

## 九州・沖縄および四国地方における 市町村合併と都市システム

都市と都市システム研究（課題番号：064001）  
研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日  
研究代表者：磯田則彦 研究員：藤田 隆

### 【研究成果】

今から10年前にスタートした「平成の大合併」により、市町村の数は3,200余りから1,800足らずにまで減少した。「大合併」と一口にいても、国内の中心地域と周辺地域では、合併に対する取り組みや進捗状況などに大きな違いがみられるとともに、同じ周辺地域でも市町村数の変化には差異が確認できる。本研究チームは、国内の周辺地域のうち市町村合併の進展が比較的顕著であった九州・沖縄および四国地方を研究対象地域とし、合併のこれまでの経緯と地域的都市システムへの影響について考察した。

ところで、研究対象地域においては、わが国の総人口が2005年を境に中長期的な減少に転じたなか（磯田、2006）その人口減少には深刻なものがあつた（福岡・沖縄両県を除く）。すなわち、出生と死亡の差による自然減少に加えて、東京大都市圏をはじめとする中心地域への人口流出が継続しているからだ（磯田、2008）。さらに、研究対象地域には地理的な条件として離島を抱えた（あるいは離島から成る）地域が含まれ、市町村合併の際にどのような対応をとるのが注目された。そこで、本研究チームは、実際に現地に足を運び、フィールドワークを行いながら関係する各種データの収集・分析を行った。以下に、この十年間における市町村合併の推移と地域的都市システムへの影響について各地域ごとに概略を述べる。

まず、九州・沖縄地方についてであるが、この地域においては市町村合併への取り組みに比較的大きな差異がみられる。長崎県や大分県では合併が進んでおり、市町村数は合併前の1998年度末に比べて70%程度の減少率を示している。長崎県においては、地域中心となる長崎・佐世保・諫早3市の周辺自治体の吸収合併に加えて、壱岐・対馬・五島・西海・

雲仙・南島原などの新市の誕生が相次いだ。しかも、同県においては、現在もまだいくつかの地域（例えば、佐世保・北松浦地域、東彼杵地域など）で合併が議論されている。一方大分県においても、地域中心となる大分・中津・佐伯・日田各市での周辺町村の吸収合併に加えて、国東・由布・豊後大野などの新市の誕生をみた。両県の市町村数の減少率は、後述の愛媛県と同様に全国的にみてもかなりの高率を示しているといえる。両県の地域的都市システムの構造については、前者においては、長崎・佐世保・諫早の3市を中心としたそれが、また後者においては、大分・中津・佐伯・日田などの都市を中心としたそれが形成されている。従来と比較して、基本的な構造に顕著な変化はないものと判断される。

一方で、沖縄県をはじめ宮崎県や福岡県では市町村数の減少率は低く、20～30%台の値となっている。離島から成る沖縄県においては、相対的に本島中南部での合併が進んでいるものの、周辺の島々ではなかなか合併を進展させづらいところがあるようである。宮古島市や久米島町のような事例もあれば、一方で石垣市と竹富町のように合併協議が進んでいない地域もみられる。さらには、与那国町のように独自の路線により地域の活性化を図る自治体もある。また宮崎県においては、地域中心である宮崎・都城・延岡3市での周辺自治体の吸収合併が進展した点に特徴があるといえよう。いわば、従来の3大地域中心への人口・社会経済的機能のさらなる集中がみられる。一方福岡県においては、福津・宮若・うきは・みやまなどの新市の誕生をみた一方で、糸島地域（新市誕生予定）や糟屋郡での合併協議が継続して行われている状況にある。各県ともに、従来の県庁所在都市に少数の地域中心を加えた地域的都市システムが維持されていると考えられる。

また、佐賀・鹿児島・熊本の3県については、市町村数の減少率は前二者の中間的な位置を示しており、率にして50～60%程度の値を示す。佐賀県においては、佐賀・唐津両市での周辺町村の吸収合併が進んでおり、県内の2つの中心都市への人口および社会経済的機能の集中が進んでいる。また熊本県においては、天草諸島や阿蘇地域での新市の誕生とともに、県都熊本市の周辺自治体との合併協議に注目が集まっている。「合併新法」の期限が迫るなか、益城・植木・城南3町との合併が成立するか否かにより、九州三番目の政令指定都市誕生の行方がかかっているからだ。一方鹿児島県においては、薩摩・大隅地域において新市・新町が誕生したとともに、離島部における合併があまり進展していない点に特徴がみられる。すなわち、九州本土側では、薩摩川内・伊佐・いちき串木野・日置・南さつま、霧島・曾於・志布志などの新市の誕生がみられた。一方、離島側では、屋久島のように新町が誕生した島もあれば、大島・種子島・徳之島・沖永良部島などの例もみられる。大島においては、旧名瀬市を中核とした奄美市が誕生したものの、屋久島のような一つの島をまとめるような形での合併は行われていない。以上の3県の地域的都市システムに関しては、鹿児島・熊本両県については県都の中心性が非常に高い点に特徴がある点、佐賀県については有明・日本海側の各地域中心としての佐賀・唐津両市の位置づけの向上に特徴がある点をそれぞれ指摘できよう。

