

網膜神経回路研究の進歩 (S08)

本シンポジウムは、網膜における視覚情報処理を網膜神経回路研究の観点からとらえることを目的として、大会第一日目（3月16日、8時40分～10時20分）に開催された。本シンポジウムでは4名のシンポジスト（大熊 真人先生、石井 俊行先生、松本 彰弘先生、および内山）が、網膜神経回路研究の新しい考え方と研究に必要な新しい研究手法を紹介した。

内山は“鳥類網膜における視覚応答の局所的促通のための神経回路”というタイトルで、鳥類の網膜における遠心性神経支配の意義についての研究を紹介した。本講演では遠心性神経支配の起始核を破壊するとウズラのターゲット認識能力が低下するというデータが提示され、脳内の遠心性神経回路の興奮がトリの視覚情報を介した行動決定に関係していることが紹介された。次にこの遠心性神経回路が網膜内のどのニューロンに作用しているのかについて、免疫組織化学的手法を用いた形態学的なデータが提示され、ある種の網膜双極細胞がこの遠心性神経回路の働きに関与している可能性があることが紹介された。本研究は網膜が外界の視覚情報を認知して処理し、処理した情報を脳に送る求心性の神経回路のみからなる視覚情報の単なる受容器ではなく、脳からの信号に応じて取得すべき視覚情報を選定する機構もあわせ持った組織であることを示すものであった。

大熊先生は“マウス網膜におけるグルタミン酸放出の可視化”というタイトルで、網膜におけるグルタミン酸神経回路の活動を、光学的手法を用いて可視化する新しい実験手法を紹介された。本講演では、グルタミン酸の代謝産物であるNADHの蛍光測定を通じて網膜内のグルタミン酸動態を観察する方法として、enzyme-linked photo assay systemが紹介された。この手法は、グルタミン酸代謝に関係する酵素（glutamate dehydrogenase）を特殊な処理をしたカバーガラスに集積させ、ガラス面上で多量のNADHを生成させることで蛍光測定を可能にする方法であった。また本システムをマウス網膜薄切切片標本に適用し、グルタミン酸放出刺激を行うと、網膜からグルタミン酸が放出される様子を測定できることもデータとして提示された。グルタミン酸作動性神経回路は、網膜における視覚情報処理できわめて重要な位置を占めていることがわかっており、光学的手法を用いた網膜グルタミン酸作動性神経回路の可視化は、網膜における視覚情報の処理機構研究に必要な新技術の開発につながる可能性を持っていることを示す講演であった。

石井先生は“マウス網膜コリン作動性細胞における経路特異的入力応答”というタイトルで、網膜ON経路とOFF経路と呼ばれる応答極性の反転している並列回路で見られる経路特異的情報処理システムに関する研究を紹介された。本講演では、コリン作動性アマクリン細胞からパッチクランプ法で記録した電流応答、免疫組織化学的手法で得られた研究結果から、ON型コリン作動性アマクリン細胞ではグリシン受容体を介した情報処理システムが、OFF型コリン作動性アマクリン細胞ではプリン受容体を介した情報処理システムが経路特異的に情報処理を行っていることが紹介された。また多点電極法を用いた網膜神経節細胞の光応答解析から、プリン受容体による光応答の調節様式は、ON型とOFF型網膜神経節細胞それぞれに特異的な様式であることが紹介された。網膜内で並列に情報処理を行うON経路とOFF経路が、同じ情報処理システムを

SYMPOSIA 掲載形式について（おことわり）：SYMPOSIA～第91回日本生理学会大会から～は、第91回大会の各シンポジウムで発表された成果を専門外の会員にも分かりやすくお伝えすることを目的に、各オーガナイザーおよびシンポジストの皆様のご協力を仰ぎ、掲載が実現しました。しかしながら、年間印刷ページ数の制約から、印刷版ではオーガナイザーによるシンポジウム要旨のみを掲載し、各シンポジスト発表要旨につきましてはWEB版にのみ掲載することになりました。なお、WEB版ではオリジナルのカラー図版をご覧いただけます。

