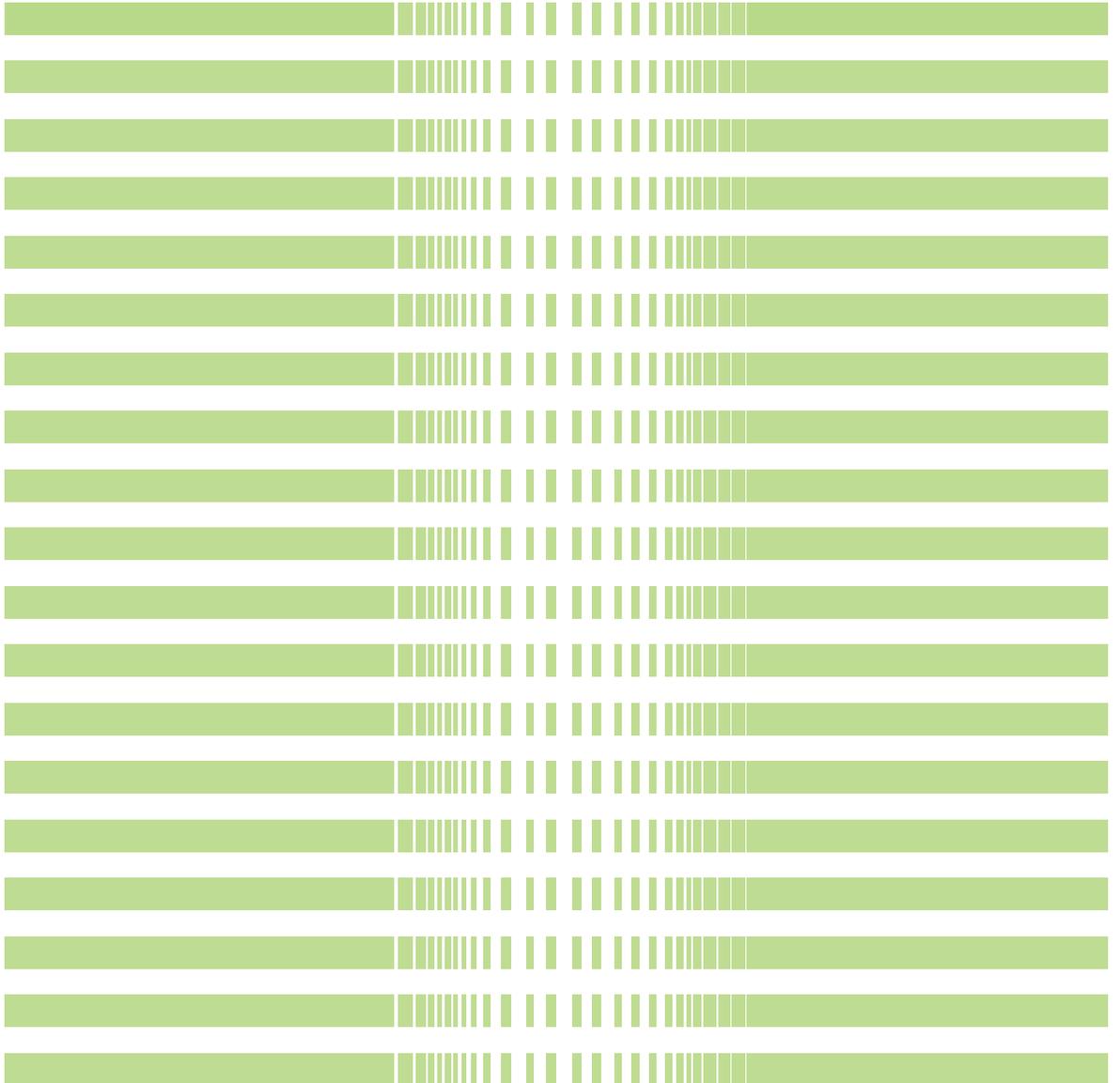


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.60 (No.1), 2021



令和3年6月

目次

輝け次代の担い手たち	
「球脊髄性筋萎縮症における Src 病態」	1
飯田 円	
「末梢神経機能に関与する翻訳リードスルータンパク質 Large myelin protein zero の解析」	9
大谷 嘉典	
研究室紹介	
「藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 神経行動薬理学研究部門」	15
永井 拓	
「順天堂大学 医学部精神医学講座」	17
加藤 忠史	
「新潟大学大学院医歯学研究科組織学分野 医学部顕微解剖学教室」	19
芝田 晋介	
若手研究者育成セミナー参加レポート	
「第13回若手研究者育成セミナーに参加して」	22
福田 愛菜	
「形が変われど理念は変わらず」	24
遠藤 雅瑛	
海外留学先から	
「米国 University of California San Diego より」	26
執行 美智子	
海外だより ～独立篇～	
「北の国から2021」	31
難波 隆志	
私と神経化学	
「私の研究歴、学会との関わりと学会への期待」	36
佐武 明	
「幸運な出会いの中で」	39
田代 朋子	
「ある患者との出会い」	42
辻 省次	
「研究は30歳代で3年間頑張りましょう」	45
三木 直正	
学会会則等	49
賛助会員一覧	57
「神経化学」投稿規定	58
複写をご希望の方へ	60
編集後記	
等 誠司 (滋賀医科大学)	61

輝け次代の担い手たち

球脊髄性筋萎縮症における Src 病態

飯田 円

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

はじめに

運動ニューロンは骨格筋を支配している神経細胞であり、細胞体は主に大脳皮質の運動野と脊髄前角に存在する。運動ニューロン疾患は運動ニューロンの選択的変性・脱落により、進行性の筋力低下や筋萎縮をきたす。成人発症の運動ニューロン疾患の大多数は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) であり、いずれの疾患も主に呼吸不全により死に至る。運動ニューロン疾患の分子病態は未だ解明されていない点が多く、根本的治療法は見出されていない。SBMA は運動ニューロンと骨格筋の変性・脱落をきたす遺伝性の難病である。2017 年にリユプロレリン酢酸塩が治療薬として承認されたが、副作用や効果が限定的であることからさらなる治療薬の開発が望まれている。SBMA の病態、治療法開発の過程、さらに今後の治療の可能性についてわれわれの最新の研究結果を交えて概説する。

SBMA の症状

SBMA は男性のみに発症する遺伝性の神経筋疾患であり、緩徐に進行する筋力低下や筋萎縮をみとめる。筋症状は四肢近位や顔面、構音筋にみられ、歩行障害や話しにくさ、飲み込みにくさ、鼻声を呈する¹⁾ (図 1a)。日本の有病率は人口 10 万人あたり 2 人程度であり、人種や地域による差は明らかでない。手指の振戦や有痛性の筋痙攣が先行することが多く、30~60 歳で筋力低下を初めて自覚する。下肢遠位優位に振動覚低下をみとめるこ

とがあり、随伴症状として女性化乳房、発毛の減少、睪丸萎縮などのアンドロゲン不応症状がみられる。知能や精神は正常であり、嚥下・呼吸機能低下による呼吸器感染が死因になることが多い。

SBMA の検査所見

血液検査では、筋細胞の障害を反映して血清クレアチンキナーゼ (CK) が上昇 (正常値~正常上限の 10 倍以上) する。血清クレアチニンも筋萎縮を反映し低値であり、運動機能などの重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性がある²⁾。また肝機能障害や脂質代謝異常、耐糖能異常を伴う。内分泌学的検査ではアンドロゲン抵抗性がみられるが、血清テストステロンは正常ないし軽度高値である。針筋電図検査 (細い電極針を筋肉に刺して筋線維の電気活動を調べる) では、進行性かつ慢性の脱神経所見がみられる。神経伝導検査 (末梢神経を電気刺激して刺激が伝わる速さや程度を検査する) では、特に感覚神経である腓腹神経において活動電位の低下をみとめる³⁾。心電図では約 10% で Brugada 型異常がみられ、一部の患者で失神や突然死に至ることがある。嚥下造影では喉頭蓋谷や食道の入口にバリウム残留をみとめ、嚥下機能の評価に用いる。病理学的には脊髄前角、顔面神経核、舌下神経核、疑核のニューロンの変性・脱落をみとめ、骨格筋では神経原性変化 (運動ニューロンが障害されて起こる変化) と筋原性変化 (筋細胞が障害されて起こる変化) が混在する。2010 年から遺伝子検査に保険が適応となり、診断に有用である。

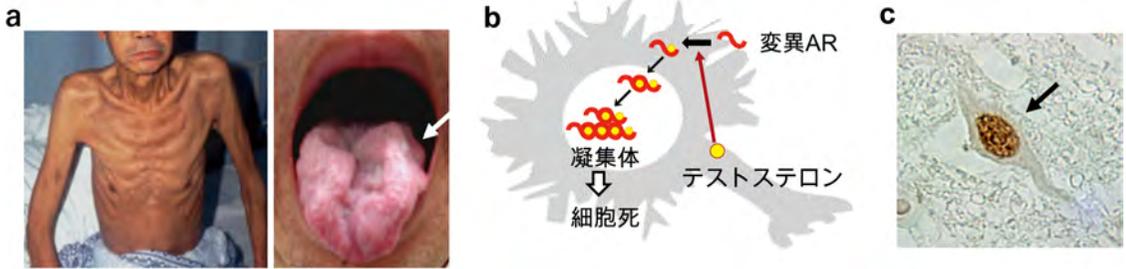


図1 SBMA では四肢や舌の筋萎縮をみとめる。舌が薄く、舌縁に皺をみとめる (矢印) (a)。変異 AR はテストステロンと結合し核内に移行すると、凝集体を形成する (b)。ポリグルタミンを特異的に認識する抗体 (1C2) で患者脊髄を免疫染色すると、運動ニューロンの核内に AR の凝集をみとめる (c)。

SBMA の分子機序

SBMA の病因はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の CAG 反復配列の異常伸長である。AR は X 染色体長腕 (Xq11-q12) 上の第 1 エクソンに存在し、健常人では CAG リピート数が 11~36 であるが SBMA 患者では 39~72 である。リピート数が多いほど若年発症になるが、CAG リピート数と症状の進行速度は関連がないと知られている。グルタミンをコードする CAG 塩基配列が原因遺伝子において異常に伸長する疾患は、ポリグルタミン病と総称される。ポリグルタミン病は、脊髄小脳変性症やハンチントン病など現在 9 つの疾患が知られている。これらの疾患では神経細胞内に変異蛋白が蓄積する。異常な折りたたみ構造を呈する変異蛋白が不溶性のオリゴマーを形成してニューロンの核内に集積し、転写障害や DNA 損傷、軸索輸送障害などの細胞の機能低下を引き起こす可能性が示唆されている。AR は生殖器の他、中枢神経、心臓、骨格筋、腎、副腎、睪臓など多くの臓器に発現しており、多彩な症状に反映している。

SBMA のホルモン依存性病態

SBMA の原因蛋白質である AR は核内受容体であり、熱ショック蛋白質 (HSP) などと複合体を形成し細胞質に存在するが、リガンドである男性ホルモン (テストステロン) と結合するとこれらの蛋白質から離れて核内へ移行し、転写を制御する。変異 AR は核内に移行すると凝集体を形成し、

細胞死を引き起こす (図 1b, c)。AR の CAG リピートが 97 個に伸長した SBMA マウスモデル (AR-97Q マウス) では雄のみに進行性の筋力低下や神経原性筋萎縮をみとめ、患者と同様の症状を呈する。一方去勢術を行い、男性ホルモンを低下させると、運動ニューロンなどにおける変異 AR の集積が著明に減少し、表現型や寿命も改善する⁴⁾。また AR-97Q マウスに、テストステロン分泌を抑制するリュープロレリン酢酸塩を投与すると病態抑制効果をもとめる⁵⁾。一方雌マウスにテストステロンを投与すると、変異 AR の核内集積が増加し筋力低下や筋萎縮が生じる。以上より変異 AR がテストステロンの存在により核内に集積し、細胞障害をきたすことが SBMA の病態であると考えられている。

SBMA に対する抗アンドロゲン療法

上述の研究結果に基づいて行われた、SBMA 患者 50 例に対する第 II 相臨床試験 (ランダム化プラセボ対照化比較試験) では、リュープロレリン酢酸塩の投与により陰囊皮膚における変異 AR の核内集積の抑制、血清 CK の改善が明らかになった⁶⁾。その後の第 III 相臨床試験では、リュープロレリン酢酸塩投与群 100 名、プラセボ投与群 99 名の計 199 名の患者に投薬が行われた。主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の 48 週間の変化量はリュープロレリン酢酸塩群で -5.1%、プラセボ群で 0.2% であった ($p=0.063$)。また発症 10 年未満の群におけるサブグループ解析を行うと、咽頭

部バリウム残留率の変化量がリユプロレリン酢酸塩群で-6.4%、プラセボ群で3.4% となり有意に改善した ($p=0.009$)。陰囊皮膚における変異 AR の核内凝集の頻度や血清 CK においても、治療群で有意に低下していた。以上の結果より 48 週間のリユプロレリン酢酸塩投与は、発症からの期間が短い患者において嚥下機能を改善する可能性が考えられ⁷⁾、2017 年にリユプロレリン酢酸塩が SBMA の進行抑制に関して効能追加承認を取得した。しかし、四肢筋力低下に対する効果が限定的であること、性機能抑制や骨格筋のタンパク同化作用抑制などの副作用があることから、新たな治療薬の開発が望まれている。

SBMA の筋原性病態

SBMA ではグリアや骨格筋など非神経細胞の動態が深く関与していることが明らかになってきている。中でも運動ニューロンと骨格筋のクロストークの異常 (図2) が注目されている。SBMA 患者では血清 CK 値が上昇し、筋病理で筋原性変化をみとめることから、骨格筋における一次性病態が示唆されている。SBMA のノックインマウスモデルでは、骨格筋変性が運動ニューロン障害に先行する⁸⁾。また変異 AR が惹起するミトコンドリア異常や酸化ストレス、NF κ B シグナル異常による細胞障害は、ニューロンだけでなく骨格筋においてもみられることをわれわれが報告している⁹⁾。さらにマウスの筋のみに変異 AR を発現させると運動ニューロン障害を引き起こすことが明らかになっており¹⁰⁾、逆に骨格筋のみで変異 AR の発現を抑制すると SBMA モデルマウスの病態が改善することも知られている。クレアチンは骨格筋のエネルギー代謝に重要であるが、SBMA ではクレアチントランスポーターである SLC6A8 の発現低下により骨格筋へのクレアチン取込みが低下していることが報告されている¹¹⁾。骨格筋は栄養因子を供給する主な組織であるが、骨格筋障害に起因するグリア細胞株由来神経栄養因子、血管内皮増殖因子などの減少が、ニューロンの機能低下の一因となっている可能性が考えられている。こ