次に四国地方についてであるが、4県での市町村合併は一段落しているといえそうだ。各県ごとの市町村数の減少率は、愛媛県の70%台から高知県の30%台まで差異があるが、この数年間に限っては合併はほとんど行われていない。まず、愛媛県については、広島・新潟の両県と並んで全国でも屈指の減少率がみられる。1998年度末の市町村数は70であったが、現在は20(市町)のみである。加えて、北宇和郡での合併の行方も引き続き注目される。県内は、松山を中心に、今治・新居浜・宇和島などの地域中心によりまとめられている。

徳島県においては、県西部、北部および南部での町村合併が進展しており、三好・美馬・阿波・吉野川などの新市や東みよし・つるぎ・那賀・海陽・美波などの新町が誕生した。一方で、徳島市をはじめ、

地域中心の鳴門・小松島などでは合併が行われておらず、板野郡5町による任意協議会も解散されている。地域的都市システムは、徳島市を一大中心とし、鳴門・小松島・阿南などが補助的な役割を担う構造に特徴があり、顕著な変化はみられない。

香川県においては、さぬき・東かがわ・三豊などの新市の誕生がみられた。一方、内海島嶼部においては、小豆島での合併が全島的なものにはならなかった。地域的都市システムは、県都でありかつ四国の交通の結節点として機能している高松市の社会経済的吸引力が顕著であり、丸亀・坂出・観音寺などの各地域中心がそれを補う構造となっている。

高知県においては、県中央部や西部での新市および新町の誕生が目立つ。すなわち、香南・香美・四万十・いのなどの各市や各町である。一方で県東部においては、馬路・北川両村などをはじめ合併せずに地域色を出しながら自治体の運営を行うことを目指しているところも少なくない。山村特有の地域条件を活かすとともに、特産のゆずを利用した地域興しは今や全国的に有名なものとなった。高知県の地域的都市システムは、最大の中心都市高知市を一大フォーカスとした構造に顕著な変化は認めがたい。

最後に、いわゆる「平成の大合併」は確かにそのピークは過ぎたものの、依然として研究対象地域内の複数の自治体において、引き続き議論されていく重要事項と考えられる。本稿において考察の対象とできた事例は、基本的に平成20年度末までであることを付記しておきたい。

## 【研究業績】

磯田則彦(2006): 日本における人口減少と出生・死亡の動向. 福岡大学人文論叢, 第38巻第3号, pp. 763-778.

磯田則彦(2008): 21世紀初頭における東京大都市圏への人口集中. 福岡大学人文論叢, 第39巻第4号, pp. 907-926.

## 群に関する代数的および位相的な研究

代数的トポロジー研究チーム（課題番号：065002）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：石黒賢士 研究員：小田信行、鳥居 猛、鍛冶静雄

### 【研究成果】

位相空間などの幾何学的対象はホモロジー群、コホモロジー群、ホモトピー群といった群を中心とした代数的概念を用いることにより、代数的対象に変換して研究することが可能となる。そのような研究は現代代数と深く結びつき、ホモロジー代数の発達と共にトポロジー研究の飛躍的高度化を促した。平成19年3月に脱退した鳥居猛に代わり平成20年4月に鍛冶静雄が加入するという研究員の変動があったが、当初の研究計画・方法は概ね保たれた。

代数的トポロジー研究において、位相空間の連続的変換に対する不変量を研究するホモトピー論の研究が、様々な分野への応用も含めて重要性を増している。代数的対象をホモトピー論的に幾何学的対象として構築する動きが一つの流れとして位相幾何学のなかにあり、様々な国際コンファレンスにおける主要なテーマとなっている。Lie群の一般化である $p$ コンパクト群、またGottlieb群やJiang群などの基本群に関する研究を含むものである。さらに、一般コホモロジー論の中でも群作用をもつ空間上の同変層の安定モデル圏が最近注目されている。このような背景のなかで、代数的および位相的な観点から群に関する研究を行った。具体的な研究成果および今後の展望は以下の通りである。

石黒はコンパクトLie群の分類空間と $p$ コンパクト群のトポロジーに関する研究を行った。分類空間の代数的構造及び位相的構造についてファイバー空間のコホモロジー論やWeyl群の作用等を用いて調べた。具体的には、コンパクトLie群のカテゴリールでのホモトピー論の研究をし、ペアリング問題や $p$ コンパクト群、特に $p$  toral群の持つ特別な性質に関する結果の拡張について研究したもので、コンパクトLie群と $p$ コンパクト群の差異について特定の例外群に関する群に代表される多くの分類空間

のもつ性質に関する結果などを得た。また、 $K$ 理論を用いて、分類空間のコホモロジー論とWeyl群の関係、そしてSteernod代数上のunstable algebraの実現問題について調べた。更に、Invariant理論的性質に着目して、主にreflection群の表現問題を研究した。

