



## 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞（入澤賞）

Voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel mRNAs and T-type  $\text{Ca}^{2+}$  currents in rat gonadotropin-releasing hormone neurons

日本医科大学大学院医学研究科システム生理学分野

田中 伸幸

この度、日本生理学会入澤宏・彩記念優秀論文賞（入澤賞）を受賞でき、大変光栄に感じております。現在、私は神経内科医として働いており、基礎での経験が臨床研究に反映できたらと考えております。本受賞論文では、ラット GnRH ニューロンにどのタイプの電位依存性カルシウムチャンネルが発現しているか、さらに T 型カルシウムチャンネルの電気生理学的特性を明らかにしました。性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンは脳による生殖神経内分泌調節の最終共通路を形成し、活性化により分泌された GnRH が下垂体からのゴナドトロピン分泌を介して性腺を刺激します。そのため、生殖神経内分泌調節を理解するには GnRH ニューロンの活動性機序の解明が欠かせません。電位依存性カルシウムチャンネルは膜の興奮性に関与しています。中でも T 型カルシウムチャンネル（低閾値活性化型）は、低閾値のカルシウムスパイクやリバウンドバースト発火、および低閾値のカルシウムオシレーションの発生に寄与しています。T 型カルシウムチャンネルは、 $\alpha$  サブユニットの違いにより、Cav3.1( $\alpha_G$ )、Cav3.2( $\alpha_{II}$ )、Cav3.3 ( $\alpha_{II}$ ) の 3 種類が知られ、それぞれを介する電流は異なるキネティクスを有しています。さらに、いくつかの報告によるとどのタイプの T 型カルシウムチャンネルが優位に発現しているかが、その細胞の興奮性に影響しているとされます。すでに当研究室ではラット GnRH ニューロンに L、N、P/Q、R および T 型の電流が認められることを報告していますが、本研究ではさらに、分子生物学的にラット GnRH ニューロンに発現する

電位依存性カルシウムチャンネルの  $\alpha_1$  サブユニット mRNA を解析し、加えて電気生理学的に T 型カルシウム電流のキネティクスの詳細な解析をおこないました。その結果、ラット GnRH ニューロンは、(1)L、N、P/Q、R、T 型の 5 種類すべてのカルシウムチャンネルの mRNA を発現しており、(2) T 型カルシウムチャンネルは雌雄、性周期に関わらず  $\alpha_{II}$  サブユニットが優位であることが明らかになりました。また、T 型カルシウムチャンネルはその活性閾値が低く、かつ速い不活性化を示すことから、SK チャンネルなど他のチャンネルとともに、活動電位の持続的発生に寄与していることも考えられました。本研究によりラット GnRH ニューロンの活動性の制御には T 型カルシウムチャンネル（特に  $\alpha_{II}$ ）が重要な役割を果たしていることが示唆されました。

## 略歴

- |        |                           |
|--------|---------------------------|
| 1998 年 | 日本医科大学卒業 同大学第二内科学教室入局     |
| 2000 年 | 東京都多摩老人医療センター神経内科医員       |
| 2002 年 | 日本医科大学第二内科学教室（神経内科）助手     |
| 2005 年 | 日本医科大学大学院医学研究科（システム生理学専攻） |
| 2006 年 | 日本医科大学システム生理学講座 助教        |
| 2010 年 | 東京医科大学第三内科学教室（神経内科）助教     |

## 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞（入澤賞）

### Centrally administered ghrelin potently inhibits water intake induced by angiotension II and hypovolemia in rats



産業医科大学医学部第1生理学

橋本 弘史

この度、日本生理学会入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞を頂き、誠に有り難うございます。このような素晴らしい賞を頂くことができ、大変光栄に思います。

体液の維持は、水分および電解質のバランスによって調節されており、体液の中樞性調節においては脳内の浸透圧受容体が重要とされており、脳内の浸透圧受容体は、終板血管器官、脳弓下器官などの脳室周囲器官群にあるとされていますが、その詳細は明らかになっておりません。多くの動物種において飲水と摂食の間には密接な関係があり、ラットでは1日の飲水の約8割が摂食に付随しているものとされています。我々は、28個のアミノ酸よりなる強力な摂食亢進ペプチドであるグレリンの飲水に対する中枢性作用に着目し、研究を進めてまいりました。まず、24時間脱水したラットにおけるグレリンの飲水抑制効果を報告しました (Hashimoto et al. 2005, *Endocrinology*)。本受賞論文においては、「アンジオテンシンII惹起による浸透圧依存性の飲水」および「容量減少による浸透圧非依存性の飲水」に対するグレリンの中樞性作用について検討いたしました。

飲水行動は主として、血漿浸透圧と体内の水分量によってコントロールされると考えられています。アンジオテンシンIIをラット脳室内に投与すると、浸透圧および細胞外の水分量に依存して飲