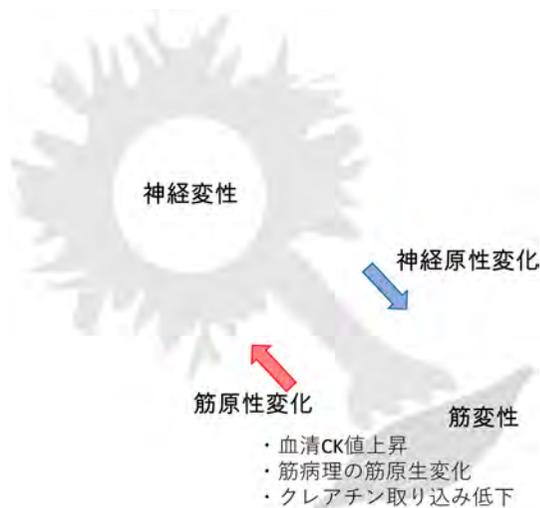


図2 SBMA の筋原性病態。SBMA は従来、運動ニューロン疾患と考えられてきたが、近年骨格筋の一次的な病態の存在が明らかになっている。

うしたことから、SBMA では運動ニューロン変性と並行して、骨格筋においても変異 AR による一次的な病態が存在することが示唆されている。

SBMA の Src 病態

神経疾患では表現型が出現する以前に分子病態が大きく進行していることが明らかになってきている。また前述のように、SBMA では運動ニューロンだけでなく骨格筋も治療のターゲットになりうることを示唆されている。われわれは SBMA の病態の本質に寄与する分子機序を明らかにし、より根本的な治療法を見出すことを目標として、AR-97Q マウスの脊髄と骨格筋のシグナル変化を運動機能障害が出現する以前から経時的かつ網羅的に解析した。まず、AR-97Q マウスの 3 つの病期 (発症前、発症前期、発症後期) における脊髄と骨格筋からタンパクを抽出し、Bio-PlexTM マルチプレックスシステムを用いて、主に生存や増殖に関わる様々なシグナルにおける代表的な分子 (計 17 個) のリン酸化レベルを同時に測定した。野生型マウスと比較して、AR-97Q マウスの脊髄において Src のリン酸化が発症前 (6 週齢) から発症後期 (13 週齢) まで一貫して上昇し、さらに Src の下流に存

a リン酸化タンパクの比
*FDR<0.1

	AR-97Q / Wild-type					
	spinal cord			muscle		
	6w	9w	13w	6w	9w	13w
Src	1.15*	1.14*	1.32*	1.81	3.64	0.51
Stat3	1.34*	1.05	0.88	1.90*	1.16	1.26
p38MAPK	1.41*	0.85	1.16	9.99	1.65	1.46
c-Jun	1.17	0.90	1.24*	1.71	1.64	3.52*
IGF-1R	1.17	1.19*	0.89*	1.29	2.65	1.28
IRS-1	1.21	0.65	1.26	3.88*	5.24	3.79
Akt	1.57*	0.61*	0.94	2.37	4.16*	1.47
IκBa	1.60*	1.35	1.08	4.57	1.21*	1.66
p70s6k	1.21	0.91	1.11	1.75	1.70	2.61*
Erk1/2	1.12	1.22	0.81*	2.33	0.80	0.55
Smad2	1.13*	0.84*	1.05	1.95	1.42	1.84
GSK	1.05	0.97	1.03	1.20*	1.37*	1.45*
c-Abl	1.14	0.97	1.01	1.17	0.96	1.59
JNK	1.09	1.19	1.11	1.83*	4.26*	2.85*
VEGFR	1.08	0.98	1.30*	1.46	1.84	1.42
mTOR	0.97	0.81	1.25	1.24	1.89	2.98*
HSP27	1.12	1.03	1.21	0.64	1.47*	2.47

在する Stat3 のリン酸化が発症前に脊髄と骨格筋で上昇していた (図3)。マウスの神経幹細胞である NSC34 と、マウスの筋芽細胞である C2C12 を用いて作成した SBMA 細胞モデル (AR-97Q) においても Src の活性化を認めた。また SBMA 患者より樹立した iPS 細胞由来運動ニューロン、SBMA 患者の生検筋、ヒト剖検組織 (脊髄と骨格筋) においても Src のリン酸化が上昇していた (図4)。これらの結果から Src シグナルの異常活性化が SBMA の病態に強く関連している可能性が考えられた。

Src 病態を標的とした治療法

SBMA 細胞モデルに Src 阻害薬 (A419259) を添加することにより生存率が改善し、SBMA 細胞モデルに Src を過剰に発現させると細胞の活性が低下したため、Src の活性化が SBMA の病態悪化に寄与していることが示唆された。また SBMA マウスモデルに A419259 を腹腔内投与すると病態の抑止効果を認めた¹²⁾ (図5)。A419259 の投与は、SBMA マウスモデルの脊髄と骨格筋における AR の発現量に影響を与えていなかった。Src 阻害薬の作用機序を明らかにすべく、Src 阻害薬投与群と非投与群の SBMA 細胞モデル (神経細胞と筋芽細胞) とマウスモデル (脊髄と骨格筋) を用いて Src の effector molecule である、p130Cas・Stat3・p38MAPK・Akt のリン酸化レベルについてウエスタンブロットを用いて評価した。その結果、Src 阻害薬の投与により p130Cas のリン酸化が全てのモデルで有意に抑制されており、p130Cas の活性化が病態に関与していることが示唆された。そこで SBMA 細胞モデルに p130Cas を一過性強制発現させると細胞の生存率は低下し、siRNA を用いて

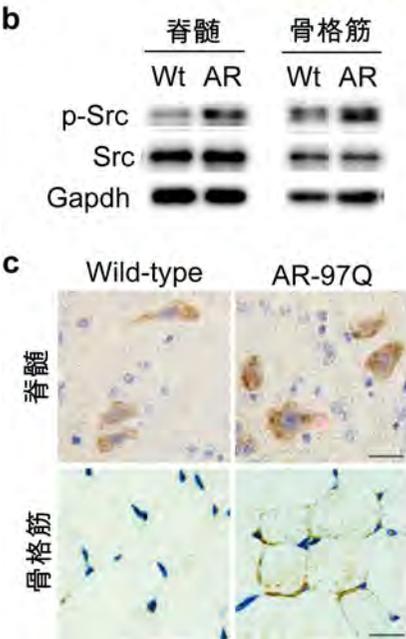


図3 Bio-Plex™マルチプレックスシステムによる経時的かつ網羅的なシグナル解析。まず AR-97Q マウスの脊髄と骨格筋で、発症前からリン酸化が上昇している分子に注目した (a 青枠)。その中でも AR-97Q マウスの脊髄において発症前から発症後まで有意にリン酸化が上昇している Src に着目した (a 赤枠)。6 週齢の AR-97Q マウス (AR) では野生型マウス (Wt) と比較して脊髄と骨格筋において Src のリン酸化が上昇している (b, c)。

p130Cas の発現を抑制すると細胞の活性が改善したため、p130Cas のリン酸化が SBMA の病態に関与していることが明らかになった。その後われわれは SBMA において Src シグナルが活性化するメカニズムを調べた。前立腺がんの細胞モデルにおいて AR と Src が結合し相互に活性化させるという報告を基に^{13, 14)}、NSC34 に deleted AR-97Q (AR と Src の結合部位を欠損させたプラスミド) と Src を一過性強制発現させると、full AR-97Q (AR と

Src の結合部位を欠損させていないプラスミド) と Src を発現させた場合と比較して Src の活性化が低下していることが明らかになった (図6)。これは Src の活性化には AR と Src の直接的な結合が重要であることを示唆する結果であった¹²⁾。

ALS における Src 病態

ALS は成人発症の運動ニューロン疾患であり、日本における有病率は1万人に1人である。約10% が家族性であり、その中の20% が SOD1 変異を伴う家族性 ALS である。われわれは、ALS のマウスモデルである G93A 変異 SOD1 マウスの脊髄と骨格筋を用いた Bio-Plex™ マルチプレックスシステムの解析を行った。その結果 SBMA マウスモデルと同様に、発症前 (9 週齢) において脊髄と骨格筋で Src のリン酸化が上昇していた。SOD1 変異のある ALS 患者由来 iPS 細胞から作成した脊髄運動ニューロンでは、Src/c-Abl シグナルの活性化が報告されている¹⁵⁾。また様々な変異を含む ALS 患者由来 iPS 細胞を用いて細胞死を抑制する薬剤をスクリーニングした研究では、Src/c-Abl 阻害薬の1つであるボスチニブが運動神経細胞死と異常タンパクの蓄積を抑制することが見出されている¹⁵⁾。なお Src と共に非受容体型チロシンキナーゼとして知られる c-Abl の阻害薬は G93A 変

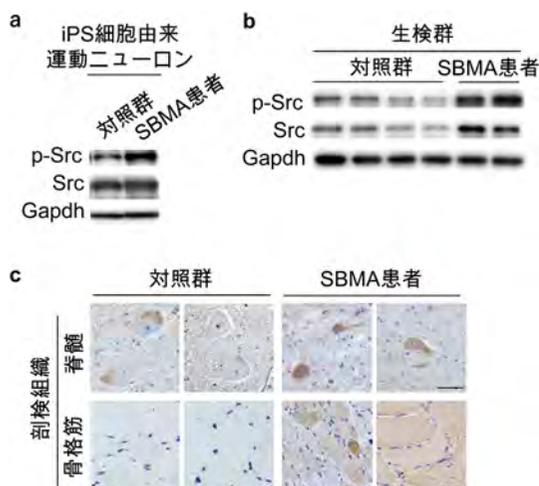


図4 SBMA 患者における Src の異常活性化。SBMA 患者より樹立した iPS 細胞由来運動ニューロン (a)、SBMA 患者の生検筋 (b)、剖検組織 (脊髄と骨格筋) (c) において Src のリン酸化が上昇している。

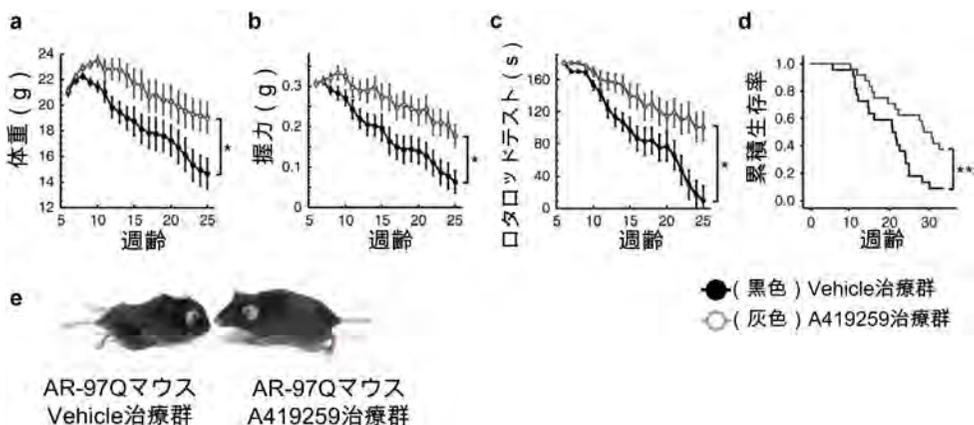


図5 AR-97Q マウスにおける A419259 の効果。A419259 の投与により、AR-97Q マウスの体重・握力・ロタロッド試験・生存率の改善をみとめた (a-d)。また AR-97Q マウスの筋萎縮の改善をみとめた (e)。



図6 SrcはARと結合してリン酸化され活性化する(a)。deleted AR-97Q (ARとSrcの結合部位を欠損させたプラスミド)とSrcをNSC34に一過性強制発現させると、full AR-97Q (ARとSrcの結合部位を欠損させていないプラスミド)とSrcを発現させた場合と比較してリン酸化Srcの低下をみとめた(b, c)。

異SOD1マウスの生存率を改善させたと報告されている¹⁶⁾。以上の知見より、Srcシグナル異常は運動ニューロン疾患に共通した病態である可能性が考えられる。

がんと運動ニューロン疾患の共通項

がんは細胞増殖が異常に進んでしまう疾患である。一方、運動ニューロンは通常増殖せず、運動ニューロン疾患に罹患すると細胞死が一方性に進行することから、がんと運動ニューロン疾患は一見、逆の病態であると考えられる。今回注目したSrcは、種々の癌で活性化していることが知られており、癌の進行や転移に関連している。運動ニューロン疾患におけるSrc病態は、神経筋疾患と癌の共通項であるとともに、Srcシグナルを阻害する抗がん剤が神経難病治療薬となり得る新たな可能性が示唆された。

おわりに

SBMAの新規治療薬としてSrc阻害薬が有望であることが示唆された(図7)。Src阻害薬の中には、癌の治療薬として臨床応用されている薬剤もしくは治験中の薬剤が複数存在する。SBMAの病態改



図7 SBMAにおけるSrcの異常活性化。SBMAでは運動ニューロンと骨格筋においてSrcが活性化しており、Src阻害薬の投与により神経変性と筋変性が改善した。

善におけるそれらの薬剤の有効性が期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究におきまして、多くのご指導とご支援を頂きました名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野雅央教授、共同研究者の方々に深く感謝申し上げます。また、今回執筆の機会を与えてくださいました神経化学会出版・広報委員会、関係者の皆様に感謝致します。

文 献

- 1) Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*, 112(1), 209–232 (1989).
- 2) Hashizume A, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Mano T, Atsuta N, Oe H, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*, 135(9), 2838–2848 (2012).
- 3) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*, 131(1), 229–239 (2008).
- 4) Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*, 35(5), 843–854 (2002).
- 5) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, Inukai A, Sobue G. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med*, 9(6), 768–773 (2003).
- 6) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol*, 65(2), 140–150 (2009).
- 7) Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Morita M, Nakano I, Kanai K, Ito S, Ishikawa K, Mizusawa H, Yamamoto T, Tsuji S, Hasegawa K, Shimohata T, Nishizawa M, Miyajima H, Kanda F, Watanabe Y, Nakashima K, Tsujino A, Yamashita T, Uchino M, Fujimoto Y, Tanaka F, Sobue G; Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9(9), 875–884 (2010).
- 8) Yu Z, Dadgar N, Albertelli M, Gruis K, Jordan C, Robins DM, Lieberman AP. Androgen-dependent pathology demonstrates myopathic contribution to the Kennedy disease phenotype in a mouse knock-in model. *J Clin Invest*, 116(10), 2663–2672 (2006).
- 9) Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, Adachi H, Kondo N, Miyazaki Y, Tohrai G, Ikenaka K, Watanabe H, Yamamoto M, Kishida K, Sobue G. Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet*, 24(2), 314–329 (2015).
- 10) Cortes CJ, Ling SC, Guo LT, Hung G, Tsunemi T, Ly L, Tokunaga S, Lopez E, Sopher BL, Bennett CF, Shelton GD, Cleveland DW, La Spada AR. Muscle expression of mutant androgen receptor accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*, 82(2), 295–307 (2014).
- 11) Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*, 3(7), 537–546 (2016).
- 12) Iida M, Sahashi K, Kondo N, Nakatsuji H, Tohrai G, Tsutsumi Y, Noda S, Murakami A, Onodera K, Okada Y, Nakatochi M, Tsukagoshi Okabe Y, Shimizu S, Mizuno M, Adachi H, Okano H, Sobue G, Katsuno M. Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Commun*, 10(1), 4262 (2019).
- 13) Zarif JC, Lamb LE, Schulz VV, Nollet EA, Miranti CK. Androgen receptor non-nuclear regulation of prostate cancer cell invasion mediated by Src and matriptase. *Oncotarget*, 6(9), 6862–6876 (2015).
- 14) Asim M, Siddiqui IA, Hafeez BB, Baniahmad A, Mukhtar H. Src kinase potentiates androgen receptor transactivation function and invasion of androgen-independent prostate cancer C4-2 cells. *Oncogene*, 27(25), 3596–3604 (2008).

- 15) Imamura K, Izumi Y, Watanabe A, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S, Ohta A, Tanaka A, Watanabe D, Morita M, Takuma H, Tamooka A, Kunath T, Wray S, Furuya H, Era T, Makioka K, Okamoto K, Fujisawa T, Nishitoh H, Homma K, Ichijo H, Julien JP, Obata N, Hosokawa M, Akiyama H, Kaneko S, Ayaki T, Ito H, Kaji R, Takahashi R, Yamana S, Inoue H. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*, 9(391), eaaf3962 (2017).
- 16) Katsumata R, Ishigaki S, Katsuno M, Kawai K, Sone J, Huang Z, Adachi H, Tanaka F, Urano F, Sobue G. c-Abl inhibition delays motor neuron degeneration in the G93A mouse, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 7(9), e46185 (2012).

