

AWARD



日本生理学会 各賞の受賞者

日本生理学会奨励賞

- ・繁富 英治（カリフォルニア大学ロサンゼルス校 生理学部門，山梨大学*）
「アストロサイトの局所 Ca^{2+} 動態とその生理的意義」

*現所属

- ・西村 幸男（自然科学研究機構生理学研究所 認知行動発達機構研究部門）
「脊髄損傷後の運動機能回復戦略」

入澤宏・彩記念若手研究奨励賞

【イオンチャネル・トランスポーター分野】

- ・井上 華（東京医科大学・細胞生理学）
「白色脂肪細胞における過酸化水素によるマグネシウム抑制性陽イオンチャネルの抑制」
- ・内田 邦敏（自然科学研究機構生理学研究所・細胞生理研究部門）
「膵臓 β 細胞に発現する温度感受性 TRP チャネルの生理学的意義の解明」

【心臓・循環分野】

- ・安部 力（岐阜大学医学部・生理学）
「ラットの姿勢変化時における前庭-動脈血圧反射と圧受容器反射の相互作用」
- ・照井 貴子（東京慈恵会医科大学・細胞生理学）
「心筋サルコメアイメージングの試み」
- ・蓑部 悦子（鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・神経筋生理学）
「Cav1.2 Ca^{2+} チャネルの活性調節におけるカルパスタチンとカルモジュリンの競合作用」
- ・吉本 美佐（国立循環器病センター研究所・心臓生理）
「高食塩食とアンジオテンシン投与による高血圧発症時の交感神経活動の変化」

入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞

- ・ Involvement of brain ketone bodies and the noradrenergic pathway in diabetic hyperphagia in rats : Kinuyo Iwata, Mika Kinoshita, Shunji Yamada, Takuya Imamura, Yoshihisa Uenoyama, Hiroko Tsukamura, Kei-ichiro Maeda (Vol. 61 (2) : 103-113, 2011)
- ・ ATP hydrolysis-dependent asymmetry of the conformation of CFTR channel pore : Oleg V Krasilnikov,

Rayshan Z Sabirov, Yasunobu Okada (Vol. 61 (4) : 267-278, 2011)

入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞

- ・ The beginning of the calcium transient in rat embryonic heart : Takeshi Kobayashi, Sachiko Maeda, Nobutoshi Ichise, Tatsuya Sato, Takehito Iwase, Sumihiko Seki, Yoichi Yamada, Noritsugu Tohse (Vol. 61 (2) : 141-149, 2011)

入澤彩記念女性生理学者奨励賞

- ・ 西谷 (中村) 友重 (国立循環器病研究センター・分子生理部)
「心臓・神経系におけるカルシウムセンサー NCS-1 の多彩な生理機能の解明」

入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞（入澤賞）



摂食を制御する脳内ケトン体感知機構

日本医科大学医学部解剖学（生体構造学）

岩田 衣世

この度、日本生理学会入澤宏・彩記念優秀論文賞（入澤賞）という名誉ある賞を賜りましたこと、大変ありがたく感謝申し上げます。

受賞論文の内容は、糖尿病の過食にケトン体が関わっており、ケトン体が、脳内で感知されると、室傍核のノルアドレナリンを介して摂食を引き起こすというものです。この論文は、私が名古屋大学生命農学研究科に所属していた時の研究です。

体は恒常性を維持するために、エネルギー不足になると摂食を誘起します。次に、糖代謝から脂質代謝へシフトし、それでもエネルギーが足りない時、生殖機能を抑制します。摂食や生殖機能は、エネルギー状態に依存していることから、私たちは脳内のエネルギー感知機構に着目しました。脳内のエネルギー感知機構が解明できれば、脳内のエネルギーセンサーを操作することにより、摂食や生殖機能を制御し、栄養状態に起因する摂食障害や生殖機能不全の治療に役立てられるのではないかと考えたからです。エネルギー感知機構を解明するにあたり、脳にエネルギー状態を知らせるシグナル物質に注目しました。シグナル物質として、エネルギー基質に着目し、その中でもケトン体に注目しました。ケトン体はグルコース不足時の主要なエネルギー基質ですが、驚くべきことに、ケトン体をラットの脳内に投与すると、摂食量は増加し、生殖機能は抑制されました。この結果から、ケトン体は、脳内においては、体のエネルギー不足を知らせるシグナル物質として働いていることが考えられました。

