

---

## 発達生理学研究系 DEPARTMENT OF DEVELOPMENTAL PHYSIOLOGY

### 認知行動発達機構研究部門 Division of Behavioral Development

#### 職員 (Staff)

---



#### 教授 伊佐 正

東京大学医学部卒, 同医学系研究科修了, 医学博士。スウェーデン王国イエテボリ大学客員研究員, 東京大学医学部助手, 群馬大学医学部助教授を経て平成8年1月から現職。  
専攻: 神経生理学。

#### Professor: ISA, Tadashi, MD, PhD

1985 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1989 Completed the doctoral course in Science in University of Tokyo. 1989 Research Associate in University of Tokyo. 1993 Lecturer in Gunma University, School of Medicine. 1996 Professor, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology



#### 助手 関 和彦

新潟大学教育学部卒, 筑波大学医学系大学院博士課程修了, 医学博士。国際武道大講師, 米国 Washington 大学客員研究員を経て平成13年4月から現職。  
専攻: 神経生理学, 運動生理学。

#### Assistant Professor: SEKI, Kazuhiko, PhD

1988 Graduated from Niigata University, Faculty of Education. 1998 Completed the doctoral course in Tsukuba University, Faculty of Medicine. 1998 Lecturer in International Budo University, Postdoctoral fellow in University of Washington (Seattle). 2001 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neuroscience



#### 助手 遠藤 利朗

大阪大学基礎工学部生物工学科卒, 同修士課程修了, 総合研究大学院大学博士課程修了, 理学博士, 生理学研究所非常勤研究員を経て平成14年4月から現職。  
専攻: 神経生理学。

#### Assistant Professor: ENDO, Toshiaki, PhD

1996 Graduated from Faculty of Engineering Science, Osaka University. 2000 Completed the doctoral course in Life Science in the Graduate University for Advanced Sciences. 2000 Research Fellow, NIPS. 2002 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neuroscience



#### 助手 吉田 正俊

東京大学薬学部卒, 東京大学大学院薬学系専攻博士課程中退, 医学博士。科学技術振興事業団心表象プロジェクト研究員, 科学研究費(特別推進)研究支援員を経て平成15年6月から現職。  
専攻: 認知神経科学, 神経生理学

#### Assistant Professor: YOSHIDA, Masatoshi, PhD

1992 Graduated from University of Tokyo, Department of Pharmaceutical Sciences. 1996 Predoctoral Fellow at NIPS and University of Tokyo. 2003 Obtained PhD from University of Tokyo. 2003 Postdoctoral Fellow at University of Tokyo. 2003 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Cognitive Neuroscience and Neurophysiology



#### 非常勤研究員 西村 幸男

日本大学文理学部卒, 横浜国立大学大学院教育学研究科修了, 千葉大学大学院医学研究科修了, 医学博士。平成15年4月から現職。  
専攻: 神経生理学, 運動生理学。

#### Research Fellow: NISHIMURA, Yukio, PhD

1995 Graduated from Nihon University, Faculty of Science. 2003 Completed the doctoral course in University of Chiba, Faculty of Humanity and Medicine. 2003 Postdoctoral Fellow, NIPS.  
Speciality: Neuroscience



#### 研究員(科学研究) 坂谷 智也

東京大学理学部生物化学科卒, 同修士課程修了, 総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了, 理学博士, 平成16年4月から現職。  
専攻: 神経科学。

#### Postdoctoral Fellow: SAKATANI, Tomoya, PhD

1997 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 1999 Completed the master course in Biophysics and Biochemistry at the University of Tokyo, Graduate School of Science. 2004 Completed the doctoral course in Physiological Sciences at the Graduate University for Advanced Studies, School of Life Science. 2004 Postdoctoral Fellow, NIPS.  
Speciality: Neuroscience



#### 外国人研究職員

#### ペルフィリエフ セルゲイ

1991年サントペテルブルグ大学博士課程。1994年より現在まで, サントペテルブルグ大学生理学研究所主任研究員。

#### Visiting professor: PERFILIEV, Sergei N. PhD

1991 St. Petersburg University, PhD Program. 1994 Present; Research Scientist, Laboratory of Sensorimotor Systems, Institute of Physiology, St. Petersburg University.

---

## 研究内容

認知行動発達機構研究部門では脳による運動制御、特に眼球のサッケード運動系及び手指の物体把持 (grasping) 運動について大規模及び局所神経回路の構造解析、神経活動による情報のコーディング、さらには損傷時の機能代償機構を研究している。

### 1. 眼球のサッケード運動系

サッケードは我々が「よりよく見たい」と思うものを注視するために行なう素早い眼球運動である。その反応時間や軌道、正確さは「注意」の影響を優れてよく反映する。我々はサッケード運動系に対する「注意」などの高次脳機能による修飾作用の神経機構を以下のような実験系を用いて多角的に研究し、分子レベルから個体の心理・行動までをつなげる統合的な研究を目指している。特にサッケード運動を制御する重要な中枢である中脳上丘を中心に研究を進めている。

(1) マウス、ラットの脳スライス標本(主に中脳上丘)におけるスライスパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析。特に異なる層の間の相互作用、高頻度バースト発火の生成機構、GABA 作動性抑制の機能的意義、NMDA 受容体の機能、アセチルコリンによる修飾作用など。

