
発達生理学研究系

DEPARTMENT OF DEVELOPMENTAL PHYSIOLOGY

●概要

発達生理学研究系は、平成15年度より「心と身体の発達における生理学的機構をあきらかにすること」を目的として、専任3部門、客員1部門の研究系として発足した。専任1部門はそれまで統合生理研究施設高次脳機能研究プロジェクト(伊佐正教授)が配置換えで認知行動発達機構研究部門として発足し、眼球や手の運動を制御する神経回路の発達と損傷後の機能代償機構について研究を展開している。また生体恒常機能発達機構研究部門の教授には鍋倉淳一教授が選出され、平成15年より中枢神経系のシナプスの発達および脳損傷後の神経回路のリモデリングのメカニズムを電気生理学的研究手法や多光子顕微鏡などを用いて解析している。また生殖内分泌機能発達研究部門には箕越靖彦教授が選出され、平成15年に着任し、肥満の原因となる視床下部の代謝中枢に関する研究を行っている。また客員研究部門については、椛秀人教授(高知大学医学部)が5年間環境適応機能発達研究部門の客員教授として勤めていただいたが、平成20年度末で任期満了となり、現在後任人事の選考中である。

●Outline

Department of Developmental Physiology was founded in 2003 with 3 full-staff divisions and 1 adjunct division, for the purpose of clarifying the physiological mechanism of mental and physical development of human beings. One of the divisions was transferred from the previous Higher Brain Function Project, Department of Integrative Physiology, headed by Prof. Tadashi Isa. This division (Division of Behavioral Development) studies the development and post-injury recovery of the neural systems controlling the eye and hand movements. Prof. Junichi Nabekura was elected as a chair of the Division of Homeostatic Development and has initiated the activity of the division since 2003. This division studies the development of synapses in the central nervous system and remodeling of neural circuits after the brain injury by using electrophysiological techniques and imaging with multi-photon microscopes. Prof. Yasuhiko Minokoshi was elected as the chair of Division of Reproductive/Endocrine Development, and started researches on neural control of metabolism, especially focused on the function of the hypothalamus, to obtain better understanding of the molecular mechanisms of pathophysiology of obesity and diabetes mellitus. Division of Adaptation Development, an adjunct division, had been chaired by Prof. Hideto Kaba of Kochi University, whose is a specialist on the adaptive mechanism of the reproductive behaviors guided by olfaction, since 2003, but his term was expired at the end of FY2008 and the successor is now in the process of election.

<目次>

| | | | |
|----------------------|------|--|------|
| 認知行動発達機構研究部門 | P.69 | Division of Behavioral Development | P.69 |
| 生体恒常機能発達機構研究部門 | P.73 | Division of Homeostatic Development | P.73 |
| 生殖・内分泌系発達機構研究部門 | P.75 | Division of Endocrinology and Metabolism | P.75 |
| 環境適応機能発達研究部門(客員研究部門) | P.76 | Division of Adaptation Development | P.76 |

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

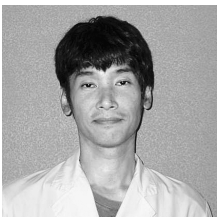


助教 関 和彦

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

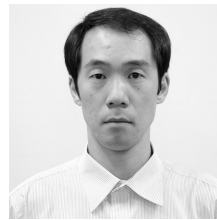


助教 吉田 正俊

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

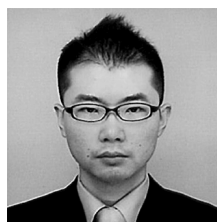


助教 金田 勝幸

京都大学薬学部卒，同薬学研究科博士課程修了，薬学博士。東京都神経科学総合研究所客員研究員，テネシー大学ポスドクを経て平成17年9月から現職。
専攻：神経生理学，神経薬理学。

Assistant Professor: KANEDA, Katsuyuki, PhD

1994 Graduated from Kyoto University, Department of Pharmaceutical Sciences. 1999 Completed the doctoral course in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University. 1999 Postdoctoral Fellow in Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2003 Postdoctoral Fellow in University of Tennessee. 2005 Research Associate, NIPS.
Speciality: Neurophysiology and Neuropharmacology



