で文化的な生活を送ることができるのかという理論的指針を与えるはずのものであるということです。その意味で、初等・中等教育への貢献ということを軸にして、今後益々人々の暮らしに情報を与える必要があると思います。また、生理学は、看護・介護・リハビリなどのコメディカル分野の学問へも基本情報を与えるものでもありますのでコメディカル教育へも大いに貢献していく必要があります。

という事ですので、生理学というのはこれを知っていただいて、生活や教育に活かせる学問にならなければならない。もちろん生理学はそもそも臨床医学への基礎情報を提供するものでありますので、そういった事からも国民の健康に貢献をしている。そして、そういった貢献を実例で分かりやすく情報発信をしていく、新しい生理学会に求められていることは、こういうことではないかというふうに考えているわけであります。

生理学というのを今回の話からまとめますと、第一には「地球生命の原理を解明する科学」とし

ての生理学、第二には「人体の生命機能の理（メカニズム）を解明する学問」としての生理学、そして第三には「人々の生活への理論的指針を皆で学ぶ文化」としての生理学、こういったことであるでしょう。したがって生理学は、カラダ（人体）の働き（機能）とその仕組み（メカニズム）を統合的かつ因果律的に解明する学問であり、人々の暮らしへの指針を与える文化であるというふうに定義できるのではないのでしょうか。生理学は諸学を糾合して、ヒトを物理的環境のみならず社会的環境の中で捉えることによって、人の体と心の機能とメカニズムの解明を行う「統合生理学」とならなければならない。そのことによって、生活と教育に活かされる学問というふうにもなりうるわけだから、そのような使命を果たしていかなければならないというのが私の到達している現在の考え方であります。以上です。

本間（座長）：岡田先生、ありがとうございます。次の演者は黒澤美枝子先生です。黒澤先生はお茶の水女子大学理学部を卒業した後、北海道大学医学研究科で医学博士号を取られ、その後奈良県立医科大学の生理学講座の講師、東京都老人総合研究所主任研究員、カロリンスカ研究所の生理・薬理学部で研究をなされ、1995年に国際医療福祉大学大学院の助教授、そして1999年に同大学の教授に就任され現在に至っています。ご専門は自律神経系、血流、血糖等の調節です。

黒澤：ご紹介どうもありがとうございました。最初に、このような機会を与えて下さいました座長の本間先生と大会会長の大橋先生に感謝申し上げます。

私は、特に現在携わっている「コメディカル教育」との関連で連携というものを考えてみようと思ひまして、話のタイトルを「多分野連携とコメディカル教育」にさせていただきました。

先ほど本間先生がおっしゃっておられました、「生理学の独自性、生理学と他分野の交流・連携 生理学会の役割」という指定テーマをいただきましたので、このテーマに沿ってお話しさせていただきます。私は生物学の出身なものですから、本間先生からは「医学以外の立場からの発表」をしてもらいたいということでご連絡をいただきました。そこで医学部以外の出身の私がどうして生理学をやることになったかということをもざっと説明させていただきます。そして私の研究のバックグラウンドと現在携わっている教育のバックグラウンドのお話をさせて頂き、これらの指定テーマについて、各々順に私の考えを述べてみたいと思います。

私は先ほど紹介していただきましたように、理学部生物学科の出身です。生物学科の在学中に、当時、東京都老人総合研究所の生理学部（現在は自律神経部門）の室長であられた故佐藤昭夫先生のお嬢様の家庭教師をさせて頂くという幸運に恵まれました。家庭教師としてスタートしたのですが、結果的には逆に佐藤先生の研究室で私が勉強させていただくということになり、生理学の世界に入るようになりました。まだ生物学科の大学2年生で研究のこともわからない時期から佐藤先生の研究室に出入りしたものですから、佐藤先生の生理学研究の情熱に圧倒され、そのまま佐藤先生がご専門とされていました「体性感覚刺激でおこる自律神経反射」の研究を始めました。皮膚とか骨格筋などへの刺激、つまり体性感覚刺激は、物理療法とか各種リハビリテーションで用いる療法、或いはさらに広げて言うならば、鍼灸とかの関連性も出てまいります。そういう分野の教育研究をしたいという気持ちも私にあったので、現職のコメディカルを育てる総合大学に勤務するということに至ったように思います。

ここで現在私が勤めていますコメディカルの総合大学ではどういう教育を行っているのかを、簡単にご説明したいと思います。私の勤めている国際医療福祉大学の中で、私ともう一人の教員が生理学を教えている学科は、看護学科、理学療法学科、作業療法学科、言語聴覚学科、視機能療法学科、放射線・情報科学科、薬学科の7学科です。この7学科は、それぞれ看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、視機能訓練士、診療放射線技士、薬剤士を育てることを目標としています。先ほどの本間先生のイントロダクションにもありましたように、こういうコメディカル分野の学生数は非常に多くて、私の大学の、この7学科だけでも一学年800人におよびます。卒業までの4学年（薬学科は今は6学年）合わせると大学全体としては、3,000人以上の学生が常時いるということになります。そこで学生数が多いコメディカル分野の学生あるいはスタッフの方々にいかにして生理学会会員になってもらうか、あるいは生理学会に参加してもらえるかというようなことも含めて、本日の指定テーマを考えてみました。

それでは、今回いただいた指定テーマのまず第一番目、「生理学の独自性」について、少し意見を述べさせていただきます。

先ほど岡田先生は「トップダウンとボトムアップ」という表現を用いて説明していらっしゃいましたが、生命現象を縦列的に配列すると、分子→細胞→組織→器官→器官系→個体というようにな

ります。私が研究している自律神経性調節は、このような配列の中では、器官あるいは器官系のレベルでの調節を扱っています。このように見えますと、私の研究は生命現象の中でも統合的な機能の一つを扱っているのだと感じます。このような立場で生理学のことを考えると、クロードベルナルの時代に戻ってしまいましたが、「生理学とはホメオスタシスを追求する学問」となるように思います。「ホメオスタシス」というと、自律機能に偏重した表現になるような気がするのですが、あえて言葉を変えて表現するならば、「生理学の独自性」は、なにかの機能が変化すると他のなにかの機能も変わるという、いわゆる動的平衡を扱う学問、つまり常に動いている機能をいろんなレベルで考えていく学問なのかなと思います。

次の指定テーマである「生理学と他分野の交流・連携」について、考えてみます。私は、自律神経性調節を研究しておりますので、常に機能を統合的に考えるという立場にあるので、ある意味、多分野との交流・連携を常に考えられる立場で研究をしているのかもしれませんが、例えば、私が専門としている自律神経性調節の立場から、「多分野の交流」を考えてみると、ある一つの機能について、先ほど示しました分子レベルから個体レベルまで縦断的に連携して研究することが考えられます。生理学会においてはそのような連携研究のシンポジウムを開催することが考えられます。例えば血圧調節とか、血糖調節など、非常に古典的なテーマでもいいので、何か一つのテーマを取り上げ、それを分子レベル、細胞レベル、器官レベルなどいろいろなレベルでの新しい研究を紹介するようなシンポジウムを生理学会で企画するのもよいように思います。生理学会では、教育委員会が中心になって毎年「モデル講義」をされておられますけれども、そのモデル講義よりも少し研究面で掘り下げるようなシンポジウムを組んで、それを生理学雑誌に掲載するようにするのもよいと思います。そのような企画があると、専門外の機能を勉強できるよい機会になると思います。専門外の生理学会員のみならず、やる気のある学生にもよい刺激になるように思います。生理学の学生会員になるとたった3千円で、いろいろ勉強できる生理学雑誌を読むことができて、とても「お得」だと思わせることで学生会員を増やしていくのも一つのやり方ではないかと思います。