次に、摂食に焦点をあて、ケトーシスモデルとして1型糖尿病に着目しました。未治療の1型糖尿病では、重度のケトーシスと過食が見られます。そこで、1型糖尿病モデルラットの脳内のケトン体取り込みを阻害すると、糖尿病の過食は通常レベルまで抑えられました。このことから、糖尿病の過食の誘因として、過剰産生されたケトン体が関与していることが明らかとなりました。また、糖尿病ラットの室傍核にカテコールアミン合成阻害剤のペレットを implant すると、過食が通常レベルに戻り、さらに、通常ラットの脳内にケトン体を投与すると、室傍核においてノルアドレナリンが放出されることから、ケトン体による過食に室傍核のノルアドレナリンが関与していることが明らかとなりました。摂食の結果をまとめたものが受賞論文です。

飢餓状態において、ケトン体は、単にグルコースの代替りのエネルギー基質というだけではなく、実は、体の危険を脳に知らせるサイレンとしても働いていることは、非常に合理的だと考えます。

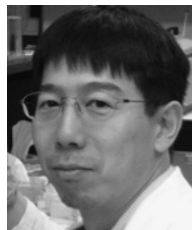
略歴

2003年 東京農業大学応用生物科学部卒業
2009年 名古屋大学大学院生命農学研究科
博士課程後期課程 単位取得退学
2009～2010年 名古屋大学 COE 研究員
2010年～ 日本医科大学 解剖学講座 助教
2011年 名古屋大学大学院生命農学研究科
博士課程後期課程 修了（農学博士）

入澤宏・彩記念

JPS 心臓・循環論文賞（入澤記念循環賞）

The beginning of the calcium transient in rat embryonic heart



札幌医科大学医学部細胞生理学講座

小林 武志

この度、日本生理学会入澤宏・彩記念 JPS 心臓・循環論文賞を受賞でき、大変光栄に感じております。入澤宏先生と彩先生のお名前を冠した本賞に恥じぬよう、今後もさらに研究に邁進していく所存でございます。

本受賞論文 [1] では Wistar rat 胎仔の心拍動開始に関して報告させて頂きました。もともとは、心臓が動き出す瞬間を動画で記録してみたいという動機から始まったプロジェクトでありました。その結果、胎生 9.99 日目から 10.13 日目の間に心臓が動き出すのがわかりました(図 B の時期)。これまで心拍動は、直線状の原始心筒 (linear heart tube, 図 D の時期) が形成される時期に開始すると想定されていましたが、実際はそれよりも早い時期であったことを本論文で提示することが出来ました。また、一般に心筋細胞が収縮するためには細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が、弛緩するためには細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下が必要であり、これらの Ca^{2+} 濃度の変化は Ca^{2+} トランジェントと呼ばれます。胎仔の心臓が動き出す時は、まず心臓全体で Ca^{2+} トランジェントが始まり(図左列の灰色の部分)、その後しばらくしてから、心臓の一部分から拍動が始まり、その後時間と共に拍動している範囲が拡大していくのが判明しました(図左列の黒色の部分)。今後は、このような“拍動の開始と Ca^{2+} ト

ランジェントの開始のずれ”が生じる原因についての検討を行っていきたいと考えております。

最後になりましたが、当教室教授當瀬規嗣先生をはじめ、これまで御指導を頂いた多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

略歴

- 1998年3月 札幌医科大学医学部医学科 卒業
- 1998年4月 札幌医科大学医学部外科学第二講座 入局
- 2003年3月 札幌医科大学大学院医学研究科 修了
- 2003年4月 札幌医科大学医学部生理学第一講座 (現在の細胞生理学講座) 助手
- 2005年2月～3月 カナダ・カルガリー大学 訪問研究員
- 2011年4月～2012年3月 カナダ・カルガリー大学 訪問研究員
- 2012年4月 札幌医科大学医学部細胞生理学講座 講師

