



## 生体内に存在する新たな膜電位感知機構の解明

大阪大学大学院医学系研究科

河合 喬文

(第26回 日本生理学会奨励賞)



この度は日本生理学会奨励賞を賜り、大変光栄に思っております。今回の受賞対象となった研究は、「生体内に存在する新たな膜電位感知機構の解明」というもので非常に広範なテーマに基づいています。私は現在、大阪大学・岡村康司研究室に所属し、岡村先生が同定された新規の膜電位センサー分子であるVSP (Voltage-sensing phosphatase), VSOP/Hv1 (電位依存性プロトンチャネル), および古典的な電位依存性イオンチャネルなどを対象として、生体内での機能解明を目指した研究を行っています。

膜電位は、神経や筋といった細胞で重要であることは広く知られています。しかし私はそれだけにとどまらず、多様な細胞種における膜電位の役割を探ることで、新たな生理機構を見出すことを目指しています。

今回の受賞にあたり柱となった研究成果は最近論文にもなった以下の2つであると考えておりますので、その概略を紹介させていただきます。

### 1. 精子における電位依存性ホスファターゼVSPの電位感知機構

VSPは、膜電位変化を感知してイノシトールリン脂質を加水分解する特別な酵素です。これまで我々はVSPが精子で機能して運動性を制御することを明らかにしていましたが (Kawai et al., PNAS, 2019), VSPがどのように精子の膜電位を感知しているのかは不明でした。今回、VSPが精子の成熟前からその機能を発揮していることを見出しました。またVSPの電位感受性を変化させたノックインマウスを用いた解析も行うことにより、この未成熟精子での膜電位感知が精子のイノ

シトールリン脂質環境を適切に維持するために重要であることを明らかにしました (Kawai et al., Nat Commun, 2024).

### 2. 内側手綱核における新規の活動電位抑制機構

本研究は、コロナ禍に米国Duke大学へ留学した際に行ったものです。対象としたのは、ニコチン依存に関わる内側手綱核と呼ばれる小さな脳領域です。内側手綱核は複数のカルシウム活性化チャネル (BKチャネル,  $Ca^{2+}$ 活性化 $Cl^{-}$ チャネル) を高発現していることが知られており、その機能的な重要性を明らかにしたいと考えました。興味深いことに、内側手綱核においてニコチン受容体を介した強い入力が入ると、これらのチャネルが協調して働き、数十秒に及ぶ長い不応期が生じることを明らかにしました (Kawai et al., Sci Adv, 2025).

このように、私が現在取り組んでいる細胞種、分子群は非常に多様ですが、その根底には「生体電気信号」の本質的な理解という共通の目的があります。私は、膜電位に関してまだ解明されていない未知の機構が多く眠っていると考えています。既存の常識にとらわれることなく、常に新しい視点で探求を続け、ユニークな発見を目指したいと考えています。

### 略歴

2006年4月-2011年3月

東京大学大学院、理学系研究科、  
生物科学専攻

2010年4月-2012年3月

東京大学大学院、理学系研究科、

日本学術振興会特別研究員 (DC2,  
PD)  
2012年4月-2014年10月  
大阪大学大学院, 医学系研究科,  
日本学術振興会特別研究員 (PD)  
2021年6月-2022年3月

Department of Biochemistry,  
Duke University School of Medi-  
cine, Research Scholar  
2014年11月-現在  
大阪大学大学院, 医学系研究科,  
助教

## 「健康生活ひとくちメモ」

### 3: 適切な食生活で健康体力を

#### ③ 良い食品を摂って体力をつけて病気を防ぎましょう

糖質・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラルの5大栄養素をバランスよく摂りましょう。免疫力・体力をつけるための良い食事とは、**ま**(豆類)・**ご**(ゴマ)・**こ**(コメ)・**わ**(ワカメなどの海藻)・**や**(野菜)・**さ**(魚)・**し**(シイタケなどのキノコ類)・**い**(イモ類)・**よ**(ヨーグルト・味噌などの発酵食品)の食材組合せをすることなので、「**まごこわやさしいよ**」<sup>4)</sup>と覚えましょう。血糖値を急げないために、まず野菜・キノコ類、次に豆腐・肉・魚などのタンパク質、最後に米・パン・麺類などの糖質を、この順に食べましょう。そして一口ごとに30回「噛む噛むエブリバディ」です。

