

研究報告書(受入研究者作成)
RESEARCH REPORT (By Host)
(Cover Page)

1. 被招へい研究者 所属・氏名 Name of Fellow, Affiliation コペンハーゲン大学・薬理学部門・Prof. Ulrik Gether
2. 受入研究者 所属・職・氏名 Name of Host, Position, Affiliation (独)産業技術総合研究所・健康工学研究部門・総括研究主幹・茂里康
3. 研究テーマ Research Theme under the Fellowship 神経伝達物質受容体・輸送体を介した情報伝達系の解明とその問題点の洗い出し
4. 採用期間 Fellowship Period 平成27年10月10日 ~ 平成27年10月24日 From (Japanese Year/Month/Day) To (Japanese Year/Month/Day)
5. 研究実施の内容とその成果 Outline of academic activities (注)任意の形式(ただしA4サイズ)にて作成したものを添付してください。 Your report must be written in A4 size. Otherwise, you are free to choose its format.

・滞在中の日程

年月日	訪問先名称・訪問内容(研究討議・講演・視察等)
-----	-------------------------

平成 27 年 10 月 10 日 (土)	来日。(デンマークコペンハーゲンから) (関西国際空港 7 時 20 分着 LH740) (マシミ荘宿泊、大阪府池田市)
10 月 11 日 (日)	休日 (マシミ荘宿泊)
10 月 12 日 (月) 祝日	平成 27 年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会に参加。「精神刺激薬による、ドーパミン作動性神経のホメオスタシス破綻への調節メカニズム」のシンポジウムで「The dopamine transporter: use of genetic mouse models to assess the significance of C-terminal protein-protein interactions for psychostimulant action」のタイトルで講演。学会の会長は、日本人ホストの一人の神戸大学曾良一郎教授 (マシミ荘宿泊)
10 月 13 日 (火)	平成 27 年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会に継続して参加。「The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies. 依存性薬物の標的分子としてのドーパミン輸送体」のタイトルで特別講演。ホストは曾良一郎教授 (神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野) (マシミ荘宿泊)
10 月 14 日 (水)	大阪から新幹線で広島に移動。広島大学酒井規雄教授 (医学部・神経薬理) の研究室訪問。「The dopamine transporter: use of genetic mouse models to assess the significance of C-terminal protein-protein interactions for psychostimulant action」のタイトルで講演。(ANA crown plaza 広島宿泊)
10 月 15 日 (木)	広島から新幹線で大阪に移動。(マシミ荘宿泊)
10 月 16 日 (金)	午前中には、インスタントラーメン発明記念館 (大阪府池田市) を訪問し、「チキンラーメンファクトリー」を体験。午後は金井好克教授 (大阪大学医学部薬理学) の研究室を訪問し、セミナー及び研究討議
10 月 17 日 (土)	休日。世界遺産の奈良市内及び吉野山訪問。(芳雲館ホテル)
10 月 18 日 (日)	休日。(マシミ荘宿泊)
10 月 19 日 (月)	産総研関西センターで研究動向の議論。(マシミ荘宿泊)
10 月 20 日 (火)	産総研関西センターで研究動向の議論。(マシミ荘宿泊)
10 月 21 日 (水)	(財) サントリー生物有機科学研究所訪問 (中西重忠所長、島本啓子部長訪問)。その後東京に移動 (新幹線利用)。
10 月 22 日 (木)	東京都医学総合研究所訪問 (池田和隆参事研究員訪問) (京王プラザホテル宿泊)
10 月 23 日 (金)	東京医科歯科大学訪問 (田中光一教授訪問) (京王プラザホテル宿泊)
10 月 24 日 (土)	帰国。(コペンハーゲン) (羽田空港 14 時 05 分発 LH717)

・研究討議・研究協力等実施の状況とその成果

外国人招へい研究者の Ulrik Gether 教授は、コペンハーゲン大学薬理学部門の教授である。来日以前からメール等で滞在中の実施内容について綿密に打ち合わせを行った。訪問先の研究内容及び希望により、以下の 2 種類のセミナーをして頂いた。

(1) セミナー演題 : The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies. 依存性薬物の標的分子としてのドーパミン輸送体

