

## 研究室紹介

日本医科大学

### 生理学第一講座



日本医科大学生理学第一講座  
教授 佐久間康夫

日本医科大学は下町の雰囲気が色濃く残る界限にあり、学生は路地を伝って登校してきます。構内には夏目漱石が「我が輩は猫である」を執筆した住居の址もあり、隣接する根津神社にはミケコヤク口の血を引くとおぼしい猫たちが、救命救急センターにあわただしく出入りする救急車を横目にたむろしています。

我々生理学第一講座は、医学部のカリキュラムでは器官系生理学の教育に責任があります。ご承知のように、これまでの医学教育は全教科が必修で、学部学生の時代に研究室の雰囲気に親しむ機会が限られていました。私たちは学生に、生命現象の基盤にある科学法則を自らの観察から演繹する能力ばかりでなく、その過程を楽しむことを学んで欲しいと考え、実験研究への参加を積極的に勧めてきましたが、基礎配属の充実などのカリキュラム改革の進行により、学生の個別的な要望に応え易い体制が整いつつあります。

研究はエストロゲンの中枢作用を中心として、視床下部下垂体性腺系の中枢調節機序の理解を目指しており、行動生理学・神経内分泌学ラボラトリーと自称しています。これまで長年にわたり、雌ラットのロードーシス反射や性的動機付け行動がエストロゲンに依存し、性特異的であることを利用して、エストロゲンの脳内作用部位や行動調節に関わる神経回路の同定を行ってきました。その結果、ロードーシス反射には促進抑制の二つの独立した回路があり、エストロゲンがそれぞれを同時に促進、抑制することにより反射が起こること、反射の抑制と性的動機付けが内側視索前野に存在する別個のエストロゲン感受性ニューロンによって調節されていることが判明しました。一連の実験では、行動生理学の定石である脳の定位的刺激や破壊の限界を考えて、麻酔下の電気生理学的記録実験によるエストロゲン感受性神経回路の同定や、実際に行動を行っている覚醒動物からの神経活動の同定をさまざまに組み合わせてきましたが、エストロゲンが神経細胞の興奮性に及ぼす部位特異的、性特異的な作用の機序は、核内受容体を介することと、作用発現時にも血中濃度が維持されていることが必須であることぐらいしか判っておらず、当面の重要な研究課題となっています。

1999年9月現在、研究室はアカデミックスタッフ8名、テクニカルスタッフ2名、大学院4年制博士課程5名（日本医大卒3名、弘前大学、信州大学各1



ある日の昼食後。  
大黒成夫先生が毎週セミナーに参加して下さいます。

名)で、この他に共同研究により工業技術院所属のポ  
ストドク1名と東京大学農学部(農学)の学生2名がほとんどフ  
ルタイムで研究に従事しています。幸い大きな人数を  
擁している利点を活かして、分子生物学から行動生理  
学に至る複合的なアプローチを取ることが可能です。  
木山裕子講師を中心とするグループは、エストロゲン  
受容体遺伝子の発現制御をDNAの折れ曲がり構造の解  
析から調べています。少なからぬ爬虫類の性分化が温  
度依存性に起こることが知られています。現在主流と  
なっている考えはアロマターゼ活性の温度依存性のよ  
うですが、環境温度によるDNAの構造変化も受容体の  
発現制御につながり、エストロゲン作用に変化が生じ  
るといふ仮説を考えています。脳の個体発生にともな  
うエストロゲン受容体の脳内発現を、の双方につ  
いて調べているのが折笠千登世助手のグループです。  
発達途上のラット脳の各所に発現するエストロゲン受  
容体が脳の形態形成に何らかの影響を及ぼしているの  
ではないかというのが私たちの考えで、in situ hybridiza-  
tion や免疫組織化学などにより、エストロゲン受容体  
メッセージと、GnRH や NOS の局在を調べています。  
Ishwar S. Parhar講師のグループは、ティラピアを主とす  
る硬骨魚類を用いて、エストロゲンをはじめ性ホルモ  
ンがGnRHニューロンの個体発生に及ぼす影響を比較  
形態学的に研究しています。GnRHにはアミノ酸組成  
が僅かに異なる11種以上のサブタイプが知られてい  
ます。魚類では終神経、内側視索前野、脳幹にそれぞ  
れ異なった分子を含むニューロンが局在し、異なった  
制御を受けていることをこれまでに明らかにしました。  
また、ラットでもチキンIIタイプの免疫活性が中脳に  
あり、内側視索前野の哺乳類型と共存することを報告  
しましたが、ヒトで複数のGnRHの発現があるとの報  
告に僅かに遅れをとってしまい、みすみす注目を浴び  
るチャンスを逃してしまいました。何れにせよ、これ

らの所見はGnRHニューロンに複数の起源を持つもの  
があることを示すものです。それぞれのGnRH分子種  
がなわばり形成や巣作り行動に及ぼす効果は、antisense  
RNA注入によって調べています。加藤昌克教授と濱  
田知宏助手のチームは細胞内イオンイメージングや  
パッチクランプといった細胞生理学手法により、脳内  
ペプチドが細胞内情報伝達系やイオンチャネルの制御  
に及ぼす影響を調べています。これまでのところ、下  
垂体前葉の内分泌細胞や濾胞星状細胞を材料にしてき  
ましたが、初代培養や脳切片中の視床下部ニューロン  
を対象に、まずリポータ遺伝子を導入するなど細胞の  
同定法を模索しており、今後思春期発動の脳内機序の  
解明に挑戦する手筈を整えています。行動生理学チ  
ームがこれまでに雌ラットの性ホルモン感受性脳内神経  
回路について多くの成果を挙げてきたことは上に述べ  
ましたが、依然性衝動の制御の神経学的基盤は謎が多  
く、また雄の行動を調節する脳内回路については殆ど  
判っていないので、イムノトキシン法やコンディ  
ショナルノックアウトにより、特定の細胞群を任意  
の時期に脱落させて起こる変化を今後雄の行動も含め  
て解明するべく近藤保彦助手を中心に頑張っています。

以上、DNA、RNA、タンパク、細胞膜、細胞内情報  
伝達、神経回路、行動発現という順序で、当講座の研  
究内容を紹介してきました。これまでさまざまな形で  
学内外と共同研究を進めてきましたが、今後も臨床各  
科との交流も含め、医学部の研究室の利点を極力活  
かすように心がけたいと考えています。学生や大学院進  
学希望者を対象に、当講座では1996年以来Webサイ  
トを開設しており、研究内容を詳しく説明してきました  
(URL: <http://www.nms.ac.jp/NMS/SEIRI1/homejpn.html>)。このサイトが学外からの大学院受験者の増加に大いに  
役だっていることも申し添えたいと存じます。