骨に必要なカルシウムとタンパク質の両方を多く含むものは大豆・魚・乳製品で、カルシウム吸収を助けるビタミンDを多く含むものは魚(特に鮭)とキノコ類(特にキクラゲ)です。骨粗鬆症にならないよう、これらをしっかり摂って、ビタミンDを活性化する日光を適切に浴びましょう。そして、骨形成を促進するのはビタミンKで、それを多く含むのは納豆・緑黄野菜です。やはり和食はよいですね。骨の量が年齢とともに減っていくのを速めるのは、カルシウム・タンパク質不足や運動不足ではありません。お酒の飲みすぎは骨を作る細胞の働きを下げ、喫煙は骨の形成にかかわるホルモンの分泌を下げ、ダイエットの(特に骨量貯蓄に重要な20歳までの時期での)やりすぎは骨に(必要な栄養を足らなくして)良くありません。そのときに、あるいは年をとってから、骨粗鬆症になる危険性を高めます。

血液検査で中性脂肪や悪玉コレステロールが高い人や脂肪肝を持った人が摂るべき食事の基本は「**おさかなおすきやね**」です。**お茶**(特に緑茶)・**さかな**(特に青魚)・**かいそう**(海藻)類・**なっとう**(納豆)・**オリーブオイル**・**す(酢)**・**きのこ類**・**や菜**(野菜)、その中でも**ねぎ類**(特に玉ねぎやにんにく)、という「**おさかなおすきやね**」<sup>5)</sup>をベースに食事を組み立てましょう。そして食べすぎ飲みすぎに注意しましょう。特に脂肪肝になると、脂肪を蓄えた肝臓の細胞からは悪い因子<sup>6)</sup>が分泌されて糖尿病や動脈硬化を促進します。また、周りの健康な肝臓の細胞にも悪い影響を与えて肝機能が障害されてきます。さらには、脂肪肝は年をとってから肝硬変や肝ガンの素地にもなってしまいます。

英語のことわざに“You are what you eat.”というのがあります。ジャンクフードまみれの生活を送ると、健康によくない上に、人格そのものも疑われかねません。

#### 脚注:

- 4) 食品研究者の吉村裕之博士が提唱の語呂合わせ。
- 5) 栗原毅医師が提唱の「おさかなすきやね」を拡張して作成した語呂合わせ。
- 6) 腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) やインターロイキン-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインや超低密度リポタンパク質 (VLDL) など。

岡田泰伸 (生理学研究所)



## 高速原子間力顕微鏡で発見した 電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルの協同的活性化機構

金沢大学ナノ生命科学研究所（現）

角野 歩

（第26回 日本生理学会奨励賞）



このたびは、栄えある日本生理学会奨励賞を賜り、誠にありがとうございます。長い歴史を持つ日本生理学会からこのような光栄な賞を頂戴し、心より感謝申し上げます。これまで学会を通じて多くの先生方から刺激を受け、自身の研究を磨いてきましたが、その努力を評価していただいたことは大変励みになります。

今回、受賞対象となりました研究は、「高速原子間力顕微鏡で発見した電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルの協同的活性化機構」に関するものです。活動電位は、生命活動の根幹をなす重要な電気信号であり、その急峻な立ち上がりは Na<sup>+</sup>チャネルの協同的な開口によって支えられていると考えられてきました。しかし、その協同的な開口メカニズムは、活動電位が初めて記録された1939年以来、80年以上未解明の課題でした。

私たちは、高速原子間力顕微鏡という、分子レベルの動きをリアルタイムで可視化できる技術を駆使し、Na<sup>+</sup>チャネルが閉じた状態において、電位センサーがイオンの通り道から離れ、隣接するチャネルの電位センサー同士が相互作用している可能性を明らかにしました。さらに理論的な計算から、現実の神経細胞膜上でもこのような相互作用ネットワークが形成されること、開口時には一斉にこれが解除されることを示しました。この発見は、長年謎とされてきた協同的開口メカニズムの分子レベルでの解明につながる、有力な一歩と考えています。