研究員 渡辺 秀典

東京理科大学理学部第二物理学科卒，東京大学工学系研究科修士課程，同大学院博士課程修了，工学博士。玉川大学学術研究所研究員，日本学術振興会特別研究員，玉川大学学術研究所 OCE 助手，同大学脳科学研究科特別研究員を経て平成20年から現職。
専攻：神経科学，生体情報システム工学。

Postdoctoral Fellow: WATANABE, Hidenori, PhD

1997 Graduated from Tokyo Univ. of Science, Dept. of Physics. 2002 Completed the doctoral course in The Univ. of Tokyo, S. of Engineering. Research Fellow, Tamagawa Univ.. 2003 JSPS Research Fellow. 2005 Research Fellow, Tamagawa Univ..
Speciality: Neuroscience, Information systems engineering.



研究員 坂谷 智也

東京大学理学部卒，同大学院修士課程修了，総合研究大学院大学博士課程修了，博士(理学)。生理学研究所研究員，オックスフォード大学客員研究員を経て平成18年8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. 2004 Obtained PhD from the Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI). 2004 Postdoctoral Fellow at NIPS. 2005 Visiting Fellow at the University of Oxford. 2006 Postdoctoral Fellow at NIPS.
Speciality: Neuroscience



科学技術振興機構研究員 加藤 利佳子

茨城大学理学部卒，筑波大学医学系研究科修了，医学博士。生理学研究所 非常勤研究員，フランス College de France 研究員を経て平成17年9月より現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: KATO, Rikako, PhD

1997 Graduated from Ibaraki University, Faculty of Science. 2003 Completed the doctoral course in Tsukuba University, Faculty of Medicine. 2003 Postdoctoral Fellow, NIPS. 2003 Postdoctoral Fellow, College de France. 2005 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neuroscience

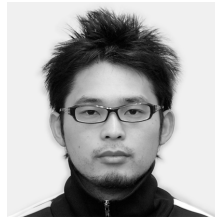


研究員 梅田 達也

東京大学理学部卒，東京大学大学院理学系研究科修士課程修了，東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科修了，医学博士。COE 拠点形成特別研究員を経て平成19年4月から現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: UMEDA, Tatsuya, PhD

1998 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Science. 2004 Completed the doctoral course in Tokyo Medical and Dental University, Faculty of Medicine. 2005 Postdoctoral Fellow at Tokyo Medical and Dental University, 2007 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neurophysiology



研究員 大屋 知徹

京都大学総合人間学部卒，The University of Queensland, School of Human Movement Studies (Australia) 博士課程修了。(PhD of Neuroscience).平成21年2月から現職。
専攻：神経生理学，運動生理学。

Postdoctoral Fellow: OYA, Tomomichi, PhD

2004 Graduated from Kyoto University, Faculty of Integrated Human Studies. 2009 Completed the doctorate in Neuroscience at The University of Queensland, School of Human Movement Studies in Australia. 2009 Postdoctoral Fellow at NIPS..
Speciality: Neurophysiology, Motor control

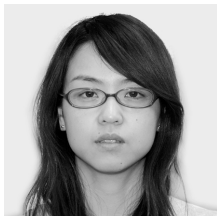


科学技術振興機構研究員
池田 琢朗

東京大学理学部卒，東京大学大学院理学系研究科修士課程修了，東京大学大学院医学系研究科博士課程修了，医学博士。科学技術振興機構研究員(さきがけ)を経て平成17年7月から現職。
専攻：神経生理学，認知神経科学。

Postdoctoral Fellow: IKEDA, Takuro, PhD

1998 Graduated from Tokyo University, Faculty of Science. 2004 Completed the doctoral course in University of Tokyo, Faculty of Medicine. 2005 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neurophysiology and Cognitive Neuroscience

