

---

## 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、平成21年11月1日から矢田俊彦教授(自治医科大学医学部)が環境適応機能発達研究部門の客員教授として着任された。

### ●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. Toshihiko Yada of Jichi Medical University, whose is a specialist on the energy and glucose homeostasis, since 2009.

---

### <目次>

認知行動発達機構研究部門	P.71	Division of Behavioral Development	P.71
生体恒常機能発達機構研究部門	P.75	Division of Homeostatic Development	P.75
生殖・内分泌系発達機構研究部門	P.78	Division of Endocrinology and Metabolism	P.78
環境適応機能発達研究部門(客員研究部門)	P.80	Division of Adaptation Development	P.80

---

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

### 職員 (Staff)

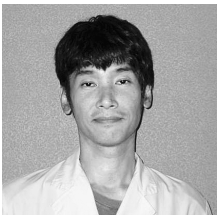


#### 教授 伊佐 正

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

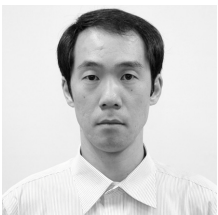


#### 助教 吉田 正俊

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



#### 特任助教 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を経て平成22年1月から現職。  
専攻：神経生理学，認知神経科学。

#### Project Assistant Professor: IKEDA, Takuro, PhD

1998 Graduated from Tokyo University, Faculty of Science. 2004 Completed the doctoral course in University of Tokyo, Faculty of Medicine. 2004 Postdoctoral Fellow at Tamagawa University. 2005 Postdoctoral Fellow at NIPS. 2010, Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology and Cognitive Neuroscience



#### 特任助教 木下 正治

筑波大学生物学類卒，筑波大学大学院医科学研究所修士課程修了，同医学研究科博士課程修了，医学博士。生理学研究所リサーチアソシエイト，ロックフェラー大リサーチアソシエイト，生理学研究所研究員を経て平成22年2月から現職。  
専攻：神経生理学。

#### Project Assistant Professor: KINOSHITA, Masaharu, PhD

1992 Graduated from University of Tsukuba, College of Biological Sciences. 1998 Completed the doctoral course in University of Tsukuba, Faculty of Medicine. 1998 Postdoctoral Fellow at NIPS, 2001 Postdoctoral Fellow at Rockefeller Univ., 2010 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology

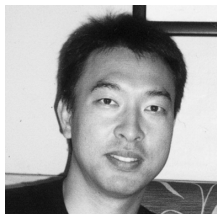


#### 特任助教 丸山 めぐみ

大阪大学医学部卒，大阪大学大学院医学研究科修士課程修了，同博士課程中退，博士(医学)。島根大学医学部助手，基礎生物学研究所研究員を経て平成22年4月から現職。  
専攻：神経生理学，環境生理学。

#### Project Assistant Professor: MARUYAMA, Megumi, PhD

1998 Graduated from Osaka University, Faculty of Medicine. 2002 Research Associate, Shimane University, Faculty of Medicine. 2007 Obtained PhD from Shimane University. 2009 Research Fellow, National Institute for Basic Biology. 2010 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology and Environmental Physiology

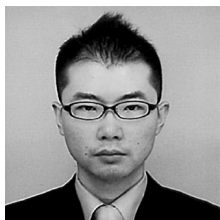


#### 研究員 西村 幸男

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。生理学研究員を経て，平成19年7月からワシントン大学客員研究員。平成22年10月からさきがけ研究員(JST)。  
専攻：神経生理学。

#### Postdoctoral Fellow: NISHIMURA, Yukio, PhD

1995 Graduated from Nihon University, Faculty of Humanity and Science. 1998 Completed the master course of Graduate school in Yokohama National University, faculty of Education. 2003 Completed the doctoral course in University of Chiba, faculty of Medicine. 2003 Postdoctoral Fellow, NIPS. 2007 Visiting Scientist in University of Washington. 2009 Researcher, PRESTO-JST.  
Speciality: Neuroscience



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，同大学脳科学研究所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 今津 杉子

国際基督教大学教養学部卒，京都大学大学院情報学研究科博士課程中退（情報学修士）。(株)クバプロ，日本科学未来館を経て，平成21年1月から現職。専攻：知能情報学。

Postdoctoral Fellow: IMAZU, Sugiko

2001 Graduated from College of Liberal Arts, International Christian University. 2003 Completed the master's course in Graduate School of Informatics, Kyoto University. 2005 Editor, Kubapro. 2007 Science Communicator, National Museum of Emerging Science and Technology. 2009 Research fellow, NIPS.