この成果は、私一人の力ではなく、多くの方々

のご指導とご支援の賜物です。高品質な精製試料をご提供くださった入江克雅准教授、理論計算や計算機シミュレーションによって研究の幅を広げてくださった炭竈享司助教、常に自由な研究環境を提供してくださったメンターの柴田幹大教授に深く感謝申し上げます。日々の議論と支えを惜しまなかった研究室の仲間たち、そして何より日々私を支え続けてくれた家族にも心より御礼申し上げます。

今後は、今回明らかにした電位センサー間の相互作用が、同様の構造モチーフを有する他の電位依存性チャネルにも普遍的に存在するのかどうか、さらに、これらのチャネル間相互作用と疾患との関連についても掘り下げ、基礎生理学から疾患メカニズムへの橋渡しとなる研究を展開していきたいと考えております。また、生理学の魅力は次世代にも伝え、学問の発展に貢献できるよう、教育や学会活動にも積極的に取り組んでまいります。

最後になりますが、本賞の選考にご尽力いただきました日本生理学会関係者の皆様、審査員の皆様に深く御礼申し上げ、受賞のご挨拶とさせていただきます。

### 略歴

2013年3月 名古屋工業大学にて博士（工学）を取得

2013年4月-2017年3月

福井大学医学部 分子生理学分野

にて学振PDおよびさがけ専任研  
究者

2017年4月-2025年5月

金沢大学新学術創成研究機構およ

びナノ生命科学研究所 助教

2025年6月 京都大学生命科学研究科に独立准教

授(TT)として着任予定



## メラノコルチン 4 型受容体局在一次繊毛を持つ 視床下部ニューロン群が構成する神経ネットワーク

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学教室/科学技術  
振興機構さきがけ研究者



大屋 愛実

(第 26 回 日本生理学会奨励賞)

この度は、第 26 回日本生理学会奨励賞という大変栄誉ある賞をいただき、ありがとうございました。これまでの研究活動をご評価頂いたことへの感謝と共に、奨励賞受賞者としてその名に恥じぬよう身の引き締まる思いしております。

私は、学生時代の恩師である東京大学の坪井貴司先生の授業を通し、“生命現象にはそれを支えるメカニズムが存在する”ということを知り、その一端を自分で解き明かしたいと思ったのが研究の世界に入るきっかけでした。学生時代は坪井先生のもとで全反射蛍光顕微鏡を用いたホルモン分泌のライブセルイメージングに取り組み、分泌制御メカニズムの解明に取り組みました。

学位取得後は分泌されたホルモンが生体においてどのようなはたらきを持つかに興味を持ち、それまでの培養細胞の系から個体の系に研究対象を移したいと考え、名古屋大学の中村和弘先生の研究室の門戸を叩きました。個体を用いた実験の初心者である私に、中村先生は生理学の基礎の基礎から教えて下さりました。日々の研究の過程で、ある事象を発見した際にそれがどのような生理的意義を持つのか？という本質を常に問い続ける姿勢を身につけることができたのも、一重に先生のご指導の賜物だと思っております。

今回の受賞の対象となった研究は、歳をとるにつれて太りやすくなるのはなぜか？というよく知られた生理現象の本質に迫るものでした。脳の視床下部にはメラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) という、飽食シグナルに応答して代謝を亢進し、摂

食を抑制する受容体が存在します。これまで MC4R に対する特異性の高い抗体が存在しなかったためその局在は不明でしたが、中村先生が約 20 年前に作られた抗体によって MC4R はラット視床下部神経細胞の“一次繊毛”というアンテナ様の構造体に局在することがわかりました。さらに様々な週齢の脳において解析を行い、MC4R 局在一次繊毛が加齢に伴い短くなることを明らかにしました。次に、若齢の MC4R-Cre ノックインラットを使って強制的に MC4R 局在一次繊毛を短くすると、代謝が減少する一方で摂食量が増加し肥満を呈することがわかりました。以上の結果から、MC4R 局在一次繊毛が加齢に伴って短くなることで代謝量の減少および摂食量の増加が起こり肥満につながるという、歳をとるにつれて太りやすくなる加齢性肥満のメカニズムを明らかにすることができました。今後は MC4R 局在一次繊毛の加齢性退縮のメカニズムの解明、そしてその他の脳部位における一次繊毛の加齢性変化が生理現象に及ぼす影響についても明らかにしたいと考えています。