輝け次代の担い手たち

末梢神経機能に関与する翻訳リードスルータンパク質 Large myelin protein zero の解析

大谷 嘉典

島根大学医学部解剖学講座

1. はじめに

ウイルス、細菌、ショウジョウバエなどの下等生物からヒトを含む高等生物までの遺伝子発現において、転写、翻訳、翻訳後などの様々な段階で調節や修飾などが行われ、1つの遺伝子から多様性を生んでいることが知られている。

その中で翻訳過程制御の一つである翻訳リードスルー（翻訳時のストップコドン・リードスルー）は下等生物など遺伝子数の少ない動物においてもタンパク質の多様性を生み出す重要なシステムである。これは mRNA 本来の正統なストップコドンのリードスルー（読み飛ばし）により、読み枠を維持したまま次のストップコドンまでタンパク合成が進むメカニズムであり、新たな機能ドメインの付加などタンパク質の多様性に貢献する^{1,2)} (図1)。高等動物においても同様のシステムが存在すると予想されていたが、近年まで普遍的な存在は確認されていなかった。我々のグループはヒトを含む高等動物において、上記の翻訳リードスルーのメカニズムにより産生される分子とし

て Myelin protein zero (P0 もしくは MPZ) の新しいアイソフォームである Large Myelin Protein Zero (L-MPZ) を見出した³⁾。この L-MPZ の発見を皮切りに、現在までに、血管新生を促進する vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) に対する VEGF-Ax⁴⁾ および神経系のアストロサイトに発現し脳内の水分量を調節する水チャネルである aquaporin 4 (AQP4) に対する AQP4ex の存在が知られている⁵⁾。しかし、これらのリードスルーによって産生されるタンパク質の機能などの多くはまだ完全に解明されておらず、いまだ不透明のままである。

本稿では筆者らが新たに報告した L-MPZ の性質など、これまでに明らかになってきたことについて紹介させていただく。

2. 末梢神経髄鞘と P0 タンパク質

末梢神経髄鞘（ミエリン）は中枢神経系のミエリンとは異なり、シュワン細胞がミエリンを形成する。末梢神経ミエリンは脂質約70%とタンパク質

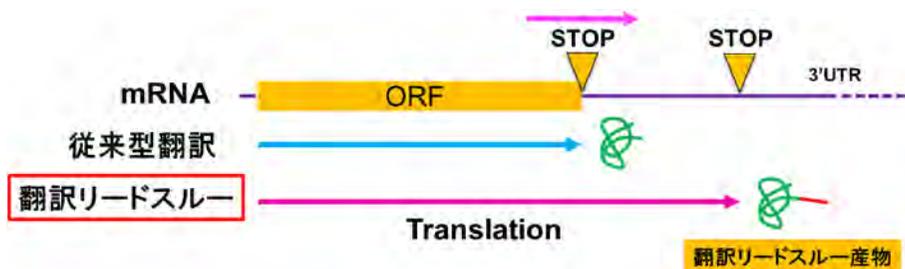


図1 翻訳リードスルー機構

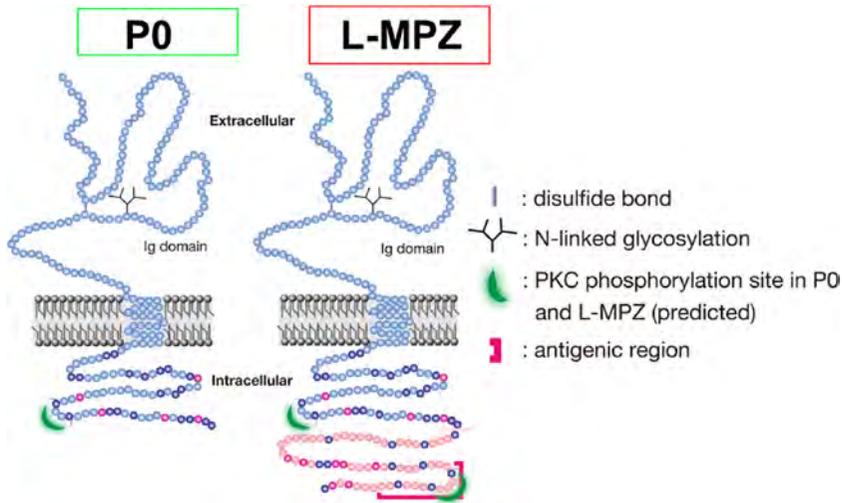


図2 P0 と L-MPZ の構造

約30%で構成される膜状構造物で軸索周囲を何重にも取り囲み、絶縁および軸索上イオンチャネルのランビエ絞輪部への局在化に関与し、跳躍伝導の発生に重要な役割を果たしている。最近では、ミエリンは跳躍伝導だけでなく神経系の発達過程や様々な神経活動に関与することが報告されている⁶⁾。末梢神経ミエリンタンパク質であるP0タンパク質は全末梢神経ミエリンタンパク質の約50%以上を占め、末梢神経ミエリンの形成や維持に非常に重要な約30 kDaの主要タンパク質である。P0タンパク質は細胞外にイムノグロブリン様ドメインを持つ1回膜貫通型の細胞接着糖タンパク質で、細胞内には接着性の調節に関わるProtein kinase C (PKC)リン酸化サイトを持っている(図2)。また、シャルコー・マリー・トゥース病1B型(CMT1B)に代表される重篤な遺伝性脱髄疾患の原因遺伝子としても知られている⁷⁻⁹⁾。CMTは原因遺伝子が特定されているものも多いが、原因分子も変異も多岐に渡り、発症メカニズムが不明なものがほとんどであり、根本的な治療法のない神経系難病に指定されている。

3. Large Myelin Protein Zero (L-MPZ)

これまでにL-MPZは末梢神経障害を持つ患者

の血清IgGに反応する正体不明の約36 kDaのP0関連タンパク質として報告されてきた^{10, 11)}。しかし、P0タンパク質との明らかな分子量の違いなどがあり、この36 kDaのP0関連タンパク質についての詳細な構造や機能について明らかにされていなかった。そこで筆者らの研究室では末梢神経障害患者の血清に含まれる抗36 kDa IgG抗体を指標にして、この分子の解析を行った。

その結果、末梢神経ミエリン画分に濃縮されN-Link型糖鎖付加されているなど、P0タンパク質と同様の特徴を持つことが明らかとなった。次に特殊な2次元電気泳動法により分離したこの36 kDaのタンパク質バンドをトリプシン消化後にペプチドの質量分析を行ったが、P0タンパク質としてしか同定されなかった。しかし、これまでに36 kDa IgG抗体の抗原部位として3'非翻訳領域を含む可能性が示唆されていたことから¹¹⁾、すでに報告されていたヒト、ウシ、ラット、マウスおよびカエルのP0 mRNAの終止コドン以降の配列に着目し比較してみた。その結果、P0本来の終止コドン(UAG)の次の終止コドン(UGA)までの塩基配列から予想される翻訳後の63アミノ酸の配列がヒトからカエルまで高い同一性を持ち系統学的に保存されていることが明らかとなった。その配列から予想されるトリプシン消化後ペプチドと同じ分子

量のペプチドが前述の質量分析したデータに含まれていることも確認された。ヒト P0 cDNA を用いた強制発現系では、培養細胞においても *in vitro* 転写・翻訳系においても、同一の P0 cDNA から P0 分子と 36 kDa 分子の両方が合成されることを明らかにした。また終止コドンのリードスルーを促進することが知られているアミノグリコシド系の試薬である G418 を使用すると 36 kDa 分子の合成が促進されることも明らかとなった。以上のことから P0 mRNA の本来の終止コドンのリードスルーにより次の終止コドンまで翻訳が行われ、C 末側に 63 アミノ酸 (分子量約 6 kDa) が付加し 36 kDa 分子として L-MPZ が合成されていることが証明された³⁾。また C 末側に新しく付加された 63 アミノ酸残基には PKC によりリン酸化されるサイトがもう一つあることもわかり、これが L-MPZ の機能に関連することが示唆された。

4. L-MPZ の機能および役割

L-MPZ は P0 タンパク質と同一の mRNA より産生され、大部分が P0 タンパク質と同様の構造を持つため、これまでに報告されていた P0 タンパク質の機能の一部を L-MPZ が担っている可能性がある。そこで P0 タンパク質と L-MPZ の機能を明らかにするために、L-MPZ のみを発現するマウス (L-MPZ マウス) の作製を行った。まず、生体内の P0 タンパク質を全て L-MPZ に置き換えるために、CRISPR-Cas9 系のゲノム編集により P0 遺伝子の 1 つ目の本来のストップコドン TAG を Alanine のコドンである GCG に変えたマウスを作製した。SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動後のクマシー・ブリリアント・ブルー染色ならびに抗 L-MPZ 抗体と抗 P0 抗体によるウェスタンブロットでは、ヘテロ接合体では野生型に比べ P0 タンパク質の減少と共に L-MPZ がほぼ等量まで増加していることが明らかとなった。一方、ホモ接合体では P0 タンパク質は欠損し L-MPZ に全て置き換わっていることが確認できた (L-MPZ 量、ホモ接合体 (約 100%) > ヘテロ接合体 (約 50%) > 野生型 (約 5-10%))。次に、8~10 週齢の成体マウスを用

いて解析を行った。L-MPZ マウスでは見かけ上の表現型に大きな変化がなかったため、運動機能の詳細を調べるために尻尾をつり下げた Tail suspension test、Rotarod test、さらに電気生理学的神経伝導試験を行った。その結果、ホモ接合体マウスで、下肢を中心とした運動機能の低下、運動神経伝導速度や複合筋活動電位振幅の低下が認められた。また筋肉を観察してみると群萎縮や中心核などの神経原性の筋萎縮も認められた。

これらの結果から脱髄や軸索の異常が示唆されたため、次に坐骨神経の形態学的な観察を行った。その結果、異常な形態のミエリンや破壊されたミエリン、カハールバンドと呼ばれる物質輸送用として存在するシュワン細胞の細胞質を含む構造の異常、ランビエ絞輪周辺軸索上のイオンチャンネル集積像の異常やランビエ絞輪間距離の短縮など多くの異常な所見が認められた。さらに末梢神経内で多くのマクロファージの浸潤も認められた。ウエスタンブロット解析では、小胞体ストレスマーカーの増加、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) の低下が認められ、脱髄が示唆された。準超薄切片あるいは超薄切片の解析では、ミエリンを完全に消失した軸索や薄くなった有髄軸索の増加などのミエリンの異常だけではなく、大径有髄神経線維の減少 (軸索の小径化) など軸索にも異常が認められた。さらに髄鞘において膜の密な重層化 (コンパクション) の詳細を電子顕微鏡画像で解析した結果、脂質二重膜の細胞外側同士の間隙により形成された周期線: intraperiod line (IPL) は比較的保存されているのに対して、細胞膜内側同士の間隙である周期線: major dense line (MDL) の開大が数多く見られた (図 3 上図)。他にも、L-MPZ 量の増加に伴い PKC でリン酸化された L-MPZ が増加したことから、ミエリン形態の異常には、L-MPZ の 63 アミノ酸の付加という物理的な大きさの増大と L-MPZ 特異的ドメインのリン酸化による電気的な反発が MDL の開大を引き起した可能性が考えられた¹²⁾ (図 3 下図)。一方で、ホモ接合体マウスに比べて明らかに軽度ではあるが、ヘテロ接合体マウスにおいても野生型に比べて運動機能や伝導速度の低下、異常な形態のミエリン

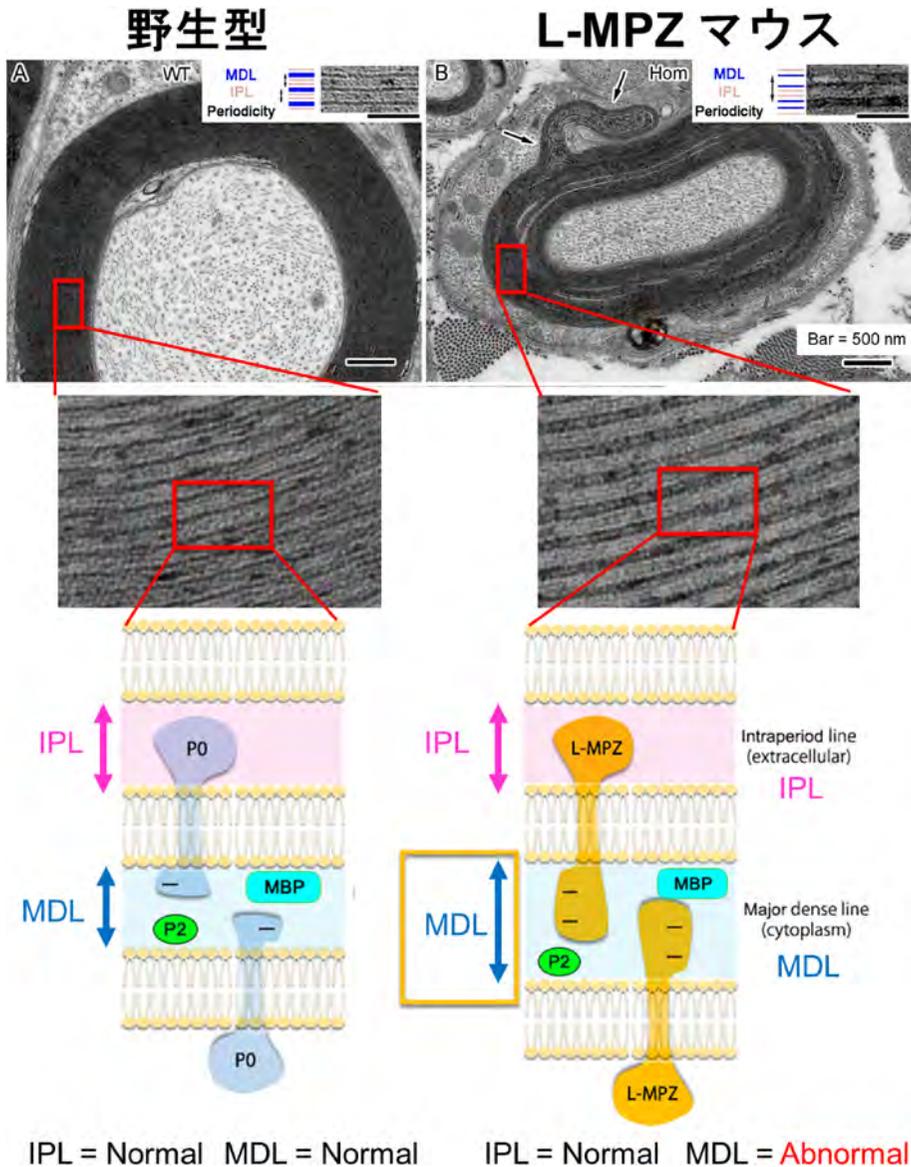


図3 L-MPZ マウスのミエリンの構造

が観察された。したがって、生体内でリードスルー調節に異常が生じ、通常よりも L-MPZ 量が増加した場合には、ミエリンの異常による末梢神経障害を生じ得ることが明らかとなった¹²⁾。

5. L-MPZ と病態との関連

これまで P0 遺伝子は CMT1B の原因遺伝子と

して知られており、この他にも Dejerine-Sottas syndrome や軸索萎縮をとまなう CMT2I などの遺伝病の一部の原因にもなっている。P0 遺伝子を原因とする遺伝病には多様性があり、50 に近い数の変異や欠損が報告されている^{8,9)}。その変異の多くは細胞接着に直接的に関与する N 末側である細胞外ドメインに存在するが、C 末側の膜貫通ドメインや細胞内ドメインの変異が原因でも CMT は発症

する。これは細胞内ドメインにおける変異も PKC によるリン酸化の異常などを介し、細胞内輸送や細胞接着性に影響を及ぼすためだと考えられている^{13,14)}。これまでの研究により翻訳リードスルー産物である L-MPZ は P0 タンパク質の細胞内の C 末部分に 63 アミノ酸が付加した構造をしていること、L-MPZ マウスの表現形がヒトの CMT で認められる末梢神経障害と一致することから L-MPZ はいまだに原因が不明な CMT の病態に関与している可能性が示された。