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



生理研究員

ペンフィモン フォンファンファニー

チュラロンコン大学(タイ)薬学部卒，総合研究大学院大学博士課程修了，博士（理学）。平成21年4月から現職。専攻：神経生理学。

NIPS Postdoctoral Fellow:

PHONGPHANPHANEE, Penphimon, PhD

1999 Graduated from Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand. 2008 Completed the doctoral course in the Graduate University for Advanced Studies(SOKENDAI). 2009 Postdoctoral Fellow in NIPS. Speciality: Neurophysiology

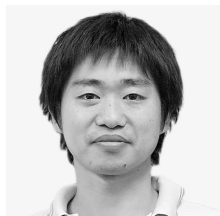


研究員 加藤 利佳子

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，科学技術振興機構研究員を経て，平成22年4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. 2010 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、

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、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。

また、最近新たに、運動の制御機構を、「機能を操作」することによって解明することに取り組み始めた。ひとつは、ブレインマシンインタフェース(BMI)によるニューロン活動からの信号の抽出である。もう一つは、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入による機能操作であり、例えば、optogenetics は特定の機能やネットワークを持つニューロンの識別のための強力なツールとなる。

## 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.
- (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

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.

Recently we start to approach the analysis of neural systems controlling movements by the manipulation of the function. One is the Brain-machine Interface (BMI). This technology with decoding neural activity would be useful for the analysis of neural system. The other is the gene transfer using virus vector. For example, the optogenetics is a high-powered tool to discriminate the neurons with particular function or connections.

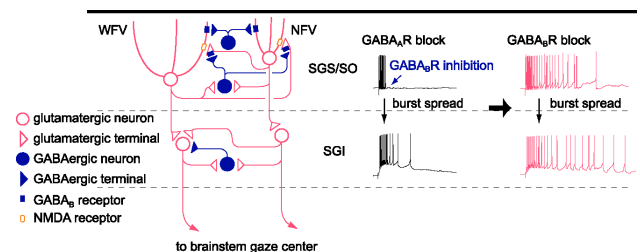


図1 上丘での GABA<sub>B</sub> 受容体を介したバースト発火の制御機構の模式図。GABA<sub>B</sub> 受容体は上丘浅層の narrow field vertical cell (NFV) と wide field vertical cell (WVF) のシナプス後膜およびグルタミン酸作動性神経終末に発現している。浅層の GABA 作動性ニューロンのバースト発火によって遊離された GABA が、これらの受容体に作用すると NFV では過分極が、WVF ではシャunting抑制が誘発され、また、シナプス終末からのグルタミン酸遊離が抑制される。

**Figure 1.** Schematic of local circuit underlying GABA<sub>B</sub>R-mediated regulation of bursts in the SC. Postsynaptic GABA<sub>B</sub>Rs expressed both in NFV and WVF cells and presynaptic GABA<sub>B</sub>Rs 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 WVF cells, and reduction of glutamate release may contribute to the limitation of burst duration. When GABA<sub>B</sub>Rs 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.