文 献

1. Kobayashi T, et al: J Physiol Sci **61** (2): 141-149

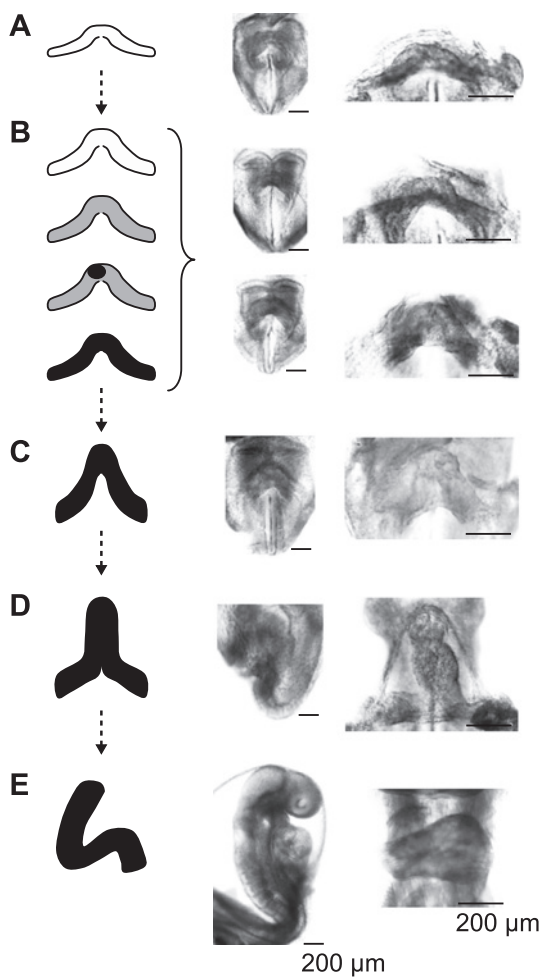


図. (左列) 模式図: 灰色部は Ca^{2+} トランジェントのみが確認できる部位. 黒色部は Ca^{2+} トランジェントと拍動の両方が確認できる部位. (中列および右列) 左列模式図に対応する胎仔全体 [中列], および心臓部拡大写真 [右列]. (A, B, C) 胎生約 10.0 日目. (D) 胎生 10.25 日. (E) 胎生 10.5 日目. (参考文献 [1] を改変. JPS 編集部 of 許可を得て転載)

入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 (入澤彩賞)

心臓・神経系におけるカルシウムセンサー NCS-1 の 多彩な生理機能の解明



国立循環器病研究センター分子生理部

西谷 (中村) 友重

脳や心臓などにおいて細胞内 Ca^{2+} は、興奮性や筋収縮、遺伝子発現などを調節するカギとなる因子であり、その働きは、カルモジュリンに代表されるような種々の EF ハンド Ca^{2+} 結合タンパク質により仲介されています。私は、細胞内 Ca^{2+} による興奮性細胞の機能調節や病態的意義に興味を持ち、10 年以上にわたって Neuronal Ca^{2+} sensor-1 (NCS-1) という、神経機能に重要な役割をもつ Ca^{2+} 結合タンパク質の 3 つの新しい機能を明らかにしてきました (図参照)。まず NCS が神経の興奮性調節に関わることから、電位依存性 K^+ チャンネルの制御因子として働く [1] ことを見出しました。これは NCS-1 が、単離されたチャンネルを制御する直接的証拠として世界で初めてのものでした。次に、NCS-1 の病態的役割を解明するため障害神経との関係について調べたところ、NCS-1 が神経栄養因子 GDNF の下流に位置し、細胞障害時に発現量が上昇してサバイバル作用をもつ因子であることを見出しました [2]。3 つ目は、心臓における 2 つの機能、幼少期の心臓の収縮力および心肥大の調節因子としての働き [3] です。NCS-1 は、神経のみならず特に幼少期の心筋で高発現しますが [4]、心臓における役割は不明でした。一方、幼少期は筋小胞体 (SR) の構造が未発達であるにもかかわらず、どのように SR 依存性の収縮調節を行っているのかも不明でした。本研究により NCS-

1 がその未成熟さを補う未知なる調節因子であることが示唆されました。NCS-1 欠損 (KO) マウスでは、心臓の収縮力が 60% まで低下しており、新生児の約 3 割が死亡しました。一方、成体マウスの心臓においては、NCS-1 は心肥大のような病態時に発現が高くなり、実際、ホルモン刺激による心肥大が KO マウスで生じにくいという結果を得ました。詳しい解析から、NCS-1 は、細胞内に Ca^{2+} を放出する IP_3 受容体と協同して Ca^{2+} シグナルを増強させることにより、幼少期の心筋収縮および心肥大形成に寄与することを明らかにしました。

これらの研究を通して、生体が同一の Ca^{2+} センサーでありながら、様々な標的分子の制御を介して時期・部位特異的に Ca^{2+} シグナルを変換し興奮性細胞の機能を調節しているという、巧妙な機構を垣間見ることができました。今後も機能が全く分かっていないタンパク質の機能解明に挑戦し、生命の不思議さを実感したいと思います。

