オーラルジスキネジアと薬物関連を追求

歯・三枝禎 専任講師

治療・予防のヒントに

ドーパミン神経活動分析

下顎や舌が不随意に動き出してしまうオーラルジスキネジアに関する研究を推進している歯学部薬理学教室の所属。ここでは、歯科麻酔学教室、口腔外科学第Ⅱ講座、補綴（ほてつ）学第Ⅰ講座、摂食機能療法学教室スタッフのほか、オランダ、イギリス、アイルランド、スウェーデンなどの海外研究者とも協力しての研究が行われている。

研究室でデータ整理をする三枝専任講師

オーラルジスキネジアは、お年寄りにしばしば見られるが、パーキンソン病治療薬や抗精神病薬を連続投与していると、必ずしも高齢者でなくても、これら薬物の副作用として起こることがある。その発症には神経伝達物質ドーパミンの脳内での作用の高進が重要な役割を果たすと考えられている。しかし、この神経伝達物質の働きの制御機構の詳細については不明な点が少なくない。

「実験動物を使った人間の一段階前の研究ではあるが、脳内のドーパミンの神経終末からの遊離調節の仕組みから、ドーパミン神経の活動の異常によって起こる生体現象の生物学的背景が分かり、治療法や予防法のヒントが得られるのではないか」と研究の動機を話す。

実験にはラットを使う。手術を施し、脳内局所で細胞外に、にじみ出てくるごく微量のサンプルを回収、その中に含まれる神経伝達物質の定量を行う。動物が自由に動き回れる状態で、神経活動の目安となる神経伝達物質のレベルを測る方法だ。

超微量のサンプル

測定には長時間モニターが可能な高感度の分析器を使用。1度に回収されるサンプルの中に検出されるドーパミンはせいぜい数ピコ（ピコは10のマイナス12乗）グラム程度。ほぼ自動化されているとはいえ、このような微量の生体内物質の定量が1日中繰り返される。

薬物を動物に投与した場合、ある薬物は神経伝達物質を増やし、またあるものは逆に減らすという結果が出る。これらの結果と実験に使用した薬物の特性を結びつけて、神経伝達物質の遊離がどのように調節されているかを読み取るとともに、この神経伝達物質を放出する神経の活動性制御の仕組みを知るためだ。

大学院生たちと高感度分析器で結果を点検する三枝専任講師（中央）

実験は、大脳基底核やその近くにある側坐核に注目して行っている。大脳基底核付近は、パーキンソン病治療薬や抗精神病薬が作用する場所として重要な部位だ。従って薬物の副作用として起こるオーラルジスキネジアの発症も、この辺りの神経の働きが関わっていることが考えられる。

側坐核のドーパミン神経の過活動は、薬物依存の発症にも関与することが指摘されている。「側坐核のドーパミン神経活動の制御機構の研究を通して、依存という厄介な現象を起こす麻薬や覚せい剤の作用の一端が分かるのではないか。今やっている研究が、そんなところへつながることも期待しています」

国際チームの代表

最近、いわゆる脳内麻薬の候補物質として見つかったエンドモルフィン類がラットの側坐核のドーパミン遊離を促進するメカニズムについて海外の学術雑誌に発表した。

今後、研究はどのように進んでいくのか。「引き続き、中枢ドーパミン神経の働きに注目。この神経系の異常が関わる疾患の治療や予防の確立に貢献するため、研究グループのメンバーとともに地道に基礎的な知見の提供を重ねていきたい」

文部科学省の学術フロンティア推進事業「顎口腔領域の構造・機能を基礎とした先端的歯科医学研究」に参加すると同時に、17年度に立ち上げた歯学部、薬学部の国際研究チーム「神経変性疾患の生物学的背景とその薬物治療に関する基礎的研究」グループの研究代表者として、学内では越川憲明歯学部教授、伊藤芳久薬学部教授ら6人と外国人研究者3人との共同研究が続く。

プロフィル

三枝　禎（さいぐさ・ただし）平成2年歯学部卒。6年大学院歯学研究科修了。6～7年ロンドン大学精神医学研究所留学。8～9年オランダ・ナイメーヘン大学精神神経薬理学教室留学（本学海外派遣研究員）。7年助手。11年講師（専任扱）。14年専任講師。日本薬理学会（学術評議委員）、日本神経精神薬理学会、日本歯科心身医学会に所属。博士（歯学）。神奈川県出身。40歳。

植物成分の仕組み解明で進化を探る

生物資源科・綾部眞一 教授

共進化により多様化

環境適応で生き延びる物質は

泥臭く根気のいる研究

湘南エリアにある自然豊かなキャンパス。4号館に研究拠点の植物細胞学研究室、生体分子学研究室がある。各研究室の大型冷蔵庫のような装置（インキュベーター）の中には、所狭しと並ぶフラスコやシャーレなどで草や茎などが培養されている。「地味で泥臭く根気のいる」研究が続く。