現在、ヒトにおいて L-MPZ が原因で CMT を発症するという報告はないが、L-MPZ の配列が非翻訳領域にあるため解析が進んでいなかった可能性がある。今後、原因の明らかでない CMT 患者の L-MPZ 特異的配列の遺伝子の解析が必要だと考えられる。

6. おわりに

本稿で紹介した L-MPZ マウスはヒトの CMT のモデルとして有用であり、L-MPZ マウスの発達過程や成体以降の病態の進行を詳細に調べることにより末梢神経障害の発症機序や進行性病態の解明につながると期待できる。また、L-MPZ の異常や翻訳リードスルー調節の破綻による L-MPZ の異常産生などが、原因遺伝子の同定されていない CMT の発症に関与する可能性も考えられる。高等動物において L-MPZ 以外にも血管新生や中枢神経系に関わる分子の翻訳リードスルー産物が報告されていることから、翻訳リードスルーの破綻と病気との関連を調べるのが重要になってくると考える。現在、L-MPZ を産生せず P0 タンパク質のみを発現するマウスの解析も行っており、L-MPZ マウスとの比較解析により L-MPZ の生理的機能を解明できると期待している。

謝 辞

本稿で紹介した研究は昨年度で退職された東京薬科大学機能形態学教室の馬場広子先生および東京薬科大学機能形態学教室の山口宜秀先生をはじ

めとする、多くの先生方ならびに学生諸氏の御協力あつてのことです。改めて御礼申し上げます。また、今回執筆の機会を与えてくださいました神経化学会出版・広報委員会、関係者の皆様に感謝致します。

文 献

- 1) Steneberg P, Englund C, Kronhamn J, Weaver TA, Samakovlis C. Translational readthrough in the *hdc* mRNA generates a novel branching inhibitor in the *Drosophila* trachea. *Genes Dev*, 12(7), 956–967 (1998).
- 2) Valle RPC, Drugeon G, Devignes-Morch MD, Legocki AB, Haenni AL. Codon context effect in virus translational readthrough A study in vitro of the determinants of TMV and Mo-MuLV amber suppression. *FEBS Lett*, 306(2-3), 133–139 (1992).
- 3) Yamaguchi Y, Hayashi A, Campagnoni CW, Kimura A, Inuzuka T, Baba H. L-MPZ, a Novel Isoform of Myelin P0, Is Produced by Stop Codon Readthrough. *J Biol Chem*, 287(21), 17765–17776 (2012).
- 4) Eswarappa SM, Potdar AA, Koch WJ, Fan Y, Vasu K, Lindner D, Willard B, Graham LM, DiCorleto PE, Fox PL. Programmed Translational Readthrough Generates Antiangiogenic VEGF-Ax. *Cell*, 157(7), 1605–1618 (2014).
- 5) De Bellis M, Pisani F, Mola MG, Rosito S, Simone L, Buccoliero C, Trojano M, Nicchia GP, Svelto M, Frigeri A. Translational readthrough generates new astrocyte AQP4 isoforms that modulate supramolecular clustering, glial endfeet localization, and water transport. *Glia*, 65(5), 790–803 (2017).
- 6) Nave KA. Myelination and the trophic support of long axons. *Nat Rev Neurosci*, 11(4), 275–283 (2010).
- 7) Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N, Bird TD, Conneally PM, Chance PF. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet*, 5(1), 31–34 (1993).
- 8) Shy ME. Peripheral neuropathies caused by mutations in the myelin protein zero. *J Neurol Sci*, 242(1-2), 55–66 (2006).

- 9) Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, Herrmann DN, Burns J, Muntoni F, Li J, Siskind CE, Day JW, Laura M, Sumner CJ, Lloyd TE, Ramchandren S, Shy RR, Grider T, Bacon C, Finkel RS, Yum SW, Moroni I, Piscoquito G, Pareyson D, Reilly MM, Shy ME; Inherited Neuropathies Consortium - Rare Disease Clinical Research Consortium (INC-RDCRC). Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain*, 138(Pt 11), 3180–3192 (2015).
- 10) Meléndez-Vásquez CV, Gregson NA. Characterization and partial purification of a novel 36 kDa peripheral myelin protein recognized by the sera of patients with neurological disorders. *J Neuroimmunol*, 91(1-2), 10–18 (1998).
- 11) Ishida K, Takeuchi H, Takahashi R, Yoshimura K, Yamada M, Mizusawa H. A possible novel isoform of peripheral myelin P0 protein: a target antigen recognized by an autoantibody in a patient with malignant lymphoma and peripheral neuropathy. *J Neurol Sci*, 188(1-2), 43–49 (2001).
- 12) Otani Y, Ohno N, Cui J, Yamaguchi Y, Baba H. Upregulation of large myelin protein zero leads to Charcot—Marie—Tooth disease-like neuropathy in mice. *Commun Biol*, 3(1), 121 (2020).
- 13) Xu W, Shy M, Kamholz J, Elferink L, Xu G, Lilien J, Balsamo J. Mutations in the cytoplasmic domain of P0 reveal a role for PKC-mediated phosphorylation in adhesion and myelination. *J Cell Biol*, 155(3), 439–446 (2001).
- 14) Konde V, Eichberg J. Myelin protein zero: Mutations in the cytoplasmic domain interfere with its cellular trafficking. *J Neurosci Res*, 83(6), 957–964 (2006).

研究室紹介

藤田医科大学 精神・神経病態解明センター
神経行動薬理学研究部門

教授 永井 拓

2020年1月1日付けで藤田医科大学教授を拝命いたしました。僭越ながら本紙面をお借りして会員の皆様にご挨拶を申し上げます。私は1994年に名城大学薬学部に入學し、卒業研究では免疫系細胞の培養に明け暮れる日々を過ごしました。当時の薬学教育は4年制で学部学生の病院実習は任意とされていたのでした。私は、経験できるのならば大学病院で実習を行いたいと思い名古屋大学医学部附属病院を希望しました。実はこの時の選択が、その後の人生の大きな分岐点となりました。実習の合間の雑談から薬剤部長の鍋島俊隆教授（現藤田医科大学客員教授）が基礎研究を行っていることを知り、研究室（医療薬学）の見学に行きました。学部時代は全く関係のない分野で研究を行っていた私の目には神経化学に関する実験が新鮮に映りました。当時は医学修士が開設されていませんでした。そのため、私は名城大学修士課程へ進学し、出向という形で鍋島教授のもとで薬剤業務の臨床研修と修士論文作成のための基礎研究を行いました。基礎研究で脳の重要性やその機能の複雑さに対してさらに関心を深めた私は、名古屋大学大学院医学系研究科博士課程に進学して多くのことを学びました。私が言うのも何ですが、先輩にあたる先生方のご活躍から鍋島教授の教えは数多くの弟子達に受け継がれていると思います。

大学院修了後は、名古屋大学医学部附属病院で薬剤師をする傍らドーパミン神経の制御機構に関する研究に従事しました。組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）が活動依存的にドーパミン遊離を促進することを発見し、tPAが薬物依存形成に関

わる共通の分子基盤であることも同定しました。2004年から2年間は金沢大学の山田清文教授（現名古屋大学医学部附属病院薬剤部）のもとで認知機能に関する研究に従事し、学習・記憶に関わる細胞内シグナルおよび感覚情報処理機構の神経回路を明らかにしました。2006年から再び名古屋大学に戻り、精神疾患の遺伝環境要因に関する研究を開始し、統合失調症発症に関わる環境因子の動物モデルの作製に従事しました。また、共同研究で腫瘍病理学の高橋雅英教授（現藤田医科大学教授）とのGirdin遺伝子改変マウスの解析、精神医学の尾崎紀夫教授との統合失調症バイオマーカーの探索を行いました。2010年から開始したドーパミンシグナルのリン酸化プロテオミクス解析では、神経情報薬理学の貝淵弘三教授（現藤田医科大学教授）と共に快感を担う新規細胞内シグナルRap1経路を発見することができました。また、薬剤部では100名を超える職員と業務や研究をとおして苦楽を分かち合うことができました。この経験は、私にとって大きな財産となっています。このように様々な人々との出会いによって現在に至ります。

2020年から藤田医科大学へ異動し、精神・神経病態解明センターの設立準備に従事しました。研究技術が進歩した現在でも、脳の機能については未解明な点が多く存在しています。そのため、精神疾患（統合失調症、うつ病など）や神経疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病など）の原因も未だよく分かっていません。一方で日本の研究レベルの低迷化が大きな社会問題となっており、従来の研究室ごとの研究ではスピードと規模に限界

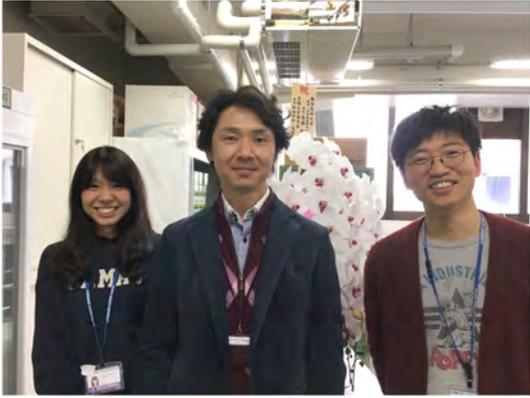


写真1 ラボメンバーとの写真(中央が筆者)。昨年4月より助教2名が加入してくれました。



写真2 現在の研究室の風景。一年かけて漸く研究室としての機能を整えることができました。

があります。この状況を打破するために、本学では精神・神経疾患に特化した研究センターとして精神・神経病態解明センター(貝淵弘三センター長)が2021年4月に設置されました。本研究センターでは、ゲノム解析学、細胞生物学、神経生理学、神経化学、行動薬理学、ヒトイメージングおよび計算科学の7部門で構成され、ゲノムから個体に至るシームレスな研究体制が整えられています。本研究センターの特徴は、これらの研究室がアライアンスを深めて世界トップクラスの研究および将来を担う研究者の育成を行いつつ、精神・神経疾患の病態解明、未知である脳・こころの基本的原理の理解、新規治療法および新規技術の開発を目指す点です。現在、私は神経行動薬理学部門として新たに研究室を立ち上げ、助教2名と共に本研究センターに所属しています。本プロジェクトでは、これまで行ってきた快・不快に加えて

様々な情動の動作原理・障害機序を個体レベルで明らかにしたいと考えています。また、本年度から大学院生(医学修士および博士)を受け入れる体制が整い募集しております。是非、興味のある方は遠慮なくご連絡ください(taku.nagai@fujita-hu.ac.jp)。私をここまで育てていただいた方々の恩に報いるためにも、人との出会いの大切さ、個性を生かした研究の重要性を後進に伝えていきたいと思います。新設の小さな研究室ではありますが、暖かく見守っていただけると幸いです。

最後に、学生時代から今日に至るまでご指導いただいた鍋島俊隆先生ならびに山田清文先生に感謝申し上げます。この度、本誌に執筆する機会をいただきました出版・広報委員会の竹林浩秀前委員長、等誠司現委員長並びに委員の先生方にお礼を申し上げます。

研究室紹介

順天堂大学 医学部精神医学講座

順天堂大学 医学部精神医学講座 加藤 忠史



順天堂大学精神医学講座は、6つの附属病院（本院、越谷病院、江東高齢者医療センター、浦安病院、練馬病院、静岡病院）にメンタルクリニックを持ち、教授7名、先任准教授2名、准教授7名を含むスタッフ48名を擁する、日本最大級の精神医学講座である。

本講座は、1950年（昭和25年）に、後に学校法人順天堂第四代理事長（第七代堂主）を務められた懸田克躬主任教授により開講された。第二代飯塚禮二主任教授、第三代井上令一主任教授、第四代新井平伊主任教授を経て、2020年4月に、第五代主任教授として加藤忠史が着任した。脳波と精神分析がご専門であった懸田教授、脳波がご専門の井上令一教授、認知症がご専門の飯塚教授・新井教授という、順天堂大学精神医学講座の伝統に、加藤の着任により、気分障害の生物学的な研

究という新たな要素が加わることとなった。また、2020年9月には、気分障害分子病態学講座が設立され、双極性障害の生物学的研究の拠点として、連携しながら研究を進めることとなった。

本講座には、前述の通り多くのスタッフがおおり、様々な研究が行われている。双極性障害の生物学的研究に関しては、理化学研究所から着任した窪田（坂下）美恵特任准教授、西岡将基准教授（いずれも気分障害分子病態学講座・精神医学講座併任）が中心となり、双極性障害患者死後脳における視床室傍部の解析、双極性障害の創薬開発、双極性障害患者のゲノム解析などの研究を進めている。

越谷病院鈴木利人教授と本院伊藤賢伸准教授のグループは、周産期精神医学の研究を進めている。伊藤准教授は、AMEDの研究費を得て、自閉症の

全エクソーム解析で見出されたデノボ変異の解析結果と多数の薬剤による遺伝子発現変化のデータベースとの比較から得られた候補化合物について、治療薬としての開発研究も進めている。また、脳神経内科と連携して、深部脳刺激 (DBS) による精神科的副作用の研究なども行われている。

越谷病院では、馬場元教授を中心とした気分障害のバイオマーカー研究、前嶋仁准教授を中心としたクロザピン反応性のバイオマーカーを探索する研究、西紋昌平准教授を中心とした睡眠研究などが進められている。

江東高齢者医療センターでは、柴田展人教授を中心に、認知症に関する臨床研究が進められている。

練馬病院では、八田耕太郎教授を中心としたオレキシン阻害薬によるせん妄の予防などの臨床試験や、臼井千恵先任准教授による痛みの神経科学的研究などが進められている。

また、静岡病院の桐野衛二教授を中心として、拡散強調 MRI や脳波による統合失調症や双極性障害の研究が進められている。

ここに記した以外にも、多くの研究プロジェクトが進行しており、新たなメンバーも着任し、今後更に新しい領域にも研究が広がっていくと期待している。

加藤のライフワークである双極性障害の生物学的研究については、理化学研究所における20年の研究から、双極性障害の候補脳部位として、視床室傍核が見出されたことから、この部位が本当に双極性障害の原因であるかどうかを、死後脳を用いて明らかにするプロジェクトを進めている。視床室傍核は、マウスではよく研究され、セロトニン神経からの強い投射があり、セロトニンとノルアドレナリンを多く含む部位であること、ネガティブ情動に関わる扁桃核とポジティブ情動に関

わる側坐核の両方に collateral を送っていることなどが判明し、情動の制御において中心的な働きをしている可能性が考えられ、ここ数年、注目されている。

筆者は、マウスの研究だけでは、どうしてもモデルの域を脱することができないことから、研究の場を理化学研究所という基礎研究の場から、順天堂大学という臨床研究の場に移し、双極性障害の原因脳部位の同定という目標に向けて取り組んでいる。しかし、ヒト視床室傍核については、これまでほとんど研究されていない、未踏の領域である。まずはマウスでシングルセル RNA シーケンスを用いて、視床室傍核に存在するセルタイプを詳細に解明すると共に、各セルタイプの神経連絡を明らかにし、次にヒト視床室傍核において、シングルセル RNA シーケンスや3D-トランスクリプトーム・イメージング法を用いて、視床室傍核の解剖学的位置を明らかにし、さらには双極性障害における変化を検討していく予定である。

患者における視床室傍核病態が明らかになれば、これを MRI や PET を用いて可視化することで、脳病態に根ざした診断法につながると考えている。

また、理化学研究所では、(双極性障害患者とその両親の) トリオ家系のゲノム解析を行い、シナプスや Ca^{2+} チャネルなどに関わる遺伝子群に変異が多いことを明らかにしてきたが、その臨床的意義を追求することは難しかった。今後は、こうした遺伝子に変異を持つ患者の臨床特徴、脳画像所見、薬物反応性、身体合併症などを詳細に検討し、現行の診断基準に囚われず、特定の生物学的基盤を持つ精神疾患を見出し、特徴づけていくという、ジェノタイプファーストアプローチを手がかりに、精神疾患の生物学的な分類へと進めて行くことが重要になっていくと考えている。

