

脳内 NO（一酸化窒素） 含有神経の機能形態学的研究

（課題番号 06454692）

平成 7 年度科学研究費補助金
（一般研究 B）研究成果報告書

平成 8 年 3 月

研究代表者 木 村 宏
（滋賀医科大学・分子神経研究センター）
（神経形態学部門）



はしがき

研究組織

研究代表者：木村 宏（滋賀医科大学・分子神経研究センター・神経形態学部門）

研究経費

平成 6年度	4 5 0 0	千円
平成 7年度	2 0 0 0	千円
計	6 5 0 0	千円

研究発表

1. Akiyama H, Tooyama I, Kondou H, Ikeda K, Kimura H, EG.Mcgeer, PL.Mcgeer : Early response of brain resident microglia to kainic acid-induced hippocampal lesions. Brain Res. 635:257-268, 1994.
2. Taniguchi T, Fukunaga R, Matsuoka Y, Terai K, Kimura H: Delayed expression of c-fos protein in rat hippocampus and cerebral cortex after transient exposure to hypoxia. Brain Res. 640:119-125, 1994.
3. Matsuo A, Tooyama I, Isobe S, Oomura Y, Akiguchi I, Hanai K, Kimura J, Kimura H: Immunohistochemical localization in the rat brain of an epitope corresponding to fibroblast growth factor receptor I. Neuroscience 60:49-66, 1994.
4. Kinoshita T, Fujimura M, Kimura H: Histochemical localization of nitric oxide synthase in rat biliary ducts. Biomed. Res. 15(Supplement 2): 187-193, 1994.
5. Minami Y, Kimura H, Aimi Y, SR Vincent: Projections of nitric oxide synthase-containing fibers from the sphenopalatine ganglion to cerebral arteries in the rat. Neuroscience 60:745-759, 1994.
6. Arai T, Watanabe K, Nakao S, Mori H, Mori K, I Tooyama, Kimura H, Kojima S: Effects of neopterin on ischemic neuronal damage in gerbils. Neurosci. Lett. 173:107-110, 1994.
7. Nakao S, Kurata J, Arai T, Murakawa M, Adachi T, Avramov M.N., Mori K, Yasuhara O, Tooyama I, Kimura H: Lignocaine-induced convulsion does not induce c-fos protein(c-Fos) in rat hippocampus. Acta Anaesth. Scand. 38:845-851, 1994.
8. Kitamura Y, Uemura S, Sato T, Yamada N, Morimoto K, Mori A, Kimura H: Induction of c-fos and resuction of dynorphin in dentate granule cells of a rat model of epilepsy produced by systemic administration of kainic acid: An immunohistochemical study. Psychiatr. Clin. Neurosci. 49:S213-S216, 1995.
9. Matsuoka Y, Kitamura Y, Tsukihara T, Terai K, Tooyama I, Kimura H, Taniguchi T: Neuroprotective effects of NBQX on hypoxia-induced neuronal damage in rat hippocampus. Neuroreport 6:2205-2208, 1995.
10. Terada H, Nagai T, Kimura H, Kitahama K, Okada S: Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive neurons in fetal rat brains at embryonic day 15 and day 19. J. Chem. Neuroanat. (in press).

研究成果概要

一酸化窒素 (NO) は、大気の汚染物質である一種の有毒ガスであるが、驚くべきことに脊椎動物のある種の細胞がNOを産生することが発見され、しかも生体において内因性のNOが種々の生理活性をもつことが最近になって次々と明らかになってきた。Science誌が1992年末にMolecule of the Yearとしてクローズアップした所以である。

ラジカル分子NOは、その名前が示すように極めて化学反応性が高く、生体に存在する多種多様の生理物質と作用するため、異なる臓器の異なる細胞において多彩な機能変化をもたらす。しかも既知の生理活性ペプチドやアミンあるいはアミノ酸と比べて、非常に単純な分子構造のガス状無機物質であるため、細胞膜を容易に通過するので、NOの産生・放出部位に近接した細胞に対して容易に作用しうる。多機能性NOの神経系における作用を要約すると、(1) 神経伝達 (2) シナプス可塑性 (3) 神経細胞毒 (4) 神経老化 などへの関与である。NO作用の多様性は動的にNO合成酵素の面からもとらえられる。すなわち、正常なNO産生細胞がもつ構成型NO合成酵素 (cNOS) のほかに、炎症や神経変性などの病的環境に応答して誘導型NO合成酵素 (iNOS) の遺伝子発現が惹起され、両者によってNOの産生と放出が複雑に調節をうけている。

NO作用の多様性を実証する研究は今後とも進展すると予想されるが、本研究は、その研究の流れを視野におさめつつ、NO作用の主要舞台である脳に焦点を当て、分子のレベルから個体までの諸段階において、具体的かつ詳細にNOの生理的役割を明らかにし、その機能破綻の結果出現する病態を的確に把握しようとする長期計画の一つである。まず、実験動物を対象とし、生理学・生化学・薬理学・形態学・分子生物学を活用した学際的なアプローチが必要である。研究代表者の木村とVincent (カナダ) は1983年NADPHジアホラーゼの酵素組織化学法を開発した。その後、Vincent らはこの組織化学法で染色される陽性神経の酵素活性はNO合成酵素の活性を示すことを明らかにした。最近、市販品のNO合成酵素に対する抗体が入手可能となり、NADPHジアホラーゼ染色法と2種類の方法を使ってNO合成酵素含有細胞が顕微鏡下に観察できるようになったので、必要に応じて両者を組み合わせて研究した。脳虚血、カイニン酸投与などにおけるラット脳において早期発現遺伝子の出現時期との関連性を追及するのが重要であることが分かった。また、本研究の当初の目標であった発育過程におけるNO含有神経の分布図を作ることが出来た。

以上の研究成果に加え、(IBRO) 大会の衛星シンポジウムを大津市で開催 (1995年7月) し、外国人研究者80名、日本人研究者70名の参加を得て国内外の研究者による講演と活発な討論を実現した。この際の講演内容は国際誌 (J. Chem. Neuroanat.) に特別号として本年6月頃公刊の予定である。