<http://physiology.jp/exec/nisseishi/>

持つ単純な並列回路なのか、経路ごとに異なった情報処理システムを持つ並列回路なのかは、網膜神経回路の理解にかかわる大きな問題である。本講演で示された経路特異的な情報処理システムの存在は、今後の網膜研究に新しい方向性を与える研究であった。

松本先生は“網膜神経節細胞群による非静止画像の符号化”というタイトルで、網膜の出力細胞である網膜神経節細胞の応答特性と視覚入力との関係についての研究を紹介された。本講演では多点電極法を用いて記録した、網膜神経節細胞の光応答様式に関する解析結果が提示され、網膜神経節細胞の受容野外に加えられた刺激が網膜神経節細胞の光応答様式に影響を与えることが紹介された。また加えられた受容野外の刺激の効果は、網膜神経節細胞のサブタイプ毎に異なっていることも紹介された。従来の研究では、網膜神経節細胞の応答様式は受容野内の光刺激のみで決定され、受容野外の視覚刺激は神経節細胞の応答特性に影響しないと考えられてきた。本講演で示されたデータは、網膜神経節細胞が従来考えられていた受容野よりも広い範囲から視覚情報を集めていること、広い範囲から集めた視覚情報を用いて網膜神経節細胞自身の発火パターンの調節を行っていることを示すものであり、受容野の古典的な概念を再定義する必要性を明確に示した講演であった。

各講演に対してフロアーからも活発な質疑応答があり、大会初日の朝一番の開催であったにもかかわらず、非常に充実したシンポジウムとなった。

オーガナイザー：金田 誠（日本医大・院・感覚情報科学）

内山 博之（鹿児島大院・理工学・情報生体システム工学）

グルタミン酸シナプスの神経生物学 (S14)

グルタミン酸シナプスは、可変性を有する脳の高速な情報伝達素子であり、その動的な制御機構の理解は、脳の動作原理を追求する神経生物学領域の中心的課題の一つである。本シンポジウムでは、グルタミン酸神経伝達の機序と意義について本質的な理解を追求する、独自のアプローチによる研究を展開する4名のシンポジストが、それぞれ最新の研究成果を報告した。堀（沖縄科学技術大学院大学 OIST）は、脳幹の杯状神経終末（Calyx of Held）からのプレシナプスパッチクランプ法と、神経終末内でのグルタミン酸ケージ解除を組み合わせ、シナプス小胞へのグルタミン酸充填過程の速度論的解析を行った。従来の生化学的解析から得られた結論と異なり、生理的な条件では数十秒の時間経過で再充填が起こることを示した堀らの結果は、プレシナプスパッチクランプ法と細胞内灌流による定量的グルタミン酸ケージ解除を用いることでしか得られない重要な生理学的知見である。さらに、小胞型グルタミン酸トランスポーターの活性制御因子である細胞内Cl⁻イオンの役割に着目して検討を行った。神経終末の細胞内Cl⁻イオンが適正範囲にあることが、入力の高頻度発火を伴う聴覚中継核シナプスでの高信頼性伝達に必要であることを報告した。廣瀬（東京大学）は、独自に開発した蛍光グルタミン酸センサーを用いたシナプスでのグルタミン酸動態イメージングや、開口放出関連分子の超解像イメージングによる解析結果を紹介した。未発表データを含む最新の結果報告を中心に、シナプス機能イメージングのハイエンドともいべき内容に終始圧倒された発表であった。鈴木（北海道大学）は、シナプス後肥厚の主要タンパクであるPSD-95のノックアウトマウスを用いて、AMPA受容体のシナプス移行の動態や、カイニン酸受容体のシナプス局在におけるPSD-95が果たす役割について解析した。AMPA受容体の恒常的シナプス移行はPSD-95ノックアウトで有意に促進していたことから、PSD-95はAMPA受容体をシナプス後部に非動化する「受容体スロット」であると考えられた。また、カイニン酸受容体は海馬苔状線維シナプスなど脳内の特定のシナプスに強い局在性を示すが、PSD-95ノックアウトでは苔状線維シナプス応答のカイニン酸受容体成分が減弱し、PSD-95がカイニン酸受容体局在化の一因と考えられた。掛川（慶應義塾大学）は、ClqL1ノックアウト