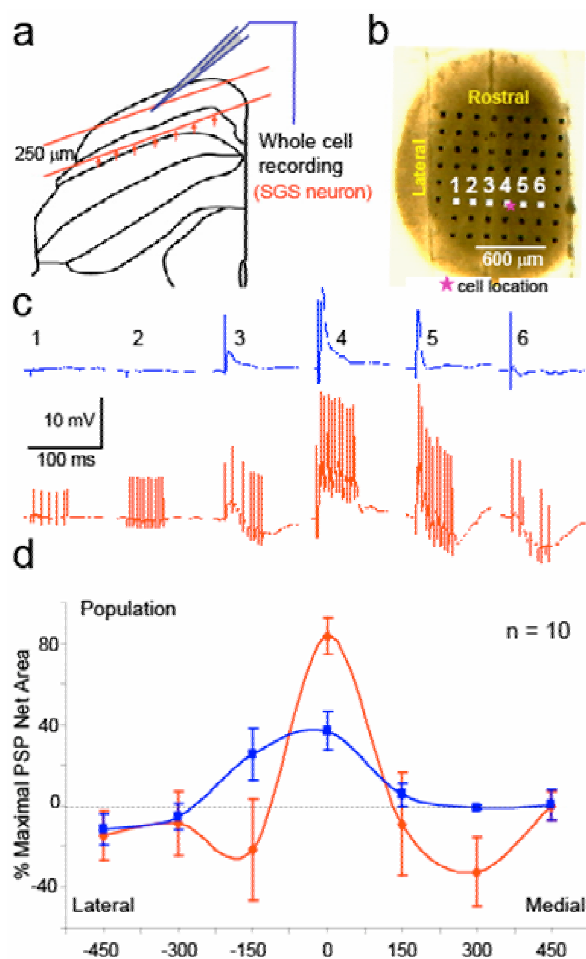


図2 (a) 上丘の topographic map に沿って記録および刺激を行うため、上丘浅層の水平断面のスライスを作成する。(b) ピンクの印の位置のニューロンから記録し、白い四角印の部位に刺激を与える。各刺激に対する応答を(c)に示した(上: 単一刺激, 下: 11 パルス/200Hz 刺激)。各応答の EPSP および IPSP の積分を記録位置から刺激電極までの距離にプロットしている。特に連発刺激に対しては、刺激部位付近では EPSP が観察され、150-300  $\mu$ m 付近では IPSP が優勢になる、メキシカンハット状の分布応答を示す。

**Figure 2.** (a) The schematic drawing indicates the cutting plane of horizontal slice of superficial SC with arrangement of stimulating and recording system from the coronal view. The red arrows show directions of electrical stimulation that were applied. (b) Top view of the horizontal slice of superficial SC overlying an electrode array. The pink asterisk indicates the location of recorded neuron. Electrical stimulation was applied from each of six electrodes in the white square while recording from the neuron. (c) The evoked EPSPs or IPSPs from the stimulation at electrode number 1-6 in figure b are shown for single pulse (top row – blue traces) and 200 Hz (bottom row – red traces) stimulation. (d) The integration of EPSP (positive value) and IPSP (negative value) from the data in panel c during 0-50 ms after stimulation onset were summarized and plotted on the distance axis that the closest electrode to the cell was set to be zero. Percent of maximal responses were plotted on the distance between the stimulating electrode to the cell closest electrode for single pulse (blue) and 11 pulses/200 Hz (red).

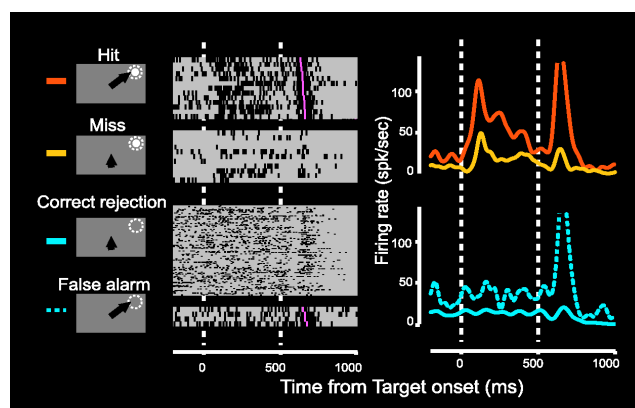


図3 片側一次視覚野除去後のサルから計測された、視覚刺激検出課題遂行中の損傷側上丘の神経活動。損傷側上丘・中間層の神経細胞ではサルの行動と相関した視覚応答の変化が見られる。ターゲットの検出・サッケードによる定位に成功した試行(Hit trial)では明確な視覚応答が観察されるのに対し、サルがターゲットを検出できなかった試行(Miss trial)では、視覚刺激はまったく同じであるにもかかわらず視覚応答は減衰している。

