研究室紹介

医学部　生理学
渡辺　修一　　池田　正明

2009年10月に池田が昇格して教授が2名になりました．それ以降，研究は両教授のもとで2つのグループとして進めてきました．以下，神経科学グループ（池田）と感覚・イオンチャネル研究グループ（渡辺）に分けて研究を紹介します．

神経科学グループ：池田，伊丹千晶，中尾啓子，熊谷恵

神経科学グループは，各独自の研究テーマに取り組んでいる．

池田は，1997年に埼玉医大生理学研究室で時計遺伝子*Bmal1*を発見して以来，一貫して概日リズムの研究を行っている．生体内の臓器由来の殆どの細胞にも概日リズムがあり，転写因子BMAL1/CLOCK, PERIODが形成する約24時間周期のリズムによって，ターゲット遺伝子に24時間リズムを形成させ，細胞周期，代謝，免疫等の調節を行っていることがわかってきている．大学院生の楊 芳さん（2005-9年在籍），徐 海源君（2003-7年在籍），現在の大学院生（千葉 康，岡部尚志（泌尿器腫瘍科）），熊谷 恵（助手）らと共に，時計遺伝子による疾患関連遺伝子の発現制御の機構を明らかにすることで，生体リズムの視点から生活習慣病，癌，加齢，精神神経疾患などの病態の解明や治療法の開発を目指している．また糖尿病内科や産総研とも共同研究を行っている．

中尾は，Notchシグナル伝達経路が初期発生において細胞増殖，細胞運命に決定的な機能を果たしていることを明らかにしてきた（Neuron 1996;16:275. 他）が，最近，最終分裂を終え神経細胞に分化後，神経回路形成の過程で，再び，活動依存的に活性化され，可塑的変化を制御している可能性を見いだしたので子宮内電気穿孔法を用いてNotchシグナルの機能解析を行っている．また，こうして明らかにした発生過程での機能や実験手法を以下の病態解析に応用する研究を通年プログラムの学生にも参加してもらい進めている．1）膀胱癌モデルマウスで被貪食作用の抑制に働く細胞表面抗原分子をin vivo電気穿孔法により急性ノックダウンすることにより，癌の進行を抑制するメカニズムを解析（泌尿器科との共同研究），2）稀少疾患 眼咽頭筋ジストロフィー（OPMD）の原因遺伝子PABPN1の患者型をマウス筋肉組織にin vivo 電気穿孔法により導入し，OPMDの個別の症例特異的疾患モデルを作出して治療法の開発を目指す（池田，神経内科との共同研究）．また，国立精神神経センター，金沢大医学部，順天堂大医学部，慶應大医学部とも共同研究を行っている．

伊丹は，齧歯類の体性感覚野を用いて，臨界期可塑性のメカニズムを探求している．ほ乳類の感覚皮質では，発達の一時期に，入力に依存してシナプスの伝達効率を変化させる可塑性を示し，これは学習や記憶とそのメカニズムを共有していると考えられ，その詳細を解明することは社会的にも強く要請されている．発達期の可塑的な時期は臨界期と呼ばれているが，最近我々は臨界期のどのようにして開始されるのかを明らかにした．これは，発火順序の確立化，可塑性ルールの変化が関与しているが，さらに大麻の受容体である，カンナビノイド受容体の発現が大きく関与していることを突き止めた．また，カンナビノイド受容体の発現は大脳皮質の回路形成にも深く関与している可能性を見出した．現在，これらの関係を遺伝子改変動物等を用いてさらに追求している．

主要論文

1) Noguchi T, Ikeda M, Ohmiya Y, Nakajima Y. A dual-color luciferase assay system reveals circadian resetting of cultured fibroblasts by co-cultured adrenal glands. PLoS One 2012;7(5):e37093.
2) Orihara-Ono M, Toriya M, Nakao K,

Okano H. (Nakao K is a corresponding author). Downregulation of Notch mediates the seamless transition of individual Drosophila neuroepithelial progenitors into optic medullar neuroblasts during prolonged G1. Dev Biol 2011;351(1):163-75.
3) Itami C, Kimura F. Developmental switch in spike timing-dependent plasticity at layers 4-2/3 in the rodent barrel cortex. J Neurosci 2012;32(43):15000-11.