研究室紹介

新潟大学大学院医歯学研究科組織学分野
医学部顕微解剖学教室

教授 芝田 晋介

このたび、2021年1月に新潟大学大学院医歯学研究科組織学分野医学部顕微解剖学(旧解剖学第三教室)の教授を拜命致しました芝田晋介と申します。何とぞよろしくお願ひ申し上げます。

日本神経化学会の会員の皆様、非常に懐深く幅広いネットワークと、強力な応援やサポート(叱咤激励)があるのは本当に素晴らしく、私も苦しい時に何度も助けて頂き、現在に至っております。特に、研究を始めて間もない頃から「若手育成セミナー」などの素晴らしい機会の度に温かく育て頂いた日本神経化学会の会員の一人として、まずは進路や将来に悩む若い研究者の皆様や学生さんへのメッセージより書かせて頂きます。

私自身、慶應義塾大学医学部を卒業して以来、これまで電子顕微鏡や光学顕微鏡を最大限活用した新規イメージング技術の開発や、神経発生や神経再生の過程で神経系の幹細胞が果たす役割に関する研究などを軸に、慶應義塾大学やハーバード大学で研究を行って参りました。新潟大学へ着任した2021年以降も、一つ一つの実験データ、一枚一枚の写真と真摯に向き合いながら、これまでの研究をさらに発展させられるように、ワクワクするような楽しいユニークな研究を活発に行って参りたいと考えております。もし電子顕微鏡や光学顕微鏡のイメージング技術を磨きたいと考えている方や、基礎的な医学生物学の研究に興味がある

けど今後どうしようか悩んでいる方、臨床医学へ基礎医学研究の成果を積極的に応用したいと考えている方がいらっしゃいましたら、是非とも芝田(shibatasa@med.niigata-u.ac.jp)まで、どうぞ遠慮無くコンタクト下さいませようお願ひ致します。

当教室(図1)では、電子顕微鏡や超解像度顕微鏡などを同一サンプルへ用いて微細な構造をイメージングする技術の開発に力を入れており、特に現在では電子顕微鏡を使って神経機能を可視化するプロジェクトを熱心に進めております。さらに基礎医学的な成果を臨床へ生かすために、ヒトiPS細胞を用いた神経再生を促進する新規の人工神経を開発するプロジェクトも鋭意推進しております。電子顕微鏡のサンプル準備は細かな作業が多いですが、手先が器用な日本人には向いているのではないかと私は感じています。もし微細構造のイメージングを極めたいと思って頂けるようなら、まだポジションが空いており、未完の進行中プロジェクトもたくさんありますので、新潟大学の私どものラボや近所の活発に研究しているラボへお越し頂き大活躍して頂くことも選択肢の一つとしてお考え頂ければ幸いです。場合によっては、もっと最適なメンターの先生や、何か他の技術による解決策、さらにフィットするいい研究所などがあれば積極的に紹介させていただきますので、是非とも気軽にご一報下さい。

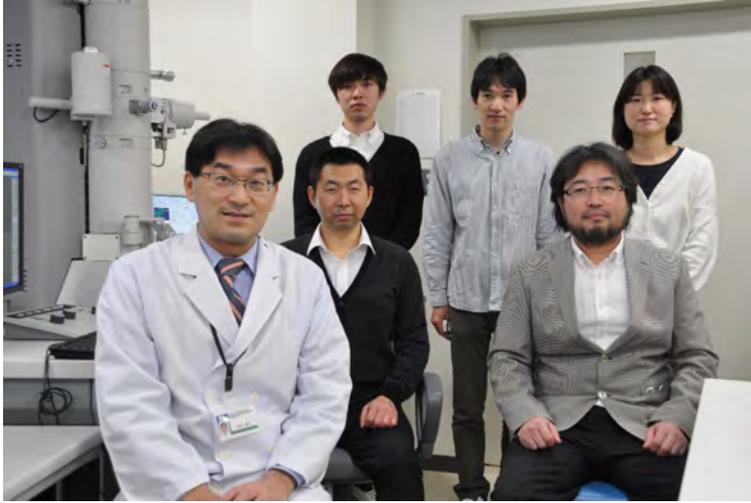


図1 着任まもなくの新潟大学医学部顕微解剖学教室のメンバー。前列向かって左端の白衣を着ているのが芝田です。コロナ禍での撮影のため、撮影の瞬間だけ一時的にマスクを外しました

これまでの経歴を簡単に述べさせていただきますと、まず慶應義塾大学医学部に入学後の学部2年の時に慶應義塾大学医学部・微生物学教室の高野利也先生のラボにて実験させて頂くことをお許し頂き、老化・不死化をテーマに活発に基礎医学研究をされていた大先輩の今井眞一郎先生（現ワシントン大学教授）から分子生物学的な手技を直接習い始めました。超遠心チューブからエチプロまみれのプラスミドを初めて取り出した日のことや、巨大ゲル板のレーン毎に標識されたATGCを1文字ずつワクワクしながら読んだ日のことを思い出します。2001年に医学部卒業後すぐ慶應義塾大学医学部・生理学教室に加わり、大阪大学から赴任直後の岡野栄之先生から情熱あふれる指導を直々に受けました。当時は土曜の朝に毎週仕事報告があり、しばしば失敗実験の報告しかできずに質問攻めに遭って悲しくなったこともある非常に厳しい日々を送っておりました。RNA結合蛋白質や神経幹細胞、神経堤幹細胞などの研究と並行して、電子顕微鏡と光学顕微鏡を同時利用した組織イメージング技術の新規開発もその頃から開始しました。学位取得後に約2年間にわたり米国ハーバード大学分子生物学教室Jeff W Lichtman先生の研究室へ留学し、電子顕微鏡漬けの日々を送りま

した。そこでLichtman先生からは、「Seeing is believing（百聞は一見にしかず）が意味するのは、生物イメージングで百人が見て百人とも納得する画像を示さなくてはならないこと」だと、土日休日も厳しい指導を頂きました。帰国後は慶應義塾大学医学部・電子顕微鏡研究室の専任教員となり、世界最速のマルチビーム走査電子顕微鏡などを用いた広域連続切片イメージングや、蛍光ラベルした切片の特定領域をそのまま電子顕微鏡解析に持ち込む免疫電顕解析技術を最大限に活用し、特定の分子とミエリンやシナプスなどの電子顕微鏡でしか捉えられない細胞内小器官の局在を明確に捉えてきました。電子顕微鏡研究室には学内や国内だけでなく、世界中からの多数の解析依頼が届き、ヒト由来の生物組織だけでなく物質・材料から植物まで、あらゆる種類の試料を最適な手法によって電子顕微鏡イメージングすることを求められており、様々な苦労を重ねながら経験を積みました。

そして今回、縁あって新潟大学の医学部顕微解剖学教室に着任することになった訳ですが、私にとってこの研究室のイメージは、電子顕微鏡解析のメッカのような研究室でした。私自身も学生時代からお世話になっていた教科書「標準組織学総論・各論」の著者の藤田恒夫先生や、同じく「入門



図2 新潟大学の通称「赤門」は、約100年前に建設され、その後に現在の地に移設された歴史的景観の一つとして国指定の登録有形文化財に指定されています



図4 夕日に照らされる新潟大学病院の外来玄関。外来棟の上にはヘリポートも設置されています。臨床研究チームとの共同研究もすでに開始されています



図3 新潟大学脳研究所入り口。多数の優秀な研究者が活発に研究されています



図5 人数を半分にして距離を保ち、窓を開けて換気し続けながら、全員マスク着用で行われているコロナ禍での組織学実習の様子です

組織学」などの多数の著作がある現学長の牛木辰男先生が教鞭を執られていた伝統ある教室です。また新潟大学も創立111年目を迎える歴史ある国立大学です(図2)。非常に重責ではありますが、幸い近くには医学部をはじめ脳研究所(図3)や、新潟大学病院(図4)などにも素晴らしい成果を挙げている優秀な先生方が多数おりますので、私も伝統に恥じない世界に通用するような成果を着実に残して参りたいと願っております。

新潟大学での教育業務としては、医学部2年生対象の組織学の講義実習(図5)を中心に担当しておりますが、これまで約20年に渡って医学教育に携わってきた経験を生かし、学生自身が将来の糧となるような何かを自分で発見してもらえよう

微力ながら貢献したいと考えております。

日本神経化学会の諸先生方には、今後もいろいろと多方面でお世話になると思っておりますので、ご指導ご鞭撻のほどを何とぞよろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、今回の執筆機会を与えて下さいました日本神経化学会の出版・広報委員会、委員長等の等誠司先生、前委員長の竹林浩秀先生をはじめとする委員会の諸先生方、現在も厳しい叱咤激励を下さいます理事長の岡野栄之先生(慶應義塾大学医学部生理学教授)には、この場をお借りして厚く感謝と御礼を申し上げます。

若手研究者育成セミナー参加レポート

第13回若手研究者育成セミナーに参加して

福田 愛菜

京都薬科大学統合薬科学系博士課程2年

私は学部卒業後2年間社会人として治験関連の会社に勤務し、当時は自分が研究の道に進むとは考えていませんでした。社会人として働くうちに、薬剤開発における基礎研究について興味を持ち、実際に研究に携わりたいとの思いが強くなり、大学院への入学を決心しました。大学へ戻ってからも、研究を進めていく中で、自身の将来について悩むこともあります。学部生の頃に関わった神経系についてさらなる専門性を磨きたいと思う一方で、自身が理想とする研究者像はどこにあるのか、将来どのようなことがしたいのかははっきりしない研究生活を過ごしていました。そのような時に、このセミナーについて知りました。このセミナーでは神経化学を専門として、その最先端の研究をされている先生方が多く参加され、また私と同じように神経系について研究している学生の方も参加されており、その方々がどのようなことを考え、どのような目標を立てて研究されているのかを、知る良い機会ではないかと考え、迷うことなく参加を希望いたしました。

今年は昨今の情勢を踏まえてオンラインでの開催となり、全体の流れとしては、全体講義の後、少人数でのグループ講義を2コマ受講といった流れでした。オンラインセミナーということで直接先生方や参加者と対面することはできませんでしたが、オンラインセミナーに先駆けて実施された顔合わせでは、グループ講義で一緒に受講する方と自己紹介や自分の研究内容について紹介する時間があり、セミナー当日にどのような方が一緒に受講するのかを知ることができ、緊張を和らげることができました。また、オンラインセミナーな

らではのモニター越しの交流、意見を交換し合うという通常の学会では味わうことができない新鮮さを感じました。セミナーの初めに、和田圭司先生より研究者として必要とされる説得力のある会話、発表方法についてのお話をいただきました。その中で、私が大変興味深く感じたことは、目先の結果だけではなく、100年先に焦点を当てて考えるという点です。私が普段の研究室での生活において考えることは、得られた結果がどのように評価されるのかという考えばかりでした。それは私が日々臨床応用を意識して一刻も早く患者さんの手助けをしたいと考えているからかもしれません。しかし、そのために近い将来に評価されることばかりを考えており、その先に焦点を当てることはありませんでした。このように100年先に焦点を当てるという教唆は、私にとって大変衝撃的であり、感銘を受けました。広い視野で考えることが大切ということを再度認識することができました。

その後のグループ講義では、2、3名の先生方と参加者数名で実施されました。そこでは、先生方がされている研究や、学生時代どのような研究や生活をされていたかなどお話をいただきました。また講義の中では、同じグループの学生の方と交流し、先生方へ直接質問できる機会も多くありました。それは研究の話だけではなく、自身のライフワークやこの先どのような職につきたいかなど、まさに私が期待していた時間が設けられており、私もかねてから悩んでいた自分の将来について相談し、自分の研究に関連したことを質問させていただきました。先生方にはご自身の経験等を

踏まえた大変貴重なアドバイスをいただくことができ、自分の自信につなげることができました。

若手育成セミナーは新鮮なことばかりで、あっという間に時間が過ぎてしまいました。期待していた通りに、自分の将来を再度深く考える良い経験にもなり、このセミナーで得た考え方、情報を自分の力にすることで、より一層成長できるように感じました。今、自分の研究や将来について悩んでいる学生は多いと思います。そんな方は是非、このセミナーへの参加を検討してみてください。同じ目標を持った学生や長年研究に携わった先生方との交流は、大変興味深く刺激的なもので、そこから得たものは必ず自分の自信につなげ

ることができると思います。翌日からの研究への姿勢も変わるかもしれません。また、このような神経化学分野における著名な先生方より直々にご指導いただける点も、若手育成セミナーの最大の特徴の一つだと思います。是非参加を検討してください。

最後になりましたが、厳しい環境下においてこのような貴重な経験をさせていただきました先生方やスタッフの方々に、心から感謝申し上げます。本セミナーで学んだことを生かして、今後も先生方と研究者としてお会いすることができるよう日々努力していく所存です。

若手研究者育成セミナー参加レポート

形が変われど理念は変わらず

遠藤 雅瑛

東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学教室博士後期課程2年

神経化学の若手研究者育成セミナーは未来の神経化学を担う若手研究者が集まり研鑽を積む場として神経化学会大会に併せて毎年開催されています。私は修士課程時代の指導教官である横浜市立大学の竹居光太郎先生に、同世代の研究仲間が存在が非常に重要であることをご教授いただき、神戸で開催されたセミナーに初めて参加しました。初対面の参加者や先生方に緊張しながらも、「研究者に必要とされるものは何か」について熱い討論を交わし、最後には同年代の参加者と肩を組んでお互いを勇気づけていたことは今でも鮮明に覚えています。

第13回目のセミナーは新型コロナウイルス感染症の影響により、セミナーを現地で開催することは叶いませんでした。しかしながら、神経化学会の先生方や若手育成委員会の皆様によるご尽力のおかげで、オンラインでの開催が実現しました。本稿では新しい形での開催となったセミナーに参加した私の体験を交えつつ、このセミナーが研究者を目指す、あるいは将来に悩んでいる若手にとっての道しるべとなることをお伝えできれば幸いです。

今回のセミナーは大会前日に web 会議サービス zoom を使用して全体講義とグループ講義を行うシンプルな形式でした。全体講義では国立精神・神経医療研究センターの和田圭司先生が「評価される研究とは何か」をテーマに、和田先生のご経験や最近のトレンドを交えつつご講演していただきました。特に研究を評価する人間・場所やボスの名前に埋もれず自分を認知してもらうことの重要性は、今後、研究者を目指す上で常に意識すべき

ことだと思い、非常に勉強になりました。また、国際的に活躍するためには時代に伴い変化する世界の価値観を理解し、表現することが必要であることも学びました。自分を表現するのが上手い人物として現代ホスト界の帝王と呼ばれる ROLAND を挙げられた時は驚きましたが、初対面の人に対して相手を理解し、かつ自分を理解してもらう姿勢をもつことは研究者にも共通する部分があると思ひ、とても印象に残りました。

全体講義の後はグループに別れて2つの講義を受講しました。私は中枢神経系の再生について興味があるので、名古屋市立大学の金子奈穂子先生と東京医科歯科大学の味岡逸樹先生による「脳損傷後における神経再生」をテーマとした講義を受けました。金子先生は潜在的な神経再生システムについて、味岡先生は神経系がもつ潜在的な再生能力を発揮させる超分子についての研究を紹介していただき、神経系の再生を俯瞰的に考えることができました。講義の後、グループ内で各受講生が直面している問題や自身の幸せな未来像についてのフリートークが行われました。自分が考えている今後の人生設計を伝え、それに対するフィードバックをいただけたことで、「自分は研究者の道に進みたい」と改めて感じ、今できることに全力で向き合うことを決意できました。

スケジュールではグループ講義で終了の予定でしたが、山梨大学の小泉修一先生や慶應義塾大学の田中謙二先生をはじめとする多くの先生方のお力添えによって Remo Conference を用いた懇親会が実施されました。私は短い時間での参加となりましたが、お世話になった世話人の方や前回セミ