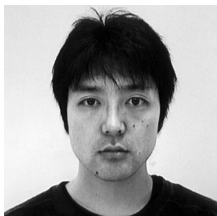


研究員 金 祉希

早稲田大学人間科学部卒，同大学院人間科学研究科修士課程修了，同大学院人間科学研究科博士課程満期退学，人間博士。国立障害者リハビリテーションセンター研究所流動研究員を経て平成20年12月から現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: KIM, Gee Hee, PhD

2001 Graduated from Waseda University, Faculty of Human Sciences. 2006 Predoctoral Fellow at Research Institute, National Rehabilitation Center for persons with Disabilities. 2007 Obtained PhD from Waseda University. 2008 Postdoctoral Fellow at NIPS.
Speciality: Neurophysiology



研究員 武井 智彦

京都大学総合人間学部卒，同大学院人間・環境学研究科博士課程修了，博士(人間・環境学)。平成20年5月から現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: TAKEI, Tomohiko, PhD

2004 Graduated from Kyoto University, Faculty of Integrated Human Studies. 2008 Completed the doctoral course in Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University. 2008 Postdoctoral Fellow at NIPS.
Speciality: Neurophysiology

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と機能の解析，さらには損傷時の機能代償機構を研究している。

1. 特に眼球のサッケード運動系については

- (1) サッケードの制御にとって重要な中枢である中脳上丘の局所神経回路の構造と機能をマウスの脳スライス標本においてパッチクランプ法などを用いて解析する。
- (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を解析する。
- (3) 遺伝子改変マウスにおいてサッケード運動を解析する事を通じてサッケード制御回路の分子機構の明らかにする。
- (4) 覚醒サルにおける電気生理学，薬物微量注入法を用いてサッケード制御系の動的特性を解析する。
- (5) 大脳皮質一次視覚野(V1)を損傷したサルを，いわゆる「盲視」の動物モデルとして用い，V1 損傷後も障害視野へのサッケード運動を可能とする神経機構の解析，および盲視における「見え(視覚的意識)」とその神経機構を明らかにする。

2. 手指の運動については，

最近我々は霊長類において大脳皮質一次運動野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た。そして中部頸髄レベルで直接結合を遮断し，間接経路のみを残したサルにおいても1-3ヶ月の回復期を経て手指の精密把持運動が回復になることを見出した。このモデルを用いて，機能代償の神経機構を PET による脳活動イメージング，電気生理学，神経解剖学，遺伝子発現解析など様々な手法を解析している。また手や指の運動の正確な制御を可能にする脊髄神経機構を明らかにするため，覚醒行動中のサルの脊髄からの神経活動記録などを行って解析している。

Research works

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

1. Saccadic eye movements

- (1) Electrophysiological analysis of local circuits of the superior colliculus (SC), a pivotal midbrain center for saccade control, by using in vitro slice preparation.
- (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.

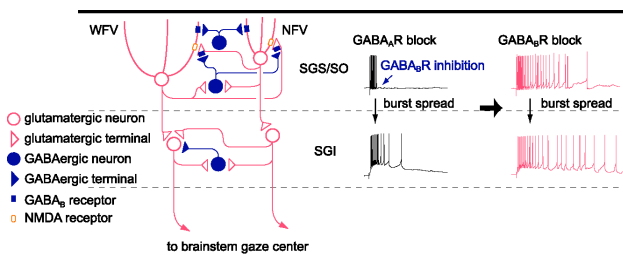


図1 上丘での GABA_B 受容体を介したバースト発火の制御機構の模式図。GABA_B 受容体は上丘浅層の narrow field vertical cell (NFV) と wide field vertical cell (WFV) のシナプス後膜およびグルタミン酸作動性神経終末に発現している。浅層の GABA 作動性ニューロンのバースト発火によって遊離された GABA が、これらの受容体に作用すると NFV では過分極が、WFV ではシャunting抑制が誘発され、また、シナプス終末からのグルタミン酸遊離が抑制される。

Figure 1. Schematic of local circuit underlying GABA_B-mediated regulation of bursts in the SC. Postsynaptic GABA_BRs expressed both in NFV and WFV cells and presynaptic GABA_BRs located on glutamatergic synaptic terminals in the SGS are activated by synaptically released GABA during bursts of SGS GABAergic neurons. Hyperpolarization in NFV cells, shunting inhibition in WFV cells, and reduction of glutamate release may contribute to the limitation of burst duration. When GABA_BRs are blocked, burst duration in the SGS may be prolonged in an NMDAR-dependent manner, and then, the prolonged burst may spread to the SGI. Thus the burst duration of the SGI may also be prolonged.