(2) 麻酔下動物(ラット、サル)における上丘、大脳皮質をめぐる大規模神経回路及び上丘局所神経回路のシナプス機構の解析。

(3) 遺伝子改変マウスを用いたサッケード運動の解析によるサッケード制御回路の分子機構の解析。

(4) 覚醒サルにおける電気生理学、薬物微量注入法を用いたサッケード制御系の動的特性の解析。

(5) 大脳皮質一次視覚野損傷後のサッケード運動制御機構の解析を通じた「膝状体外視覚経路」の機能の解明。

### 2. 手指の把持運動

手指を1本1本器用に独立して動かす動作は霊長類において最も高度に発達した運動である。従来このような手指の器用な運動は、進化において霊長類において初めて現れてくる皮質脊髓路細胞から手指筋の運動ニューロンへの直接結合によるものと考えられてきた。しかし、最近我々は霊長類において皮質脊髓路から手指筋運動ニューロンに至る経路には直接結合のほかに頸髄の介在ニューロンを介する間接的な経路も存在することを明らかにし、さらに直接経路を切断し、間接経路のみを残したサルにおいても1-3週間の回復期を経て器用な物体把持運動 (precision grip) が可能になることを見出した。このことは脊髓介在ニューロン系を上手く使うことで相当レベルにまで機能代償を行なうことができることを意味しており、リハビリテーションの可能性を追求する上で重要な知見である。さらに我々はこのような機能代償が脊髓のみの局所的な可塑性によって起きているのではなく、大脳、小脳を含む大規模な神経ネットワークの中で学習と一部共通するメカニズムで起きていると考え、機能代償時の大脳皮質レベルでの可塑性について電気生理学実験、PET に

よる脳賦活イメージングや遺伝子発現の解析など多面的に解析を進めている。

---

## Research works

We are investigating the neural systems controlling saccadic eye movements and grasping hand movements. We analyze the structure of local circuits and large-scaled networks involved in these motor systems and neural coding of behavioral parameters in these systems. We are also interested in plastic compensatory mechanism following lesion of related structures as detailed below;

### 1. Saccadic eye movements;

Saccades are rapid eye movements that we execute to capture a visual target in space. Reaction times, trajectories and endpoints of saccades are strongly influenced by attentional state. We investigate the modulatory mechanism of the saccade generator circuits by cognitive functions such as attention by combining multidisciplinary approaches as summarized below. Especially our interest is focused on the superior colliculus (SC), a midbrain structure that plays a key role in generation of saccades.

(1) Electrophysiological analysis of local circuits of the SC by using in vitro slice preparation. We are investigating the interaction among different layers of the SC, neural mechanism for generation of high frequency presaccadic burst activities, role of GABAergic inhibition, role of NMDA receptors and modulation by cholinergic inputs.

(2) Analysis of local circuit of SC and large scaled network involving the cerebral cortex for saccade generation in anesthetized animals (rodents and non-human primates).

(3) Molecular mechanism of saccade generator circuits by using genetically manipulated mice.

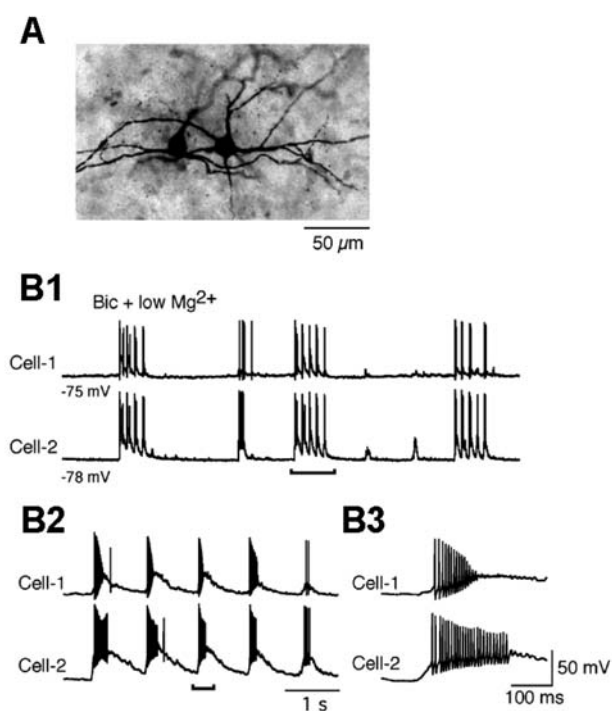
(4) Analysis of dynamic properties of saccade-related circuits by applying electrophysiological and pharmacological techniques in awake behaving non-human primates.

(5) Clarifying the function of the “extrageniculate visual pathway” by analyzing the performance of visually guided saccades in non-human primates in which the primary visual cortex is unilaterally removed.

### 2. Dextrous hand movements

Ability to control movements of individual fingers is uniquely developed in primates. It has been supposed that individual finger movements depend on direct connection of corticospinal neurons with motoneurons of intrinsic hand muscles, which appears first in primates phylogenetically. However, recently we clarified the existence of oligosynaptic (indirect) cortico-motoneuronal pathways mediated by interneurons in the

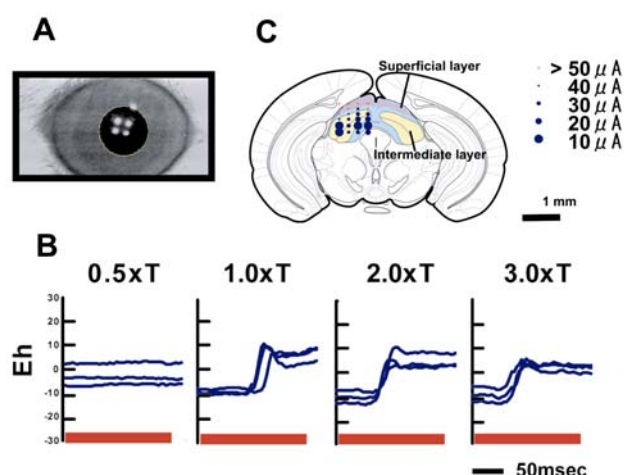
cervical spinal cord. Moreover, we observed the behavior of the monkeys in which direct cortico-motoneuronal connections are transected while the indirect pathway remained intact and found that the monkeys can perform precision grip after 1-3 weeks of recovery period. This result indicates that the indirect cortico-motoneuronal pathways can compensate the performance of precision grip to a great deal, which would open up the possibility of neuro-rehabilitation. Furthermore, we think that such compensatory process is not caused simply by the plastic mechanism in the spinal cord but also would involve plastic change in the large-scaled networks involving the cerebral cortex and cerebellum, which may share some common mechanism with learning. To explore the basic mechanism involved in the compensatory mechanisms, we use multidisciplinary approaches including electrophysiology, non-invasive brain imaging with positron emission tomography (PET) and analysis of gene expression by DNA microarray and in situ hybridization.