ナーで会った方と話すことができ、大いに楽しむことができました。グループ講義では1グループあたり約10人であったことや時間が限られていたこともあり、若手同士が話す機会が少なかったと感じていたので、今回のようにオンラインでも従来の懇親会に近い形で交流できることは現地で集まって交流するのが難しい時代においてとても価値のあることだと感じました。

オンラインという新しい形式での開催となった若手研究者育成セミナーですが、そこには「神経化学会の先生方が若手をとても大切にしている」という変わらぬ思いがありました。新しいやり

方では今までのように満足できないかもしれないと考えるより、新しいやり方での過ごし方を模索していけば、今後の若手研究者育成セミナーも従来を超える価値を生み出していけると考えています。

今回得た知見や想いを励みとして日々の研究に邁進し、我々若手が若手研究者育成セミナーを盛り上げ、神経化学研究の発展に貢献していきたいと思えます。この場をお借りして、若手研究者育成セミナーの開催にご尽力いただいた全ての方に心より感謝申し上げます。

海外留学先から

米国 University of California San Diego より

Department of Pathology, School of Medicine, University of California San Diego

執行美智子

はじめに

私には「病気で困っている人を助けたい」という小さい頃からの夢があって、それは今でも変わりません。振り返れば夢の叶え方には色々あったと思いますが、薬学という道を選んで富山大学に入り、研究の奥深さに魅了され、現在海外で研究を続けています。本稿では、これまでの海外留学に至るまでの道のり、所属大学の紹介、留学生活等についてお伝え出来ればと思っています。本稿が、これから海外留学を目指される先生方、また一人でも多くの若手研究者の方の参考になれば幸いです。

海外留学までの道のり

私は学部生の頃から「海外留学」という言葉に対して漠然と憧れを抱いていましたが、渡米1年前まで具体的なビジョンは全くありませんでした。そんな私が、どのようにして博士課程取得後すぐに渡米し、5年以上米国で研究することに至ったのか、思い返せば存在していた人生のターニングポイントをいくつか記したいと思います。

まず、一つ目のターニングポイントは、大学院から所属研究室を変更したことです。学部4年次には、構造生物学研究室に所属し、卒業研究では神経変性疾患に関与するタンパク質の相互作用を構造生物学的に解析する研究に従事させていただきました。その後修士課程からは富山大学和漢医薬学総合研究所・神経機能学分野の東田千尋教授のご指導の下、また、久保山友晴助教（現：第一薬科大学 准教授）にご教鞭いただき、伝統薬物由

来の新規成分を用いた神経突起伸展作用メカニズムの解明およびその脊髄損傷マウスの運動機能改善作用について検討を行いました。大学院から研究室を移動したことで、実験の原理をより理解できるようになり、和漢薬および伝統医薬における知識を増やすことが出来ました。また、大学院在籍中には、研究を進める上で必要な *in vitro* から *in vivo* まで幅広い手技を身につけることができ、さらに研究結果を発表するプレゼン力も少しずつ強化できていったと思います。

二つ目のターニングポイントは、学内セミナーにて佐藤亜希子先生の講演を拝聴する機会があったことです。佐藤先生は、富山大学和漢医薬学総合研究所を御卒業後、当時米国ワシントン大学にて老化の研究をされていた新進気鋭の若手研究者で、現在は国立研究開発法人国立長寿医療研究センタージェロサイエンス研究センター統合生理学研究部で研究をされています。佐藤先生のご講演は、研究内容だけでなくプレゼンが秀逸で、心から感銘を受けたことを今でも覚えています。それは今まで海外留学に対して何となく憧れを持っていた気持ちが、本気で海外で研究してみたいという意思に変わった瞬間でした。

三つ目のターニングポイントは、大学院在学中に神経化学会も含め数々の学会で発表する機会をいただいたことです。特に2015年に参加したSfN学会 (Society for Neuroscience) では、将来の海外留学先になる Marsala 研究室の存在を知ることができました。当時、学会会場で知り合った Marsala ラボに在籍されていた研究者の方を介して、間接的に Marsala 教授に自己紹介をさせていただく機会があり、後日改めてメールで Marsala 教授に連

絡させていただきました。数か月後、学会で Marsala 教授が日本に来られるタイミングで面接をしていただき、大学院卒業後の受け入れを承諾していただきました。

そして、四つ目のターニングポイントは、上原記念財団ポスドクフェローシップが採用されたことです。フェローシップ等は海外留学を実現するために非常に重要で、経済サポートが少しでもあることが、海外留学実現への第一歩になるといっても過言ではありません。海外留学を目指す先生方にもぜひ積極的にアプライすることをお勧めします。

Sanford Consortium for Regenerative Medicine, University of California San Diego の研究環境

University of California San Diego (UCSD) は10校からなるカリフォルニア大学システムの一つで、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴ市郊外のラホヤに位置する州立の総合大学です。近隣にサンディエゴ州立大学、サンディエゴ大学に加えて、Scripps institute、Salk Institute、Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute (SBP) 等の研究所、さらに製薬会社、ベンチャー企業が数多く存在する、サイエンスイノベーションの目覚ましい地域です。また、UCSD は大規模研究型大学で世界トップクラスの大学群としても高く評価され、数々のランキングで必ず上位に入る大学です。

私が所属している Sanford Consortium for Regenerative Medicine (SCRM) は、2011年に建てられた、幹細胞研究を推進することをミッションとした研究施設です。施設内には La Jolla Institute for Immunology、Salk Institute、SBP、Scripps Institute、UCSD の研究ラボがあり、多くの幹細胞研究の Specialist が在籍しています。非常にコラボレーションがしやすい環境で、また、実験に必要な器具や機械はほぼ備わった研究機関です。さらに、再生医学分野における次世代の学際的科学家を育成することを目的としたトレーニングやプログラムが充実しており、CIRM (California Institute for Regenerative



写真1 SCRM から見える夕景色

Medicine) のインターンシップや UCSD のカリキュラムを通して学生が幹細胞を利用した研究に携わることができます。

Marsala 研究室

私が2016年から2019年に留学した Marsala 研究室は SCRM の最上階 (4階) に位置しており、外廊下から見える夕景色はとても綺麗です (写真1)。教授およびラボメンバーは皆とても話しやすく、一度教授の家でのホームパーティーに招待してもらった機会もありました。ポスドク4名、大学院生2名、シニア研究者1名、ラボマネジャー1名の研究室から構成され、アメリカでは一般的な規模の研究室です。

Marsala 教授は出張等で常にお忙しかったので定期的なラボミーティングはなく、メールおよび個人面談で研究の進捗状況を報告し、Discussion する、という形式で研究を進めました。私の実施した研究内容は主に2つあり、1つ目は Growth factor (MNTS1) の Subpial (軟膜下) 輸送を介した脊髄損傷治療効果の検討、2つ目は、臨床試験を目指したヒト iPSC 細胞由来神経前駆細胞の凍結保存前後における細胞分化能の検討、です。Marsala 研究室との契約はもともと3年間だったのですがさらに半年間契約を延長してもらい、最終的に研究内容を第一著者として二本の論文にまとめました (現在査読中)。その後、将来的にグリーンカード (永住権) を申請する可能性を考慮し、1年以上の契約更新が可能であり、かつ幹細胞を用いた神

経再生による神経変性疾患モデルを用いた治療効果の検討、あるいはそれに類似した実験が可能である研究室に異動しようと決心しました。またグリーンカードの申請時に手続きが複雑になることをなるべく避ける為、同大学にあるいくつかのラボにアプライし、Department of Pathology, Division of neuropathology, Hevner 教授からオファーをいただき2019年9月に異動することになりました。

Hevner 研究室

Hevner 研究室は2018年に米国ワシントン大学/Seattle Children's Research Institute からUCSDに移動してきた研究室で、現在はラボマネージャー1名、大学院生1名、研究員1名から構成されるラボです。Hevner 研究室は、神経発達症/神経発達障害群における Tbr1, Tbr2, Autis タンパク質の分子メカニズムの解明およびそれらの分子発現制御下における神経新生と脳発達への影響について研究しているラボです。Hevner ラボでは、これまで共同研究で貢献していた“幹細胞を用いたアルツハイマー病の研究”を一つのラボの研究プロジェクトとして立ち上げることになり、私はそのプロジェクト担当として採用していただきました。Hevner 研究室での私の具体的な研究課題は、iPS細胞を用いた Entorhinal Cortical Neuron (嗅内皮質ニューロン) への分化および細胞移植によるアルツハイマー病モデルマウスを用いた記憶改善作業の検討で、in vitro の実験は SCRM で行い、細胞移植およびモデル動物を用いた in vivo の実験は行動観察実験の装置がさらに充実しているUCSD内のメインキャンパスにある別の動物実験施設で行っています。また、幹細胞を用いたオルガノイドの研究の専門家である Alysson Muotri 教授、Entorhinal Cortex (嗅内皮質) 損傷モデル及びその神経再生の検討について見識のある Mark H. Tuszynski 教授、幹細胞を用いたアルツハイマー病の研究に見識のある Lawrence S. B. Goldstein 教授に共同研究の快諾をいただき実験を進めています。実験で躓くことも多々ありますが、近隣の研究室に出向いてすぐにアドバイスをもらったりして、研究を進



写真2 Hevner lab member

めています。自身の実験以外には、学生の研究指導に加え、各々の書類作成、例えば、動物実験プロトコル (IACUC protocol) の作成、ヒト細胞使用許可およびプロトコル (IRB protocol) の作成、助成金およびフェローシップの申請、論文執筆などがあります。ラボメンバーとは日常的に実験内容における discussion をしていますが、週1回の Hevner 教授との discussion 及び月1回のラボミーティングを通してさらに意見交換をし、研究を進めています。

英語と異文化の理解・交流を広げる

ラボメンバーとの会話やミーティングにおける discussion にはほぼ問題はないのですが、研究以外の話、例えば政治、音楽、世界史等の文化についてはまだ理解できないことが多々あります。意見もせず黙っていると、時には会話に興味が無いと取られることもあるので、常にスマホでわからない単語を検索して、なるべく会話に入るようにしていますが、日本の文化だけでなく、世界文化について知識を持つておくことはコミュニケーションにおいて本当に大切だと日々痛感しています。また留学して最初の2年間は海外の友人がなかなか出来ませんでした。UCSDのPDA (Postdoctoral Association) が主催するイベントに参加してからは徐々に海外の友人を増やすことができました。



写真3 Trivia Night @Rock Bottom
筆者：右から二番目



写真5 Halloween



写真4 July 4th (Independence day)
@La Jolla Shores



写真6 Christmas party@Friend's house

休日・祝日の過ごし方

サンディエゴは、代表的な地中海性気候の地域で一年中湿気も少なく穏やかな気候です。冬の豪雪地域で有名な富山大学から転居した私にとっては、まるで違う環境で驚きもありましたが、本当に住みやすい場所でもとても気に入っています。平日の仕事終わりに大学の近くにある Brewery で友人と集まって Happy Hour を楽しんだり (写真3)、季節のイベント、独立記念日 (写真4)、ハロウィン (写真5)、クリスマスパーティー (写真6) に参加したりしました。また、仲良くしている友人のグループは国際色豊かで、その友人達に誘われてサンディエゴで開催されている様々な国のイベント、インドのホーリー祭 (写真7)、Polish Festival, Cinco de mayo Festival 等に参加しました。海岸が近くにあり、友人達と Beach Volleyball をすることもあります (写真8)。青空の下で心地よい風が吹く



写真7 Color Holi @ Mira mesa

中、温まった砂浜を楽しむのはカリフォルニアならではの、ハイキング (写真9)、バーベキュー、キャンプファイヤーなども楽しめます。



写真8 Beach Volleyball@Mission Beach



写真9 Hiking@Laguna Beach

これから留学を検討している、または海外留学に憧れを持っている皆様へ

私は2016年の4月に渡米し、今年で5年経ちました。サンディエゴはとても住みやすく、気候も最高で、まだここに住みたい、と思える都市です。研究機器や技術だけを見ると、日本における研究は海外に劣らず、海外留学をせずとも最先端の研究を行えると思いますが、海外で研究することで、色々な視点からのアプローチができるようになるのもまた事実だと思います。近年若手研究者が海外留学を躊躇する理由の一つに言語の問題があると思います。私は決して英語が得意な方ではなかったし、話すことも得意ではないです。しかし、渡米して分かったのは文法の正しい英語を話すより、自分の意見を述べるのが重要だということです。また、改めて、共同研究により異なった視点で研究を進めることの重要さにも気づきました。共同研究に至るまでには、自然と他のラボがどのような研

究をしているかを知る必要がありますが、その機会を増やすためにも、日頃から大学や研究機関が開催しているセミナー等に積極的に参加することをお勧めします。特に国際学会は海外留学への切符を手にするチャンスが大いにある場所だと思います。

ご自身の貯金で海外留学される先生方も多くいらっしゃると思いますが、海外留学において経済面の心配をしている方もおられると思います。私は大学卒業後すぐに渡米したので貯金もなく、採用していただいたフェローシップなしには渡米はあり得ませんでした。フェローシップを獲得したという自信にもなるし、それがきっかけで海外ラボへの正式なオファーを得ることもつながると思います。

海外留学を通して、異文化に触れあい、人々に出会うことは、これからの国際社会において研究を進める上で大変役に立つと思います。海外留学を検討されている先生方、また海外留学に憧れを持っている学生の方々には、是非一歩踏み出して行動し、海外留学への切符を手にしてほしいと思います。

最後に

この場をお借りして、留学先の紹介をさせていただく機会をいただきました。滋賀医科大学 等誠司教授、及び自治医科大学 山崎礼二助教に心より感謝申し上げます。また、留学する際に大変お世話になりました、大学院指導教官の富山大学和漢医薬学総合研究所 東田千尋教授、福岡第一薬科大学 久保山友晴准教授、海外留学への挑戦を鼓舞していただきました。国立長寿医療研究センタージェロサイエンス研究センター統合生理学研究部 佐藤亜希子先生、アメリカ留学時の前所属先、UCSD, Department of Anesthesiology, Martin Marsala 教授、現所属先の UCSD, Department of Pathology, Robert Hevner 教授に心より御礼申し上げます。海外留学を支援してくださった上原記念生命科学財団に深く感謝申しあげます。留学先で出会った友人、日本から支えてくれた家族に心より感謝致します。

海外だより ～独立篇～

北の国から 2021

Neuroscience Center, HiLIFE - Helsinki Institute of Life Science, University of Helsinki

難波 隆志

はじめに

この度、神経化学の紙面をお借りして2020年10月から始まった私の研究室を紹介させていただく機会をいただきました。せっかくの機会ですので、フィンランドのヘルシンキにて独立に至った就職活動の経験の紹介もして、神経化学会の若手の皆様の参考になる話でも書けたらと思って筆を執っています。

ヘルシンキでの暮らし

ヘルシンキの魅力は何といても自然がすぐそこにある生活ができることだと思います。ヘルシンキは港町ですので三方を海に囲まれています。ですので、ヘルシンキ市内の大部分からは海まで徒歩圏内です。海沿いは大体公園になっていますので、ちょっとした気晴らしの散歩に最適です(図1)。今

年の冬は非常に寒く(フィンランド人からすると冬らしい冬)海に厚い氷が張りましたので、海の上を散歩することもできました。また、市内にはたくさんの公園や森が存在しています。毎週末のショッピングモールへの買い出しには森の中を通っていくのが、季節を感じることができるのでささやかな楽しみになっています(図2)。「ささやかな楽しみ」と書きましたが、これこそがフィンランドに住む上での秘訣になります。フィンランドは「幸せな国」ランキングの上位の常連ですが、それは日常の小さなことに幸せを見いだせる国民性のためものだと思います。