文 献

1. Nakamura TY, et al: Proc Natl Acad Sci U S A **98**: 12808-12813, 2001
2. Nakamura TY, et al: J Cell Biol **172**: 1081-1091, 2006
3. Nakamura TY, et al: Circ Res **109**: 512-523, 2011
4. Nakamura TY, et al: Pediatr Res **53**: 554-557, 2003

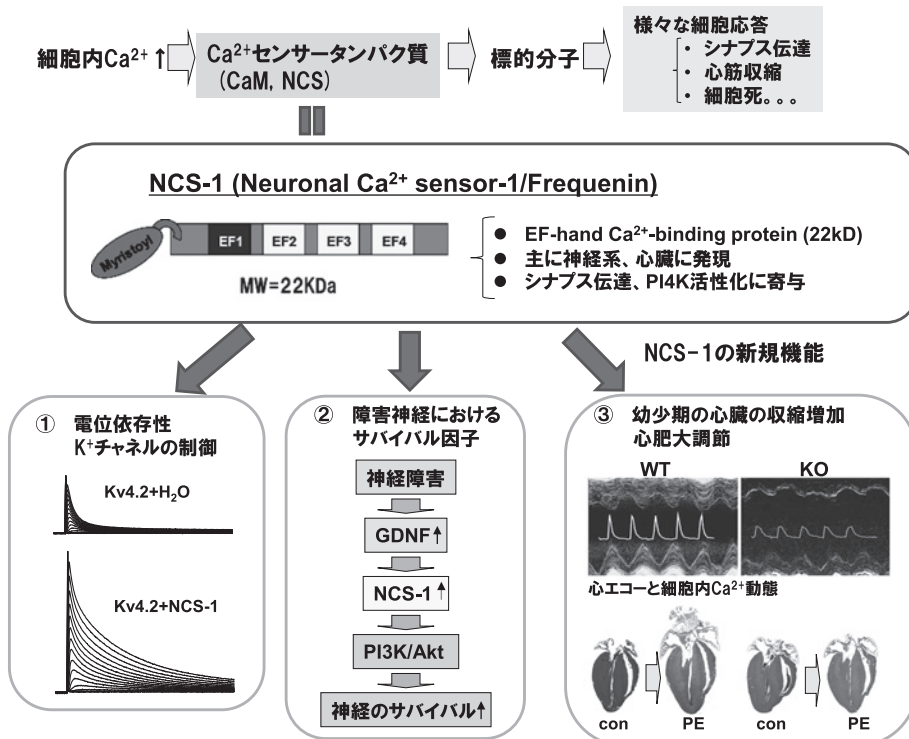


図. Neuronal Ca²⁺ sensor-1 (NCS-1) の興奮性組織における多彩な機能

①電位依存性 K⁺チャネルの制御因子としての作用. ②障害を受けた神経において発現誘導されるサバイバル因子としての機能. 神経障害の際, GDNF などの神経栄養因子が分泌され神経保護的に働くが, NCS-1 は, 障害や GDNF により発現量が上昇し, PI3K/Akt 経路の活性化を介してサバイバル作用を示す. ③幼少期の心臓の収縮力増加と心肥大調節作用. 幼少期 (生後 2 週齢) の NCS-1 欠損 (KO) マウスでは, 細胞内 Ca²⁺ トランジェント, および心エコーにより観察される心筋収縮力が顕著に低下していた (上パネル). 一方, 成体においては筋収縮力は変わらなかったものの, WT で認められるフェニレフリン (PE) により誘導される心肥大が, KO ではかなり抑制されることがわかった (下パネル). 詳しい解析により, NCS-1 は局所, およびグローバルな Ca²⁺ シグナルを増強させることにより, 幼少期の筋収縮力増加と心肥大形成に寄与していることが示唆された.

略歴

1989 年 岡山大学薬学部卒業
 1993 年 ロンドン大学医科歯科スクール, 研究員
 1995 年 岡山大学大学院博士課程修了, 薬学博士
 同年 米国 NY 大学医学部, ポスドク
 1997 年 国立循環器病センター, 科学技術特別研

究員.

1999 年 NY 大学医学部, アシスタントプロフェッサー
 2003 年 九州大学大学院医学研究院, 研究員
 2004 年 国立循環器病研究センター・分子生理学部・室長, 現在に至る