**Figure 3.** 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.

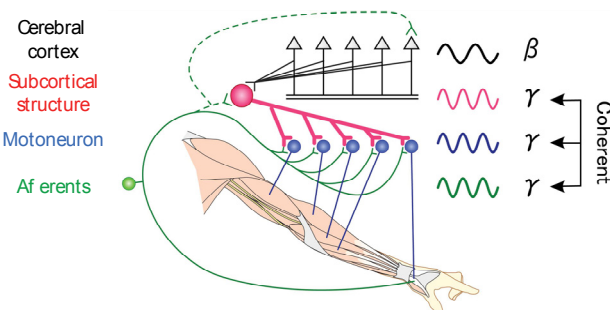


図4 脊髄損傷後の手の器用さの機能回復には、損傷されずに残った皮質下の神経回路内の共通した振動活動が貢献する。

**Figure 4.** After spinal cord injury, a subcortical oscillator commonly recruits hand/arm muscles, via remaining pathways such as reticulospinal and/or propriospinal tracts, independent of cortical oscillation, and contributes to functional recovery.

## 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



#### 助教 加藤 剛

九州大学医学部卒，医学博士，九州大学医学部(整形外科)助教を経て，平成22年4月から現職。  
専攻：神経生理学。

#### Assistant Professor: KATO, Go, MD, PhD

1998 Graduated from Kyushu University, School of Medicine. 2005 Completed the doctoral course in Medical Sciences, Kyushu University. 2005 Postdoctoral Fellow, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School. 2007 Instructor, Beth Israel Deaconess Medical Center, 2008 Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kyushu University. 2009 Resident, Department of Orthopedic Surgery, Fukuoka City Hospital. 2010 Assistant Professor, NIPS.  
Speciality: Neuroscience

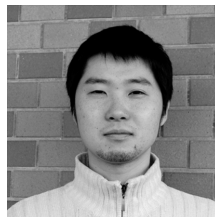


#### 特任助教 渡部 美穂

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。

#### Project Assistant Professor: 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.



#### 生理研研究員 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。

#### NIPS 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



#### 日本学術振興会外国人特別研究員 金 善光

慶熙大学韓医学科卒，同大学院博士課程修了，韓医学博士。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。

#### JSPS Postdoctoral Fellow: 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内外環境による制御機構および関連分子について解明する。また，外傷や虚血などの障害後には未熟期の回路の特徴が再現し，その後の回復期には発達と同じような過程が再現され

る。

これらの発達期および障害回復期における神経回路の機能と神経回路およびシナプス動態の長期変化について、多光子励起顕微鏡による生体内イメージング法、電気生理学的手法および分子生物学的手法を用い解析を行なっている。また、発達期および障害後の GABA 作動性回路の興奮性—抑制性スイッチ変化を引き起こす細胞内クロールイオン濃度調節分子の機能発現機構について検証する。未熟期および障害後に GABA が興奮性である生理的な意義について、細胞内クロールイオン調節分子の生体内調節が可能な遺伝子改変マウスを作製し、検討を加えている。

2光子励起顕微鏡を用いたイメージング技術の高度化のため、レーザー光路系、生体装着アダプター、および蛍光タンパク発現操作技術の改良を行い、大脳皮質の錐体神経細胞、各種グリアおよび血管・血流イメージングの高度化、同一微細構造の数カ月にもわたる長期繰り返し観察技術の確立を行った。脳などの生体組織表面から約 1mm の世界最深部におけるシナプスなどの微細構造の可視化に成功した。

以下に具体的な研究課題を示す。

- (1) 2光子励起法による生体イメージング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、およびミクログリアによるシナプス監視機構と障害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、大脳皮質感覚野の梗塞後には対側大脳皮質半球の相同領域(感覚野)において、障害後2週目の限られた期間にシナプスの再編が更新し、障害皮質の機能を代償する回路が作られることを明らかにした。また、慢性疼痛時における大脳皮質感覚野の機能回路のリモデリングについてカルシウムイメージングによる細胞活動やスパインのターンオーバーを指標として検討している。
- (2) 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、未熟期および障害後には脱分極を引き起こす。この機能スイッチに関して、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)について、チロシンリン酸化による細胞膜発現パターンおよび内在について、分子生物学、電気生理学およびイメージング技術を用いて検討を進めている。また、成熟期においても視床下部 GnRh 神経細胞には KCC2 の発現がなく、GABA は脱分極をしめす。細胞および時期特異的な KCC2 発現のコントロールが可能な遺伝子改変マウスを作製し、これら GABA の脱分極(興奮性)の生理学的意義を、イメージング、分子生物学および電気生理学的手法を用いて検討している。
- (3) 我々が報告した新しいカテゴリーの神経回路の発達再編である単一神経終末内での伝達物質自体のスイッチングのメカニズムについて、多角的に解析している。
- (4) 中枢神経細胞の急性単離法を用いて、TRH などの各種活性物質の神経伝達および神経細胞の興奮性制御、およびそのメカニズムについて電気生理学的手法を加えている。