さらに生理学が「臨床医学」との橋渡しをすることで、他分野と交流・連携する道もあると思います。私は生物学科卒業で臨床の知識が不足しているものですから、自律機能調節が各種疾患でど

のように変わるのか、臨床との関連性をもっと知るために、日本自律神経学会という学会に入れて頂いております。この自律神経学会というのは臨床医が中心の学会で、臨床医が7割ぐらいだと聞いております。自律神経学会に参加して、各種病態時の自律神経機能変化に関すること、あるいは研究内容を勉強しております。考えてみれば、私が日本自律神経学会に求めているような事を生理学学会でも幾分扱っていいのではないかと思います。先ほども岡田先生も述べられておりましたが、生理学学会でも少し「臨床」というものを考えてもいいのではないかと思います。

次に「教育」における多分野の連携ということで、私が勤務している国際医療福祉大学が他のコメディカル大学に先駆けて全学で取り組んでいる「関連職種連携教育」というものをご紹介させていただきたいと思います。医学の専門化が進む中でコメディカルの教育も専門化が進んでいます。そういう専門化が進んでいくと、互いの連携が必要だという事、つまりチーム医療というのに繋がります。そういうチーム医療を大学生の時から教育しようではないかということで、「関連職種連携教育」という教育が本学でははじめられています。この教育には、理学療法士、薬剤士などの資格を持たない教員も含めて全教員が携わっています。どういう事をやるかという、いくつかのモデル患者が提示されます。例えば脳梗塞があって、どこの脳梗塞だとかの情報がCTの写真などで提示され、また、脳梗塞の結果、例えば手に麻痺が起きている、加えてこの患者には例えば糖尿病があるとか、そういう血液データとかも提示されます。そのモデル患者に対して、薬剤師、看護師、理学療法士、作業療法士、視機能訓練士、診療放射線技師、診療情報管理師、社会福祉士、介護福祉士などがそれぞれ、例えば1か月の入院期間中にそれぞれどういう風に協力し合いながら介入が出来るのかというのを、10人くらいの学生のグループでお互いに話し合い、発表するというものです。私などは何のコメディカルの資格もないのですが、この授業に参加していて思ったのは、生理学の重要性でした。ある程度身体機能を知っていると、門外漢の私でも介入の仕方についていろいろと思いつくことが出てきます。つまり専門教育の場においても、その基礎となる生理学の重要性を提示していく必要性に気づきました。つまり生理学学会としてはコメディカルの学生の基礎教育の充実化のためにも何かできることがあると感じています。

このような経験をもとに、どうしたらコメディ

カルの学生を生理学学会に呼び込めるかを考えてみたいと思います。学会が存在感ある役割を担う(学問の主流になる)ためには、学会員とくに若手の会員数の増加が必須です。そのためにどうしたらよいかを含めて、指定テーマの最後「生理学学会の役割」を考えたいと思います。

先ほども述べましたが、多分野の連携を考える場合、基礎の機能だけに着目したものだけではなく、疾患に着目した連携というのもあってよいのではないかと思います。糖尿病とか脳血管障害、色々あると思うのですが、例えば、糖尿病に着目した場合、細胞分子レベル、器官レベルのメカニズム、例えば肝臓がどうなっているのか、あるいは中枢神経系レベルで代謝調節がどうなっているかなど、分子レベルから個体レベルまでその機能を縦断的に見てみるようなシンポジウムを組むと、コメディカルの学生・教員にも面白いのではないのでしょうか。さらにコメディカルの学生に興味を持ってもらうためには、糖尿病患者に対する各種療法の効果とそのメカニズムについても取り上げるとよいのではないかと思います。糖尿病患者にどういう介入をするのか、そのメカニズムはどういうふうと考えられるのかというような提示をすると、少なくとも開催地に近いコメディカルの大学の学生は生理学学会に参加したくなるのではないかなと思います。

以上述べたことをまとめます。生理学学会としてはいろんな学問分野、分子生物学とか、細胞生物学、神経科学など、種々のレベルの学問を統合して結びつける一つの連携の軸になることが必要なのではないのでしょうか。こういう基礎の分野での連携で、先ほど言いましたけれども、何らかの一つの基礎機能に着目して、それを新しい研究手技、生体の各レベル(分子、細胞、器官などの各レベル)で考えるようなシンポジウムがあったらいいのではないのでしょうか。さらにはある疾患に着目し、臨床医学と種々の基礎医学を統合するようなシンポジウムがあったらいいのではないのでしょうか。コメディカルに着目すると、例えば薬剤師とか理学療法士などが介入するテーマ、そのメカニズムを提供できるようなシンポジウムを考えてみるのもよいのではないのでしょうか。

つまり、生理学学会の役割として、岡田先生のおっしゃっていたことの一部になりますが、生理学学会は、多分野連携の軸になっていろんな情報を提供したらいいいのではないのでしょうか。その時に、学会として生き残るためには、学会員の数を増やすことが必要、まずは学生会員を取り込む努力が必要ではないのでしょうか。そのためには生理学を学

び、しかも数が多いコメディカル学生が非常に興味を持つようなシンポジウムを考えたらいいのではないのでしょうか。そういうことを考えるのが一つの生理学会の役割として求められているのではないかと思います。以上です。

本間（座長）：黒澤先生、ありがとうございます。次は八木田和弘先生です。八木田先生は1995年、京都府立医科大学を卒業された後解剖学を専攻され、2002年に神戸大学医学解剖学教室の助手、講師になられ、2005年に名古屋大学理学部のCOE助教授、2008年に大阪大学医学部解剖学講座の准教授、そして2010年に京都府立医科大学の生理学の教授に就任され現在に至っております。先生のご専門は時計の分子生物学です。

八木田：本間先生、ご紹介ありがとうございます。京都府立医大の八木田と申します。本来、私はこのような所に来て喋るような立場ではありませんので、どうしたものかと大変困ったんですけども、お世話になっている本間研一先生からのご指名という事で、恐縮ではございますが、他分野から移ってきたものの代表として話をさせていただけたらと思います。