マウスの機能解析について報告した。平行線維シナプスの形成に関わる Cbln1 に対し、登上線維シナプス形成を制御する分子機構については不明な点が多かった。C1qL1 ノックアウトマウスでは登上線維シナプス応答の減弱と多重支配が成獣でも残存することから、C1qL1 が登上線維シナプス形成を制御するシナプスオーガナイザーである可能性を示した。会場は終始多くの立ち見が出る盛況で、質疑応答でも終始活発な討論が続き、ゆるぎない知見の積み重ねによるボトムアップ的な神経生物学に関する関心の高さを印象づける機会となった。改めて、シンポジストと当日の参加者の皆様に感謝申し上げる次第である。

神谷 温之（オーガナイザー、北海道大学医学研究科神経生物学分野）

シンポジウム S14 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

鈴木江津子『グルタミン酸受容体の時空間制御におけるシナプス後肥厚の役割』P.86

掛川 渉『補体C1qファミリー分子による小脳プルキンエ細胞グルタミン酸シナプスの形成機能制御』P.86

若手研究者が切り開く食欲調節研究のフロンティア（S35）

近年の食欲調節研究は「新規生理活性物質の発見・機能解析」と「抗肥満」の研究が主体だった。しかし、研究領域の活性化には新たな視点と現在の課題の整理が必要である。そこで、若手研究者に最新の知見（2013年以降の論文発表データおよび論文未発表データ）を発表してもらうシンポジウムを企画した。なお、未発表データを多く含む講演が主体なため、各シンポジストの発表内容は割愛する。

演者とテーマは、前島裕子先生（自治医科大学）「生理活性物質の新たな機能」、河野大輔先生（群馬大学）「エビジェネティクスによる食欲調節」、岡本土毅先生（生理学研究所）「食餌嗜好性の分子機序」、網谷東方先生（鹿児島大学）「拒食症患者から見える食欲不振の機序」でした。残念ながら「報酬系による食欲調節」について講演予定だった八十島安伸先生（大阪大学）は事情により参加できなかった。

前島先生は以前、視床下部室傍核のオキシトシン陽性ニューロンが脳幹部孤束核のPOMC陽性ニューロンを支配し食欲・エネルギー代謝制御に寄与することを報告されている。今回は、それらのニューロンの脳内の別の投射先がどのように摂食・代謝制御に関与するかについて報告された。また、脳内の別部位に存在するオキシトシンニューロンの役割についても報告された。

河野先生は、エビジェネティクスの中でもDNAメチル化に着目し、摂食・代謝制御におけるDNAメチル化の役割についてBarker仮説などを交えながら、遺伝子改変マウスを用いた検討のデータなどについて報告された。

岡本先生は、食餌嗜好性（特に、「脂肪を食べるのか炭水化物を食べるのか？」）の分子機序について、エネルギーセンサー分子の一つであるAMPキナーゼに着目した研究成果について報告された。

網谷先生は、拒食症患者サンプルを用いた解析を中心に、拒食症患者の特色、どのようなホルモン変化が認められるのか、そしてヒトでの知見からどのような分子機序が想定されるのかといったことについて発表された。

各シンポジストの発表から、今後の研究領域の方向性として、「どの神経細胞のどの投射先が観察される現象に関与するのか」というcircuit mappingの視点、「どの分子がどの分子・シグナル伝達系に作用して表現型を引き起こしているのか」というmolecular targetの視点、そして肥満の対極としての痩せ（その一例としての拒食症）から新たなエネルギーバランス制御機構を見出

だそうという試み, などが重要になってくるであろうとオーガナイザーとして考えさせられた.