小田は位相空間のホモトピー集合のつくる群の代数的性質を研究した。自己ホモトピー同値写像のホモトピー集合のつくる群の様々な部分群を新しく定義し、それらに関する性質を調べた。それによりホモトピー群と自己ホモトピー同値写像のホモトピー集合のつくる群のいくつかの部分群との関係が調べられた。また、極小閉集合と極大閉集合についても様々な性質を調べた。双対としての性質に着目して調べたが、必ずしも全ての性質が双対的ではないため、詳しく調べる必要がある。Gottlieb群の計算は非常に難しいが、有理化された空間においては代数的な取り扱いが可能である。Sullivanモデルを用いることによりGottlieb群の元となるための判定条件を調べた。さらに高次のWhitehead積とGottlieb群との関係も得られた。両側行列戸田積と古典的な戸田積との関係を証明し、その性質を利用して古典的な戸田積に様々な新しい関係式が存在することを証明した。Herdié-Kamps-Kieboomのある重要な補題を一般化した。箱積に関するいくつかの結果を証明し、それらを用いて戸田積の間の関係を与える戸田の公式の一般化を得た。

鳥居は安定ホモトピー圏の大域的構造についての研究を行った。安定ホモトピー圏は空間のホモトピー圏からある種の線形化の操作を行うことにより得られる圏であり、複素ボルディズム関手および形式群を通して数論的構造と密接に関係している。一般Chern指標の性質についての研究によりRognesによる構造的環スペクトラムのGalois理論の立場

から考察し、環スペクトラム  $B$  には Morava  $E$  理論の構造と相容れる形で厳密に可換かつ結合的な環スペクトラムの構造が入ることを示した。また、この記述により一般 Chern 指標の Chern-Dold 指標としての表示が得られる。さらに、環スペクトラム  $B$  に伴う形式群の Drinfeld レベル構造を調べることにより、有限群の分類空間の一般 Chern 指標を Hopkins-Kuhn-Ravenel による一般群指標を用いて記述する方法を得た。

鍛冶は Lie 群の非可換性についての研究を行った。Lie 群は、その作用を通して様々な位相空間の対称性を記述する基本的な対象であるが、一般的に作用の順番を変えるとその合成は異なるという意味で可換ではない。Kaji-Kishimoto の論文においては、 $p$  コンパクト群について、その非可換性の複雑さを、ホモトピー冪零度という概念を用いて考察した。具体的には、全ての  $p$  コンパクト群と、regular prime と呼ばれる比較的大きな素数について、その局所化のホモトピー冪零度を、Weyl 群の不変量とコホモロジー作用素とに関連づけて完全に決定し、特に値が 3 を超えないという事実を発見した。

### 【研究業績】

- [1] K. Ishiguro, Classifying spaces of compact Lie groups that are  $p$  compact for all prime numbers, *Geometry & Topology Monographs* 10 (2007), 195-211
- [2] K. Ishiguro, Invariant rings and dual representations of dihedral groups, to appear in *J. Korean Math. Soc.*
- [3] J.-R. Kim, N. Oda, J. Pan and M. H. Woo, Gottlieb groups and subgroups of the group of self-homotopy equivalences, *J. Korean Math. Soc.* 43 (2006), 1047-1063.
- [4] F. Nakaoka and N. Oda, Minimal closed sets and maximal closed sets, *Int. J. Math. and Math. Sci.* 2006 (2006), 1-8.
- [5] Y. Hirashima and N. Oda, Pairings of function spaces, *Top. And Appl.* 154 (2007), 2412-2424.
- [6] Y. Hirato, K. Kuribayashi and N. Oda, A function space model approach to the rational evaluation subgroups, *Math. Z.* 258 (2008), 521-555.
- [7] H. J. Marcum and N. Oda, Composition properties of box brackets, *J. Math. Soc. Japan* 60 (2009), 507-

549.

- [8] S. Kaji and D. Kishimoto, Homotopy nilpotency in  $p$ -regular loop spaces, to appear in *Mathematische Zeitschrift*.





## 免震構造の高度化に関する研究

高度免震建築研究チーム（課題番号：065008）  
研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日  
研究代表者：高山峯夫 研究員：森田慶子

### 【研究成果】

#### 免震用鉛ダンパーの取付部に作用する力に関する研究

免震構造においてダンパーは地震時のエネルギー吸収や風荷重に対する免震層の変形抑制など重要な役割を担っている。2005年福岡県西方沖地震の際、免震建物は効果を発揮したものの、U180型鉛ダンパーの一部の取り付け部（躯体側）に損傷が発生した。これは、鉛ダンパー取り付け部の設計の際に作用する軸力を正しく考慮していなかったことが原因であると考えられる。

鉛ダンパーが水平変形した場合、ダンパー可撓部の軸変形に伴う軸力と、せん断力による曲げモーメントが発生することは十分予測されることである。そこで、ダンパー取り付け部に作用する軸力と曲げモーメントの大きさを定量的に評価するための実大実験を実施した。また、1/4縮小試験体を用いて固定用ボルトに発生する軸力についても計測を行った。

取り付け部に発生する最大曲げモーメントはせん断力による曲げモーメント（ $QH/2$ ）相当である。軸方向力は水平変位400mm以上では水平せん断力の1.5倍程度となる。ダンパー取り付け部の設計ではこれらの力を確実に伝達できるディテールが求められる。

