

主な業績のまとめ

- 1) テキサス州立大学薬理学・麻酔学教室研究員時代 (1988-)
脊髄におけるセロトニン自己ならびに異種受容体の薬理的性状を世界で初めて明らかとし、この研究により京都府立医大より博士（医学）を授与。
- 2) クィーンズランド大学上級研究員時代 (1991-)
アルコールを主とする依存性薬物の依存形成・離脱に伴う神経細胞障害・神経可塑性の変化について依存動物モデルを用いて研究。これらの変化を生じせしめる脳内責任病巣、離脱期において惹起されるグルタミン酸受容体の過剰興奮をベースとした興奮性神経細胞毒性について行動薬理的、生化学、分子生物学的手法を用いて解明した。本研究から、アルコールによる神経細胞障害を含めた可塑性の変化には、NMDA 受容体と GABA_A 受容体活性の不均衡が主要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに離脱期の異常放電、離脱症状の発現には、海馬ならびに梨状葉が責任病巣として同定された。アルコール離脱に伴う痙攣性発作にもキンドリング現象が観察されることを明らかにし、本研究により日本アルコール薬物医学会から優秀論文賞を授与。
- 3) 福島県立医科大学時代 (1995-)
大学病院内に家族介入チームを新たに設立し、方法論、治療効果などについて研究を行った。定型薬から非定型薬、非定型薬同士のスイッチングと縦断的予後調査を行った。基礎研究では諸外国研究機関と共同でアルコール依存、統合失調症ヒト死後脳の分子神経生物学的研究を行った。differential display 法、cDNA microarray 法などの応用によりアルコール関連の神経細胞障害や可塑性変化に関わる分子が多数見出された。統合失調症死後脳研究では、細胞骨格関連タンパク質の発現異常が見出され、neuronal circuit の発達障害などの仮説が導かれた。大学内に本邦初の精神疾患死後脳バンクを当事者、家族、県内の各病院とネットワークを立ち上げることにより構築した。本システムは、最近、厚生労働省の支援を受けて構築が進んでいる全国ブレインリソースネットワークシステムの基盤となった。
- 4) シドニー大学准教授時代 (2003-2007)
死後脳バンク、NSW Tissue Resource Centre を有するシドニー大神経病理学教室着任、NSW 州政府の援助を得て死後脳バンクの発展に貢献すると同時に、

分子神経病理学研究室を新たに構築、主宰した。発現タンパク質の網羅的解析であるプロテオミクス法を主軸にすえ、死後脳のみならず動物モデル、培養細胞を利用して研究を進めた。

a) アルコール依存死後脳研究

アルコール投与に感受性の高いとされる前頭前野、小脳虫部、脳梁、海馬を中心として解析を行い、発現タンパク質 **profile** から脳内サーキットの変化や細胞障害にはビタミン欠乏と肝性因子が重要であることを明らかにした。cDNA microarray を用いた側坐核の解析では、可塑性関連遺伝子発現の変化を見出し、依存形成の中心的役割を果たすものと考えられた。これらの所見を基に **downstream** 解析を行えば、脳内変化を早期に発見、治療する戦略が見出されるものと期待される。

b) 統合失調症死後脳研究

疾患脳では左右の脳梁に発現するタンパク質 **profile** が正常脳に比して大きく異なっており、発達障害性の変化と考えられた。陽性症状と相関が深いとされる前部帯状回では、灰白質、白質いずれにも可塑性関連のタンパク質発現の変化が認められている。

上記 a)、b) で新たに見出された発現タンパク質には、コードする DNA 上に **SNP** を持つものが多く、これらをターゲットとして **genetic** 解析を行うことは、新たな診断法を確立するために意義が大きいと思われる。

c) 疾患動物モデル

methamphetamine 逆耐性モデル、カンナビス慢性投与モデルを用いて、依存性薬物が行動ならびに脳内プロテオームに与える影響について検討した。依存・逆耐性形成と平行して、脳内報酬系とその関連領域（特に側坐核と海馬）において神経可塑性に関わるタンパク質が大きく変化することが明らかとなった。

統合失調症の有力な動物モデルの一つとして、胎生期ビタミン D 欠乏モデルが提唱されている。本モデルは行動薬理学的にみても **reasonable** なモデルであり興味深い。側坐核のプロテオミクス解析によって、数個の重要な Ca^{2+} 結合タンパク質に変化が見出され発達障害仮説を検証するために有用と考えられている。

d) 神経幹細胞

成体脳にあって、神経可塑性に影響を与える一因として、神経幹細胞の活性があげられる。エタノール、抗精神病薬の前処置によって、幹細胞の分化、プロテオームに大きな変化が見出され、これらのタンパク分子を標的とした薬物の開発により、成体脳の可塑性を変化させたり、障害部位を治癒させる

方法論の開発が可能と思われる。