(図1) 上丘中間層におけるバースト生成機構  
スライス標本において近傍の2個のニューロンから細胞内電位を同時記録し、細胞外液にビククリンを投与し、 $Mg^{2+}$ 濃度を下げると自発的に同期する脱分極が発生する。

**Figure 1. Neural mechanism of burst generation in the intermediate gray layer of the superior colliculus (SC).**

When we simultaneously record the membrane potential of a pair of neurons in the intermediate gray layer of the SC by whole cell patch clamp technique (A; distance < 100 μm) and apply bicuculline and lower the  $Mg^{2+}$  concentration, the neuron pair exhibit synchronous depolarization and bursting spike activities (B).

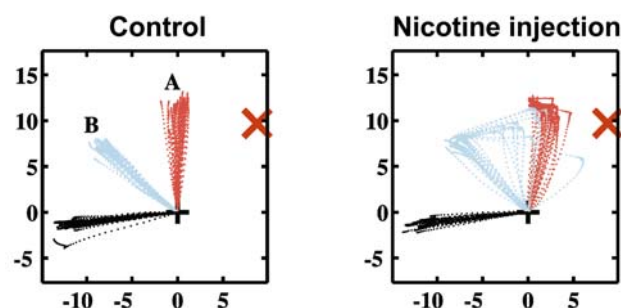


(図2) マウスのサッケード運動

マウスの眼球位置を我々の研究室で開発された高速度ビデオカメラによるon-line計測システムで計測する。中脳上丘の電気刺激でサッケード運動が誘発される。

**Figure 2. Saccadic eye movements of mice.**

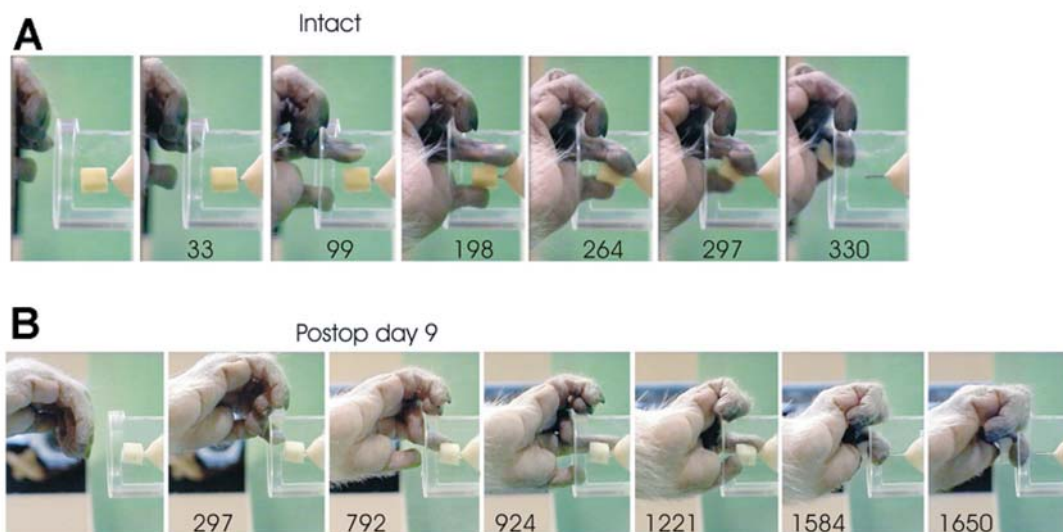
A. We developed a high speed on-line videooculography which detects border of cornea with 240 Hz time resolution. B. When we apply high frequency repetitive stimulation to the SC, saccade-like rapid movements are induced. C. The threshold for induction of saccades was low in the deeper layer of the SC.



