

佐 治 真 理

北里大学医療衛生学部生理学教室教授



私は5年前に、鳥取大学医学部から、北里大学医療衛生学部生理学教室の教授として移って参りました。北里大学に参りまして、やっと念願であった“分子から行動まで”を脳科学の研究において実現できる仕事場を得ることができました。科学者として、神経科学が認知科学、システム科学と共にマイクロ・マクロ両面から脳機能の解明をめざしている“脳の時代”に行き合わせた幸せを日々感じています。

大阪大学基礎工学研究科の物理系大学院生として故塚原伸晃先生の講義を聞いたのが神経生理学との出会いでした。群馬大学医学部生理学教室で助手として働き始め、呼吸、循環の中樞制御系の研究の手伝いをしながら、三浦光彦先生から神経ネットワークで脳機能を考える視点を叩き込まれました。手がけた研究は、培養脳幹ニューロンの伝達物質感受性の電気生理解析でした。当時群馬大学医学部薬理学教授であった小幡邦彦先生からお教え頂いたニューロン初代培養技術と吸引電極法とを使い培養ニューロンから長期間電気活動を記録することができた感激はいまも忘れられません。その後4年間コーネル大学医学部神経生物学の故DJリース教授のもとで神経変性疾患の基礎研究に従事し、線条体GABAニューロンが障害されるとdenervationによりシナプスを介して黒質ニューロンが細胞死を起こす現象を発見し、この細胞死がGABA抑制入力消失による過剰な興奮毒性によることを見出しました。このコーネル大学時代に私は神経変性疾患の発症機序を神経ネットワーク、シナプス機能の面から研究することをライフワークにしようと決め、その後、群馬大

学医学部、コーネル大学医学部、鳥取大学医学部と3～5年毎に移りながら神経細胞死の発症機序の研究を続けてきました。6年前、疾患モデル動物作成のために局所脳領域に機能分子の遺伝子導入ができる簡便な方法を求めている時に、大阪大学医学部遺伝子治療学の金田安史教授の遺伝子導入ベクター(HVJ-liposome)を知り、ベクター作成法をお教えいただきました。この遺伝子導入ベクターとアンチセンスとの併用法を用いて、現在、北里大学医療衛生学部生理学、同医療系大学院脳機能科学研究室においてシナプス機能蛋白質のノックダウン動物に関する以下の研究を行っています。

1) 伝達物質放出制御分子群のひとつであるシナプトタグミンのアンチセンスを黒質に導入して作成したシナプトタグミン黒質ノックダウン動物は、ドーパミン放出機能障害をもつがドーパミン神経“denervation”に起因する他のドーパミン機能障害をもたない新しいパーキンソン病モデルである可能性がある。このモデル動物を使って、パーキンソン病患者のL-DOPA治療由来の運動障害dyskinesiaの発症メカニズムの解明をめざす。

2) シナプスの可塑性を制御している分子群のひとつであるグルタミン酸受容体(NMDA-NR1, mGluR1等)のアンチセンスを脊髄、海馬、あるいは全脳に導入して作成したグルタミン酸受容体ノックダウン動物は、それぞれ疼痛受容障害モデル、認知機能障害モデルである可能性がある。これらモデル動物を使って、統合失調症等の精神障害の発症メカニズムの解明という夢を追いかけて

いる。

3) ドーパミン入力は複数の働きを持つが、各働きの背後にある分子機構についてはまだ不明な部分が多い。D1受容体のアンチセンスを線条体に導入して作成したD1受容体線条体ノックダウン動物は、運動障害モデルではなく学習障害モデルかもしれない。D1受容体ノックダウン動物を使って、このアイデアを実証しようとしている。

4) 新皮質、辺縁皮質では興奮性シナプスのほとんどが樹状突起スパインでシナプス結合を形成しており、スパイン関連蛋白質全脳ノックダウンはこれら spiny neuron の発達した脳領域に選択的に興奮性シナプス機能低下を引き起こす可能性がある。このアイデアを行動解析で明らかにしようとしている。

このようにシナプス機能関連蛋白質のノックダウン動物を作成し、その動物を使って分子から行動までの様々のレベルでの機能解析を動員して認知、運動学習、記憶の分子神経機構を明らかにしたいと考えています。しかし、私の研究室ではこれまでスライス標本での電気生理学的アッセイとシナプスの形態学的アッセイのための実験技法が手薄な状態でした。幸いこの春に本学部の共同実験設備として共焦点レーザー顕微鏡が入りました

し、当教室の鈴木信之助教授の脳スライス標本での電気生理実験システムがデーターを出し始めましたので、このギャップも埋められるものと期待しているところです。

[略歴]

昭和48年3月	大阪大学大学院基礎工学研究科物理系修士課程修了
昭和53年3月	同 博士課程単位取得中退
昭和53年4月	群馬大学医学部助手（第一生理学教室）
昭和57年7月	コーネル大学医学部研究員（神経生物学教室）
昭和61年5月	群馬大学医学部講師（第一生理学教室）
平成3年4月	コーネル大学医学部パーク医科学研究所客員助教授
平成5年4月	鳥取大学医学部助教授（生命科学科神経生物学教室）
平成10年4月	北里大学医療衛生学部教授（生理学教室）
同	同 大学院医療系研究科教授（脳機能科学講座，兼任）