オーガナイザー: 佐々木 努 (群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野)

岡本 士毅 (自然科学研究機構生理学研究所発達生理学研究室生殖・
内分泌系発達機構研究部門)

血流分布不均衡ショックと血圧調節破綻のメカニズム (S49)

他学会連携シンポジウム: 日本ショック学会

血圧調節機構は古くより解析がなされ広く知れ渡るようになったが, 現在でもメカニズムのハッキリしない領域が2つある. 1つは長期血圧調節機構, もう一つは血流分布不均衡ショックであるアナフィラキシーと敗血症によるショックの調節異常である. 本シンポジウムではこれら2領域について, 前者は食塩感受性高血圧のメカニズム解析から見えてくる長期血圧調節機構の新概念を, 後者はアナフィラキシー時の末梢血管透過性の変化と敗血症時の autophagy, 加齢による免疫機能の抑制・好中球による新しい自然免疫機能の側面から, 2領域それぞれの新知見を紹介・討論した.

防衛医大の晝間らは, ダール食塩感受性高血圧ラットモデルの解析から, 交感神経中枢には抑制系があること (nNOS ニューロン) を新たに発見し, 高血圧進行とともにこの交感神経抑制系が亢進するものの, これを凌駕して高血圧が進行することを証明. その原因には, PVNにおけるnNOS ニューロンが応答しないことと, 延髄における ROS (活性酸素種) が増量していることの2点を示した. これらから, 長期血圧調節には交感神経中枢の抑制系や延髄における活性酸素種なども一翼を担っていることが示された. 金沢大学の岡本らは, アナフィラキシーショックに見られる末梢血管透過性亢進のメカニズムを紹介. 内皮細胞に発現しているスフィンゴシン-1-リン酸2型受容体 (S1P2) が Akt-eNOS 活性系を阻害して血管透過性亢進を抑制することを発見. S1P2 選択的アゴニストがアナフィラキシーショック治療薬となる可能性を紹介するとともに内皮細胞によるバリア機能障害と血流分布不均衡になる原因を紹介. 千葉大学の渡辺らは, 敗血症では肝細胞内における autophagy が著明に抑制されていることを発見し, これがショック状態を増悪させていることを証明. さらに, リソソームの機能不全およびミトコンドリアの機能不全を発見し, 敗血症の治療困難性を解いた. 東海大学の井上らは高齢者敗血症が重症化し易い原因として CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の機能低下に注目し, リンパ球からのサイトカイン, インターロイキン15によりこれらを活性化することで治療率を改善できる可能性を示した. 最後に, 大阪大学の濱口らは, 好中球における貪食能以外の新たな自然免疫機能として細胞外トラップ (NETs) に注目し, 敗血症をはじめとする重症病態においてヒト生体内で病勢と連動して発現することを発見. 今後新たな biomarker となる可能性を示し, 新たなショック視点を紹介した.

以上, メカニズムが不明であった血圧調節機構の2領域について, 最近の知見を紹介・討論した.

オーガナイザー: 西田 育弘 (日本生理学会, 防衛医科大学校生理学講座)

芝本 利重 (日本ショック学会, 日本生理学会, 金沢医科大学第二生理学講座)

シンポジウム S49 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください (筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです).

晝間 恵 『食塩感受性高血圧における中枢性血圧調節機構』 P.88

岡本安雄 『スフィンゴシン-1-リン酸2型受容体は内皮型一酸化窒素合成酵素を抑制し, アナフィラキシーショックを防御する』 P.90

渡辺栄三 『重症敗血症/敗血症性ショックにおける Autophagy の役割』 P.91

井上茂亮『インターロイキン15は、インターフェロン γ の産生とSTAT5のリン酸化を促進することで、加齢に伴うT細胞活性化障害を改善する』P.93
濱口重人『重症病態におけるNETs (neutrophil extracellular traps) の生体内動態』P.94