## 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 functional neural circuits, 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 brain function at neuronal circuits and synaptic levels by using various approaches, e.g. *in vivo* imaging with advanced two photon microscopy, electrophysiology and molecular biological techniques. We also focus on the re-appearance of immature characteristics at the molecular, synapse and circuit levels after acute brain damage.

To achieve cutting edge technique for *in vivo* imaging with two photon microscopy, we have improved the laser light path and the cranial attachment for imaging. We succeeded in achieving a distinct imaging of various fine structures through entire layers of mouse cortex.

- (1) By employing this technique, we attempt to elucidate the mobility of neuronal spines and various glia during development and after neuronal injury. We visualized the microglia surveillance for synapses in *in vivo*. In the intact brain, microglia attached onto the boutons, presynaptic structures, and dendritic spines, postsynaptic structures, for 5 min every 1 hour, exactly. In the damaged brain, this contact became much prolonged to more than 1 hour in duration. Occasionally, the damaged synapses were eliminated after the prolonged contact. Microglia seemed to disconnect the severely damaged neuronal circuits. In addition, the rate of synapse turnover increased at the hemisphere contralateral to damaged somatosensory cortex during limited period after the infarction, resulting in generating new circuits compensating the loss of function. In addition, we also focus on the remodeling of neuronal circuits in case of chronic pain model and GABAergic migration in the immature cortex.
- (2) In immature animals, GABA induces neuronal depolarization and often acts as an excitatory substance. 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). Phosphorylation of KCC2 induces its clustering at the lipid raft and appears its function. Neuronal damage induced dephosphorylation of KCC2, resulting in an increase in the intracellular  $\text{Cl}^-$  concentration and switching GABA response from hyperpolarization to depolarization. We also study functional relevance of GABA excitation in Gn-Rh neuron, which expressed low KCC2 even in the mature, by employing several gene-manipulated mice.

(3) We 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 at single synaptic terminal. This could be one of unique synaptic plasticity in developing neural circuits. We now focus on elucidating

underlying mechanisms, e.g. related trophic factors.

(4) we are interested in studying the modulatory action of various naïve and natural bioactive substances, e.g., TRH on the synaptic transmission and neuronal excitability by performing patch clamp recording on slice and from acutely dissociated neuron.



## 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. Specialty: Endocrinology and metabolism

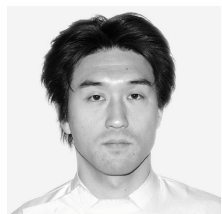


#### 助教 志内 哲也

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. Specialty: 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. Specialty: Neuroimmunology, Stem cell biology



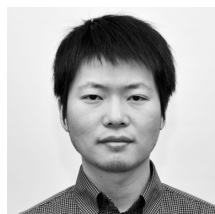
#### 特任助教 稲垣 匡子

広島大学生物生産学部卒, 名古屋大学医学研究科博士課程修了, 医学博士。ノースウエスタン大学, 九州大学リサーチアソシエイト, 宮崎大学, 琉球大学を経て平成22年2月より現職。専攻: 粘膜免疫学。

#### Project Assistant Professor:

#### INAGAKI-OHARA, Kyoko, PhD

1988 Graduated from Faculty of Applied Biological Science, Hiroshima University (MS). 1997 Completed the PhD course in Graduate School of Medicine, Nagoya University. 1997 Research Associate in Medical School of Northwestern University (IL, US), Kyushu University, 2003 Assistant Professor Dept. Medicine, University of Miyazaki, Project Assistant Professor University of the Ryukyus. Specialty: Mucosal Immunity



#### 生理研研究員 戸田 知得

北海道大学獣医学部卒, 総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了, 学術博士。平成21年10月より現職。専攻: 代謝・内分泌学。

#### NIPS Postdoctoral Fellow: TODA, Chitoku, PhD

2006 Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University. 2009 Completed the doctoral course in The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI). 2009 Postdoctoral fellow, NIPS. Specialty: Endocrinology and metabolism