この物質主義から距離を置こうとするフィンランド人の生活スタイルは、フィンランドという国の歴史的な背景があるように思えます。フィンランドは長い間スウェーデンとロシアの支配下・影響下にありましたが、第一次世界大戦後に独立しました。その後は周囲の国とのバランスを上手に

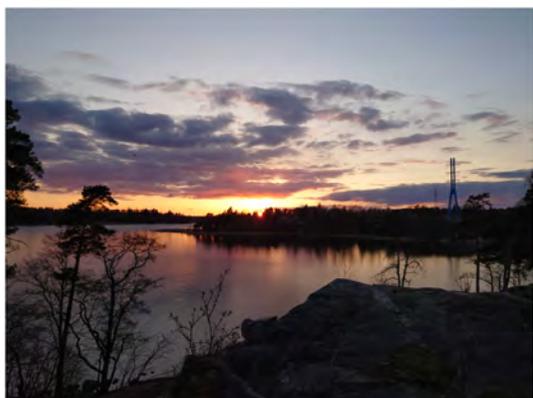


図1 春の海。ヘルシンキの海岸沿いからはきれいな景色を楽しめます



図2 冬の森。晴れた冬の日にはクロスカントリースキーをしに人々が森に集まってきます

取りながら独立を保ちました。第二次世界大戦後は東と西の両陣営にどっちつかずの立ち位置でしたが、政治・社会的にはソ連の影響を受けることが多かったようです。そのため現在でもフィンランドの社会システムは社会主義と資本主義の間のような状況です。例えばスーパーマーケットの運営会社は国営、半国営、外資の三社しかありませんし、アルコール飲料は国の専売となっています。一方で、ある一定以上の所得への税金は高いですが、移民への無料の語学・職業訓練の提供（しかもちょっとしたお小遣いまでもらえる）などの施策により、取り残される人を作らない社会を目指しているところは評価できると思います。

北欧というと生活費が高いイメージをお持ちの方もいらっしゃると思いますが、家賃・外食・アルコール飲料を除けばそこまで高くはありません。必ずどこかには入れる保育園、小学校以上は無料の公共教育システム（含公立のインターナショナルスクール）など家族での生活にも非常によい環境となっています。これから海外で留学、ポスドク、独立などを目指す方はぜひフィンランドも検討していただけたらと思います。

ヘルシンキ大学 HiLIFE

現在私が所属しているのはヘルシンキ大学傘下の独立研究所 HiLIFE の Neuroscience Center というユニットです。この研究所は組織としては比較的新しく、2017年に3つの独立研究所 (Institute of Biotechnology, Institute for Molecular Medicine Finland, Neuroscience Center) を統合して作られました。2つのキャンパスに分かれており、ヘルシンキの東 Viikki キャンパスには Institute of Biotechnology が、ヘルシンキの西の Meilahti キャンパスには Institute for Molecular Medicine Finland と Neuroscience Center が医学部と大学病院と一緒に位置しています。そのような位置的なメリットもあり、Neuroscience Center は医学研究寄りの基礎研究を行うのに非常に適した環境です。HiLIFE には充実した共通機器室があり、各種オミックスからイメージング、動物実験までやろうと思えばでき

ないことはありません。フィンランドの中で名実ともにトップの研究所である HiLIFE は非常に恵まれた研究環境にあるといえるでしょう。あえて難点を挙げるのなら、フィンランドはヨーロッパの辺境に位置しているということでしょうか。ほとんどの物品購入などは問題ありませんが、ちょっと特殊な混合ガスなどはフィンランド国内の在庫がなく、スウェーデンから取り寄せになるために、時間もお金もかかってしまいます。それ以外は、ヘルシンキ空港を起点としてヨーロッパ内は何処へでも行けますし（この点に関しては筆者が前住んでいたドイツ・ドレスデンよりも便利です）、現在はウェビナー等が充実してきたので、地理的な問題にはほぼ出くわすことはありません。

Neuroscience Center はオープンラボシステムを取り入れているので、基本的な機器などは共有しています。これは研究室を立ち上げたばかりのグループにとっては非常に便利なシステムです。また基本的なバッファなども提供されるのもありがたいです。

「ヒト脳の進化」という観点から疾患に取り組む

私の研究室は2021年5月現在、私と修士の学生一人の非常に小さなグループですが（図3）、いくつかのプロジェクトに取り組んでいます。大きな柱の一つはヒト脳の進化と細胞内代謝の関わりです。ヒトの脳、特に大脳新皮質は霊長類のなかで最も発達していますが、その増大した大脳新皮質の構築のためには神経前駆細胞が非常に多くの神経細胞を作り出す必要があります。すなわち神経前駆細胞の数の増大こそがヒト脳構築の基礎になっていると考えられます。では、どのようなメカニズムがヒト脳に特徴的な神経前駆細胞の数の増大を制御しているのでしょうか？神経前駆細胞の代謝制御こそがその問いに答えるための鍵であるとの考えのもとに我々は研究を進めています。現在はマウスとオルガノイドを実験モデルに使用しつつ、ヒト胎児脳も使用して実験しています。ヨーロッパのリベラルな国では、倫理委員会の厳

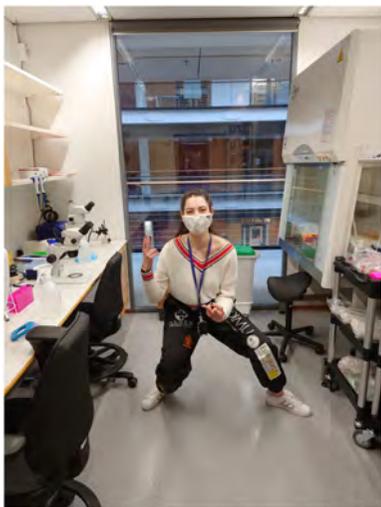


図3 パーティー前のラボの学生さん。フィンランドでは4月30日の夕方から町中無礼講状態になります。学生さんが履いているのは所属している Faculty の学生クラブのユニフォームです。このユニフォームに参加した学生パーティーのワッペンを縫い付けていき、最終的に下地が見えなくなるくらいまでパーティーワッペンコレクションをするのが学部と修士の学生の生活だそうです

密な承認の下、ヒト胎児脳の研究使用が可能でして、これは日本などに比べると利点であると思います。このヒト脳進化メカニズムを解明することを目的とする基礎研究プロジェクトは、小頭症などの皮質形成異常の原因を明らかにすることにもつながりますし、更には脳腫瘍研究にも結び付きます。興味のある方がいらっしゃいましたら、ぜひとも博士課程の学生もしくはポスドクと一緒に研究していきましょう！連絡をお待ちしています。

独立するために知っておいてほしいこと（筆者が10年以上前に知っておきたかったこと）

さて、残りの紙面を使って研究者としてのキャリアをスタートしたばかりの方々にとって少しは役に立つかもしれないお話をしたいと思います。

どこの世界にもスーパースターのような人はいます。研究の世界もしかり、そのようなトップ1%の人は20代や30代前半から独立しガンガン活

躍されていると思います。では、その他99%はどうするのか？個人的な意見を言えば、トップ1%の人たちだけでなく、その他99%の人たちがそれぞれに研究を展開していくことが多様性のある科学の進歩に寄与すると考えています。そのためには「その他99%の人たち」もできるだけ自分のラボ・グループを主催することが重要でしょう。すなわち「独立」です。

COVID-19 パンデミックの影響を差し引いても、昨今の職探し事情は年々と厳しくなっているとの印象をもっておられる方は非常に多いのではないかと思います。「独立」を目標とするならば、ある一定以上の研究環境が担保されるならば場所にこだわらないことが重要かとも思います。アメリカのことはあまり詳しくはありませんが、ヨーロッパの一流研究所は1つのポジションに対して、最低でも500人ほど、中央値としては700-800人ほどの応募者がある印象を私はもっています。つまり、一流の研究所にて独立するのは非常に厳しいわけです。「そろそろ独立したいな」と思ってから行動し始めても、出遅れになる可能性が高いです。そして私自身は、非常に遅れていました。「出遅れる」とはどのようなことを指すのでしょうか？独立するために必要なのは1. 研究実績、2. 研究費や奨学金の獲得実績・展望、3. 研究ビジョン、4. 自己宣伝、の4点になります。以下にそれぞれの説明と、就職活動時での私の状況を記します。

1. 研究実績

これが一番重要なポイントです。昨今の就職活動戦線においては、俗にCNSといわれる三大誌に筆頭著者で論文が掲載されている候補者が多いです。三大誌でない場合はその姉妹紙に複数論文を出している場合がほとんどだと思います。どこに出版したかというのは科学の本質ではないと思いますが、1000人ほどの応募者がある中での足切りにこのような表層的な研究業績が使われているのがまだ現状であると思います。私の就職活動時(2019年)での業績はよくもなく悪くもなく、といった状況で、決して強力なものではありませんでした。これが出遅れポイントその1。

2. 研究費や奨学金の獲得実績・展望

私がポスドクをしていた Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics は母体であるマックスプランク協会からの資金援助が十分すぎるほどあったので、研究費はいい研究をしたらついてくる、といった考え方のように見受けられました（ほかの MPI では違うかもしれません）。ですが、ほとんどの研究所や大学では「カネ」が重要視されています。表向きはどことも「いい研究をしている人を雇います」といったポリシーですが、その意味は「こいつはいい業績がある→研究費が取れそう→採用したるか」といったところなんです。これを踏まえると、独立するにあたって一番いい方法は独立用の研究費の獲得です。ヨーロッパでは ERC starting grant（汎ヨーロッパ）、Emmy Noether Program（ドイツ）、Academy of Finland Fellow（フィンランド）などの独立用の研究費があります。これらを獲得している、もしくは獲得できそうだという状況ならば、独立ポジションを見つけることが比較的容易になってくると思います。そのために一番重要なのは「年齢」です。基本的に育児休暇や兵役などを除いて学位取得後7-9年が上限とされていることが多いです。ですので、ポスドクでいい仕事をしたら、すぐにそれらの研究費に応募することをお勧めいたします。極端な話、ポスドクとして7年かけて非常に素晴らしい仕事を完成させたとしても、独立用の研究費に応募資格がないというだけで独立の成功率が低くなってしまいます。この辺りは議論のある所だともいますが、これが現実です。では私かというと、日本でポスドク・特任助教、ドイツでさらにポスドク、と渡り歩いてきたおかげで、なんと学位取得後12年。箸にも棒にも掛からぬ状況でした。これが出遅れポイントその2。ただ、それなりの研究実績はあったので、通常の研究費の獲得が出来そうだと判断されたと感じています。

3. 研究ビジョン

一般的には今後5年間の研究展望をしっかりと

評価されます。独立しようとされている方はどなたも面白く、インパクトのある研究計画をお持ちだと思います。しかし、ただそれだけでは採用に至らないでしょう。重要なのは応募先の研究所・大学の方針に合致した研究計画であることです。募集要項は言うまでもなく、研究所のHP、代表的な論文等を調べ、その中から核となるキーワードを理解し、研究計画に組み入れることが重要だと思います。また、採用する側に立って考えると、応募者は今後5年から10年ほどの同僚になるわけです。ですので、こいつは使えそうなやつだ、この技術が欲しい、といった共同研究につながりそうな内容である必要があると思います。ただ、自分の研究計画に合致した研究所が公募を出していることは少ないので、なかなか難しいところだとは思いますが。。。

4. 自己宣伝

自己宣伝といってもなんのこっちゃと思われるかもしれませんが、就職活動のすべての過程に自己宣伝が重要な役割を果たしています。第一に、応募書類は自己の宣伝文です。私の応募書類を同僚や知り合いのPIに見てもらったときによく指摘されたのが、「Don't undersell yourself」ということでした。応募書類の中でも重要なカバーレターでいかに自分を売り込むか、言葉の使い方も含めて非常に勉強になりました。日本人にとっては「ちょっと言いすぎじゃない？」と感じるくらいがちょうどいい塩梅のようです。第二の自己宣伝の場面は面接です。晴れて面接に呼ばれたら、さらなる自己宣伝が必要になります。面接での発表は自信に満ちた態度で臨む必要がありますし、自分の研究成果・計画を簡潔かつ的確に伝える必要があります。これは通常の学会発表とは違ってなかなか難しいところでした。これも発表を同僚や知り合いのPIに聞いてもらい、コメントをもらい改善するといったことを何回も繰り返しました。最終的に当時のボスの Wieland Huttner が「面接準備の仕上げをするぞ」といって、彼の家で数時間にわた

るセッションを2回行いました。2回目のセッションの終わりに、「俺のカンでは、Takashiはこのポジションをもらえる気がする。前祝だ」といってウイスキーを出していただき乾杯したことはいい思い出です。今になって振り返ってみると、もしかしたら、この暗示が成功の秘訣だったのかもしれませんが。

自己宣伝とは少し異なりますが、応募時に必要なことが多い推薦状も重要な意味があります。ここで非常に強力な（日本人の感覚からするとちょっと盛りすぎな）推薦状を書いてもらえるかが重要になってきます。Neuroscience Centerへの応募時には Wieland と私の学位指導教官であった石龍徳先生（当時東京医大）をお願いいたしました。おそらく非常に強力な推薦状を書いていただけたと思っております。この場を借りて再度御礼申し上げます。

以上を踏まえて（そして自分自身への反省も含めて）、これから独立を目指す方々への「出遅れないため」のアドバイスを記したいと思います。1. 競争力のある業績を「学位取得後6年以内」に出す。2. 可能な限りの国際的なフェロ

シップに挑戦する。最低でも日本国内のフェロシップは獲得すること。研究費もできるだけ獲得する。3. 可能ならば希少価値があり、多方面に応用可能な技術を開発・獲得しておく。4. 自己宣伝は練習に次ぐ練習で磨き上げる。周りの人間を巻き込み、助言をもらう。頼みごとをできる人間関係を作り上げておくこと。5. いい研究所だが、様々な要因で競争率が少ないところを狙う（フィンランドは寒いってことで選択肢に入れない人が周りに結構いました）。

学位取得前から独立への戦いは始まっています。これから活躍される皆様におかれましては、どうか戦略的に動き、万全の態勢で独立へ向けた就職活動にあたってほしいと願っています。

最後になりましたが、本稿執筆の機会を与えてくださった等先生に感謝いたします。また、今までご指導いただいた石龍徳先生、高坂新一先生、貝淵弘三先生、Wieland B. Huttner 先生に重ねて御礼申し上げたいと思います。最後に東京、名古屋、ドレスデン、ヘルシンキと放浪の旅に付き合ってくれた家族に感謝して筆を置きたいと思います。

私と神経化学

私の研究歴、学会との関わりと学会への期待



佐武 明 *1, *2, *3, *4

*1 長岡療育園顧問

*2 新潟大学名誉教授

*3 国際神経化学会名誉会員

*4 日本神経化学会名誉会員

私の研究歴

私は、東北大学医学部を1953年に卒業し、一年間のインターン、同医学部医化学研究室での5年間の大学院の後1959年から新潟大学医学部脳外科研究施設（現新潟大学脳研究所）で脳の化学的研究（神経化学）を開始し、1995年に36年間の脳研究活動を終えました。大学院での研究課題は高分子酸性多糖体の構造の研究で、脳の研究とはかなり離れたものでしたが、滞米中の研究課題であったタンパク質構造の研究と共に、化学研究の終点の一つである「構造を決める」ことに役立ったと思っています。又、インターンの一年間は短い期間でしたが、患者さんと接し病気・病理を体で感じる事が出来ました。特に印象に残っているのは精神科に配属された時、後年非難を浴びることになる大脳皮質の手術、ロボットミーの手術を身近で見学し、患者と術者が対話しながら手術が進行してゆくのをみて鳥肌が立つ思いがしたことを思い出します。この経験などから精神病、特に統合失調症の病因解明・治療を生涯の研究目標と定めましたが強力な反対にあい、大学院での高分子多糖体類の構造の研究を5年間続けた後、精神医学研究の場を求め、臆面も無く偉い先生方を訪ねて、ご意見をお伺いしたことを思い出します。結局精神科教室での研究を諦め、当時新設されたばかりの新潟大学医学部脳外科研究施設の神経化学部門の