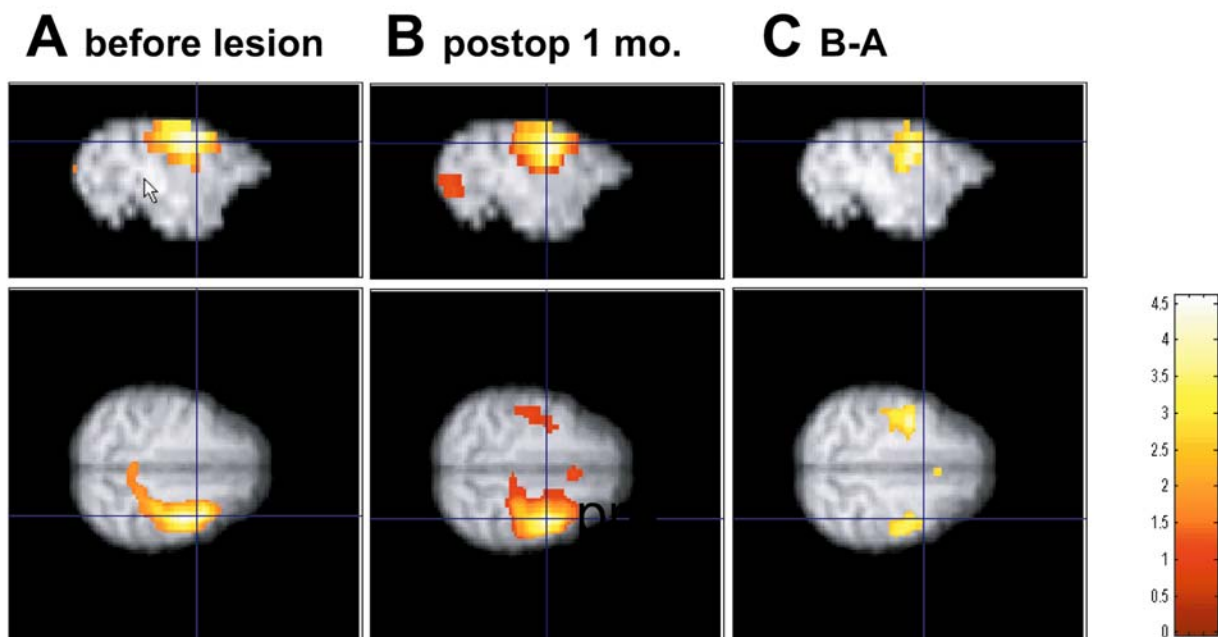
(図3) サルの上丘の神経活動がサッケードの軌道、終点に与える影響  
サルの上丘の中で、空間の×印の部位へ向かうサッケードを制御する部位にニコチンを微量注入すると、少し離れた部位に向かうサッケードの終点と軌道が×点の方へシフトする。

**Figure 3. Effect of local injection of nicotine on trajectory and endpoints of saccades in monkeys.**

When we locally injected nicotine into the deeper layer of the SC in monkeys to elevate the neuronal activities around the injection site, the endpoints were shifted and trajectories were curved to the “affected area” whose center is marked with the red cross.



(図4) 頸髄 C5 レベルで側索の背側部を切断し、皮質脊髄路を遮断したサルの手術前(A)と手術後 9 日(B)の手指の precision grip。  
**Figure 4.** Precision grip before (A) and after (B) the complete lesion of the lateral corticospinal tract at C5.



**Uncorrected t-test  $p < .05$**

(図5) 頸髄 C5 レベルで皮質脊髄路を遮断する前(A)と 1 ヶ月後(B)のサルの到達-把持運動実行中の PET による脳賦活イメージング。C はBからAを差し引いたもの。

**Figure 5.** Imaging of brain activation by PET scanning before lesion of the lateral corticospinal tract at C5 (A) and 1 month after the lesion (B) and subtraction of A from B (C).

## 生体恒常機能発達機構研究部門 Division of Homeostatic Development

### 職員 (Staff)



#### 教授 鍋倉 淳一

九州大学医学部卒, 医学博士, 東北大学医学部助手, 秋田大学医学部助教授, 九州大学医学研究院助教授を経て, 平成13年11月から現職。  
専攻: 神経生理学, 発達生理学。

#### Professor: Nabekura, Junichi, MD, PhD

1980 Graduated from Kyushu University, School of Medicine. 1986 Completed the doctoral course in Medical Sciences, Kyushu University. 1986 Research Fellow, Washington University. 1991 Assistant Professor, Department of Neurophysiology, School of Medicine, Tohoku University. 1993 Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Akita University. 1995 Associate Professor, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences. 2003 Professor, NIPS.  
Speciality: Neuroscience



#### 助教授

#### 張 一成 (ジャン イルソン)

慶熙大学薬学部卒, 同大学修士課程修了。九州大学大学院医学系研究院修了, 博士(理学)。日本学術振興会外国人特別研究員 平成16年4月から現職。

#### Associate Professor: JANG, IL-SUNG, PhD

1994 Graduated from Kyunghee University, Faculty of Pharmacy. 1996 Completed the master course in Microbiology, Kyunghee University. 2002 Completed the doctor course in Physiology, Kyushu University. 2004 JSPS postdoctoral fellow for foreign researcher.  
Speciality: Neurophysiology



#### 助手 前島 隆司

大阪大学基礎工学部卒, 同大学院修士課程修了, 金沢大学大学院医学系研究科博士過程修了, 医学博士。日本学術振興会特別研究員を経て, 平成16年4月より現職。  
専攻: 神経生理学。

#### Assistant Professor: MAEJIMA, Takashi, PhD

1996 Graduated from Osaka University, Faculty of Engineering Science. 2002 Completed the doctoral course in Medical Science, Kanazawa University. 2002 JSPS Postdoctoral Fellow. 2004 Assistant Professor, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology



#### 非常勤研究員 渡部 美穂

早稲田大学人間科学部卒, 同大学院修士課程修了。日本医科大学大学院医学研究科修了。博士(医学)。平成16年4月から現職。  
専攻: 神経内分泌学。

#### Research Fellow: WATANABE, Miho, PhD

1996 Graduated from Waseda University, Faculty of Human Sciences. 1998 Completed the master course in Human Sciences, Waseda University. 2004 Completed the doctoral course in Medicine, Nippon Medical School. 2004 Research Fellow, NIPS.  
Speciality: Neuroendocrinology

### 研究内容

発達後期には神経回路機能の再編成がおこる。これは既に機能している神経回路における現象であるため, しばしば行動, 感覚やリズムなど個体の脳機能の大きな変化として表現される。

この発達期における神経回路機能の再編成のメカニズムを回路およびシナプスレベルで解明する。

さらに, この変化に対する個体環境/神経活動による制御機構を解明する。

また, 外傷や虚血などの障害後には未熟期の回路機能の性質が再現し, 回復期には発達と同じような回路機能の変化が再現される可能性について, 種々の穿孔パッチクランプ法を始めとする電気生理学的手法や種々の方法で解析を行なっている。近年は, 神経回路発達に対して特に重要であり, それ自体に著明な変化がおこる GABA 作動性回路について, 発達制御機構を含めて解明を進めている。