研究テーマは「植物二次代謝の機構・機能・進化」。植物成分がつくられる仕組みを解明し、そのはたらきを調べ、またその多様性が進化してきた道筋を探る、という研究である。「植物に含まれる物質は化学構造とはたらきが実にバラエティーに富んでいて、ゲノムの中でも関係する遺伝子の数がものすごく多い。その多様性がどうして生み出されてきたのかを探ろうというものです」

緑豊かな生物資源科学部のキャンパスを散策する綾部教授

植物成分は器官特異的に蓄積したり刺激で誘導されることが分かっている。移動できない植物が環境に適応し生き延びるために、戦略として多様な物質をつくる。かかわる昆虫や微生物との共進化により多様化する。

食糧の安定供給も

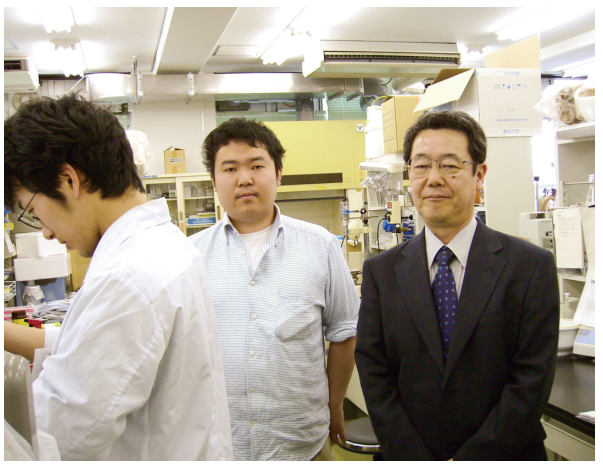
ケシとカンゾウ（甘草）。この二つは教授の研究の原点ともなった植物でもある。ケシでは、花のあとにできる「けしぼうず」からモルヒネを取り出すが、その中で乳管を分化して特殊なモルフィナンアルカロイドをつくる。カンゾウの細胞は微生物感染から身を守るために一晩で黄色いフラボノイドやイソフラボノイドを蓄える。つまり植物成分がつくられるとき、防御の意味合いがあったり、例えば乳管という特殊な器官ができて、独特の物質がつくられる。

生物資源科学部のテーマである環境修復の一つの取り組みとして、生物生産物の多様性の保存、修復にも、将来結びつく。こうした研究は植物科学の目標である食糧の安定供給につながり、同時に人間生活を豊かにするクオリティーライフに色・香り・味で貢献できる。

東大大学院で天然物化学を研究。その後、北里大学薬学部の生薬学教室で実質的に現在の研究を始める。この間、米セントルイス大医学部生化学科ではケシが対象となった。大学院での恩師、高橋武美教授に誘われて着任した本学農獣医学部では生態生理活性フラボノイドの生合成調節、トリテルペノイド生合成機構、植物二次代謝の分子進化などを研究。モデル植物を用いるゲノム生物学で「21世紀ＣＯＥプログラム」にも参加。

遺伝子解明で成果

骨粗しょう症や発ガン防止などで欧米の中高年女性に注目されているイソフラボン。教授のグループは、平成11年に米国のグループとほぼ同時にイソフラボンをつくる酵素の遺伝子を解明、ＮＵＢＩＣを通じて権利化している。また、マメ科植物間で異なるイソフラボンをつくるメカニズムを酵素や遺伝子レベルで明らかにする成果を挙げており、この分野での研究は世界トップレベルにある。こうした研究に参加した一人が明石智義専任講師。応用生物科学科ができてから入学した学生で、若手研究者が育ってきている。スタートさせた。植物組織培養の成分と生合成研究でマメ科植物（カンゾウ）と出合う。この間、



4号館の生体分子研究室で研究員を指導する

世界は人口増加で食糧問題は深刻になる一方である。環境面を考えても、これまでの農業は工業（化学肥料や農薬など）によって支えられてきたが、植物の機能を最大限解明して有効に生かし、土に返すことで肥沃な土壌を再生したい。発展途上国や地球環境のためには、遺伝子組換え植物の利用も真剣に考えるべきだ。人類にとって植物とその生産物は重要なテーマ。「天然物の研究はかつては日本のお家芸だった。遺伝子レベルの研究に偏りがちだった欧米の研究者はいまや地味で泥臭くて根気のいる研究をやっている。もっと植物化学の底力を学生にアピールしたいですね」

プロフィル

綾部　眞一（あやべ・しんいち）昭和46年東京大理学部卒。同大学院修士課程修了後、48年から北里大薬学部助手に。この間、理学博士となり、米セントルイス大留学。平成元年本学専任講師となり、助教授、10年から教授。現在、大学院応用生命科学専攻主任。日本植物細胞分子学会、日本化学会など所属。神奈川県出身。57歳。