要旨 : Cocaine and amphetamine exert their action via binding to the presynaptic dopamine transporter (DAT) that mediates rapid reuptake of dopamine from the synaptic cleft. We wish to gain insight into the molecular mechanisms underlying drug action at DAT, to reveal mechanisms governing the activity and availability of DAT in the synaptic terminals and to understand how alterations in these processes contribute to psychostimulant addiction and neuropsychiatric diseases. By characterizing the molecular basis for the interaction of cocaine with DAT, as well as of atypical inhibitors (e.g. benzotropines), we have evidence for a model in which the conformation of the transporter affects the stimulatory effect of the inhibitor. This has led the idea of using atypical DAT inhibitors in addiction treatment. In contrast to cocaine, amphetamine is a DAT substrate and promotes reverse transport of dopamine via DAT. We have shown that this requires interaction of Ca²⁺/Calmodulin dependent kinase II α (CaMKII α) with the C-terminus of the transporter. Our recent work demonstrate that membrane-permeable C-terminal DAT peptides corresponding to the CaMKII α binding domain not only inhibit amphetamine-induced dopamine release in the striatum but also attenuate amphetamine-induced hyperlocomotion in mice. The data suggest that by targeting DAT protein-proteins it might be possible to blunt amphetamine action, thereby opening up for yet another principle in addiction treatment. Finally, our recent work has shown how inherited and de novo mutations in DAT can contribute to dopaminergic pathologies. We have identified patients with DAT missense mutations suffering both from neuropsychiatric disease and early-onset parkinsonism. The mutations elicit distinct changes in transporter function reflecting the disease phenotypes of the patients. The results should prove highly important for further dissecting the relationship between dopaminergic dysfunction, addiction and neuropsychiatric disorders.

(2)セミナー演題 : The dopamine transporter: use of genetic mouse models to assess the significance of C-terminal protein-protein interactions for psychostimulant action

要旨 : The rewarding effects of cocaine and amphetamine result primarily from their molecular interaction with the dopamine transporter (DAT). DAT belongs to the family of neurotransmitter:sodium symporters and it is a major goal of our laboratory to gain insight into molecular and cellular mechanisms underlying the effects of drugs targeting this class of transporters. The DAT C-terminus binds the PDZ (PSD-95/Discs-large/ZO-1) domain of the scaffolding protein PICK1 and our recent work has demonstrated an indispensable role of PDZ domain interactions in governing striatal distribution of DAT. In two different DAT knock-in mice with disrupted PDZ-binding motifs (DAT-AAA and DAT +Ala) we observe a dramatic loss of DAT expression in the striatum, in part as a result of increased constitutive internalization and subsequent degradation of the transport protein. Additional analyses of DAT-AAA mice revealed significant adaption within the dopamine system as evidenced by marked down-regulation of striatal dopamine D2 but not D1 receptors. DAT-AAA mice are characterized behaviorally by hyperlocomotion upon exposure to a novel environment, eliminated response to amphetamine and preserved response to cocaine. Notably, despite preserved locomotor response to cocaine, the mice

display a marked decrease in cocaine self-administration. Surprisingly, a detailed study of PICK1 knock-out (KO) mice provided no evidence for a role of PICK1 in DAT regulation, suggesting a role of other yet unidentified PDZ domain scaffolding proteins in regulating DAT function. Nevertheless, PICK1 KO mice showed a markedly reduced locomotor response to cocaine and amphetamine. Moreover, we observed significant impairment of behavioral sensitization to cocaine as well as decreased cocaine self-administration. This demonstrates a so far unknown role of PICK1 in regulating psychostimulant action and suggests PICK1 as a possible target in addiction treatment.

10月10日(土)の早朝に(関西国際空港7時20分着 LH740)来日された。当日は関西空港で招聘研究者をピックアップすることが出来た。そのまま宿泊先のマスマ荘にお連れし、チェックインをした。その日はお疲れでしたので、宿泊先で休養後、夕食は池田駅近くの日本料理屋で、ホスト(茂里)と会食した。

10月11日(日)は、休日であったため、ホスト(茂里)と長男(8歳)、Ulrik Gether氏の御家族(奥様・皮膚科医、三女15歳)(ご家族3名で来日)と一緒に、日本文化の見学のため、法隆寺、東大寺にお連れし、日本の仏教文化に感銘されていました。その後大阪駅グランフロントビルで、お寿司を夕食として食され、宿泊先(マスマ荘)と一緒に戻られた(ホストは宿泊先から約徒歩15分の所に住んでいる)。

10月12日(月・祝日)は、日本人ホストの一人の神戸大学・曾良一郎教授が会長である、平成27年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(神戸国際会議場)に参加し、「精神刺激薬による、ドーパミン作動性神経のホメオスタシス破綻への調節メカニズム」のシンポジウムで、「The dopamine transporter: use of genetic mouse models to assess the significance of C-terminal protein-protein interactions for psychostimulant action」のタイトルで講演された。講演後はシンポジウムの演者や座長の先生方、新田淳美教授(富山大学医学部)、曾良一郎教授(神戸大学)、笠原好之助教(東北大学医学部)、疋田貴俊准教授(京都大学医学部)、宮本嘉明准教授(富山大学医学部)と談笑され、懇親会に参加されて、宿泊先(マスマ荘)と一緒に戻られた。

10月13日(火)は、午前中は、産総研関西センターで事務手続き(IDカード発行等)。産総研関西センター健康工学研究部門の研究室見学を実施した。その後再度、平成27年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(神戸国際会議場)に参加され、基調講演を、「The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies. 依存性薬物の標的分子としてのドーパミン輸送体」のタイトルで実施された。終了後、宿泊先(マスマ荘)と一緒に戻られた。

