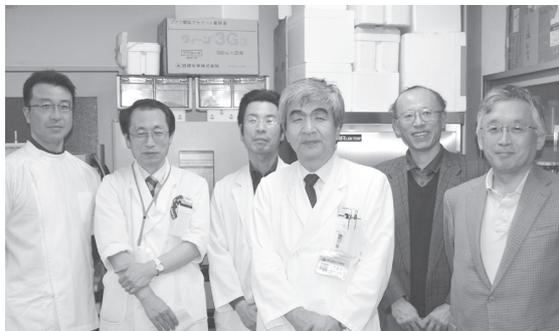


研究室紹介

大学病院 神経精神科・心療内科



神経生理部門



神経化学・精神薬理部門



神経病理部門

当研究室は神経病理部門，神経生理部門，神経化学・精神薬理部門に分かれ，それぞれ独自の研究を続けてきた。当研究室での研究成果をもとにした学位取得者は32名になっている。

神経病理部門は最も歴史が古く，皆川正男先生が毛呂病院に赴任された昭和33年までさかのぼることができる。当時は研究設備も乏しい中で，東大の白木博次先生，柴田農武夫先生等から助言を受けながら，手探りといってよい研究が始まった。やがて，真栄城尚志先生，塩田敬先生らが加わり，多発性硬化症，進行性皮質下膠症，Hallervorden-Spatz病などの臨床所見，病理所見が次々と発表された。塩田敬先生は病理医としての立場から，重症心身障害児施設「光の家」の非常勤職員として施設の児童達に溶け込み，発達障害，代謝障害，染色体異常等の症例の脳病理所見を報告した。その中からはアストロサイトの新しい好酸性封入体の発見もある。このような研究成果は，優れた病理標本なしでは不可能なことであり，長谷川永利子助手，小鷹徳子さんらの病理標本の作製技術に負うところが大きいと皆川正男先生が述べておられた。平成10年に札幌医科大学より深津亮教授が赴任され，ピック小体を伴わないPICK病とALSの病理的な共通性を指摘し，その後TDP-43陽性封入体発見の端緒となった。これまでの研究成果を踏まえ，現在は深津亮教授の指導のもとに，戸塚貴雄助教らが認知症及び老年期の幻覚妄想状態についての臨床研究を進めている。

当教室の研究室は病院改築に伴って近日中に閉鎖されることになった。神経病理部門が保管していた膨大な研究資料や標本は全国的に見ても貴重な知的財産であり，消失や散逸は許されない。病理学教室や光の家療育センター等の協力を得ながら，これらの標本資料を継承するための努力を続けているところである。

神経生理部門は，本村博先生，豊嶋良一教授，

太田敏男教授等によりはじめられ，豊嶋良一教授は脳波定量分析システムを開発したのをはじめ，その後次々と優れた研究成果を発表して行った。当時，この研究グループは「PS研」と呼ばれていた。筆者は「PS研」とは何の略語であるのか知らずにいたが，Psychophysiology of Schizophreniaの略語であることを後になって知った。この研究では統合失調症の患者さんを対象とし，同一の被験者から脳波定量分析，追跡眼球運動，CTスキャン等，様々な生理学的，形態学的研究を行うことを目的にしている。統合失調症を精神症状だけではなく，生物学的側面も含めて研究するものであった。その後，統合失調症の覚醒水準と症状，あるいは事象関連電位との関連性に関する研究が進められ，また，松岡孝裕講師を中心として井上哲雄助教らにより，ヒトの認知と脳波の関連について，事象関連同期・脱同期現象の研究が行われている。山内俊雄教授赴任以後，てんかん及び睡眠の臨床研究が積極的に行われ，多くの成果をあげている。

神経化学・精神薬理部門では，神経系培養細胞を用いた抗うつ薬の薬理作用の研究，ラット脳内モノアミン受容体の研究，季節性うつ病・睡眠覚醒リズム障害やメラトニンに関する研究，ラットを用いた実験てんかん・キンドリングに関する研究，向精神薬の副作用，薬物代謝に関する研究等，多彩な研究を行ってきた。

セロトニン，ドパミン，ノルアドレナリン，アセチルコリンなどの神経伝達物質が関与する情報伝達系のしくみを解明しその詳細を知ることは，向精神薬の副作用をできるだけ回避してより有効で合理的な薬物療法を進める意味から，一般の精神科臨床医にとっても重要である。現在，当研究室では小田垣雄二准教授を中心にこれらの伝達物質が細胞膜上の各種受容体を刺激し，細胞内情報伝達系へ情報を変換する際に重要な機能を担っている三量体G蛋白に注目し，各種受容体とG蛋白の機能的共役機構に