また、縮小試験体を用いて固定用ボルトに作用する軸力を計測した。ボルト軸力は、軸力Nと曲げモーメントMを用いて概ね把握できることを確認した。

#### エネルギー吸収能力の低下を考慮した免震建物の性能評価

免震構造は近年では超高層建物にも採用されるようになり、周期もより長くなる傾向にある。2003年十勝沖地震のときには長周期地震動により苫小牧の

石油タンクにスロッシングの被害が発生した。長周期地震動は、その継続時間が長く、含まれる周期成分も長周期成分を含んだ波である。2004年新潟県中越地震、2007年新潟県中越沖地震のときには震源の近くで大きな地震動が観測されている。長周期地震動や震源近傍での観測地震動に対する免震建物の応答を評価することが重要な課題となっている。

本テーマでは、まず長周期地震動を想定して積層ゴムの長時間の繰り返し試験を実施した。試験では鉛プラグ入り積層ゴム（LRB）と高減衰積層ゴム（HDR）を用いた。繰り返し変形を長時間与えることで、積層ゴムの履歴特性がどのように変化するかを実大試験により評価した。その試験結果に基づいて、免震建物の地震時の応答性状を時刻歴応答解析により検証をおこなった。

繰り返し加力に対して、鉛プラグ入り積層ゴム（LRB）も高減衰積層ゴム（HDR）も発熱し、LRBでは降伏後剛性の変化は小さいものの早期に降伏荷重が低下すること、HDRでは等価粘性減衰定数はあまり変化しないものの、等価剛性の低下がおきることを明らかにした。

発熱により試験体そのものには何も不具合などは発生しておらず、十分なエネルギー吸収能力を有することがわかった。LRBとHDRでは発熱の機構が異なるため、温度の上昇傾向が異なること、繰り返しに伴う履歴面積の変化の仕方も傾向が異なることが明らかとなった。

免震建物の地震時応答を正しく評価するためには、使用する免震部材の履歴特性を正しくモデル化することは不可欠である。復元力モデルを実験に基づいて変化させた解析結果から、長周期地震動のように多数の繰り返しを伴う応答のときには、想定する応答変形や繰り返し数（累積変形）に応じて適切に復元力特性をモデル化することが非常に重要である。

## 免震建物の風応答に関する基礎的研究

免震構造の風荷重に対する設計では、想定される風荷重に対して、免震層を降伏させないことが多かった。即ち、風荷重による水平荷重よりもダンパーの降伏荷重の総和が大きく設定されていたのである。しかし、最近では高層免震建物ではダンパーの降伏を許容する設計も行われている。免震建物が高層化することで風外力が大きくなるが、風外力の増加に伴ってダンパーの降伏荷重を高めると、地震時の応答特性が悪化するためである。免震建物の建物高さが約100mを超えると構造設計で風荷重を考慮しなければならないとしている文献もある。

本テーマでは、高層免震建物の静的・動的な風荷重に対する基礎的な検討を行った結果について、特に免震層の最大変形に着目して考察をおこなった。今回のような単純な建物モデルでは静的な風荷重を用いて動的な応答の傾向をつかむことは可能である。ただし、動的な解析による免震層の応答変形は、静的な風荷重から求めた変形より1.2~1.5倍程度大きくなる場合もあることを確認した。

今回の解析において免震層の復元力モデルは単純なバイリニア型を用いた。今後、風外力については微小変形時の応答履歴を考慮した履歴モデルを用いた解析も必要であると考えられる。

## 【研究業績】

1. 高山峯夫、森田慶子、柏木栄介、安藤勝利：免震用鉛ダンパーの取り付け部に作用する軸力と曲げモーメントに関する研究(その1)~(その2)、日本建築学会大会学術講演梗概集、B-2、構造II、2006年9月
2. Keiko Morita, Mineo Takayama: Study of Lead Damper for Seismic Isolation System, 4th International Conference on Urban Earthquake Engineering, 2007年3月
3. Mineo Takayama, Ryuichi Kousaka, Takashi Kikuchi: Durability of Rubber Isolators by long-duration ground motion due to large earthquakes, 14th World Conference on Earthquake Engineering, 2008年10月
4. 森田慶子、高山峯夫：1自由度系モデルを用いた免震建物の風応答解析、日本建築学会九州支部

研究報告、第48号・1、構造系、2009年3月

5. 高山峯夫、森田慶子：エネルギー吸収能力の低下を考慮した免震建物の地震応答解析、日本建築学会九州支部研究報告、第48号・1、構造系、2009年3月





## プロテインキネシス研究

細胞内小器官研究チーム（課題番号：066003）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：三角佳生 研究員：緒方繁憲、相田美和、高見 昇

### 【研究成果】

すべての真核細胞は非常に厳密に分化した膜構造に満たされている（核、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、リソソームなど）これらの膜構造（オルガネラ）は、細胞機能のさまざまな局面で与えられた役割を最高の効率で遂行する。オルガネラの機能を担う実態がさまざまな酵素タンパク質や構造タンパク質であることを考えると、合成されたタンパク質が最終的にどこに到達、定着するかが問題になる。いわゆるタンパク質の輸送、選別、修飾の問題でありこれをプロテインキネシス（Protein kinesis）と総称している。本研究ではタンパク質の小胞による輸送、選別に注目し、特に小胞体からの輸送選別に焦点をあて解析をおこなった。