最後に、これまでお世話になった先生方、共同研究者の先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。特に、大学院時代の指導教官であり研究者としての土台を作って下さった坪井貴司先生、プロの研究者として生理学の本質を問い続ける姿勢を教えて下さり今も日々支えて下さっている中村和弘先生に心から感謝申し上げます。

## 略歴

2015年 東京大学大学院総合文化研究科博士課程修了  
2015年 上原記念生命科学財団 ポスドクフェロー（イギリス エクセター大学）  
2016年 名古屋大学大学院医学系研究科 研究員

2020年 日本学術振興会特別研究員 RPD  
2021年 名古屋大学大学院医学系研究科 助教  
2024年 科学技術振興機構 さきがけ研究者（兼任）  
2025年 名古屋大学大学院医学系研究科 特任講師・科学技術振興機構 さきがけ研究者（専任）

## 「健康生活ひとくちメモ」

### 4: 快便生活を送りましょう

#### ① 食物繊維と水分を摂りましょう

まず朝食は十分な量を摂って、胃の壁を伸展させて結腸の収縮を開始させるという生体反射<sup>1)</sup>で排便を促しましょう。便を柔らかくするとともに大腸内ビフィズス菌のエサともなる水溶性食物繊維を多く含む食品（海藻、野菜、果物）を摂りましょう。中でもキウイフルーツは水溶性食物繊維が豊富で便通効果抜群です。但し、キウイには酵素類も含まれており、空腹時に食べると胃を荒らすこともあるので、食後か食中に摂りましょう。便<sup>2)</sup>の7割以上は水分でできており、快便には十分な水分摂取が重要です。一日の必要水分量は60kg体重の人で2.5Lで、その内の（食事に含まれていたり体内で作られる水分以外に）1.2Lを意識的に摂る必要があります。

#### 脚注:

- 1) 胃結腸反射と呼ばれ、胃幽門前庭部粘膜のG細胞から分泌されるガストリンが関与して、回盲弁を開けて食物を下流の結腸に運ぶ。
- 2) 糞便の約3/4は水分で、それ以外の約1/4が固形成分である。後者の約6割を腸内細菌死骸と未消化食物繊維が半々に占める。因みに糞便の褐色は胆汁色素（ビリルビン誘導体のステルコビリンやウロビリノゲン）である。

岡田泰伸（生理学研究所）



## ギャップ結合構成タンパク質の断片アイソフォームによる ミトコンドリア保護および動態制御機構の解明

東京科学大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学講座

志村 大輔

(第15回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞)



学生時代に初めて参加した生理学会大会において、多くの研究者が立場や年齢に関係なく、和やかに活発な議論を交わしている姿に強く感銘を受けると同時に、研究者としての自分の未熟さを痛感した記憶が、今なお鮮明に残っています。あの場で抱いた憧れと向上心は、現在に至るまで私の研究活動の原動力となっております。

この度、日本生理学会入澤宏・彩記念若手研究奨励賞という荣誉ある賞を賜り、誠に光栄に存じます。これまでご指導・ご支援を賜りました諸先生方ならびに共同研究者の皆様へ、心より御礼申し上げます。

細胞間コミュニケーションの代表であるギャップ結合。この構成タンパク質の1つであるコネキシン43 (Cx43) をコードする遺伝子 *Gja1* は、通常のCx43の翻訳に加え、内部翻訳によりN末端領域を欠いた複数の短いアイソフォームを生成します。中でも分子量20kDaの「GJA1-20k」は最も発現の多いアイソフォームで、私の研究対象の1つです。このGJA1-20kはCx43の輸送サブユニットとして初めて同定されましたが、これに付け加え、私たちは近年、この小さなアイソフォームGJA1-20kがミトコンドリアの機能制御も担うということを発見しました。ミトコンドリアはストレスやエネルギー需要といった細胞内外の環境変化に応答し、分裂と融合を動的に繰り返すオルガネラとして知られていますが、上記の「GJA1-20k」はミトコンドリアの“分裂”を積極的に誘導することがわかりました。ミトコンドリアの分裂