10月14日(水)は、新大阪までお連れし、9時18分発の新幹線発のさくらに乗車し、広島に向かわれた。まずは宿泊先のホテル、ANAクラウンホテルにタクシーで移動し、2時30分ごろ、ホストの広島大学医学部 酒井規雄教授がホテルでピックアップされた。その後、研究室主催の、神経薬理学セミナーで下記のタイトルで一時間講演された。

「The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies」

夕食は酒井教授を交えて、広島名物のお好み焼き、鉄板焼きを堪能された。

10月15日(木)は、原爆資料館、宮島観光をホストの酒井教授とされて、夕方に新幹線で大阪に戻られた。宿泊先はマスマ荘であった。

10月16日(金)は、インスタントラーメン発明記念館(大阪府池田市)を訪問し、「チキンラーメンファクトリー」のチキンラーメンを体験製造する約2時間のコースを経験された。日本の製麺技術の奥深さを体験された。午後には大阪大学医学部薬理学講座 金井好克教授の研究室を訪問した。金井教授は各種トランスポーターをクローニングした事で世界的に知られている、著名なトランスポーター研究者である。Gether 教授はトランスポーター全般について金井教授と議論と情報交換を行った。その後、“The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies”のタイトルでセミナーを実施され、金井先生のラボの方々(永森准教授等)を交えて、夕食を共にした。

10月17日(土)は休日、奈良県南部の世界遺産の吉野山を散策され、日本文化について深く学ばれた。宿泊先は吉野山の日本旅館、芳雲館旅館であった。

10月18日(日)は、休日であった。そこで、Gether 教授は宿泊先の吉野山芳雲館旅館から、近鉄電車、大阪地下鉄、阪急電車を利用し、阪急宝塚線池田駅徒歩1分のマスマミ荘に戻った。夕食はホストの茂里の自宅にお招きし、日本料理を食された。

10月19日(月)は、産総研関西センターを訪問し、ホストの茂里康と関西センターの概要説明や研究討論を実施した。宿泊先は、前日と同じマスマミ荘であった。

10月20日(火)は、産総研関西センターで、前日と同様にホストの茂里康と研究討論を実施した。昼間は京都に日本文化観賞のため、お連れした。宿泊先は、前日と同じマスマミ荘であった。

10月21日(水)は、(財)サントリー生物有機科学研究所を訪問された。ホストの中西重忠所長、島本啓子部長と昼食を共にし、トランスポーターや高次神経機能について議論した。中西所長とGether 教授は過去にNature誌をはじめ、数報の共著論文を執筆されている。その後京都駅を経由し、新幹線を利用して東京に移動された。宿泊先は京王プラザホテルである。

10月22日(木)は、東京都医学総合研究所(池田和隆参事研究員)を訪問された。池田参事研究員とは先週の神戸での学会で両者はたまたま顔合わせをする事ができた。池田参事研究員は、日本神経精神薬理学会副理事長、アジア神経精神薬理学会事務局長の重責を現在果たされている。「The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies」のタイトルでセミナーされ、大江戸温泉村で日本の文化と温泉をエンジョイされ、夕食は池田参事研究員のご家族を交えて、日本食を堪能された。宿泊先は前日と同様、京王プラザホテルである。

10月23日(金)に、東京医科歯科大学(田中光一教授訪問)を訪問された。田中光一教授は神経伝達物質の一つであるグルタミン酸をシナプス間隙から除去する役目を果たしている、グルタミン酸トランスポーターを世界で初めてクローニングし、ノックアウトマウスを作製し、その生理機能を個体レベルで明らかにし、サイエンス誌に発表した事で知られている世界の第一線の研究者である。前日と同様に、研究討議、「The dopamine transporter: a key player in psychostimulant addiction and dopaminergic pathologies」のタイトルでセミナーされた。宿泊先は同様に、京王プラザホテルである。

10月24日(土)に、羽田空港 LH717 で、フランクフルト経由でコペンハーゲン(デンマーク)に帰国された。

・外国人招へい研究者事業に対する意見・要望等

平成 25 年度外国人招へい研究者事業（短期）に採択していただき誠にありがとうございました。貴機関、産業技術総合研究所国際部門、訪問先の先生方のサポートで、今回の招へいが無事に終了しました。私が招聘した Ulrik gether 教授は、デンマークコペンハーゲン大学の教授です。今回は「神経伝達物質受容体・輸送体を介した情報伝達系の解明とその問題点の洗い出し」の研究テーマで来日され、トランスポーターに限定することなく、広く精神疾患について、最先端の知識を、日本の第一線の研究者と厳しい研究の視点を持って、討議することができた。今回このような充実した研究交流が出来たのも、貴機関に採択して頂いたおかげであると心から感謝しております。下記に、それらの交流を物語っている写真を数点、添付させていただきます。



サントリー生物有機科学研究所での写真（前列 Ulrik Gether 教授のご家族）
後列左から（南方研究員、茂里、中西重忠所長、島本研究員）



大阪大学医学部金井教授との写真（前列右から二人目、金井教授）
（後列左から、茂里、Ulrik Gether 教授のご家族）