細胞内小胞輸送において各オルガネラ間にはそれぞれ特異的なタンパク質複合体が働いている。一つはSNAREと呼ばれる膜の融合を司る一群の膜タンパク質であり、もう一つは小胞の繫留をおこなう一群のタンパク質である。後者にはヘテロ8量体のものと長いcoiled-coil構造をもつものがある。SNAREはそれぞれの細胞内小器官において特異的な組み合わせで働くことがわかっている。一方繫留タンパク質についてはヘテロ8量体のものと長いcoiled-coil構造をもつものが共役して働いているのかまたは並列に働いているのかは不明で、さらにどのような積み荷タンパク質を持つ小胞で働くかも不明である。唯一GPI-anchor型タンパク質を運ぶ小胞においてはCOGコンプレックスと呼ばれるヘテロ8量体が働くことが示唆されている。本研究では積み荷タンパク質としてdipeptidyl-aminopeptidase IV（DPPIV）の膜結合型と分泌型の2つを用いて繫留タンパク質と積み荷の選別との関係を解析した。繫留タンパク質はヘテロ8量体としてCOGコンプレックスをcoiled-coilとしてp115とgolgin-84を対象にした。

ゴルジ膜の可溶性画分を抗COG3抗体で免疫沈降するとCOGコンプレックスと共にp115、giantin、GM130(golgins)が共沈した。また、酵母two-hybrid法により、p115、GM130、giantinとCOGコンプレックスの各構成タンパク質の結合について検討したところ、p115とCOG2、GM130とCOG5、giantinとCOG3が直接結合することがわかった。これらの結果から、両コンプレックスは巨大な複合体を形成して、小胞輸送の同一の段階で働いていることが示唆された。p115をsiRNAによりノックダウン(p115KD)した細胞においては可溶化型DPPIVの小胞からの輸送は正常な対照細胞の約1/2の速度であった。p115KD培養細胞に野生型p115を導入した場合は、断片化していたゴルジ体は正常な形態に戻った。一方、COG2結合部位を欠失したp115を導入した細胞では、ゴルジ体の断片は核近傍に集合してはいるがリボン状にはならず、短い層板のみが見られた。可溶化型および膜結合型DPPIVを用いた輸送解析の結果、p115とCOG複合体の結合はゴルジ体の層板の長さを保つために重要であるだけでなく小胞体からゴルジ体を經由する積み荷の輸送に必須な働きを持つことが示された。

小胞体からゴルジ体への輸送において細胞辺縁部に位置するER exit site (ERES) から出芽したCOPII小胞同士が互いに融合して、より大きな膜構造であるVTCs (tubulo vesicular compartments) を形成し、VTCsが核近傍のゴルジ体に運ばれると考えられている。p115KD細胞を観察すると、機能的にも形態的にもシストランスの勾配を保った短い層板からなるゴルジ体がVTCs、ERESと独立して、細胞全体にわたって散在していた。p115KD細胞では微小管モーター複合体と相互作用できないVTCsがERES近傍でミニ重層ゴルジを形成すると考えられる。またVTCs膜上にはp115が多量に存在するこ

とが確認されている。微小管モーター、dynein-dynactin 複合体と相互作用する Bicaudal-D と p115 の相互作用を解析するため Bicaudal-D に対する抗体で免疫沈降したところ、p115 が共沈することがわかった。p115 は微小管モーター複合体と COPII 小胞由来 VTCs の相互作用を進める働きをすることが示唆された。

我々は p115 と Cog 2 の相互作用解析の過程で golgin-84 と COG 複合体が免疫共沈することを見いだした。golgin-84 のゴルジ体局在機構の解析のため coil 構造を部分的に欠損させた変異体を発現その細胞内局在を検討した結果、小胞体からのゴルジ体への移送に後半が必要なことが明らかになった。このドメインを用いて相互作用タンパク質の検索をおこなった。その結果 golgin-84 のゴルジ体局在化ドメインと結合するタンパク質として KIF 3 C が見いだされた。この結合は *in vitro* の pull-down 法と抗 - KIF 3 C 抗体を用いた免疫共沈により確認された。KIF 3 C が結合する小胞を単離しその SNARE、及び積み荷の解析を行った結果、golgin-84 と KIF 3 C の結合は小胞体からゴルジ体への正方向の輸送に関わっていることがわかった。

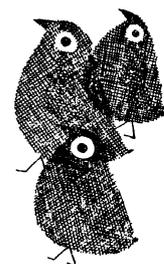
これらの結果は繫留タンパク質が輸送小胞のモータータンパク質との結合という新しい働きを持つことを示している。