は、時に分解や機能低下が連想されることがありますが、私たちはGJA1-20kを介した分裂により、臓器や細胞が虚血や酸化ストレスに対する保護機能を発揮できることを証明してきました。さらに興味深いのは、このGJA1-20kによるミトコンドリアの保護的分裂は、これまで報告されてきた中心的な制御因子の影響を受けない独自の経路をたどるということです。共焦点レーザー顕微鏡下で観察した際、GJA1-20kに綺麗に包み込まれた小さなミトコンドリアを目の当たりにし、ミトコンドリアの分裂に関わる既知の因子との関連を直感しました。しかしながら、様々なアプローチでミトコンドリアの分裂を阻害したり融合を促進したりしても、GJA1-20kとミトコンドリアの様子が変化することはありませんでした。この現象は、新たな制御因子となり得るGJA1-20kが如何にしてミトコンドリアへの局在や分裂誘導、そして保護をコントロールしているのか?という新たな問題提起に繋がりました。目下、このメカニズムの解明に勤しんでいるところです。最新のデータでは、GJA1-20kのC末端部位にアクチン細胞骨格との結合部位が見い出され新たなKey Factorの出現に胸の高鳴りを感じずにはられません。

本賞を励みに、今後も生命現象の本質に迫る研究に真摯に取り組み、学術の発展に貢献してまいります。

略歴

2016年 早稲田大学大学院先進理工学研究科生

命医科学専攻 博士後期課程 修了(日本学術振興会特別研究員DC1)学位取得後, 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士主任研究員

2017年 Cedars-Sinai Medical Center 及びユタ

大学 Postdoctoral Scientist

2022年 ユタ大学 Assistant Professor. 23年よりクロスアポイントメントで東京科学大学 特任講師

2025年 早稲田大学 高等研究所 講師



## 成熟小脳プルキンエ細胞におけるヘテロ性の スパイク調整を介した運動調整機構

岐阜大学大学院医学系研究科高次神経形態学分野

渡邊 将

(第15回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞)



この度は、入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、学会関係者の皆様には、厚く御礼申し上げます。僭越ではございますが、これまでの研究について筆を執らせていただきます。

生体内では様々な化学反応を通じて、種々の生理機能が果たされています。中でも、リン酸化、脱リン酸化反応はメジャーな反応といえ、それらを触媒する酵素も多く存在します。私はその中でも、プロテインキナーゼC (PKC) に注目して研究してきました。

PKCは中枢神経系では小脳で最も多く発現し、そのほとんどが $\gamma$ 型 (PKC $\gamma$ ) です。PKC $\gamma$ は小脳ではプルキンエ細胞に局限し、その多量な発現量から、何らかの重要な生理的役割を果たすと考えられていました。実際に、PKC $\gamma$ が欠損したノックアウトマウスで発達段階での小脳の神経回路形成が障害されるため、幼若期にPKC $\gamma$ が重要な役割を果たすことが知られていました。その一方で、成熟期でも依然として多量に発現しているPKC $\gamma$ の役割は不明でした。

そこで、成熟プルキンエ細胞でのみPKC $\gamma$ が欠損したマウスと、逆に成熟プルキンエ細胞でのみPKC $\gamma$ を発現するレスキューマウスを新たに作製して、成熟プルキンエ細胞でのPKC $\gamma$ の働きを検討しました。その結果、まさにプルキンエ細胞に存在するPKC $\gamma$ が、成熟個体で協調運動を制御していることがわかりました。さらに、その背景となりうる現象として、2つの現象を見出しました。