ついでの研究が精力的に行われている。これまで、特にアデニル酸シクラーゼを抑制することが知られている各種受容体を介するG蛋白の機能的活性化をラット脳膜標品において検出することに成功し、抗精神病薬や抗うつ薬の作用機序との関連性について検討を重ねてきた。さらに最近になって、G蛋白に対する特異抗体を用いることにより、検出が困難であったイノシトール代謝に関与するG蛋白についても検討が可能となっている。今後はさらに基礎的な検討を重ねるとともに、臨床とより密接に結びついた研究に発展することを目指している。また、山下博栄助教らを中心に、向精神薬の副作用や薬物動態に関する研究が進められ、成果をあげている。

主要論文については学位論文を中心に選んだ。

(文責 加澤鉄士)

主要論文

- 1) 高沢彰. ウサギにおける嚙下の延髄ニューロン機構. 埼玉医科大学雑誌 1984;11(3):267-84.
- 2) Ota T, Maeshiro H, Ishido H, Shimizu Y, Uchida R, Toyoshima R, Ohshima H, Takazawa A, Motomura H and Noguchi T. Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:415-27.
- 3) 守屋朝夫. C₆細胞におけるβ受容体結合およびcyclicAMP産生に及ぼす抗うつ薬の直接作用. 埼玉医科大学雑誌 1989;16(1):21-32.
- 4) 塩田敬. 重症心身障害児の神経病理—破壊性病変例に示される基底核, 視床, 小脳の変化について. 脳と発達 1990;22:551-9.
- 5) Kazawa T, Mikuni M, Higuchi T, Arai I, Takahashi K and Yamauchi T. Characterization of sulpiride-displaceable ³H-YM-09151-2 binding site in rat frontal cortex and the effects of subchronic treatment with haloperidol on cortical D-2 dopamine receptors. *Life Sci* 1990;47:531-7.
- 6) 豊嶋良一. 精神分裂病の覚醒水準の高さとその変動性: アルファ帯域平均振幅の二相性変化と閉瞼時眼球運動頻度を指標として. 脳波と筋電図 1991;19(4):364-73.
- 7) 新井一郎. ラットの飲水行動に対する向精神薬の影響について. 精神科治療学 1991;6(12):1389-97.
- 8) 秋山弘之. アルコール依存症者の小脳障害について—機能的, 器質的検討—. 日本アルコール精神医学雑誌 1994;1(1)73-83.
- 9) Toyoshima R, Ota T, Aikawa H, Tsukahara Y, Yamano S, Okada S, Iida S, Motomura H, Maeshiro H and Yamauchi T. Exploratory data analysis to identify subtypes of pathophysiology in schizophrenia; supports of the coexisting three-syndrome concept. In: Moroji T, Yamamoto K, editors. *The biology of schizophrenia: proceedings of the 7th International Symposium of the Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan, October 19-20, 1992.* Amsterdam: Elsevier; 1994. p. 25-37.
- 10) Ota T, Toyoshima R, Yamauchi T. Measurements by biphasic changes of the alpha band amplitude as indicators of arousal level. *Int J Psychophysiol* 1996;24:25-37.
- 11) 岡島宏明. 精神分裂病患者の脳血流値と臨床症状の関連性について—血流絶対値と血流相対値を用いた検討—. 脳と精神の医学 2001;12(3):233-42.
- 12) Maruki K, Izaki Y, Hori K, Nomura M, Yamauchi T. Effect of rat ventral and dorsal hippocampus temporal inactivation on delayed alternation task. *Brain Res* 2001;895:273-6.
- 13) Yamashita H, Kazawa T, Minatogawa Y, Ebisawa T and Yamauchi T. Time-course of hepatic cytochrome P450 subfamily induction by chronic carbamazepine treatment in rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:47-52.
- 14) 井上哲雄, 松岡孝裕, 井福正紀, 太田敏男, 豊嶋良一. アルファベット文字弁別課題遂行中のヒト頭皮上脳波において, 提示文字種のfamiliarityがα帯域活動の事象関連変動に及ぼす影響について. 脳と精神の医学 2008;19(2):117-25.
- 15) Yoda H and Yamashita H. Comparison of plasma levels between oral solution and fine granule dosage forms of risperidone. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009;13(3):199-205.
- 16) Yamashita H, Yoda H, Kuroki N, Kuwabara M, Odagaki Y, Kazawa T, Toyoshima R, Maruki T. Angiotensin II type1 receptor blockers improve insulin sensitivity in patients with schizophrenia being treated with olanzapine. *Psychopharmacology* 2011;213:1-9.
- 17) Odagaki Y, Kinoshita M and Toyoshima R. Functional coupling between metabotropic glutamate receptors and G-proteins in rat cerebral cortex assessed by guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio) triphosphate ([³⁵S]GTP γ S) binding assay. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:175-85.
- 18) Odagaki Y, Toyoshima R. Muscarinic acetylcholine receptor-mediated activation of G(q) in rat brain membranes determined by guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio) triphosphate ([³⁵S]GTP γ S) binding using an anti-G protein scintillation proximity assay. *J Neural Transm* 2012;119:525-32.