## 【研究業績】

- 1 ) Modulation of D-Serine levels via ubiquitin-dependent proteasomal degradation of Serine racemase. Dumin E, Bendikov I, Foltyn VN, Misumi Y, Ikehara Y, Kartvelishvily E, Wolosker H **J Biol Chem** **281**(29) 20291-20302 (2006)
- 2 ) The interaction of two tethering factors, p115 and COG complex, is required for Golgi integrity. Sohda M, Misumi Y, Yoshimura S, Nakamura N, Fusano T, Ogata S, Sakisaka S, Ikehara Y **Traffic** **8**(3) 270-284 (2007)
- 3 ) Contribution of Ca<sup>(2+)</sup>-dependent protein kinase C in the spinal cord to the development of mechanical allodynia in diabetic mice. Honda K, Koguchi M, Koga K, Nakajima K, Kobayashi F, Migita K, Ogata S, Hirabara Y, Takano Y. **Biol Pharm Bull.** **30**(5): 990-993

(2007)

- 4 ) YIPF5 and YIF1A recycle between the ER and the Golgi apparatus and are involved in the maintenance of the Golgi structure. Yoshida Y, Suzuki K, Yamamoto A, Sakai N, Bando M, Tanimoto K, Yamaguchi Y, Sakaguchi T, Akhter H, Fujii G, Yoshimura SI, Ogata S, Sohda M, Misumi Y, Nakamura N **Exp Cell Res** **314** (19) 3427-3443 (2008)
- 5 ) Recombinant human monoclonal IgA antibody against CEA to recruit neutrophils to CEA-expressing cells. Zhao J, Kuroki M, Shibaguchi H, Wang L, Huo Q, Takami N, Tanaka T, Kinugasa T, Kuroki M **Oncol Res.** **17**(5) 217-222. (2008)
- 6 ) Nitric oxide-cGMP-protein kinase G pathway negatively regulates vascular transient receptor potential channel TRPC6. Takahashi S, Lin H, Geshi N, Mori Y, Kawarabayashi Y, Takami N, Mori MX, Honda A, Inoue R. **J Physiol.** **586**(Pt 17) 4209-4223. (2008)



## 嗅覚刺激に対する脳内酸化ヘモグロビン量の変化

ニオイ刺激に対する脳活動の研究チーム（課題番号：066010）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：原田博文（平成19年3月退職） 樋口仁美（平成20年3月退職） 菅村真由美（平成20年4月から）

研究員：加藤寿彦、田中雅博、江崎嘉十（平成19年4月から加入） 山野貴史（平成20年4月から加入）

### 【目 的】

近赤外線を頭蓋外から照射して、直下にある大脳皮質中のヘモグロビン（Hb）濃度の経時的变化をとらえる近赤外線分光法（NIRS）が最近注目されている。この装置は非侵襲的に脳の活動状況をほぼリアルタイムに連続計測することが可能であり、さまざまな分野の研究で応用されている。今回我々は、この近赤外線酸素モニタ（浜松ホトニクス社製、NIRO-300）を用いてニオイ刺激に対する脳内の酸化ヘモグロビン量の変化について検討を行った。嗅覚中枢はfMRIなどを用いた研究から、前頭葉眼窩前頭回付近にあるといわれている。今回の研究の目的は、嗅覚刺激によって脳のどの部位で酸化ヘモグロビン量の変化が著明となるか、酸化ヘモグロビン量が経時的にどう変化するか、臭素の違いによって変化に違いがあるかなどについて観察することである。

### 【方 法】

実験1 .

嗅覚正常者3名を対象とした。近赤外線の照射プローブと検出プローブを3 - 5 cm 間隔でプローブホルダーに装着し、頭皮上の右前額部、右側頭部、頭頂部、後頭部に毛髪を避けて設置した。ニオイ刺激はT&T オルファクトメータのE5（スカトール）を用いて60秒間持続的に行った。刺激前10秒からニオイ刺激中、各部位の脳内酸化Hb量の変化を1秒間隔で経時的に計測した。

実験2 .

嗅覚正常な成人13名を対象とした。ニオイ刺激には、快適臭としてバニラエッセンス、ストロベリーエッセンス、不快臭としてT&T オルファクトメータのE5を使用し、前鼻孔付近で持続的に提示した。

近赤外線の照射プローブと検出プローブは5 cm 間隔でプローブホルダーに装着した。これを実験1で、ニオイ刺激時に酸化Hb量の変化を認めた左右の前額部に2個固定した。ニオイ刺激前からニオイ刺激中（60秒間）経時的（1秒ごと）に、左右2チャンネルで脳内の酸化Hb量の変化を測定した。統計学的検討にはt-検定を用いた。

8例の嗅覚障害者に静脈性嗅覚検査（アリナミンテスト）に準じた嗅覚刺激を行い、同様に経時的に酸化ヘモグロビン量を測定した。

### 【結 果】

実験1 .

嗅覚刺激によって脳内酸化Hb量の変化が著明となる部位は、前額部のみであった。同部位では、ニオイ刺激開始直後、一時的に酸化Hb量は減少するが、その後徐々に酸化Hb量の増加が観察された。その他側頭部、頭頂部、後頭部ではニオイ刺激中の酸化Hb量の有意な変動は観察されなかった。以上のことから、嗅覚中枢がある前頭葉眼窩前頭回付近が、ニオイ刺激による脳内酸化Hb量の変化を観察する最適部位であることがわかった。

実験2 .