(1) 成熟における代表的抑制性伝達物質である GABA/グリシンは, 未熟期にはシナプス後細胞に脱分極を引き起こし, 直接および間接的に興奮性作用を示す。この発達に伴う GABA/グリシンの興奮性から抑制性極作用のスイッチに関して, 細胞内クロールイオン調節機構の発達変化, およびその制御機構について検討を進めている。

(2) 新たに見つかった神経回路の発達再編である「神経伝達物質自体が単一神経終末内で GABA からグリシンへスイッチする」メカニズムについて, 神経終末内関連分子, 制御因子や回路活動の関連などを多角的に解析する。また, なぜ未熟期には GABA が重要であるのかを検討する。

(3) 神経成長因子による GABA 受容体機能の修飾作用の発達変化を大脳皮質感覚野において検討しており, 感覚入力による制御について検討している。脳由来神経成長因子(BDNF)は視覚野細胞において未熟期では膜表面 GABA<sub>A</sub> 受容体の急速な減少を引き起こすが, 成熟期には増加へとスイッチすることを明らかにした。この変化と発達期における感覚入力との関連, および細胞内メカニズムの解明を進めている。

---

(4) 障害後におけるグルタミン酸受容体や GABA 受容体機能の可塑的变化について, NMDA 受容体未熟機能再現や GABA の興奮性作用の再獲得のメカニズムについて, 多角的に解析を加えている。

mechanisms for re-acquisition of cellular and functional immature characteristics in the process of recovery after the cell damage, e.g. GABA excitation resulting from rapid down-regulation of KCC2 expression after neuronal injury, and dominant expression of immature NMDA receptor subunits associated with the alteration of its function.

## Research works

---

In the last stage of neural development, a massive re-arrangement of neuronal circuits takes place. This is associated with an alteration of neuronal circuits which is already functioned, resulting in the changes in various brain functions e.g. behavior, sensory function and biological rhythm. Our research aim is to understand the developmental re-arrangement of brains function at neuronal circuits and synaptic levels by using various electrophysiological methods and molecular approach. In addition, their modulation by the neural activity driven by intrinsic factors and environments is also studied.

Another question is whether the neural rearrangement could re-appear during the recovery after various brain damages, e.g. brain ischemia and injury.

(1) One of our recent targets is to elucidate the developmental plasticity of GABAergic system. In immature animals, GABA induces neuronal depolarization and often acts as an excitatory substance. We study on the cellular and molecular mechanisms of the switch of GABA action from depolarization to hyperpolarization during development. Intracellular  $\text{Cl}^-$  concentration decreases during development, resulted from developmental switch of intracellular  $\text{Cl}^-$  regulators, e.g.  $\text{K}^+ \text{Cl}^-$  cotransporter2(KCC2) and  $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$  cotransporter 1 (NKCC1). In addition, immediately after neuronal damages, KCC2 rapidly down-regulated in their expression and function, resulting in GABA-induced excitation in injured neurons.

(2) We recently reported a new form of synapse development. Transmitters to the lateral olive neurons, auditory relay neurons, switch from GABA in the immature to glycine in the mature. The transmitter switch proceeds with single synaptic terminals. This could be one of unique synaptic plasticity in developing neural circuits. We now focus on elucidating underlying mechanisms, e.g. related trophic factors.

(3) We also investigate the rapid action of BDNF on GABAergic system of developing visual cortex and hippocampus of rat/mouse. BDNF rapidly upregulates the surface GABA-A receptor and induces long term enhancement of GABA-induced currents in amplitude. BDNF action switches to rapid down-regulates surface GABA-A receptor in the mature. Underlying mechanisms, including neural activity and GABA-A receptor associated protein, is now under investigation.

(4) In addition, we are interested in elucidating the underlying

---

---

## 生殖・内分泌系発達機構研究部門 Division of Endocrinology and Metabolism

### 職員 (Staff)

---



#### 教授 箕越 靖彦

愛媛大学医学部卒，愛媛大学大学院医学研究科博士過程終了，医学博士。同大学医学部助手，講師，助教授，ハーバード大学医学部 Lecturer を経て平成15年11月から現職。

専攻：代謝・内分泌学。

#### Professor: MINOKOSHI, Yasuhiko, MD, PhD

1983 Graduated from Ehime University School of Medicine. 1987 Completed the doctoral course in Science in Ehime University. 1987 Research Associate in Ehime University. 1993 Lecturer in Ehime University School of Medicine. 1997 Associate Professor in Ehime University School of Medicine. 2003 Lecturer in Harvard Medical School. 2003 Professor, NIPS.

Speciality: Endocrinology and metabolism



#### 助手 岡本 士毅

北海道大学獣医学部卒，同大学院獣医学研究科博士課程修了，獣医学博士。

日本学術振興会特別研究員，東京都臨床医学総合研究所常勤流動研究員を経て平成16年4月から現職。

専攻：神経免疫学，幹細胞生物学。

#### Assistant Professor: OKAMOTO, Shiki, VMD, PhD

1996 Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, 2000 Completed the doctoral course in Veterinary Medicine in Hokkaido University. 2000 JSPS Research Fellow. 2001 Researcher in Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2004 Assistant Professor, NIPS.