- (5) To clarify the neural mechanism of saccade control and visual awareness in “blindsight” patients, we are analyzing the saccadic behaviors and neuronal activities in macaque monkeys with unilateral lesion of the primary visual cortex (V1), as an animal model of “blindsight”.

2. Dexterous hand movements

Recently we clarified the existence of oligosynaptic (indirect) pathway from the primary motor cortex to hand motoneurons 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 months of recovery period. 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.

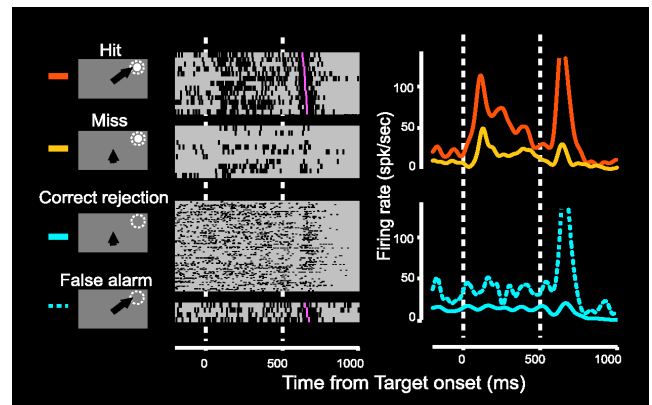


図2 片側一次視覚野除去後のサルから計測された、視覚刺激検出課題遂行中の損傷側上丘の神経活動。損傷側上丘・中間層の神経細胞ではサルの行動と関連した視覚応答の変化が見られる。ターゲットの検出・サッケードによる定位に成功した試行 (Hit trial) では明確な視覚応答が観察されるのに対し、サルがターゲットを検出できなかった試行 (Miss trial) では、視覚刺激はまったく同じであるにもかかわらず視覚応答は減衰している。

Figure 2. Neuronal activities in the SC ipsilateral to V1 lesion correlated to the monkey’s performance. When the monkey succeeded to detect them (‘Hit’ trial), this neuron exhibited clear visual responses to the visual stimuli presented in the visual field affected by the lesion, while when the monkey failed to detect them (‘Miss’ trial), these responses attenuated although the same visual stimuli were presented.

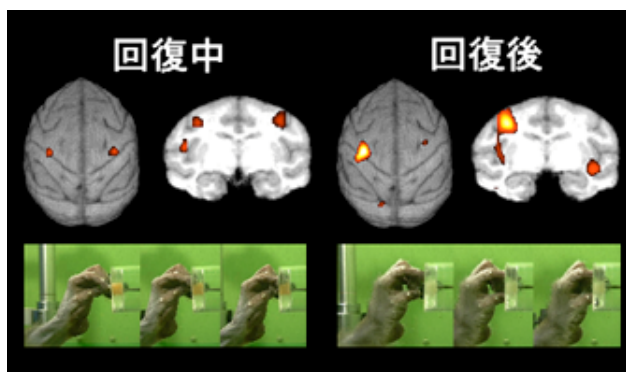


図3 頸髄レベルでの皮質脊髄路損傷後の機能回復初期(1 ヶ月;左)と回復安定期(3 ヶ月;右)の手指の運動(写真)と運動遂行中の大脳皮質の活動増加部位(図左が手の反対側)。初期は両側の一次運動野, 安定期には反対側一次運動野と両側の運動前野の活動が増加する。

Figure 3. Increased brain activation during the recovery of precision grip after injury of the corticospinal tract at the cervical segments detected by PET scanning in macaque monkeys. Increased brain activation during the early recovery period (1 month after injury; left) was mainly observed in bilateral primary motor cortex, and during the late recovery period (3 months; right) it was observed in the contralateral primary motor cortex and bilateral premotor cortex.