実験1の結果から、左右の前額部の2カ所で脳内の酸化ヘモグロビン量を計測した。ニオイ刺激開始直後から脳内酸化Hb量は減少し、数秒後から徐々に増加する傾向を認めた。とくにその傾向は不快臭で顕著であり、バニラやストロベリーでは軽度であった。左右の前頭部で酸化Hb量の変化に有意差は認められなかった。

嗅覚障害者に静脈性嗅覚検査（アリナミンテスト）を行い、脳内酸化Hb量の変化を計測すると、テスト陽性でニオイを自覚した症例は、脳内酸化Hb

が増加した。ニオイを自覚しなかった嗅覚脱失の症例では、脳内酸化 Hb 量の変化は観察できなかった。

### 【考 察】

これまで私どもはニオイを嗅ぐことによる脳の活動を脳波周波数分析的手法や誘発反応を用いて検討してきた。しかし頭皮上から記録する脳波は、頭蓋骨や皮膚のため、その発生源を求めるには空間分解能が非常に悪かった。近赤外線を頭蓋外から照射して、直下にある大脳皮質中のヘモグロビン濃度の経時的变化をとらえる近赤外線分光法は、脳波よりも空間分解能が良好で、酸化 Hb 量の増加を指標とした大脳の血液量の増加、すなわち脳活動を他覚的にとらえる方法である。

ニオイ刺激時の酸化 Hb 量の変化を右前額部、右側頭部、頭頂部、後頭部の頭皮上 4 力所から計測すると、その変化が著明となる部位は、前額部のみであった。このことは前額部から近い、嗅覚中枢のある前頭葉眼窩前頭回付近の血液量の増加によって酸化 Hb の増加が起こったためと考えた。嗅覚刺激直後一時的に酸化 Hb 量が減少したのは、最初に酸素が消費されたことを示しており、その後脳活動の活性化にともない血流が増加し、徐々に酸化 Hb が増加していったものと考えた。嗅覚との関連が少ない他の右側頭部、頭頂部、後頭部では酸化 Hb 量の変化は観察されなかった。

快適臭バニラエッセンス・ストロベリーエッセンスや、不快臭 E5（スカトール）でニオイ刺激を行うと、左右前額部で酸化 Hb 量の刺激直後の減少、その後の増加が計測された。3 臭素とも同じパターンを示し、明らかな左右差はなかったが、変化量は E5 が最も顕著であった。これは、E5 のニオイの自覚的な強さが、バニラやストロベリーよりも強く感じられたためと考えた。被験者の自覚するニオイの強さを visual analogue scale で調査すると、バニラが平均 6.2、ストロベリーが平均 5.9、E5 が平均 8.6 であった。

静脈性嗅覚検査（アリナミンテスト）は、耳鼻咽喉科臨床でよく用いられる嗅覚検査の一つである。これはチオール型ビタミン B1 製剤（アリナミン）を静注し、呼気に排出される n-プロピルメルカプタンが後鼻孔から嗅裂に到達し、嗅覚刺激を行う検

査法であり、閾値上のかなり強いニオイ刺激となっている。この嗅覚刺激に無反応な場合は嗅覚脱失となり、自賠責保険や労災保険の診断に用いられている。静脈性嗅覚検査が無反応の症例は酸化 Hb 量の変化が計測されず、反応があった（ニオイを自覚した）ものは、酸化 Hb 量の増加が計測された。以上のことから、近赤外線分光法は、嗅覚脱失の他覚的検査法として期待される。





## 医薬品による中枢毒性の前臨床評価

医薬品による中枢毒性回避対策研究チーム（課題番号：066014）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：首藤英樹 研究員：山本知佳

### 【背景と目的】

免疫抑制薬の cyclosporin A (CsA) および tacrolimus による振戦・痙攣・脳症、phenylpropanolamine による脳出血、diclofenac sodium などの非ステロイド性抗炎症薬によるインフルエンザ脳症、oseltamivir による異常行動など、医薬品による中枢性有害作用が医療現場では大きな問題となっている。これら有害作用を予測・軽減・回避するためには、その発現機序を解明することが重要であり、そのための前臨床評価法の開発が必要不可欠である。

薬物の脳移行は、脳血管内皮細胞の密着結合 (Tight Junction: TJ) と排出輸送機構である P 糖蛋白質 (P glycoprotein: P gp) などからなる血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) により制限されている。この BBB 機能は、脳梗塞、外傷性脳障害、多発性硬化症などの中枢性疾患時に破綻することはよく知られているが、急性肝障害時のような末梢性疾患時の変容については知られていない。一方、臨床報告では CsA による中枢毒性は肝移植患者で最も発現頻度が高く、肝障害は BBB の破綻や CsA の中枢毒性を促進する危険因子である可能性が以前から指摘されている。本研究では BBB 機能低下の危険因子としての可能性がある肝障害に焦点をあて、肝障害モデルマウスにおける CsA の中枢毒性について検討した。

### 【方 法】

6 週齢 ddY 系雄性マウスの右横隔葉・左横隔葉および左臓側葉の3葉除去により肝部分切除（肝障害）モデルマウスを作製した (PHx)。偽手術マウスを対照群 (sham) とした。