Speciality: Neuroimmunology, Stem cell biology



#### 助手 志内 哲也

徳島大学総合科学部卒，同大学院人間自然環境研究科修士課程修了，愛媛大学大学院医学系研究科博士課程修了，医学博士。愛媛大学医学部助手，平成16年3月より現職。

専攻：代謝・内分泌学，運動生理生化学。

#### Assistant Professor: SHIUCHI, Tetsuya, PhD

1997 Graduated from Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima. 1999 Completed the master course in Graduate School of Human and Natural Environment Sciences, The University of Tokushima. 2003 Completed the doctoral course in Ehime University School of Medicine. 2003 Research Associate, Ehime University School of Medicine. 2004 Research Associate, NIPS.

Speciality: Endocrinology and metabolism, Biochemical physiology of exercise

### 研究内容

---

ヒトをはじめとする動物生体は，内的ならびに外的環境の変化に即応しながらも体内の内部環境をできるだけ一定に保とうとする機構を備えており，広くホメオスタシス(恒常性維持機構)として知られている。とりわけ視床下部は，ホメオスタシスの調節系である自律神経系，内分泌系，免疫系をとりまとめる高位中枢として，個体の生命保持ならびに系統維持のための基本的な諸活動を調整する働きを営んでいる。本研究部門では，ホメオスタシスの中でも特に，摂食行動とエネルギー消費機構からなる生体のエネルギーバランスに注目し，視床下部が生体のエネルギーバランスに対してどのような調節作用を営んでいるかを明らかにすると共に，その破綻が肥満や糖尿病の発症とどう関わるかを解明することを目指している。主たる研究課題は以下の通りである。

- (1) 視床下部における摂食行動の調節機構。
- (2) 糖・脂質代謝に及ぼす視床下部－交感神経系の調節機構。
- (3) 生体の免疫反応，体温調節，摂食行動を統合的に調節する視床下部のシグナル伝達機構。

### Research works

---

The animal body has an integrated-regulatory system for “homeostasis” that maintain a normal, constant-internal state by responding to changes in both the external and internal environments. Within the central nervous system, the hypothalamus is a critical center that regulates these homeostatic activities by integrating autonomic nervous system, endocrine system and immune function. In this division, we are extensively investigating the role of hypothalamus in body energy balance in mammals. These studies are now important for better understanding the molecular mechanisms behind pathophysiology of obesity and diabetes mellitus. The main subjects of our current research are as follows;

- (1) Molecular mechanism of the hypothalamic regulation of food intake.
- (2) Regulatory role of the hypothalamic-sympathetic nervous system in glucose and lipid metabolism.
- (3) Signaling mechanism in the hypothalamus that integrates immune reaction, body temperature regulation and feeding behavior.



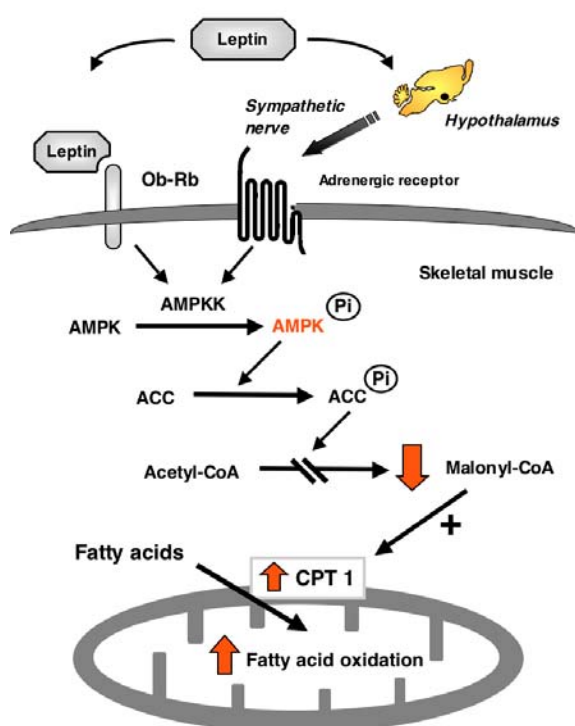


図1: 骨格筋での脂肪酸酸化(エネルギー消費)を促進するレプチンの調節機構

レプチンは、骨格筋のレプチン受容体 Ob-Rb を介して直接的に、並びに視床下部? 交感神経系を介して間接的に、骨格筋の AMPKK(AMP キナーゼ・キナーゼ)/AMPK(AMP キナーゼ)を活性化する。活性化した AMP キナーゼは acetyl-CoA carboxylase(ACC)をリン酸化することによってその活性を抑制し、malonyl-CoA 量を減少させる。malonyl-CoA 量の低下は脂肪酸をミトコンドリアに取り込む酵素、carnitine-palmitoyl transferase 1(CPT1)を活性化させ、その結果脂肪酸酸化が亢進する。

**Regulatory mechanism of leptin-induced fatty acid oxidation in muscle.** Leptin activates AMP kinase kinase (AMPKK)/AMP kinase (AMPK) in muscle directly through the leptin receptor Ob-Rb in muscle and indirectly through the hypothalamic-sympathetic nervous system. Activated AMP kinase phosphorylates acetyl-CoA carboxylase (ACC) and inhibits the activity, which decreases malonyl-CoA content. Decrease of malonyl-CoA content stimulates fatty acid oxidation by activating carnitine-palmitoyl transferase 1 (CPT1) in mitochondria.