学問的ルーツということで、なぜこんなことになってしまったのかということをお話させていただけたらと思います。私の学問的ルーツ、先ほど本間先生のお話にありました通り、京都府立医科大学解剖学教室で元々佐野豊先生という、神経解剖学で著名な先生がおられまして、その系統の末裔になっています。そこから分かれた井端泰彦先生の教室に医学部の2年生の時から出入りをし始めたところからこの世界に入りました。その時、助教授で岡村均先生という方がおられて、直接の実験はこの岡村先生と一緒にやっておりました。岡村先生が神戸大学の解剖学教室の教授として転出されたのを機に一緒について行ったという形になっています。これを見るとまさに解剖学分野の人という事なのですが、解剖学の括りで見ますと、佐野豊先生、その直系の河田光博先生というのは保守本流に属する先生方かなと思うのですが、元々佐野先生は機能形態学と申しますか、神経内分泌を専門にされていた関係で、動的な形態学というのを非常に志しておられたということが背景にあります。井端先生は、その系統を引き継いでおり、視床下部研究から概日リズムの中核である視交叉上核研究にも幅を広げておりました。体内時計の研究ということで岡村先生がさらに機能的な動的形態学として発展させていかれました。そこから私は、さらに機能的なテーマに興味が行きまして、今現在は、ほとんど組織の染色像

とかそういうことは出てこないという様な、そういう研究になっております。そういう関係で何年前からか、解剖学会とかに行くと、やっぱり保守的なお考えの先生方から「先生の仕事は解剖的じゃないね」とよく言われていまして、自分で自分は何者かと結構悩む時期がありました。その時から私の立ち位置が生理学との境界領域であると自覚するようになりました。解剖学の主流からすると異端・辺境ではあるのですが、実はより生理学の領域に近づいているというようなことを意識するようになりました。そういう背景がございました。しかし、これも自分がそう思ったから生理学の方に入れてくれるかという、それは違うまた別の問題があるのですが、本当に幸いに本間先生を始めとして、生理学の先生方からご指導を受けることが出来まして、今この様な立場に立たせてもらっているという事になります。

解剖学教室から生理学教室という事なのですが、生理学とは、というか自分は何者かということで、生理学とは、ということをよく考えていました。これは今回の岡田先生の抄録に、先ほど岡田先生がお話されました通りですが、「ヒトを中心とした動物の身体機能とその仕組みを統合的かつ因果律的に解明する学問である」と、またその神髄は、「生きたまま、リアルタイムに、定量的に、しかも因果律的に」迫る学問である、というふうなことを今回の抄録だけじゃなくて何度も書かれているのを読ませていただいています。最初2009年の生理学雑誌に統合生物学から統合生理学へという文章がありまして、それを読んで、かなり感化されて、まさにやっている研究、生体リズムの解析法が、やはり生きたまま、リアルタイムにしかも定量的に観察する、まさにこれにばっちり当てはまる研究法でやっておりますので、本当にしっくりくるというか、そういう気持ちを持たせていただきました。

多分野との連携という事なのですが、連携になるかどうか分らないのですが、私は元々解剖学教室に在籍はしておりましたが、だんだんこっちに寄ってきて生理学の方に入れていただいたという事なのですが、もちろんやはり生理学でずっとやってこられた先生とは違った視点とか、考え方というのも一応触れてきておまして、そういうところがうまく融合することが出来て、それがまた生理学の仲間の方と共有できたらというふうな気持ちを強く思っております。学問領域としてはこういうふうにはなっていると思うのですが、私は先ほど岡田先生がおっしゃられた通り、生理学というのは生命科学全体のすべてを包括するよう

な、そういう学問体系なのではないかというふうに私は感じております。その中に形態学を始めとする解剖学というのが入っているのだらうと、分子生物学もこの中に入っていますし、だから生理学を研究するためには、こういう手法・方法であるとか、ツールがどうしても必要になると、そういうふうな考え方も出来るんじゃないかと、目的は生理学を行う、生命科学研究の目的というのは生理学の研究であって、そのツールとして連携させていただいて、それで本当の生命の原理に迫るということが一番大事なことなんじゃないかなというふうに感じております。

教育面についてなんです、一番現実的に心配されるというか、それは教育面についてだと思うんですけど、これは確かに何十年生理学一筋で教育されてきた先生方にはもちろん及ばない点も多くございます。そこはもちろんそれはその通りでございます。ただ、例えば解剖学教育のキャリアを持った者が生理学に来て何がいいんだと、何のメリットもなかったらちょっと申し訳ないのですが、私は医学部教育においても少なからずメリットもあるというふうに感じています。今回、抄録に、私の至らぬ点でして教育分野が、講義の内容なんか少し変わっただけだというふうな非常にちょっとまずい表現があって、そこは反省してるんですけど、何故少し変わっただけだというふうに感じてしまったかという事なんです、今の医学教育自体が医学知識の統合的理解の重要性を認識して、統合的理解のための教育を推奨しているという事があると思うのです。私自身が受けていた教育もそうだったのですが、解剖学は解剖学だけで教えて、生理学は生理学だけで教えている。なかなか有機的に繋がるのが困難だったということもあります。そこで私はこういうバックグラウンドを活かして、解剖学と生理学の橋渡しの協力、うまく繋がるように教育をするように心がけております。

これは大学によって様々だと思うのですが、カリキュラムによっては生理学・解剖学が並列した、同時進行で行う場合があります。これは具体的に細かい点なのですが、生理学を教えていても、そこは解剖では習ってないから、例えば神経の事を教えていても、神経細胞はどんな形をしているかすら習っていない、という学生がいます。それは困るわけで、その時に神経細胞の構造から脳の構造、それからそういう解剖学的な事をレビューしながら同時に機能的な事を学生に教えることが出来るというところは、ちょっとはメリットかなというふうに思っております。

そういうことで、私がそういう学問領域を超えて生理学の方に来たわけですが、それはそれでまた特徴を活かした教育も出来るのではないかというふうに今現在、考えております。それは必ずしも悪い事ではないというふうに思っています。

まとめに入りますが、解剖学教室から生理学教室に移ってきたという事なのですが、研究の手法や内容が生理学的になってきたというふうに申し上げました。とはいえ、生理学の人間として仲間に入れてくれるかどうかは別問題で心理的なハードルが非常にありました。そういう事は許されないのだらうとずっと思っていました。ですが、幸いにして生理学会の先生方は非常にリベラルであると、非常に懐が深いという気がしております。それで、そういう温かさとか懐の深い先生方に仲間に入れていただいて、これから異分野から入ってきたという者ですが生理学会の発展のために、より間口を広げてやっていけたらというふうに考えております。以上です。ありがとうございます。

本間（座長）：八木田先生、ありがとうございます。最後の演者は藤原祐一郎先生です。藤原先生は2001年に広島大学医学部を卒業され、その後東京医科歯科大学の大学院に進まれて生理学を専攻されました。その後生理学研究所、カリフォルニア大学サンフランシスコ校心臓血管研究所を経たのち、2008年に大阪大学医学研究科統合生理学講座の助教に就任され現在に至っております。藤原先生は2009年の日本生理学会奨励賞を受賞されております。ご専門はイオンチャネルの構造機能関連です。

藤原：大阪大学医学研究科の藤原と申します。私のような若輩研究者に発言の機会を与えていただきまして、大橋先生、本間先生、本当にありがとうございます。

先ほどから先生方がご発表されている通り、本間先生から指定していただいたテーマについて、私なりの感想を述べさせていただきたいと思います。

先ほど、岡田会長から137億年前の宇宙誕生の時から今日の生理学に至るまで壮大な話を聞かせていただいたのですが、私はほんの十数年前の、私が生理学者として誕生した時からの薄っぺらい経験に基づいたお話をさせていただきたいと思います。