(1)薬物誘発振戦に対する CsA の影響：肝摘出後 1、7 日目に CsA (50mg/kg) を投与した後、harmine を用いて振戦を誘発し、振戦時間を測定した。

(2)CsA 脳移行量に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1、7 日目に [<sup>3</sup>H] CsA (7.0Ci/mmol) を鎖骨下静脈に 2 μCi 投与した。1 時間後に全脳を摘出し、湿重量を測定した。CsA 脳含有量は、[<sup>3</sup>H] CsA の放射活性を脳湿重量で割ることで算出した。

(3)P-gp 機能に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1、7 日目のマウス血漿を Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) で 50% に希釈した後、マウス脳血管内皮細胞株 (MBEC 4) に負荷した。その後、P-gp 基質 rhodamine123 を MBEC 4 に暴露し、その細胞内取り込み量を測定した。

(4)TJ 機能に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1、7 日目に tight junction 機能マーカー [<sup>14</sup>C] inulin (2.38 mCi/g) を鎖骨下静脈に 1 μCi 投与した。1 時間後に全脳を摘出し、湿重量を測定した。Inulin の脳含有量は、[<sup>14</sup>C] Inulin の放射活性を脳湿重量で割ることで算出した。

### 【結果・考察】

(1)薬物誘発振戦に対する CsA の影響：PHx 群 (PHx-CsA 群) では、肝摘出後 1 日目の harmine 誘発振戦が sham-CsA 群と比較して有意に増悪した。肝摘出後 7 日目の harmine 誘発振戦には sham-CsA 群と PHx-CsA 群で有意な差は認められなかった。このことから、CsA による中枢毒性は肝摘出後早期に発現しやすいことが判った。我々は以前、CsA がセロトニン神経活動を活性化させ harmine 誘発振戦を増悪させること、およびこの増悪作用には GABA 神経活動および受容体結合の抑制作用が関与することを報告した (Shuto et al., Eur. J. Pharmacol., 1998, 341, 33-37, Life Sci., 1999, 65, 879-887)。一方、ラット肝摘出により、視床下部及び脳幹の GABA 神経に変化を生じ、GABA 含量や GABA<sub>A</sub> 受容体数及びその親和性が低下することが報告されている。これ

らのことから、肝障害モデルマウスにおける CsA の harmine 誘発振戦の増悪は、肝摘出による GABA 機能変化と CsA による GABA 機能変化の相互作用により惹起された可能性が示唆された。

(2)CsA 脳移行量に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1 日目の CsA 脳移行量は PHx 群では sham 群と比較して有意に増加した。肝摘出後 7 日目の CsA 脳移行量は sham 群と PHx 群で有意な差は認められなかった。

(3)P-gp 機能に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1 日目のマウス血漿処理による rhodamine123 の MBEC 4 細胞内取り込み量は PHx 群では sham 群と比較して有意に増加した。肝摘出後 7 日目のマウス血漿処理による rhodamine123 細胞内取り込み量は sham 群と PHx 群で有意な差は認められなかった。このことから肝摘出後早期に P-gp 機能が低下することが明らかになった。

(4)TJ 機能に対する肝摘出の影響：肝摘出後 1 日目の inulin 脳移行量は PHx 群では sham 群と比較して有意に多かった。肝摘出後 7 日目の inulin 脳移行量は sham 群と PHx 群で有意な差は認められなかった。このことから肝摘出後早期に TJ 機能が低下することが明らかになった。以上の結果から、肝摘出後早期に P-gp 機能および TJ 機能が低下することにより BBB 機能の破綻が生じ、CsA の脳内移行量が増加することによって、CsA の中枢毒性が増悪すると考えられた。本研究により、肝障害は CsA の中枢毒性の危険因子の一つであること、および本肝障害モデルが前臨床評価法として有用であることが明らかになった。

## 【研究業績】

- 1 . Takata F, Sumi N, Nishioku T, Harada E, Wakigawa T, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. Oncostatin M induces functional and structural impairment of blood-brain barriers comprised of rat brain capillary endothelial cells. *Neurosci Lett.*, 441, 163-166 (2008)
- 2 . Dohgu S, Nishioku T, Sumi N, Takata F, Nakagawa S, Naito M, Tsuruo T, Yamauchi A, Shuto H, Kataoka Y. Adverse effect of cyclosporin A on barrier functions of cerebral microvascular endothelial cells after hypoxia-reoxygenation damage in vitro. *Cell. Mol.*

*Neurobiol.*, 27, 889-899 (2007).

- 3 . Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Sumi N, Nakagawa S, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, Kataoka Y. Inhibition of transforming growth factor-beta production in brain pericytes contributes to cyclosporin A-induced dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 27, 317-328 (2007)
- 4 . Yamauchi A, Dohgu S, Nishioku T, Shuto H, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, Kataoka Y. An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 27, 263-370 (2007).
- 5 . 上野雅代、山内淳史、小河原悟、斉藤喬雄、二神幸次郎、首藤英樹、片岡泰文、難治性ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリンの最適投与方法、*医療薬学*、33、831-839 (2007)。