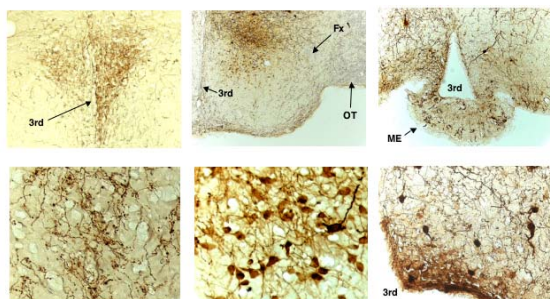


図2: 視床下部における変異型 AMP キナーゼの発現  
エネルギーバランス調節に及ぼす視床下部 AMP キナーゼの調節作用を明らかにするため、アデノウイルスを用いて視床下部内側部に dominant negative AMP キナーゼあるいは constitutively-active AMP キナーゼを発現させた。写真は enhanced GFP の特異抗体を用いた免疫染色。アデノウイルスベクターは変異型 AMP キナーゼとともに enhanced GFP を発現する。

左上: 室傍核, 左下: 室傍核(拡大), 中央上: 視床下部腹内側および外側部, 中央下: 視床下部腹内側核(拡大), 右上: 弓状核および正中隆起, 右下: 弓状核(拡大), 3rd: 第3脳室, ME: 正中隆起, Fx: 脳弓, OT: 視索

### Expression of mutated AMP kinase in the hypothalamus

To explore the role of hypothalamic AMP kinase in body energy balance, we injected adenovirus expressing dominant negative AMP kinase or constitutively-active AMP kinase into the medial hypothalamus. The photographs are immunohistochemistry with a specific antibody against enhanced GFP encoded in the AMP kinase-adenovirus. Left-upper: low magnification of paraventricular hypothalamus (PVH), Left-lower: high magnification of PVH, Middle-upper: low magnification of medial and lateral hypothalamus, Middle-lower: high magnification of ventromedial hypothalamus (VMH), Right-upper: low magnification of arcuate hypothalamus (ARH), Right-lower: high magnification of ARH. 3rd: third ventricle; ME: median eminence; Fx: fornix; OT: optic tract

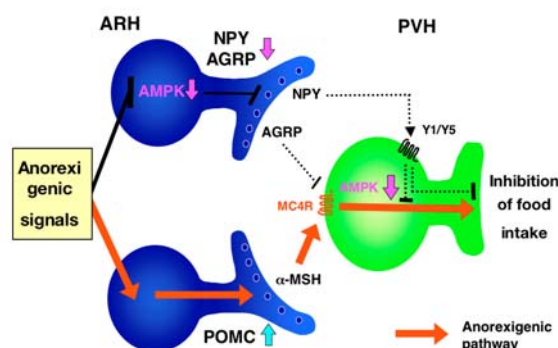


図3: 摂食行動の調節に関わる弓状核-室傍核神経回路網と AMP キナーゼ

弓状核(ARH)には摂食行動を促進する NPY/AGRP ニューロンと摂食行動を抑制する POMC ニューロンが発現している。POMC ニューロンは  $\alpha$ -MSH を分泌して室傍核(PVH)におけるメラノコルチン4受容体(MC4R)を活性化して摂食行動を抑制する。一方 NPY/AGRP ニューロンは NPY と AGRP を分泌し、AGRP は MC4R を競合的に抑制、NPY は MC4R の下流シグナルを抑制する。レプチンなど摂食抑制シグナルは、ARH での AMP キナーゼ活性を低下させることにより NPY/AGRP ニューロンの活動を抑制する。また、MC4R は PVH での AMP キナーゼの活性低下を引き起こす。視床下部における AMP キナーゼの活性抑制はレプチンによる摂食抑制作用に必須である。

### Regulatory role of AMP kinase in the arcuate and paraventricular hypothalamus in food intake

Arcuate hypothalamus (ARH) expresses both POMC anorexigenic and NPY/AGRP orexigenic neurons. POMC anorexigenic neurons release  $\alpha$ -MSH and activate melanocortin 4 receptor (MC4R) in paraventricular hypothalamus (PVH). In contrast, NPY/AGRP neurons release both NPY and AGRP; AGRP inhibits MC4R competitively, and NPY inhibits downstream signal of MC4R. Anorexigenic signals including leptin inhibits NPY/AGRP neurons by decreasing AMP kinase activity in ARH and activates MC4R signaling in PVH. Activated MC4R also decreases AMP kinase activity in PVH. The suppression of AMP kinase in the hypothalamus is necessary for leptin-induced anorexic effect.



## 環境適応機能発達研究部門(客員研究部門) Division of Adaptation Development

### 職員 (Staff)



#### 教授 梶 秀 人

鹿児島大学農学部獣医学科卒, 同大学院修士課程修了, 徳島大学大学院栄養学研究科博士課程修了, 保健学博士。高知医科大学医学部助手, 助教授, 鹿児島大学農学部教授を経て, 高知医科大学(平成15年10月から統合により高知大学)医学部教授。平成15年11月から生理学研究所客員教授。  
専攻: 神経科学。

#### Professor: KABA, Hideto, DVM, PhD

1974 Graduated from Kagoshima University, Faculty of Agriculture.  
1976 Completed the master course in Agriculture, Kagoshima University.  
1982 Completed the doctoral course in Nutrition, University of Tokushima.  
1980 Instructor and 1988 Associate Professor, Kochi Medical School. 1995 Professor, Kagoshima University, Faculty of Agriculture. 1997 Professor, Kochi Medical School. 2003 Adjunct Professor. NIPS.  
Speciality: Neuroscience.