感覚・イオンチャネル研究グループ：渡辺，高田眞理，中平健祐，田丸文信，菅理江，金子優子，青葉香代，戸塚博子

網膜の視覚情報処理，上皮組織の形態と機能分化，Kチャネルの局在と機能，行動と脳の可塑性，をテーマに以下のような情報処理メカニズムを研究している．

田丸，戸塚，渡辺：網膜杆体経路の光情報処理機構，特に，杆体入力型双極細胞–AIIアマクリン細胞間のシナプス伝達とAIIアマクリン細胞の伝達物質放出のメカニズム，について解析している．AIIアマクリン細胞は哺乳類の杆体経路にのみ存在する介在ニューロンでその機能はまだ完全に解明されていない．網膜スライス標本を用い，主な解析手法はパッチクランプ法である．これまでにAIIアマクリン細胞の小振幅活動電位の発生メカニズム等を明らかにしてきた[1]．また網膜の明順応機構の解明にも着手しており，さらに山田雅弘客員教授を迎えて水平細胞による酸性化がシナプス伝達を修飾する機構の解明を目指して細胞外液$[H^+]$測定にも着手した．

金子，渡辺：活動電位発生に重要な電位依存性Naチャネルのαサブユニット（$Na_v\alpha$）には9つのサブタイプがある．網膜神経回路網における$Na_v\alpha$の分子的多様性の機能的意義の解明を目指し，分子生物学や免疫組織化学の手法で調べている．これまでにAIIアマクリン細胞と神経節細胞に発現する$Na_v\alpha$サブタイプが異なることを明らかにした[2]．現在ドパミン作動性アマクリン細胞に発現する$Na_v\alpha$を調べている．

高田，金子，青葉：上皮は保護作用を有するとともに上皮Na輸送を介してosmoregulationに関わる組織である．私達は，上皮組織の形態分化と，上皮Na輸送に関わる上皮Naチャネル（ENaC）の局在，機能発現とを関連づけて研究している．ENaCの活性異常が高血圧の要因の一つである．研究手法は上皮電流の計測，培養，RT-PCR, western blotting，免疫組織化学，*in situ* hybridization，transfectionである．近年ENaC機能がまだ発現していない発生過程の上皮のERにENaC蛋白が発現局在していることを見いだした[3]．

中平，戸塚：Kチャネルの局在と機能解明を進めている．電位依存性Kチャネル$K_v4.2$は小脳顆粒細胞では細胞体と樹状突起，シナプス後膜近辺に分布しており，活動電位の発火を抑制することで細胞の興奮性調節に関わっていると考えられている．我々はこのチャネルがいかにして細胞体から樹状突起，シナプスへと局在するのか，またその制御メカニズムはどのようなものかということを明らかにするために細胞培養系を用いて研究を行っている[4]．

菅，戸塚：行動と脳の可塑性の関連性の研究によって学習およびその障害機序の解明を目指している．認知症発症率の高い糖尿病に着目し，動物モデルを用いて行動測定と免疫組織化学的手法から個体がどのような認知機能の障害を示し，脳内変異と関わっているか検討している．これまでに糖尿病の学習障害に伴う脳内抗酸化酵素の増加を明らかにし，障害の起源が発症初期に関連付けられることを見出した[5]．現在発症初期の海馬に着目し研究を進めている．

長根光男特別協力研究員は生活リズムとホルモン分泌パターンの関係を解析している．

主要論文

1) Tamalu F & Watanabe S-I. Glutamatergic input is coded by spike frequency at the soma and proximal dendrite of AII amacrine cells in the mouse retina. Eur J Neurosci 2007;25:3243-52.
2) Kaneko Y & Watanabe S-I. Expression of Nav1.1 in rat retinal AII amacrine cells. Neurosci Lett 2007;424:83-8.
3) Fujimaki-Aoba K, Komazaki S, Jensik PJ, Hokari S & Takada M. Larval bullfrog skin lacks amiloride-blockable epithelial transport because α-ENaC is localized within intracellular vesicles in epidermal apical cells and not in the apical plasma membrane. Acta Histochemica 2013 (in press) (DOI:10.1016/jacthis.2012.09.008).
4) Shibasaki K, Nakahira K, Trimmer JS, Shibata R, Akita M, Watanabe S, Ikenaka K. Mossy fibre contact triggers the targeting of Kv4.2 potassium channels to dendrites and synapses in developing cerebellar granule neurons. J Neurochem 2004;89:897-907.
5) Suge R, Shimazu T, Hasegawa H, Inoue I, Hayashibe H, Nagasaka H, Araki N, Katayama S, Nomura M & Watanabe S-I. Cerebral antioxidant enzyme increase associated with learning deficit in type 2 diabetes rats. Brain Res 2012;1481:97-106.

© 2013 The Medical Society of Saitama Medical University