

研究室紹介

医学部 薬理学  
丸山 敬



運営責任者の丸山敬は2000年10月に医学部・薬理学に着任しました。それまでのほとんど研究のみの生活から教育を中心とする立場になりましたので、研究については各教室員個人の自主性を尊重し、教室としての統合的なテーマはありません。ゲノム生物学の進歩により、昨今の研究は大規模工業的研究が個人の独創性に勝ることがしばしばです。それでも、歯車的分業研究よりは、各個人の興味に従って研究を楽しむことが大切と考えております。それは大きな問題となっている論文ねつ造を防ぐことにもなります (<http://retractionwatch.wordpress.com/>)。

●モバイルガジェットによる勉強法(丸山敬教授)

配布プリントと携帯サイトのみで勉強して、専門書籍を購入しない学生がおります。近年、ようやく専門書もpdf化され、モバイルガジェットでも閲覧することが可能になってきました。これらの機器を利用した学習法を検討しています。

- 1) 丸山敬(単著). 休み時間の薬理学. 講談社サイエンスフィック; 2008.
- 2) 丸山敬(単著). これならわかる! 薬理学(史上最強図解). ナツメ社; 2011.

●プロレニン受容体の機能解析(千本松孝明准教授, 国際医療センター・心臓内科兼任)

国際医療センター心臓内科で臨床と基礎の架け橋となるべく、トランスレーショナルリサーチを邁進しています。

- 1) Sun X, Iida S, Yoshikawa A, Senbonmatsu R, Imanaka K, Maruyama K, Nishimura S, Inagami T, Senbonmatsu T. Non-activated APJ suppresses the angiotensin II type 1 receptor, whereas apelin-activated APJ acts conversely. *Hypertens Res* 2011;34:701-6.

●呼吸器疾患モデル(田中求講師)

BUXCO社製無拘束チャンバーを用いて無麻酔・無拘束の状態でウサギ・モルモット・マウスの呼吸機能解析を行っており、気管内局所微量適用法を開発しました。発生する咳の音(波形)から咳とくしゃみを区別することができます。実験動物の気道内にタバコ煙溶解溶液やリポポリサッカライドの適用により慢性閉塞性肺疾患モデルを作製しております。また、卵白アルブミン感作動物の気道内に卵白アルブミンを微量適用することにより、喘息様症状を誘発する喘息モデルを作製しました。このモデルでは、自由摂水・摂食状態で24時間観察することが可能となり、即時反応と遅発性反応を記録して、ステロイドや気管支拡張薬の効果を評価しています。

- 1) Tanaka M, Maruyama K. Mechanisms of Capsaicin- and Citric-Acid-Induced Cough Reflexes in Guinea Pigs. *J Pharmacol Sci* 2005;99:77-82.
- 2) Tanaka M, Maruyama K. Cough Reflex Induced by Microinjection of Citric Acid Into the Larynx of Guinea Pigs: New Coughing Model. *J Pharmacol Sci* 2003;93:465-70.

●シグナル伝達の画像解析(淡路健雄講師)

細胞内情報伝達機構の時空間的解析を、顕微鏡下における情報伝達可視化手法を用いて行っています。GFP改変によるpHセンサーにミトコンドリアなど細胞内小器官のpHの変化をモニタリングすることが可能になっています。例えば、培養膵β細胞におけるインスリン分泌シグナルの解析法を開発しました。糖尿病関連遺伝子のインスリン分泌シグナルへの影響をミトコンドリア機能の変化として可視化しています。また、京都大学薬学部との共同研究で、食餌性肥満関連が報告された長鎖不飽和脂肪酸をリガンドとするGPCR (GPR120)を中心に、その新規リガンドの検討、

並びにシグナル伝達メカニズムの解明を細胞のカルシウム反応の評価を中心に行なっています。

- 1) Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005;11:90-4.
- 2) Takada T, Iida K, Awaji T, Itoh K, Takahashi R, Shibui A, Yoshida K, Sugano S, Tsujimoto G. Selective production of transgenic mice using green fluorescent protein as a marker. *Nat Biotechnol* 1997;15:458-61.

●脂質メディエーターと神経変性疾患(吉川圭介助教, 岩佐健介実験助手)

神経細胞死の主要なメカニズムである興奮毒性において脂質メディエーターが神経細胞死と神経保護の両者に働く重要な因子として注目されています。脂質メディエーターの産生抑制剤NSAIDや受容体の作動薬・拮抗薬を用いて詳細な生理活性を解明し、薬理的治療に応用することを目的としています(東京大学医学系研究科との共同研究)。また食餌性肥満と神経変性疾患に関する研究(京都大学薬学研究科との共同研究)、多発性硬化症の神経細胞増殖活性を持つ新規脂質メディエーターによる治療(お茶の水女子大学理学部との共同研究)、睡眠時無呼吸症候群の脳障害における脂質メディエーターの役割解明(保健医療学部との共同研究)、天然生理活性成分を用いた新規アルツハイマー病モデルマウス作製によるアミロイド仮説

の再検証(九州大学農学部との共同研究)の研究を進めております。

- 1) Yoshikawa K, Kita Y, Kishimoto K, Shimizu T. Profiling of eicosanoid production in the rat hippocampus during kainate-induced seizure: Dual-phase regulation and differential involvement of COX-1 and COX-2. *J Biol Chem* 2006;281:14663-9.
- 2) Yoshikawa K, Palumbo S, Toscano CD, Bosetti F. Inhibition of 5-lipoxygenase activity in mice during cuprizone-induced demyelination attenuates neuroinflammation, motor dysfunction and axonal damage. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:43-52.

●アルツハイマー病(柳下聡介助教)

本年(平成24年)4月に着任しました。記憶・学習のメカニズム研究に立脚した形で、アルツハイマー病の研究を推進していきたいと考えております。神経細胞間の連絡部位であるシナプスに着目し、アルツハイマー病関連タンパク質がシナプス構成因子とどのように関わって、神経細胞の機能に影響を与えるのか、独自の視点からアプローチしていこうとしています。可能ならば、臨床応用を視野に入れた研究を遂行したいと考えています。

- 1) Yagishita S, Morishima-Kawashima M, Ishiura S, Ihara Y. A  $\beta$  46 is processed to A  $\beta$  40 and A  $\beta$  43, but not to A  $\beta$  42, in the low density membrane domains. *J Biol Chem* 2008;283:733-8.