水行動を引き起こします。また、ポリエチレングリコールをラット腹腔内に投与すると、循環体液量減少による浸透圧非依存性の飲水行動を引き起こします。グレリンをラット脳室内に投与すると、アンジオテンシンIIによって引き起こされる「浸透圧依存性の飲水」も、ポリエチレングリコール腹腔内投与によって引き起こされる「浸透圧非依存性の飲水」のいずれも抑制されることを明らかにしました。また、浸透圧および温度感受性チャネルの1つである TRPV4 のアゴニスト (4 $\alpha$ -PDD) をラット脳室内に投与すると、アンジオテンシンIIによる浸透圧依存性の飲水を抑制しましたが、ポリエチレングリコールによる浸透圧非依存性の飲水は抑制しませんでした。これらの結果より、グレリンと 4 $\alpha$ -PDD の飲水制御に対する作用部位は異なると考えられ、また、中枢における飲水制御機構において、グレリンが重要な役割を担っていることが示唆されました。今後、グレリンの作用部位を解明することで中枢性の飲水制御の仕組みを詳細に調べていきたいと思っております。

最後になりますが、選考委員および関係各位の方々に感謝いたします。また、産業医科大学第1生理学の上田陽一教授をはじめ、これまでご指導頂いた多くの先生方に厚く御礼申し上げますとともに、今後とも引き続きご指導の程、宜しく願ひ

いたします.

略歴

2000年 産業医科大学医学部医学科卒業  
2000～2003年 岸和田徳州会病院および佐久総合病院にて臨床医研修  
2003年 産業医科大学大学院医学研究科入学  
2007年 産業医科大学大学院医学研究科

2007～2008年 修了(医学博士) 産業医科大学産業医学基礎研究医員  
2008～2010年 平成20年度日本学術振興会海外特別研究員(エディンバラ大学統合生理学センター)  
2010年 (株)東芝 産業医, 産業医科大学第1生理学 非常勤助教

## 入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞（入澤記念循環賞）



### Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction

国立循環器病研究センター研究所  
循環動態制御部循環制御研究室長

川田 徹

この度は入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞（入澤記念循環賞）を頂き、有難うございました。本論文は動脈圧受容器反射系の開ループ静特性と動特性を、慢性心不全ラットと正常対照ラットで比較したもので、16 ページもの長い論文になってしまいました。このような長い論文をご選考くださった先生方に感謝いたします。

本論文は動脈圧受容器反射系をシステム工学の方法論を用いて解析したもので、循環生理学と工学の両分野にまたがる研究の成果です。心不全における動脈圧反射系の異常を定量化することで、病態の理解を深め、新たな治療法の開発に役立てることを目指したものです。このような境界分野の論文で入澤記念循環賞を頂けたことは、私たちが医工学的研究を進める上で、大きな力添えになります。

本論文では、心不全においては体血圧はほぼ正常に保たれているものの、正常ラットに比べて動脈圧反射系の最大ゲインが約 60% に低下していることなどを明らかにしました。シミュレーションの結果、心不全では小さな外乱で体血圧が大きく低下してしまうことが分かりました。従来、定量的な研究は、定性的な研究に比べて価値が低い

という考え方があります。すでに増えるか減るか知られている現象を数値化しても、科学の進歩にあまり貢献しないということです。しかし、ネガティブフィードバック系では、調節ゲインの大小でシステムの挙動が大きく変わります。定量性がなければシステムを正しく制御することはできません。そういった意味で、定量的研究は定性的研究と等しく重要であると思います。

私の博士論文は「Systems analysis of the carotid sinus baroreflex system using a sum-of-sinusoidal input」というもので、JPS の前身である JJP に掲載されました。その書き出しは故・細見弘先生にご指導いただいて、「Simulation studies can help us understand and control biological systems. In order to construct a simulator, we need to know the static and dynamic characteristics of a given system」となっています。当時と比べて考え方に進歩がないのはお恥ずかしい限りですが、ようやくシステム工学の方法論を疾患モデルに適用し、病態を理解するところまで来たように思います。多くの循環器疾患が自律神経異常を伴っており、自律神経活動を適正化することで循環器疾患の治療が可能であることも示されています。今

後、医工学的手法を用いて自律神経系を制御し、循環器疾患の新たな治療法の開発を進めることが私の夢です。今後とも諸先生方にはご指導ご鞭撻をお願い申し上げます。

#### 略歴

1992年3月 香川医科大学大学院医学研究科修了  
1992年6月 香川医科大学助手（第一解剖学講

座）

1993年10月 国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 冠循環研究室員  
2001年4月 国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 冠循環研究室長  
2010年4月 国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部 循環制御研究室長