まず生理学の独自性というものはどういうものかを考えますと、「生理学」、近年皆さん思ってたやうにとおり、生理学の独自性が分からなくなっている。それは私が考えますに生理学がカ

バーしている分野が広いというよりも、むしろ近年、生理学者が他の分野の学者と同様にいろんな実験手法を用いる事によって分野の境界が分からなくなってきているのではないかと私は捉えています。実際、生理学の独自性を理解するためにどうしたらいいかということですが、昔から物事を理解するためには、それを包括するような概念を通じて初めて理解できるということが言われております。ひとつ例を挙げますと、昔数学者のガウスは二次元平面上での平行線公準という問題を理解するために二次元平面上で考えることは不可能であると考え、ひとつ次元を増やし三次元平面上での幾何学を生み出し、そして初めてこの二次元平面上での平行線の性質を理解することができた。これはやはり限局された問題を理解するためには、それを包括するような概念を経てはじめて問題が理解できるということを表しています。なにもこんな大学の先生みたいな難しい事を言わなくても、日本人ってなんだろうという疑問を抱いている少年も海外に行けば日本、日本人というものが見えてくる。ローカルからグローバルへの視点を持って初めて理解が出来る。これを元に考えますと、近年の生体の機能を理解する研究において、いろんな実験アプローチを生理学者は使用し、多分野との連携を取るようになり、「生理学とは何か」を生理学者が理解する上でむしろ非常にいい状態になっているのかなと私は思います。

こういうことを述べさせていただきましかつ、何も私がこんな理屈をこねまわさなくても、今回の大会のホームページに書いてあることなのですが、「多分野との交流・連携を訪ねて、生理学の新しきを知る」まさにこの事だと思えます。

さて生理学の特殊性を考える上で、やはり異分野との交流連携が必要であろうということで、私の経験した内容を少し話させていただきたいと思えます。私は医学部の学生の時に「研究をやりたい」と思い、生理学教室に出入りをして実験させていただくようになりました。臨床はやらずにそのまま生理学の大学院に入り、生理学研究所、そして現在生理学の教室で講義や実習の指導をさせていただいており、この様にずっと生理学にいたわけですが、幸いここ（留学時）で生理学から外に出て研究をする機会を与えていただきました。どういう分野に行ったかといいますと、物理学と化学を主に使う Crystallography です。私以外の研究者はすべて化学博士か物理学博士です。（日本では化学博士、物理学博士と言わずに理学博士と言うんですが）海外でしたので私にそういうバックグラウンドがなくても、生物とは全く関係ない

所に入って研究をさせてもらうことが出来ました。そこで一つ得た経験は、生物学とは異なる視点から同じ生体分子生命現象を観測する機会が得られたという事です。一つエピソードを紹介しますと、私はイオンチャネルの機能の研究をやっていたのですが、留学先のラボで解けたイオンチャネルの結晶構造を最初、ラボのプログレスレポートで見せられたわけです。私は機能的な側面に興味があるので、この構造は開いた構造なのか、それとも閉じた構造なのか。そういった事を実際の結晶構造を指して質問をしたわけです。構造を解いた人のバックグラウンドは物質化学で、私の質問に対してまったくかみ合わない。「はあ」というぐらいかみ合わなかった思い出があります。彼が言うには、それはそういう問題ではなくて、ここの原子とここの原子の間の距離がこうで結合が云々と、その時、生物機能とは関係ない違う視点で同じ分子を見ているんだと感じました。最初にそういう感想を持っただけでなく、何年か居たのですが論文をまとめる際にも生物機能から関係ない視点で構造がどうだ、結合がどうだこうだと論じました。一応論文には簡単な生物学的なイントロを書いたりしますが、そういったところで全く視点が違うのだなというのを感じました。

先ほど話した内容をまとめると、生理学というのは生命現象をこちらの方向からの視点で見えて、すぐ近所に薬理学とか解剖学とか生化学が、ほとんど同じ方向からの視点で生命現象を見ている。生理学者というのは、他の分野と少しの違いが見えるので自分が一番すぐれているという、この視点が一番正しいのだ、生理学者が一番偉いと思っている生理学者は多いのですが、急にまったく真裏の方向からの視点で同じ生命現象を見ている人と接する体験を得ますと、いったいどの視点が正しいのか分からないで混乱してしまう感想を私は持ちました。また同時に思ったのは、研究対象への視点、興味のことなのですが、それがその分野の独自性を決めるのではないのかと考えました。

生理学の独自性を私なりに考えてみたところ、まず基礎医学の中に生理学がありますが、基礎医学は人を対象にしており、生理学はその中でも「機能を知りたい」、機能的側面を対象にしている。機能を知るといのはどういう事かというと、生命現象をいわゆる物理学的に観測したり、記述したりする事なんじゃないのかなと思います。

こういう独自性云々ということを感じるだけでなく、分野の外に離れて、外から生理学を見る事によって、一ついいことが分かったのが、やっぱり僕はこういう生理学研究が好きであるというの

を一番感じました。これは、異分野交流をして気が付いた一番重要なポイントであると思います。

もうこれが最後のパネルになってしまったのですが、今日の話の要点は近年の学際的アプローチが積極的に導入されて異分野交流が盛んになっているのですが、それは独自性が不明瞭になっているというふうに思われるかもしれません。むしろ独自性や魅力をより明確にしているというポイントが挙げられます。そしてそのことは若年生理学者の修養に必ず有益に働いてくれます。

そして最後の指定テーマにあります、「生理学会大会の役割として期待する事」として、多分野との交流をすることで若年の会員の生理学を外から見る機会を増やしてくれていたなら、より生理学会がよくなるのではないかと思います。もう一つ、同分野・異分野交流である意味、共通言語として機能する生理機能を理解するため礎となる一般生理学、すべての生物に共通した原理をしっかり若年生理学者に教育していく必要があるのではないのかなと思います。そしてもう一つ、多分野の連携を行いますと、良いジャーナルに論文を載せるためだとか、研究費を獲得するためだとか、こういうあまり良くない考えを他の分野の悪い友達から入れ込まれるんですが、実際どうして連携してやるかという、自分が知りたいことを知りたいからいろんな手法を使って研究をやる、純粋に知的探究心なのかということを常に問いながら、多分野に連携して行けたらと思っています。こういうことは生理学者が一番強く思っているのじゃないのかと思っていますので、こういう崇高な動機を持つことが大事という事を生理学会から研究業界、さらに社会に向けても発信していただきたいな感想を持っています。私の方からの発言は終わります。

本間 (座長)：藤原先生、どうもありがとうございます。ここから、4人の先生に演壇に上がっていただき、パネルディスカッションの形で、会場の先生方も含めて、議論を深めていきたいと思っています。

岡田先生のご講演では、生理学とは諸々の科学といいますか、自然を理解する科学の中にあって、それをうまく束ねて統合し、そして最終的には新しい生理学を作っていくのだと、壮大なプランを示されました。ではそれを実行するためには具体的には何をすれば良いのか、その辺りのことをもう少しお聞きしたいと思います。