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15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



准教授 石橋 仁

九州大学薬学部卒，同大学院修士課程修了，九州大学大学院医学系研究科博士課程修了，医学博士，熊本大学薬学部講師，九州大学医学系研究科講師を経て，平成19年1月より現職。
専攻：神経生理学。

Associate Professor: ISHIBASHI, Hitoshi, PhD

1988 Graduated from Kyushu University, Faculty of Pharmaceutical Sciences. 1990 Completed the master course in Pharmaceutical Sciences, Kyushu University. 1996 Completed the doctoral course in Medical Sciences, Kyushu University. 1998 Assistant Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University. 2000 Assistant Professor, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 2007 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Neuroscience

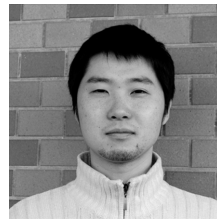


特任助教 渡部 美穂

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)。生理学研究所非常勤研究員を経て，平成18年4月から現職。
専攻：神経科学。

Research Associate: 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. 2006 Research associate, NIPS.
Speciality: Neuroscience.

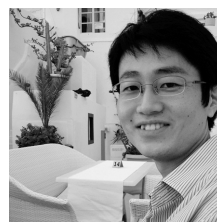


研究員 江藤 圭

静岡県立大学薬学部卒，九州大学大学院薬学府修士課程修了，同大学院博士課程修了，薬学博士。平成21年4月より現職。
専攻：神経生理学。

Postdoctoral Fellow: Eto, Kei, PhD

2004 Graduated from University of Shizuoka, Faculty of Pharmaceutical Sciences. 2006 Completed the master course in Pharmaceutical Sciences, Kyushu University. 2009 Completed the doctoral course in Pharmaceutical Sciences, Kyushu University. 2007 JST Research Fellow.
Speciality: Neuroscience



研究員 金 善光

慶熙大学韓醫學科卒，同大学院博士課程修了，韓醫學博士。現同大学鍼灸経絡科学研究所研究員。現 JSPS 外国人特別研究員。
専攻：神経科学。

Visiting Researcher: KIM, Sun Kwang, OMD, PhD

2002 Graduated from Kyung Hee University, College of Oriental Medicine. 2008 Completed the doctoral course in Oriental Medicine, Kyung Hee University. 2008 Research fellow, Acupuncture & Meridian Science Research Center, Kyung Hee University. 2008 JSPS fellow.
Speciality: Neuroscience

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分子生物学的手法で解析を行なっている。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。

また，生体における発達・回復期における再編機構の観察のため，in vivo 多光子顕微鏡による神経回路の可視化を行っており，現在，大脳皮質全層における神経回路の可視化技術の確立を行っている。

(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くみ出し分子であるカリウムクロール共役分子(KCC2)を中心に、細胞内クロールイオン調節機構の発達および障害時における変化、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と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_A 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。

(5) 2光子顕微鏡による観察法により生体マウス大脳皮質全層の可視化を行っている。この技術により発達および障害後の神経細胞樹状突起やスパインの変化、およびグリアの動きの観察を試みている。ミクログリアのシナプス監視のメカニズムと障害時における変化についてマウス生体脳で観察するとともに、シナプスのリモデリングへの関与について研究を行っている。

また、慢性疼痛時における大脳皮質感覚野の細胞活動変化をカルシウムイメージングを用いて、また、スパインの動的変化も検討している。

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 a excitatory substance. We study on the cellular and molecular mechanisms of the switch of GABA action from depolarization to hyperpolarization during development. Intracellular Cl⁻ concentration decreases during development, resulted from developmental switch of intracellular Cl⁻ regulators, e.g. K⁺ Cl⁻ cotransporter2 (KCC2) and Na⁺,K⁺,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 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.