### 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 crucial 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.

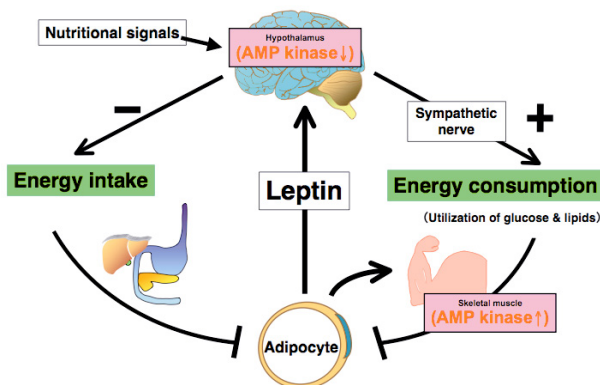


図1: レプチンは視床下部と骨格筋の AMP キナーゼ (AMPK) を相反的に調節することによって生体エネルギー代謝を調節する。レプチンは、骨格筋のレプチン受容体 Ob-Rb を介して直接的に、並びに視床下部-交感神経系を介して間接的に骨格筋の AMPK を活性化し、脂肪酸酸化を促進する。またレプチンは、視床下部 AMPK 活性を逆に抑制することによって摂食抑制作用を引き起こす。AMPK 活性に対するこのような相反的な調節作用は、レプチンによるエネルギー代謝調節作用に必須である。レプチンが視床下部と骨格筋においてどのように AMPK 活性を相反的に調節するかは、重要な研究課題の一つである。 **Leptin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

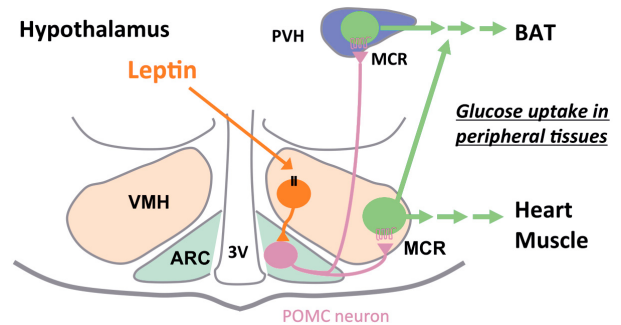


図2: レプチンによる視床下部を介したグルコース代謝調節作用  
レプチンは、視床下部腹内側核 (VMH) ニューロンを介して弓状核 (ARC) POMC ニューロンを活性化する。その結果、VMH 及び室傍核 (PVH) ニューロンに発現するメラノコルチン受容体 (MCR) の活性を高める。VMH の MCR は褐色脂肪組織 (BAT)、心臓、骨格筋のグルコース取り込みを促進する。これに対して、PVH の MCR は BAT のグルコース取り込みを選択的に促進する。

### Regulatory role of the hypothalamic nuclei in glucose metabolism in peripheral tissues in response to leptin

Leptin activates POMC neurons in arcuate hypothalamus (ARC) via VMH neurons, thereby stimulating melanocortin receptor (MCR) in VMH and PVH neurons. Activation of MCR in VMH stimulates glucose uptake in BAT, heart and skeletal muscle, while MCR in PVH stimulates glucose uptake in BAT preferentially.

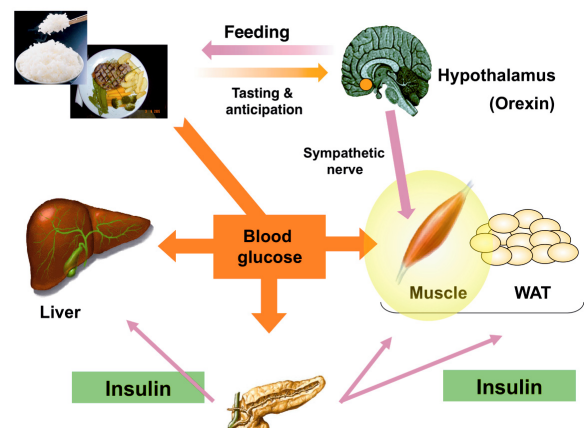


図3: オレキシンによる骨格筋でのグルコース代謝促進作用  
オレキシンは、睡眠・覚醒、摂食、動機付け行動を調節する視床下部神経ペプチドである。オレキシンは、摂食時に味覚刺激や食事に対する期待感によって活性化し、VMH ニューロンを介して骨格筋でのグルコースの利用を選択的に促進する。骨格筋でのグルコース利用が高まることによって血糖の過度な上昇が抑制される