岡田：「言うは易く、行ふは難し」ということで、具体的にどうすればいいのかということは大変難しい事であるわけですが、一つは意識の

持ち方が大事であるという事と、もう一つは先ほどちょっと言いましたけども例えばネイチャーやサイエンスに出そうとしたら、すごい *in vivo* のレベルを含めた追加実験をいっぱい要求してくるということがあります。こういったご時世でそれを良しとするか悪しきとするかは別として、そういうご時世があるのは逆に生理学者にとっては追い風となりうるかもしれないということがあります。要するにファンクションを個体まで含めた形で捉えているならば、世界のどこかの人がいい論文を書こうとしている時に、相談を求められる立場にいるのじゃないのだろうかと思うからです。そういう時代的要請をよく理解して、それに応えるような技術を磨くという、個体レベルでリアルタイムに定量的に因果律的に研究を行うという姿勢を貫くことが、そういう分野を超えた共同研究や、いろんな相談を求められるような立場になるということを実現する上で大事なのではないのでしょうか。そういうことをみんながやって長く積み重ねて行けば、生理学が新しい生理学に変わる状況が生まれるんじゃないのでしょうかという意味です。

本間 (座長)：黒澤先生も同じ点を強調され、具体的な例として多分野合同シンポジウムを挙げられましたが、その中で生理学の役割についてお聞きしたいと思います。

黒澤：私の提案は、ある一つのテーマに対して、種々のバックグラウンドをもつ生理学会会員、あるいは他学会の先生方がそれぞれの専門知識を出し合って一つのシンポジウムを組むというもので、生理学の役割は、岡田先生がおっしゃっておられた「統合生理学」的な見方、つまり各専門分野との懸け橋になる、つまり多分野連携の軸になることだと思います。

本間 (座長)：八木田先生は生理学会に入会されて間もないとのことでしたが、生理学の先生がリベラルで懐が深いという印象をお持ちのようです。文化や伝統など学問以外の背景が異なる多分野と連携していくことについて、具体的な提案がありましたらお願い致します。

八木田：そうですね、やはり生理学ってやっぱり懐が深い、リベラルという印象を持ちました。まず服装が違う。解剖学会に行きますとスーツ、ネクタイ姿の人がほとんどで、発表でノーネクタイとセーターで発表している人がいるとちょっと気まずい感じを受けます。それを決して悪いと言っているわけではございません。でもやはり文化が違うというのはあるかと思っています。やはりそういう、なんとなく学問の問題だけじゃな

くて、そういう背景ということも理解しあいながら交流をすると、より一層お互いを尊重した幅広い研究に発展する交流が可能なんじゃないかなというふうに考えています

本間（座長）：ありがとうございます。藤原先生は、研究は知的好奇心が基本である、それに基づかなければ、研究に進まないだろうと述べられ、一方昨今のイノベーション研究などは、知的好奇心からチームを組むことが難しくなっていると指摘されました。知的好奇心から学際的あるいは多分野との交流を推進する具体的な方法あるいはご経験があれば、お聞かせ下さい。

藤原：大変難しいご質問ですが、皆さん、当然知的好奇心が重要だというのは分かっていると思うので、それについては言わないのですが、多分野との研究協力をやる上において、重要なのは人に任せてしまわずに自分で何でもやってしまう気概を持つことだと思います。先ほど先生方のご意見を聞いたときに、オーケストラの指揮者になるとかそういった面が生理学者に求められているなというふうに私はくみ取ったんですが、それは生理学者は生命現象を良く理解しているためだと思います。生理学者はリアルタイムで起こる生理現象を考えることに習熟しているため、それを解析する際に指揮をとる立場にならなければいけないとくみ取ったのですが、オーケストラの指揮者のように指揮をとる際に、やはり自分でいろんなことを全部できるようにならなければならないと私自身考えております。生理学者は、分子生物学は最近みんなやりますし、古くからコンピューターシミュレーションとかも色々やりますから、基本、生理学者というのはどんどん難しいことに自らチャレンジし、他の分野も容易に取り込む能力が高いのではないかと考えております。自分でやるというのはやっぱり損得ではなくて、本当に知的好奇心が無いとやる気が起きないし、腰が上がりませんというか、そういった面でなんでも自分でやるのだという気概を持つことが知的好奇心を基に共同研究とかが出来るポイントになるのではないかなと思います。

本間（座長）：それでは多分野との交流・共同研究等々における生理学の立場、役割について、会場の先生方からお聞きしたいと思います。

会場の某先生：岡田先生のお話の中で、生理学研究の2つの流れと言いますか、トップダウンとボトムアップという言葉で表現されましたが、生理学における考え方の根底、暗黙の了解、生体をどんどん切り刻んで要素に分化していき、次に、要素を組み上げて行けば元の生体に戻るという考

えは違うんだ、要素を組み立てる過程で決定的な変化が起きて、新たな次元が生まれてくるという考え方が一時非常に強く言われて、理屈としては大変受け入れやすかった。しかし、その考え方に基づいた研究のアプローチは難しいと、私自身は思っているのですが、その点について岡田先生、何かご示唆を頂ければと思います。

岡田：また難しいご質問で困るのですが、私達やっぱり要素を組み合わせて、足して集合させて量的に物が集まれば質が変わると、こういった事が言われるわけですが、その要素を足して行ったら必然的に質が変わることが自動的に出てくるというものではないというような認識を皆持っていると思いますね。だから先ほど言った3つのレベルで、それぞれのレベルだけ研究していたら、その中で要素は見えているだろうけども、もう一つ上のレベルから見たら、それは決して重要な事をやってないことも色々あるわけだし、見え方が違ってくるということがあるということも知っているわけですよ。だから少なくとも2つのレベルを同時に見れるようなマテリアルとメソドロジーを持たないといけない。出来たら3つのレベル全部階層を結びつけて超えるようなものがあると一番いいのだろうけども、そのうちにそれも必ず出来るようになると思うので、個々の要素の一つ一つの動きがファクションの全体の中でどういう役割をしているかということをすべて定量的に決定することができれば、その時に初めてシステムバイオロジーというのがあるのかなと思うのです。個々のものを全部足して計算しても全体は出てこないと思います。システムバイオロジーの別に悪口を言っているのではなくて、今のシステムバイオロジーの考え方には、ある一つの価値観を元にバイアスをかけながら組み立てるという事が求められているわけです。その価値観、こういう方向でまとめあげようという価値観、それがすでに含まれているわけで、そうでなければ出来ないという事を逆に意味しているのだと私は思うわけです。昔から全体性とか全機性とかいう言葉で語られてきて、要素還元だけでは駄目だと言ってきて、皆それは分かっているのだけれども、まさにそれが具体的にサイエンスとして出来るような状況が生まれつつあるのかなということで、増々そういう意識を持って実際の実験でそれをレベル間を結びつけるというやり方でやって行くことで、そのうち出来るのではないかと期待しているという段階です。

本間（座長）：若手研究者が科学的議論の中で教育される、研究に対する理解を深めていくプロセ

スはおそらく生理学に特徴的ではないかと思います。岡田先生が言われた3つの層を結びつけるといふ発想も、この様な特徴が背景にあるのではないかと想像していましたが、八木田先生の解剖学では要素還元的、あるいは統合的な議論はどのようになされているのでしょうか。