(5) We attempted to visualize the neuronal circuits and its fine structure by using 2 photon microscope in an in vivo animal. We currently succeed in observing fine structure of pyramidal neuron through entire layers of mouse cortex. By employing this technique, we will attempt to elucidate the mobility of neuronal spines and various glia during development and after neuronal injury. Especially, the surveillance of microglia on synapse structures and its alteration in the ischemic brain are visualized in an in vivo condition. In addition, neuronal activities are recorded in the chronic pain models using various Ca²⁺ fluorescent probe.

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

職員 (Staff)

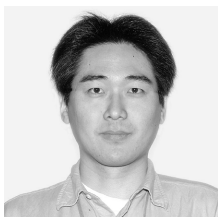


教授 箕越 靖彦

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



助教 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 Assistant Professor, NIPS.
Speciality: Endocrinology and metabolism, Biochemical physiology of exercise



助教 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



研究員 李 順 姫

東京農工大学農学部卒, 東京農工大学大学院修士課程修了, 東京農工大学連合農学研究科博士課程修了, 農学博士。東京都老人総合研究所非常勤研究員, ケースウェスタンリザーブ大学およびマイアミ大学において博士研究員を経て平成17年4月より現職。
専攻: 神経細胞学, 神経科学。

Postdoctoral Fellow: LEE, Suni, PhD

1997 Graduated Tokyo University of Agriculture and Technology. 1999 Completed the master course in Graduate School of Tokyo University of Agriculture and Technology. 2002 Completed the PhD course in United Graduate School of Agricultural Sciences, Tokyo University of Agriculture and Technology. 2002 Postdoctoral fellow in Dept. Neurosciences, Case Western Reserve University (OH, US). 2003 Postdoctoral fellow in Dept. Neurological surgery, University of Miami (FL, US). 2005 Postdoctoral fellow, NIPS.
Speciality: Neurocellbiology, Neurosciences

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) レプチンなどアディポカインの細胞内シグナル伝達機構。
- (4) AMPK と AMPK ファミリーの代謝への調節作用と病態との関連

Research works

The animal body has an integrated-regulatory system for “homeostasis” that maintains 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 the 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 pathway for metabolic action of leptin and adipokines in peripheral tissues.
- (4) Role of AMPK and AMPK-related family in the regulation of metabolism in physiological and pathophysiological conditions.

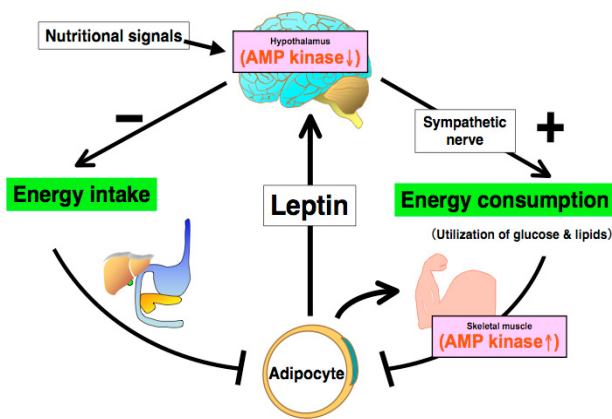


図1: レプチンは視床下部と骨格筋の AMP キナーゼ (AMPK) を相対的に調節することによって生体エネルギー代謝を調節する。レプチンは、骨格筋のレプチン受容体 Ob-Rb を介して直接的に、並びに視床下部-交感神経系を介して間接的に骨格筋の AMPK を活性化し、脂肪酸酸化を促進する。またレプチンは、視床下部 AMPK 活性を逆に抑制することによって摂食抑制作用を引き起こす。AMPK 活性に対するこのような相対的な調節作用はレプチンによるエネルギー代謝調節作用に必須である。レプチンが視床下部と骨格筋においてどのように AMPK 活性を相対的に調節するかは、重要な研究課題の一つである。

Leptin controls body energy metabolism by reciprocally regulating AMP kinase in the hypothalamus and skeletal muscle

Leptin activates AMP kinase (AMPK) in skeletal muscle directly at the muscle level and indirectly through the hypothalamic-sympathetic nervous system. Leptin also inhibits food intake by suppressing AMPK activity in the hypothalamus. Reciprocal regulation of AMPK activity in the hypothalamus and skeletal muscle is necessary for the leptin's effect on energy metabolism. We are intensively studying the molecular mechanism for the reciprocal regulation of AMPK activity in the hypothalamus and skeletal muscle.