具体的に、PKC $\gamma$ は大容量性カルシウム依存性カリウムチャンネルを介した電流を抑えることで、樹状突起での信号伝導を調整していることと、PKC $\gamma$ がプルキンエ細胞の興奮性を抑えていることを明らかにしました。

さてここで、小脳のプルキンエ細胞は一律ではなく、ヘテロな集団で形成されています。具体的に、Aldolase C (通称：ゼブリン) の発現と関連して、発火特性や遺伝子発現が異なる、ゼブリン陽性と陰性の2種類の細胞が存在し、(ゼブリンという名称にも反映されたように) これらの細胞群は矢状断方向に縞々様に分布します。そして、PKC $\gamma$ を介した発火や伝導の調整は、ゼブリン陰性の細胞群でのみ観察されました。現状ではPKC $\gamma$ がゼブリン陰性の細胞群のみではたらく意義や様式は不明ですが、マクロな視点から赤核—小脳—オリーブ核ループでゾーン構造が高度に保存されることや機能局在があることを考えても、何らかの重要な意味があると思われます。今後、さらに詳細に検討していきたいと考えています。

最後になりますが、これまでにお世話になったすべての先生方に御礼申し上げます。特に、学部時代に手ほどきをいただいた川戸佳先生および川戸研のみなさま、電気生理のイロハを教えていただいた真鍋俊也先生および真鍋研のみなさま、本研究に際してご指導・ご協力いただいた平井宏和先生および平井研のみなさま、誠にありがとうございました。今後ともご指導・ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 略歴

2009年 東京大学教養学部後期課程卒業  
2015年 東京大学大学院医学系研究科博士後期

## 課程修了

2015年 群馬大学大学院医学系研究科 研究員  
2021年 岐阜大学大学院医学系研究科 助教

## 「健康生活ひとくちメモ」

### 4: 快便生活を送りましょう

#### ② 4つの便秘対策を講じましょう

便秘<sup>3)</sup>を防ぐために気を付けるべきことは次の4点です。第1は食生活で、便<sup>2)</sup>の7割以上と約1割を占めるのは水分と食物繊維なので、朝起きたらコップ/茶碗一杯の(お茶などの)水分と食物繊維(特に水溶性)を多く含む(キウイやミカンなどの)果物か青汁を摂ろう。残りの約1割を占めるのは腸内細菌<sup>4)</sup>の残骸だから、それらをよい状態に保つ(納豆やヨーグルトなどの)発酵食品を毎日摂ろう。これらを一緒に摂るレシピの一例が、ヨーグルト・ゴウヤ・バナナ・蜂蜜をミルサーにかけたスムージー。美味しい上に快便効果満点です。第2は日頃からの適度の運動です。排便に必要な様々な筋肉も鍛えられるからです。第3は排便習慣で、毎朝食後は(出ても出なくとも)必ずトイレに行き、(直腸が垂直近くになって便が出やすい)ロダンの「考える人」のような前かがみ座り姿勢<sup>5)</sup>を取っていきみましょう。まだ少し便が残っていると感じたら、お腹が太ももにくっつく程に前かがみになって、かかとを左右交互に挙げるとよい。我慢すると大腸での水分吸収が過ぎて便が固くなって便秘になるので、便意を感じたら必ずすぐにトイレに行こう。第4はストレスの少ないリラックスした生活を送ることです。ストレスは、排便を促す神経<sup>6)</sup>の働きを妨げます。食べたらずそう大事な便りを。

#### 脚注:

- 3) 排便があっても残便感がある状態で、平均的には3日以上排便が無い状態を指す。但し、稀ではあるが規則的排便が1週間に1回や、1日に2回の人もいるので、一概に3日以上とは言い切れない。
- 4) 腸管に棲みついている数百種類の細菌で、およそ100兆個(重量1~2kg)に及ぶ。
- 5) 通常の姿勢では肛門と直腸の角度は90~100度もあり、前かがみ座り姿勢でそれが緩和されて便がでやすくなる。
- 6) 排便には内肛門括約筋の弛緩と直腸平滑筋の収縮が必要であるが、それらはいずれも副交感神経系の骨盤神経によって支配されている。

岡田泰伸 (生理学研究所)