八木田：要素に全部分けて遺伝子が全部分かれれば、それで生命現象を全部理解できるというふうには思っていた、そう信じられていた。ゲノムを全部集結して遺伝子が分かったと、ところが全部要素が分かったはずなのに、まったく生命現象を理解できないという現実と直面して、初めて本当にもう少し有機的な、単なる要素の寄せ集めじゃなくて、生命現象の再構成に必要な仕組みの解明が必要だと分かったと思うのです。その仕組みこそが生命科学の一番大事な解明すべき点なのだという事に気付いた人が多いと思うんですね。僕もその一人です。

本間（座長）：ありがとうございます。その辺の認識があるかないかという事が、生理学者であることのひとつの特質かと思われました。次は、生理学会の役割について議論を進めたいと思います。最近の日本生理学会大会には若手研究者の参加が少ないと耳にしますが、まず事実として日本生理学会に若い人の参加が少なくなっているのでしょうか。

岡田：実際に数値として調べたわけではないのですが、学会場で見かける顔ぶれが、僕自身がだんだん年を取ったので親しい人の顔しか見えなくなったのかもしれないけれども、若い人達がたくさんいるという状態ではないなと感じています。自分が昔、若かった頃はもう少し若い人がいて、それに支えられて年寄が元若手と称して無茶苦茶元気がよくて色々論争や喧嘩もしていたという様な学会でした。また、若い人達はそれを見るのが楽しみに行くという様な状況が昔はあったと思います。こういうことに比べると、きっと若い人達がたくさんいるということが年寄が元気になる源じゃないかなというふうに逆に思うという事です。しかし実際、入会者数が、その数はずっと私は見続けているのですが、大会開催の度に若い人達が入ってきてくれるという状況ではもうなくなって、ある時期から一旦フラットになっていたのだけれど、最近はやっと落ちてきているということは本当に実感しています。

本間（座長）：生理学会の会員数はしばらくは3千人を維持していましたが、昨日の総会で2千7百人台に落ちたと報告されていました。急激な減少と思われます。会員数の低下の原因が、若い研

究者が学会に入らなくなったことにあるのかどうかは、調査が必要かと思います。しかし、もしそれが事実なら、その原因について、思い当たる節があればお話ししたいかと思います。藤原先生、いかがでしょうか。

藤原：若い人が少ないというのは、他の学会に参加してみると、ものすごく明かです。どうして若い人が少ないかというと、まず一つ挙げられるのは人材のソースが、ある意味、医学部・生理学教室に限られてしまっている点があるのではないかとというのが一つ。もう一点は、生理学会をメインの学会として参加して毎年発表しようと力を入れる、教授の先生が少なくなっているのではないのかなということが考えられます。若い人が最初に入る学会はどうしても指導教官、ボスの意向が入ってくるところがあると思います。現に私の知っている研究室でも、これまで生理学会に入らなくて、むしろ生化学会中心の活躍していたボスドクの人でもその研究室に来ますと、好むと好まざるに関わらず生理学会に入会させられ、毎年発表することになる。そういう事から、若い人の意向というよりもPIの意向が尊重されているのではないかと思いますので、若い人を増やそうと思えば、生理学会に力を入れてくれるPIを増やすというのが一番早いのではないかと思います。

本間（座長）：若手が少ないのは、大学院生や若手研究者に影響をもつ指導的立場の研究者が生理学会にあまり参加しなくなったのが原因で、若手の減少は二次的現象ではないかとのご意見でした。黒澤先生はどのように考えられますか。

黒澤：そうですね。私もそう思います。私を育ててくださった恩師は生理学会での発表をとて大事に思っていたので、それに引っ張られて私にも生理学会というのを大事に思う気持ちが育てられたように思います。昔に比べて学会が多数あることも事実で、専門が多岐に分かれ、それに伴って指導的立場にある、中堅クラスの人が以前ほど生理学会を大事に考えなくなった結果、若い人が少なくなったと言えます。若い人が少なくなると若い人同士の切磋琢磨が無くなり、悪循環をきたしているように思います。例えば神経科学会に行くと若い人のエネルギーをすごく感じますし、若い人同士が若い人同士を育てあっているイメージがあるので、生理学会はこの悪循環を断たないといけないと思います。

本間（座長）：この問題に関しまして、ご意見はありませんか。

八木田：例えば、解剖学会だと職業ギルド的な要素があるという先生がいました。組合というか、

結構その職を得る場になっているという事があります。生理学会でも、私も存じ上げないのですが、若い人にとってたぶん今一番大きな関心事というのはポジションのことが一つあるとは思いますが、学会で交流することがそのポジションを取るのに有利かどうかとかそういう観点は、もちろん非常に邪かかもしれませんが、現実問題としてあるかと思うのですが、その点なんかいかがでしょうか。

本間(座長)：大学におけるポジションの問題が関係しているのご意見でした。生理学に関して、確かに昨今、生理学教室の主任教授に必ずしも生理学を専門としていない基礎研究者、あるいは臨床医学研究者になることが多くなっています。この問題は医学における生理学の役割に関係することでもあり、学会活動を考えるうえで注意しなければならないと思いますが、岡田先生、何かお考えはありますか。

岡田：全国的に生理学教室の数が減り、生理学教室という名前は残っていても生理学会に全然来てくれない人が教授になって、そのまま来てくれないままになっている所もあるという状況があるので、わかりし生理学の立場からすると、そういう方も含めてすべて生理学者と我々は受け入れる気持ちなのだけど何故か来てくれないなあと思っているわけです。また若い人達がいろんな職を求めうるし、また求めていくのは望ましいことなので、必ずしも生理学教室のポジションに就かなければならないというふうにも閉鎖的にあまり考えていないというような、それを懐が深いというのか、いい加減というのか分かりませんが、そういう気質があることはあるんですけども、実際しかしお互いに人と人との繋がりの中で若い人のポジションというのがある程度与えられていっていることは、例えば「お前のところにいい人おらんか？」という話をしたり、そういう場に大会がなっているのは事実だと思うのです。それから大会には論文の査読をしたり、グラントの査読をしたりする人達が皆いるわけですから、若い人達から見て、だからそこでいい発表をして自分の研究の興味や度合いの強さをアピールすることとは結果として職を得たり、グラントを得たり、論文出版を促進することに結果として繋がっているという事は間違いのない事実だと思うので、そういう意味で生理学分野の科研費があるということと併せて考えたら、そういう実利的なメリットは結果としてあるのは間違いのないんですけども、あまりそういうことを前面に出さないようなポリシーが生理学会の人達にはあるので、あまり

露骨にそんなことは何もあんまり考えずにきて、結果としてそうなっているんだというだけではないかなと思うので、もう少しそういう事を前面に出した方がいいのかもと感じるのですが、その点いかがですかと、八木田先生にお聞きしたいんですけども。

八木田：めっ、減相もございません。全然そんなことはございません。そういうところが生理学会を非常に崇高なものにしているというふうに私はそう思っております。そこはまったく非常に素晴らしいと思っております。私自身はポジション目当てとか研究費目当てで学会に参加したことは一度もございませんで、人づてにそんなこともあると聞いたことがあるだけでございます。