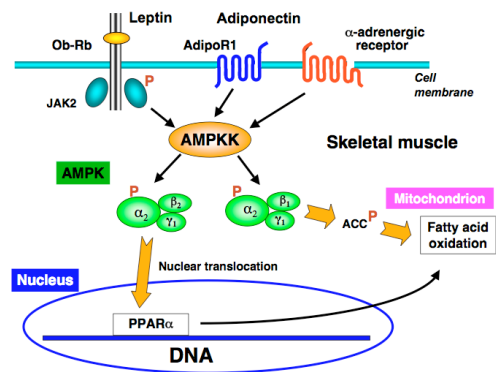


図2: 骨格筋における AMPK の脂肪酸酸化調節作用
レプチン、アディポネクチン及びαアドレナリン作動薬は AMPKK を介して骨格筋α2AMPK を活性化する。α2AMPK のうちβ2 調節サブユニットを持つ AMPK は核に移行して PPARα などの遺伝子発現を促進、PPARα は脂肪酸酸化関連遺伝子の発現を高める。一方、β1 調節サブユニットを持つα2AMPK は細胞質に留まり、ACC (acetyl-CoA carboxylase) 活性を抑制することによってミトコンドリアでの脂肪酸酸化を促進する。

Regulatory role of AMPK in fatty acid oxidation in skeletal muscle

Leptin, adiponectin and α-adrenergic agonist activate α2AMPK in skeletal muscle via AMPKK. Activated α2AMPK containing the β2 subunit rapidly translocates the nucleus, where it induces PPARα gene transcription. In contrast, α2AMPK containing the β1 subunit is retained in the cytoplasm, where it phosphorylates acetyl-CoA carboxylase (ACC) and thereby stimulates fatty acid oxidation.

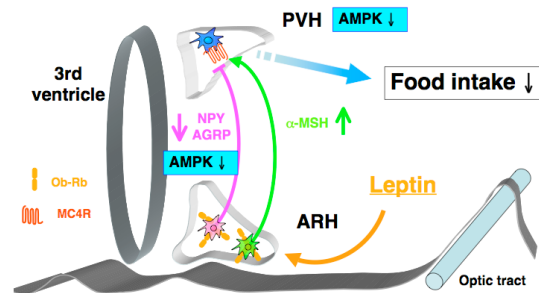


図3: 視床下部 AMPK による摂食調節作用
弓状核 (ARH) には摂食を促進する NPY/AGRP ニューロンと摂食を抑制するα-MSH ニューロンが存在し、室傍核のメラノコルチン 4 受容体 (MC4R) を拮抗的に調節している。レプチンは、α-MSH ニューロンを活性化する一方、AMPK 活性を抑制することによって NPY/AGRP ニューロンを抑制し、その結果、MC4R を活性化して摂食を抑制する。活性化した MC4R はさらに PVH の AMPK 活性を抑制することによって摂食抑制作用を引き起こす。最近、PVH の AMPK が摂食量だけでなく食餌嗜好性を調節することが明らかとなった。

Leptin inhibits food intake by suppression of AMPK activity in ARH-PVH axis

Arcuate hypothalamus (ARH) expresses NPY/AGRP and α-MSH neurons. Leptin inhibits NPY/AGRP neurons by decreasing AMPK activity and thereby activates melanocortin 4 receptor (MC4R) in the PVH. Activated MC4R further decreases AMPK activity in the PVH, leading to leptin-induced anorexia. Recently, we found that AMPK in the PVH regulates food preference as well as calorie intake.