### 研究内容

感受性の高い時期に成立し, 生存に不可欠な3種の匂いの記憶・学習のメカニズムを解析している。

#### (1) 雌マウスに形成される交配雄の匂い(フェロモン)の記憶

雄マウスの尿中フェロモンは元来, 雌のフェロモン情報処理系(鋤鼻系)を刺激して血中プロゲステロン濃度を低下させて発情をもたらす作用がある。雌マウスが交尾刺激を引き金として交配雄のフェロモンを記憶すると, その後はこのフェロモンによる発情(流産)が起こらなくなり, 妊娠は保障される。このフェロモン記憶は, 鋤鼻系の最初の中継部位である副嗅球に生ずるシナプスの可塑的变化によって支えられている。交尾刺激により賦活されたノルアドレナリン神経の働きを引き金として, 種々の情報分子が関わり, 僧帽細胞と顆粒細胞との間の相反性相互シナプスに可塑的变化が生ずることを明らかにしてきた(図1)。以上の成果を基盤として, フェロモン記憶の分子メカニズムを解析している。

#### (2) 幼若ラットにおける匂い学習

ラットは就巢性の哺乳動物なので, 生まれたときは耳も聞こえないし, 目も見えない。子はおもに嗅覚と体性感覚に頼って外部環境との関係を発達させる。子は未熟であるため母親による世話を相当必要としているが, 母親の乳首がどこにあるかを定め, それにたどりつき, 吸乳するといった行動は子にゆだねられている。生後間もない時期に匂いの学習を促す感受性期が存在する。ひとたび乳首の匂いに対する学習が成立すると, 子はこの匂いに対して愛着を獲得し, この匂いに反応して乳首を探

す行動を強く起こすことになる。実験的には, 体性感覚刺激を無条件刺激として匂いの古典的条件付けを成立させることができる。われわれは, 生後 11 日目のラットに匂いと電撃を 30 分間, 対提示し, この匂いに対する嫌悪学習を成立させるという方法を用いている。この匂い学習は, 電撃により賦活されたノルアドレナリン神経の働きを引き金として, 主嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞の相反性相互シナプスが深く関わり, 転写因子 CREB(cyclic AMP response element-binding protein)の発現とそのリン酸化を介して成立することを明らかにしてきた。LTP=記憶・学習かという問題に着目しながら, 学習の分子メカニズムを解析している。

#### (3) 母親による子の匂いの記憶

オキシトシン(OT)を脳室に投与すると, 母性行動が速やかに誘起されるという観察は重要である。なぜなら, 処女雌ラットは子どもの匂いをいやがり, これを避けることが知られており, かつ現在まで, この忌避反応に打ち勝って速やかに母性行動を誘起する物質はオキシトシン以外まだ知られていないからである。われわれは, 分娩時の産道刺激によって脳室に OT が放出され, この OT が嗅球に達して子の匂い信号を嗅球のレベルで抑制し, 引いては母性行動の速やかな開始へと導くことを示していた。われわれは最近, OT は単に嗅球でシナプス伝達を修飾するのみならず, シナプス可塑性を誘導することを明らかにした。OT によるシナプス可塑性のメカニズムを解析している。

### Research works

We are currently examining the neural mechanisms of olfactory learning in three specialized contexts that occur during sensitive periods of enhanced neural plasticity.

#### (1) Learning of male pheromonal signals by female mice

Male pheromones in mice usually induce oestrus in grouped females and pregnancy block in newly-mated females by initiating a neuroendocrine reflex that suppresses the secretion of prolactin and subsequent progesterone. When a female is mated with a male partner, she forms a memory to the urinary pheromones of the male, thereby preventing his pheromones from inducing pregnancy block. We have demonstrated that the neural changes underlying this memory occur in the accessory olfactory bulb (AOB), the first relay in the vomeronasal system, depend upon mating-induced enhancement of  $\alpha$ -adrenergic transmission in the AOB and involve changes at the reciprocal synapses between mitral and granule cells. We are examining the memory mechanisms in greater detail using behavioural pharmacological, neurophysiological and molecular biological approaches.

#### (2) Olfactory learning in young rats

Rats are altricial and pups are confined to the nest environment with the main sensory input mediated by the olfactory and somatosensory modalities. Pups, however, must learn the odour of

the mother to ensure nipple attachment and orientation to the mother. In fact, there is a developmentally determined sensitive period, during which olfactory learning is enhanced. On postnatal day 12, young rats show an aversion to an odour to which they had been exposed along with presentations of foot shock on postnatal day 11. We have indicated that the mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase (MAPK/ERK)-cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation pathway is required for the long-term, but not the short-term, facilitation process of aversive olfactory learning in young rats. This learning paradigm is particularly appropriate for pharmacological studies in freely behaving animals. We are examining the cellular mechanisms and also approaching the issue of whether long-term potentiation (LTP) is the memory mechanism for aversive olfactory learning in the olfactory bulb.

### (3) Maternal memory in rats

Intracerebroventricular injections of oxytocin (OT) induce full maternal behaviour in virgin rats without maternal experience. This observation is of particular importance because virgin rats find pup odours aversive and, thus far, no other peptide has induced a rat to overcome this aversion. Our studies have previously demonstrated that the olfactory bulb is a critical site where OT acts to induce a rapid onset of maternal behaviour. Our studies have further demonstrated that OT not only modulates synaptic transmission at the reciprocal synapses between mitral and granule cells but also induces LTP at these synapses. We are investigating the cellular mechanism for OT-induced LTP.

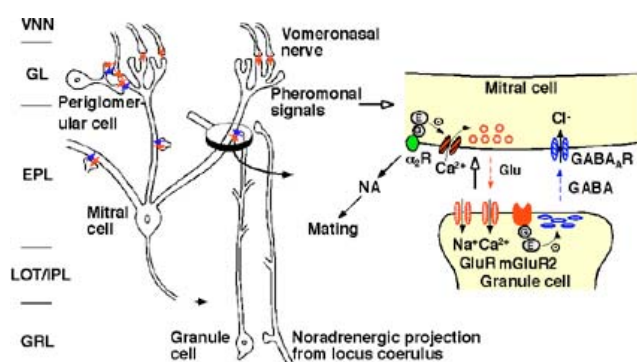


図1 副嗅球内神経回路とフェロモン記憶を支えるシナプス可塑性のメカニズム

**Figure 1.** Major synaptic interconnection in the AOB and a cellular mechanism for pheromonal memory formation