本間(座長)：学会にPIが参加する理由はいくつかあると思います。一つは自分の研究を推進する上で必要な情報が得られるかどうか、これは主要な動機ですが、研究費の獲得に有利かどうかとの側面も無視できないと思います。以前は、科学研究費の審査に日本学術会議が主導的な役割を果たし、生理学会からも審査員を推薦することが出来ました。その場合、誰が審査員か分かりませんが、学会での発表をひよっとしたら審査員が聞いているかもしれない。そうすると定期的にきちんと発表しなければならない。その様な心理が働いたのは確かだと思います。しかし最近トップダウン式に審査員が決まり、しかも審査過程が不透明なので、学会でアピールしようとする意識が次第に薄れてきた。そうすると、研究情報の収集が主目的となり、それなら多様な生理現象をカバーしている生理学会よりは、より専門的な小さな学会に参加することが多くなる。特に、旅費が少ない若手研究者はお付き合いの学会参加は少なくなる。そうすると、多くの分野を統合する生理学会ではどのような情報を提供したらいいのかが問われます。黒澤先生からは多分野合同シンポジウムを推進すべきだとかご提案を頂きましたが、具体的にどうするかについて、特にイニシアティブについてお考えをお聞かせ下さい。

黒澤：多分野合同シンポジウムというのは、基本的には生理学をやっている人は幅広く色々な知識を持っているという前提のもとに提案にいたしました。私が今日提案したのは、教科書にも載っているような一般的な機能でもいいので、何か一つを取り上げてその機能について、分子から個体レベルまで、いろいろなレベルの現象をディスカッションできるようなシンポジウムです。包括的な背景をもつ生理学会こそ、そのようなシンポジウムのマネジメントが可能なのかなと思って

提案させて頂いた次第です。

本間 (座長) : 会場の先生からご意見はありませんか。統合的な生理学会としての情報提供等に何かアイデアお考えがありましたら、ご発言いただきたいと思います。

会場の某先生 : 多分野・多学会との交流に関してですが、教育についても、学会ごとの市民講座、ホームページ作成、教科書出版などが色々行われていますが、学会同士が一緒になって教育、それが学校教育であれ、コメディカル教育であれ、また小中学生に対する教育であれ、なんか学会同士と一緒にやるメリットがあるのではないかいと思っていたのですが、先生方の中で、こういう仕組みでも作れば面白いというアイデアがあれば教えていただきたい。

本間 (座長) : ありがとうございます。多分野との連携について具体的な方法について、岡田先生いかがでしょうか。

岡田 : 学会そのものを合同で行うという事も一つのいい事だと思って進んできているんですけれども、それが人数として参加者を増やす方法としていいのかもしれないし、両学会で共通のシンポジウムをやって、面白い話が普通の生理学会だけではない面白い人が面白い話を他の学会から来てやってくれるというメリットはあるというようなことだったと思うのですけれども、他方、地方大学の生理学教授の人事をしている時期にそれを見ると、結局、学理や興味の方向や方法論も同じようだから生理の教室一つ減らしてもいいのではないかと、こういう様な事にもなりかねないような医学部の上層部の対応があるというふうな話も聞きましたので、デメリットもあるわけなんですよね。元々、生理学というのは非常に広い分野を持っていたものだから、もっとも強いはずだけれども、もっともわきが甘くて弱いという所があり、潰されても別にかまわないというふうに思われやすいという様な事があるので、やっぱり裏表、メリットデメリットがあるということがあるのかなというふうに思います。だからそういうことも今までやってきたけども、もう少しそうでない生理学会の中に先ほど黒澤先生が言われたような、一つのファンクション、または一つの疾病、または一つの臓器、それをめぐっているんな分野のトップクラスの人が集まって最新の知見を話し合って議論するというようなシンポジウムといったものを、具体的な一臓器また一機能、また一疾患というものを環にしてやるようなシンポジウムというのをやる方がもっと本当に連携を深めるという、インタラクションがあるという意味で良いのかな

というふうに今思い始めているところです。

本間 (座長) : 八木田先生がオーガナイズされた「波」と題したシンポジウムでは、多分野の研究者が参加されており、シンポジウム会場には人が入りきれないほどの盛況でした。他分野の話も聞きたいという要求は潜在的にあるとの印象をもちました。藤原先生、多分野との交流を学会レベルで実現していく方策について、いかがでしょうか。

藤原 : やはり、他の学会からゲストをお招きするというぐらいしか思いつかないのですが、もちろん岡田会長とか中心的な先生が、他の学会で講演されることも、その反対として必要だと思うので、積極的に行ったり来たりをやっていたら、目的に近づくのではないのかなと思います。

本間 (座長) : 多分野との交流に関連することですが、これまで生理学会では英語で発表するのが原則とされていました。これはIUPS2009を開催するにあたって、英語での発表に慣れておくのが当面の目的で、常任幹事会で決定されたことでした。これは確かに国際化という意味では非常に良い事であって、日本生理学会の国際的な地位を上げるうえで欠かせません。一方、英語が得意でない若手研究者には発表も議論も消化不良気味であるとの意見もよく聞きます。今回の大会では多くのセッションが日本語になっていますが、多分野との交流を考える時、今後も英語発表を続けていくのか、事情に応じて日本語も取り入れるのか、岡田先生いかがですか。

岡田 : これは、IUPS2009に向けてということでは、確かにそういうきっかけがあったわけですが、それだけではなくて国際性という点は日本生理学会に、特にアジアを中心にして若い人達も含めて参加いただきたいというような意図が大きくあった方が強いと思います。前者のようなことは、その意味から行きますと、2019年にFAOPS2019がありますので、まだ同じ状況が続いていると言えらると思います。そういうようなスケジュールだけではなくて、またアジアの人達も含めて国際化をというだけではなくて、私達のサイエンスとしての発表の仕方というのは英語の論文でやって行かなければならないので、英語の論文を出すという事がメインのサイエンスの文化である場合においては、英語の発表をするというのが若い人も含めて、初めからそれに慣れておくということが、どこの国という事ではなくて、どこに行っても話ができるように、また議論が出来るようになるということが必要であるという観点から英語の論文を出すことは一番大事であるサイエンスの文化において学会発表は英語

を中心にした方がいいというのが、これまでの生理学会の執行部の考え方で今もまったく変わっていないわけです。益々その重要性は増すわけで、国際化という観点の必要性は、そういう意味でもあるわけです。若い人ほど、むしろ英語はうまいというふうには私は思っていますので、でも例えば外国人が一人いるから教授会は英語で全部やらないといけないかというと、それは出来ないですね。それと同じ問題で、ピュアなサイエンスの話以外の場合は、例えば教育はどうしたらいいかというような議論とか、こういう話とか、こういう場合には日本語でないと出来ないということはあるわけですし、また英語の論文を出すことがメインの仕事でないコメディカルの人達も含めた形で学会運営をこれからしていくというふうに考えているわけですから、そういったセッションというのは、必ずしも英語でする必要は全くないということでもありますので、両方のスタンスで英語論文をメインで出すことを目的としている文化においては、これは英語で基本にやるという姿勢だけは貫くべきだというふうに思っています。