**Stimulatory role of orexin in glucose metabolism in skeletal muscle**  
Orexins are hypothalamic neuropeptides that play important roles in the regulation of sleep/wakefulness, feeding and motivated behavior. We found that orexin neurons activate in response to tasting and anticipation of feeding, and then activate VMH neurons. Activated VMH neurons stimulate glucose utilization in skeletal muscle preferentially, thereby preventing diet-induced hyperglycemia.

## 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)

#### 客員教授 矢田 俊彦

1975北海道大学工学部卒業。1983京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1983-1987東京医科歯科大学医学部生理学第二講座助手。1986-1987コーネル大学獣医学部薬理学 Postdoc. 1987-2000鹿児島大学生理学第一講座助教授。1996-2000岡崎国立共同研究機構生理学研究所細胞内代謝研究部門客員助教授。2000-Professor, 自治医科大学生理学講座統合生理学部門教授。2009-自然科学研究機構生理学研究所発達生理学研究系客員教授。  
専攻: 生活習慣病(糖尿病, 肥満, など)の成  
因解明。



#### Adjunct Professor: YADA, Toshihiko, PhD

1975 Graduated from Hokkaido University, School of Engineering. 1983 Completed the doctoral course at Kyoto University, Graduate School of Medicine. 1983-1987 Research Associate, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, Department of Physiology. 1986-1987 Postdoctoral Associate, Cornell University, College of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology, USA. 1987-2000 Associate Professor, Kagoshima University, School of Medicine, Department of Physiology. 1996-2000 Adjunct Associate Professor, NIPS, Division of Intracellular Metabolism. 2000- Professor, Department of Physiology, Division of Integrative Physiology, Jichi Medical University, School of Medicine. 2009- Adjunct Professor, NIPS, Department of Developmental Physiology, Division of Adaptation Development.

### 研究内容

**インスリン分泌調節:** 1) グレリンによるインスリン分泌抑制のメカニズム解明と, 内因性グレリン阻害によるインスリン分泌促進による2型糖尿病治療の基盤構築。2)  $\beta$ 細胞電位依存性 K チャネル(Kv)によるインスリン分泌調節の解明。

**摂食調節:** 1) 視床下部, 特に一次中枢弓状核から統合中枢室傍核への, 摂食調節神経回路の解明。2) 新規満腹ペプチド Nesfatin-1 とオキシトシンによる摂食抑制機構と生理的・病態的・治療的意義の探索。3) 脳-臓器連関による摂食と生体恒常性制御。

### Research works

**Regulation of insulin release:** 1) Elucidating mechanisms by which ghrelin inhibits insulin release, and establishing the basis for treating type 2 diabetes with ghrelin blockade that promotes insulin

release. 2) Elucidating the role of Kv channels of islet  $\beta$ -cells in regulation of insulin release.

**Regulation of feeding:** 1) Elucidating feeding-regulating neural pathway in the hypothalamus, particularly that from the 1<sup>st</sup> order center Arcuate nucleus to the integrative center Paraventricular nucleus. 2) Elucidating mechanisms how novel anorectic peptide Nesfatin-1 and classical peptide Oxytocin regulate feeding and exploring their (patho)physiological roles and therapeutic potential. 3) Interplay of brain and peripheral organs in regulation of feeding and body's homeostasis.

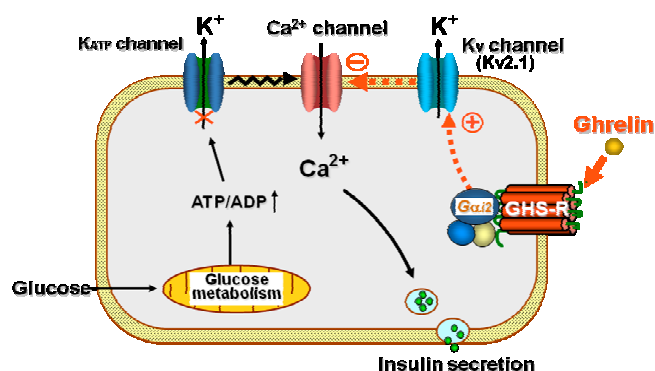


図1 Ghrelin によるインスリン分泌抑制のメカニズム

Fig 1. Mechanism for inhibition of insulin secretion by ghrelin. (Dezaki K., Yada T. et al.: Diabetes 56: 2319-2327, 2007; Dezaki K., Sone H., Yada T.: Pharmacol. Ther. 118:239-249, 2008)

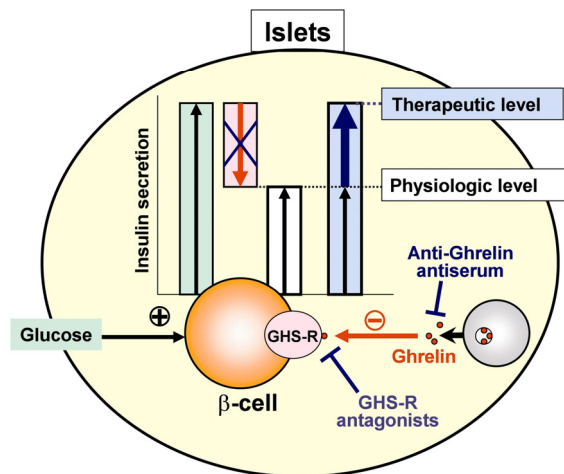


図2 膵島の内因性 ghrelin はインスリン分泌を抑制し, その阻害でインスリン分泌が促進される。

Fig 2. Endogenous ghrelin in islets inhibits and its blockade promotes insulin secretion. (Dezaki K., Yada T. et al.: Diabetes 53: 3142-3151, 2004; Diabetes 55 : 3486-3493, 2006. ; Yada T., Dezaki K., et al. Curr. Diab. Rev. 4 : 18-23, 2008.)

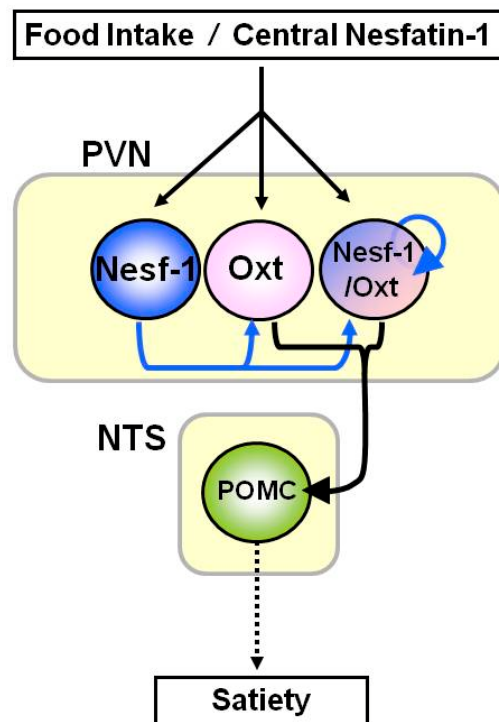


図3 Nesfatin-1 作動性 PVN オキシトシン神経性シグナルは、NTS POMC 神経に働き、メラノコルチン依存性満腹感を引き起こす。

中枢性の Nesf-1 または食事摂取によって PVN の Nesf-1 および Oxt 神経が活性化される。PVN では、内因性 Nesf-1 が Oxt 神経に対する自己分泌性または局所神経活性物質として作用する。PVN の NTS に対するオキシトシン神経性シグナルは POMC 神経を活性化し、メラノコルチン依存性の満腹感を誘発する。

**Fig 3. Nesfatin-1-operative PVN oxytocinergic signaling to NTS POMC neurons causes melanocortin-dependent satiety**

Central Nesf-1 or food intake activates Nesf-1 and Oxt neurons in PVN. In PVN, endogenous Nesf-1 serves as a paracrine/autocrine or local neuronal stimulator of Oxt neurons. PVN oxytocinergic signaling to NTS activates POMC neurons, inducing melanocortin-dependent satiety. (Maejima Y., Yada T. et al.: Cell Metabolism 10: 355-365, 2009)