本間（座長）：黒澤先生、いかがでしょうか。

黒澤：私も結論から言うと、英語化を進めるセッションと、日本語が中心でよい解説的なセッションあるいは多分野に渡るようなセッションというように、すみ分けがあっていいのではないかと思います。もう一つ、先ほど本間先生がおっしゃった小さなグループでは若い人がドンドン発表しているような学会もあるとのお話がありましたけれども、英語化との関連で一つお話ししたいことがあります。私も一つそういう小さな研究会に属しています。その研究会では、若い人を積極的に自分達の分野で育てることを目的としており、若い人にとにかく発表してもらって、その発表内容に関して、年長者が質問して鍛えています。生理学会では若い人達の発表は地方会で原則行ってもらおうということになっているようなのですが、もしかすると地方会のみでなく、生理学会大

会でも若い人を育てることを目的とした「初学者のための入門コース」のようなセッションを作り、年長者がディスカッションする、そのようなセッションは日本語で行うというようなことがあってもよいと思います。そのような機会を作ることによって若い人を育て、若い人は全国大会に参加することで、英語のセッションにも触れるチャンスがあるので、英語力についてもモチベーションが上がることにもなるのではないかと思います。

本間（座長）：八木田先生、いかがでしょうか。

八木田：私も同意見で、目的というかセッションの趣旨に応じて、日本語でも可という事でやって行けばより素晴らしくなるのではないのでしょうか。

本間（座長）：藤原先生、いかがですか。

藤原：私もお三方の先生とまったく同意見で、英語は絶対必要、発表も英語ですべきです。理由はサイエンスは英語を基に成り立っているから、それ以上の理由は無いのですけど、すみ分けに関しても、賛成です。それから若い人が英語堪能でない、未熟な若い人が発表出来にくいのではないかというふうな意見がありました。若い人も英語でやるべきだと思います。ある程度、緊張感を持って大会での発表に望まない若い人は育ちません。

本間（座長）：今回は、大橋俊夫会長の英断で棲み分けといいますか、大会は日本語セッションと英語セッションの混在でした、それはおおむね好評であったと思います。あるいはその必要性が認められたとの印象をもちました。特に、多分野との交流シンポジウムでは専門用語の問題もありますし、好評だった八木田先生のシンポジウムは日本語で行われていました。今後、目的に応じて日本語、英語を使い分けるといったことが必要でないかと思います。最後に、4人のシンポジストの先生方に再度お礼の拍手をして、シンポジウムを終了したいと思います。

体液調節の新たな展開—分子から行動まで—(S46)

オーガナイザー：上田 陽一（産業医大・医・第1生理学）
長崎 弘（藤田保健衛生大・医・生理I）

はじめに

私たちの体重の約60%は水分からなっています。私たちは、体から水分が失われる（脱水）と喉が渇いて水を飲む（飲水行動）ことで失われた水分を補おうとします。生体内では、血漿浸透圧が上昇することにより血中のバゾプレッシン濃度が増加して腎臓からの水分の再吸収を促進します。

本シンポジウムでは、体の水分の保持機構を基軸に“分子から行動まで”，さらに言えば，“基礎（動物実験）から臨床（人体）まで”の幅広い視点で体液調節研究の最前線をテーマとしました。

1. バゾプレッシンニューロンの浸透圧感受性

9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるバゾプレッシンは、視床下部視索上核および室傍核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生され、下垂体後葉に投射した軸索終末から循環血中に分泌されます。このバゾプレッシンの分泌は、主にバゾプレッシンニューロンの神経活動によって調節されます。このバゾプレッシンニューロンの神経活動は、血漿浸透圧等の液性情報とシナプス入力による神経性情報によって調節されています。

近年、バゾプレッシンニューロンの浸透圧感受性にTRPV1のN末端バリエーションが関与することが報告されて大変注目されています [1]。上田ら（産業医大・医・第1生理学）は、バゾプレッシンニューロンへの興奮性シナプス入力の浸透圧感受性およびアンジオテンシンII感受性にTRPV1遺伝子産物が関与していることをTRPV1ノックアウトマウスの脳スライス標本を用いて明らかにしました [2]。また、最近の研究でLXRβノックアウトマウスは中枢性尿崩症を示すことが紹介されました [3]。

2. ナトリウムホメオスタシスのための脳内機構

脱水によって体液ナトリウムレベルが上昇すると、私たちは、上述の飲水に加えて塩分摂取を避けるようになります。檜山ら（基生研・統合神経）は脳室周囲器官のグリア細胞に発現する Na_x チャネルが、こうした塩分回避行動の制御に必須の脳内ナトリウムセンサーであることを明らかにしました。 Na_x はグリア細胞に発現しており、グリア細胞から神経細胞へ乳酸を介した情報伝達が行わ

れる仕組みも明らかにしました。

また、原因不明の本態性高Na血症の患者体内から Na_x を認識する自己抗体を見出し、自己免疫疾患によってバゾプレッシン分泌や飲水行動に障害が生じるという、本態性高Na血症の新しい発症機構の存在をモデル動物を用いて証明しました [4]。

3. V1a受容体遺伝子と自発運動—ヒトと動物の双方向性研究—

バゾプレッシンが作用する受容体には、V1a、V1bおよびV2が知られています。増木ら（信州大院・医・スポーツ医科学）は、V1a受容体の多型の一つを有するヒトは不精で運動習慣が定着しにくいことを見出しました [5]。さらに、V1aノックアウトマウスでは運動開始時の血圧上昇が起きず、自発運動が阻害されていることを明らかにしました。

4. バゾプレッシン受容体作動薬の臨床応用—最近の話題—

最近、V2受容体に対する非ペプチド性拮抗薬が開発されて臨床分野において大変注目されています [6]。低ナトリウム血症の治療薬としての有用性が期待されます。長崎（藤田保健衛生大・医・生理I）は、臨床医としての経験をもとにV2受容体拮抗薬の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、慢性心不全、肝硬変、多発性嚢胞腎な



シンポジスト集合写真（シンポ会場にて）

どへの非ペプチド性 V2 受容体拮抗薬の効果の可能性について発表しました。

おわりに

本シンポジウムでは、中枢性体液調節の主軸となるバゾプレッシンとその受容体を中心に、浸透圧センサーやナトリウムセンサーという分子レベルから飲水行動および運動の動機付けに至るまでの最近の研究成果の発表と臨床における新たな V2 受容体拮抗薬の開発とその応用についてまで話題が及びました。このように体液調節に着目した分子から行動、臨床応用までの広範囲に及ぶ内容を俯瞰してみますと、この分野における今後の

展開が大いに期待されるところです。

1. Sharif Naeini R et al: Nat Neurosci **9** (1): 93–98, 2006
2. Yokoyama T et al: J Neurosci **30**(3): 876–884, 2010
3. Gabbi C et al: Proc Natl Acad Sci USA **109** (8): 3030–3034, 2012
4. Hiyama TY et al: Neuron **66**(4): 508–522, 2010
5. Masuki S et al: Hypertension **55**(3): 747–754, 2010
6. Decaux G et al: Lancet **371**(9624): 1624–1632, 2008