一員として脳の研究を始めました。

私の最初の研究は緒方規矩雄教授の指導によるラット脳に於けるタンパク質の生合成の研究でした。一区切りついたところで、2年間ポストンでタンパク質構造の研究を、その後3ヶ月間スウェーデンのHolger Hydén教授から、神経細胞（正確には神経細胞体）一個の分離・分析法を学び、帰国後は動物の脳から多数の神経細胞体を分離分析する方法の開発実験を開始し、化学組成とくに脂質構成を明らかにし、当時神経の興奮に必要とされていたガングリオシドが存在しない事を明らかにしました。更に、細胞分離に伴う細胞膜の損傷の可能性を除外する目的で下等動物アメフラシの神経組織を丸ごと分析し、ガングリオシドは神経の興奮伝導には関係が無いことを明らかにしました。更に、アメフラシの神経組織に多数の、燐と炭素が直結した糖脂質を見つけ、うち9種の構造を決め、それらのタンパク質リン酸化酵素活性を調べ宮本英七先生と共同で報告しました。以上の結果の大部分は玉井洋一、駒井裕一、阿部幸子、荒木恵子諸氏及び安藤進博士との共同実験で得られたものです¹⁾。

私と日本神経化学会

私が本学会に参加したのは未だ「神経化学懇話会」の時代で、確か第三回目からと思います。日

本神経化学会の歴史は塚田裕三先生著、「日本神経化学会20年の歩み」に詳しいのですが、先生も望んでおられたように、それ以後の正史を是非、誰か作ることを望みます。先生の書かれた物の中に「神経化学研究の草創期」の項がありますが、私が敢えて付け加えるならば、先生が書かれているように精神病の原因を脳の化学的変調に求めた研究は戦前から東大、岡山大、九大などで精神医学者達により始められていたとの事ですが、後に「神経化学懇話会」への流れの元となったのは昭和23年の林道倫教授を長とする厚生省研究班「精神分裂病の生物学的研究」、昭和27年中侑三教授の文部省研究班「神経系の組織と機能に関する科学的研究」と昭和35年塚田裕三教授の文部省研究班「中枢神経機能の生化学的研究」で、この中の林教授の班研究が塚田先生の記載から漏れていると思います²⁾。

扱、私が参加した当時の学会(懇話会)の印象は、演題採択率が50%、発表時間10分、討論時間10~15分、一会場制の誠に厳しい学会、討論会であることと、有名な「墓石論争」が毎年繰り返されていたことです。「墓石論争」とは統合失調症の病因解明を目的とする二つのグループ間での長期にわたる論争で、臺弘先生のグループはヒロポン(メタアンフェタミン)中毒患者の症状が統合失調症患者の陰性症状に似ているとして、ヒロポン中毒動物の研究を根気強く長年続けて来られたのを、佐野勇先生のグループは「ヒロポン中毒の中毒」と揶揄し、これを受けて臺先生は佐野グループの研究は事実として残るかもしれないが「墓石の碑銘」にすぎず統合失調症の解明には意味が無いとして抵抗しておられた。この論争は少々馴れ合いの感があったが、私には精神医学の研究の方向を示唆するものでとても参考になった。私が残念に思うのは佐野、柿本グループが脳ペプチドの研究を更に発展させ、例えば分離したペプチドの薬理作用を調べていけば素晴らしい成果を上げていたであろう事です。その他、神経化学研究、および神経化学会に関係して、強く印象に残っているのは、垣内史朗教授のカルモジュリン依存性タンパク質リ酸化酵素の研究と沼正作教授のNa+

チャンネルタンパク質同定の研究です。それらの研究の質に加えて、垣内先生がご自分の研究について私に相談に来られた事、沼先生の報告で、チャンネルタンパク質の単離を始めていた私はとても落胆した事を覚えています。

扱、私の学会への直接の貢献の一つは第19回日本神経化学会を高橋康夫教授と共同で開催したことで、会の運営は殆ど高橋先生と教室の方々にやって頂きました。悔やまれるのは参加者が多く、分散会場になってしまったことです。二つ目の貢献は文部省(現文部科学省)科学研究費に新しい細目、「神経化学・神経薬理」が1993年に設けられた事です。当時若手研究者であった笠井久隆、高坂新一、小宮義璋、熊倉鴻之助の諸先生とともに数年間文部省で調査したことを思い出します。三番目の貢献は学会の後押し、黒川正則、宮本英七、加藤尚彦、三教授の助けを借りて1988年から3年間文部省重点領域研究「神経回路形成の分子機構」を開催し、神経学会員の他多くの理系研究者と合同で時間をとり討議する事が出来た事です。この重点領域研究はその後の神経化学、神経科学の発展に貢献したと思っています³⁾。

日本神経化学会に望むこと

(1) セミナーの活用：現在すでに行われているかもしれませんが、往年の“講演10分、討論10~15分”の精神を活かした深く討論する機会(セミナー)を作ることです。演者には学会員以外の方にもお願いする事。それから、このセミナーで是非精神疾患、特に統合失調症の研究を取り上げて欲しい事です。

(2) 共同研究の勧め：現在の我が国の研究環境は、遠くを見据えた研究への人員と研究費の配分は減らされつつあると聞いています。今後個々の研究室では研究単位を形成出来なくなることも考えられますし、これからの神経系統の研究では、大きな共同研究組織を必要とする研究が増えると思っています。

最後になりますが、本会会員からの素晴らしい

研究成果を期待しています。

文 献

- 1) Satake M, Miyamoto E. A group of glycosphingolipids found in an invertebrate: Their structures and biological significance. *Proc. Jpn. Acad. Sci. Ser. B*, 88(9), 509–517 (2012). <https://doi.org/10.2183/pjab.88.509>
- 2) 塚田裕三. 日本神経化学会20年の歩み. 蛋白質核酸酵素 臨時増刊「神経化学」(1977).
- 3) *The Molecular Basis of Neuronal Connectivity*, eds. Satake M, Obata K, Hatanaka H, Miyamoto E, Okuyama T. Hokko-Do, Niigata, Japan (1997).

(2021年4月原稿受理)

私と神経化学

幸運な出会いの中で



田代 朋子 *1, *2

*1 青山学院大学 元教授

*2 日本神経化学会 監事

神経化学との出会い

私は神経化学会では少数派の理学系出身者です。“女子学生亡国論”が唱えられていた時代、定員20名の東京大学理学部生物化学科に女子学生が一挙に6名進学してきたというので、いよいよ波が押し寄せたかと先生方を慌てさせたのが私達の学年でした。

修士課程は「タンパク質化学」の研究室に進みましたが、少し周りが見えるようになると、免疫や神経など、面白そうな分野は医学系にあると分かってきました。当時は「兼担」という形で、修士課程を終えた理学系の学生を受け入れる医学系の研究室がいくつかあり、その一つが黒川正則先生の脳研究施設生化学部門でした。初めて脳研を訪ねた日、私は「ヒストン」や「クロマチン」のことを話し、ちょうどその頃、神経細胞の核とグリアの核を分取する方法を見出しておられた黒川先生と生意気にも話が合ってしまったのです。先生にとって初めての理学系学生だった阿部輝雄さんと私は、ウシ脳を使った解剖実習、伊藤正男先生の集中講義など、今思えば途方もなく贅沢な特訓を受けたのでした。

脳研の院生となった年、お茶の水の日仏会館で開かれた第14回大会(1971年)が私と神経化学会との出会いでした。当時の抄録は4ページもある「論文」で、査読もあり、「毎年、神経化学会で発

表する」というのが目標となりました。そして二年後、東京の都市センターで開かれた第4回ISN国際神経化学会議(1973年)で発表したのが私の国際学会デビューとなりました。

院生の間に結婚し、二人の子供を持った私にがっかりしつつも、黒川先生が続けさせて下さったことがその後のすべての土台となりました。そして、ドイツでの約三年のポストクの後、再び脳研に受け入れていただき、小宮義璋先生と出会ったことが研究を続ける上での最大の幸運だったと思います。

軸索内輸送と溶けないチューブリン

ドイツのマックス・プランク研究所では、「シナプトソーム」の発見者Dr. Victor P. Whittakerの研究室で、シビレエイ電気器官を材料に、コリン作動性のシナプス前終末やシナプス小胞のタンパク構成を調べていました。げっ歯類脳から調製するシナプトソームは、いろいろな伝達物質を含むシナプスの混合物で、しかもシナプス接合部を含みます。脳研に戻ってまず、純度の高いシナプス前終末を腸管神経叢から分離することを試みました。なかなか純度が上がらず難航しているところに助け舟を出して下さったのが当時、オーストラリアから帰国して坐骨神経を用いた「遅い軸索内輸送」の研究を立ち上げておられた小宮先生でした。

軸索内輸送を調べるには、細胞体がアクセス可能な場所に固まって存在し、そこから長い軸索が束になって伸びている系が必要です。細胞体付近に放射性アミノ酸を注入し、何ミリも何十ミリも離れた場所を通過する輸送中の放射性タンパク質を捉えるのです。小宮先生の指導で、延髄の迷走神経背側運動核に放射性アミノ酸を注入し、数時間後に迷走神経、さらに腸管神経叢へと辿りました。生まれて初めて生きた動物の脳を開けてガラス針を刺した時の震えは今でも覚えています。残念ながら、この方法で標識はできても、シナプトソームの精製は困難でした。ところが、試しに一週間おいて迷走神経を調べると、標識チューブリン・サブユニットが驚くほどきれいに見えてきました。それ以来、私は軸索内輸送、なかでも細胞骨格を運ぶ遅い輸送にはまってしまいました。ちょうどその頃、最初の軸索内輸送ワークショップ (Workshop on Axonal Transport) が南ドイツで開かれました (1981年)。森の中の城で100名あまりが3泊4日寝食を共にした closed meeting は、一気にこの分野の全貌を掴み、主だった研究者に自分のことを知ってもらう最高のチャンスとなりました。この会は ISN 大会と連動して1999年まで開かれましたが、細胞骨格を巡る研究の飛躍的な発展の中に自然と取り込まれていきました。

その後、坐骨神経で輸送されるチューブリンのほぼ半量が、低温や Ca^{2+} などの微小管脱重合条件でも溶けないことを見つけました。細胞生物系の会で報告すると、当然ながら、「抽出が不完全なだけ」、「失活したのではないかと、たくさんの懐疑的な指摘をいただきました。特注のステンレス容器に神経断片を入れ、液体窒素で凍結して粉碎するという抽出法を考案し、いろいろな生理的条件下で調べた結果、「溶けないチューブリン」は加齢に伴って増加し、神経再生時は減少するなど、遅い輸送速度の変化と対応することが確認できました。でも「微小管の姿をしているのか?」という疑問は、小宮先生について群馬大学医学部に移った1989年でも残っていました。

充分成熟した培養後根神経節細胞の突起に「溶けない微小管」があることを直接確認できたのは

さらに6年後でした。これにはビデオ増強微分干渉顕微鏡や光ピンセットなどの新しい手法が必要で、「レーザー物理学」からその「生物応用」に乗り出していた夫 (田代英夫; 理研) やそのチームに居た倉知正さん (現・群馬大学) との共同研究で可能となったのです。「溶けない微小管」は側面ではなく、主にその両端で保護されていました。そろそろ銀婚? という頃に、私達は初めて同じ論文に名を連ねることとなりました^{1,2)}。

「溶けないチューブリン」はその後、培養神経細胞の「低温- Ca^{2+} 耐性微小管」として認知されるようになりましたが、その特殊な安定性が何によるのかはずっと謎でした。タウや MAP2 のような側面結合タンパクは、絶えず重合-脱重合する動的な微小管を安定化しますが、脱重合しない微小管まではできません。2013年になって一つの答えがかつての軸索内輸送研究グループから出てきました。溶けないチューブリン自体がトランスグルタミナーゼによりポリアミン修飾されているというのです³⁾。同じ頃、マイナス端結合タンパクも見つかり始めました。軸索変性疾患や加齢変化にどう関わるのか、「溶けないチューブリン」はますます面白くなりそうです。

もう一度理学系から

いつか機会があれば神経化学の面白さを理学系の学生さん達に伝えたいと思っていましたが、縁あって2000年に青山学院大学理工学部に移り、それを叶えることができました。研究室の立ち上げ時、黒田洋一郎先生の CREST「内分泌かく乱化学物質の脳神経系機能発達への影響と毒性メカニズム」に加えていただいたことで新しい展開が可能となりました。毎年10名ほどの卒研究生が入り、その6割が博士前期課程に進学するという状況では、今までのやり方は通用しません。CRESTで知り合った神経毒性学が専門の根岸隆之さん (現・名城大学) を助教に迎え、それぞれに小テーマを与えながら、合わせるとチームとしての結果になるという形を作っていきました。ほとんどが前期課程で就職していく中、チームリーダーとして後期

課程まで頑張り、学界に残った数人が、どのように道を開いていくのか、期待しつつ見守りたいと思います。

理工学部の院生を連れて神経化学会に参加するようになった頃、定年退官後たった三年で小宮先生が急逝されました(2006年8月)。奥多摩の山中で、第二のライフワークというべきハムシ(葉を食べる小さな甲虫)を採集中のことでした。「研究室に一番長く居る人が一番仕事をしている」という雰囲気だった時代から、時にはリモートワークも認め、「結果」で評価して下さった先生とでなければ、私が仕事を続けるのは不可能でした。理事の定年制は、アイデアマンだった小宮先生が神経化学会に残されたものです。

この年9月の神経化学会大会で、思いがけず三年後の大会長というお話を遠山正彌理事長からいただきました。育ての親のような学会ですから、お役に立てるのは嬉しいのですが、何をすればいいのか、どうやって費用を集めるのか、見当もつきませんでした。思案するうち、柿本泰男先生が奥多摩ホテルで開かれた第23回大会(1980年)を思い出しました。「全員同じ屋根の下で過ごした会は素晴らしかったです。」と柿本先生に言いますと、「あれは苦肉の策。ホテル丸ごと貸し切れば会場費は浮くからね。」と笑っておられました。これをヒントに、石崎泰樹先生、白尾智明先生はじめ群馬大の方々の力をお借りして、伊香保のホテル天坊で第52回大会(2009年)を開催することができました。若手育成セミナーを軌道に乗せるのにも「ホテルに缶詰め」の大会は少し貢献できたかなと思います。2007年~2011年にはISNの理事も経験させていただきました。

おわりに

一つ論文を仕上げる度に、「これが最後かもしれない」と思いながらも、なんとか続けてきました。一緒に仕事をして下さった方々はもちろん、神経化学会で出会った多くの先生方に力を貸して

いただいたこと、この場を借りてお礼申し上げます。また、日々の生活でも、義母を筆頭にいろいろな人に助けてもらいました。私が前橋、夫が仙台と大変だった7年間、義母は毎週我が家に3泊し、一切を仕切ってくれました。週に二日、終わりの時間を気にせずに実験できたのは本当に幸せでした。

かつてに比べると余裕のなくなっている今、困難に直面する若い方達に伝えたいことが一つあります。独りで悩んで諦める前に、周りを巻き込み、力を借りることをためらわないで下さい。その借りをいつか次の世代に返していくことで、学会という人のつながりも生き続けるのだと思います。

文 献

- 1) Tashiro T, Komiya Y, Kurachi M, Kikumoto M, Tashiro H. Direct visualization and characterization of stable microtubules from the neurites of cultured dorsal root ganglion cells. *J Neurosci Res*, 50(1), 81-93 (1997). doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19971001)50:1-81::AID-JNR9.3.0.CO;2-H
- 2) Kurachi M, Kikumoto M, Tashiro H, Komiya Y, Tashiro T. Real-time observation of the disassembly of stable neuritic microtubules induced by laser transection: Possible mechanisms of microtubule stabilization in neurites. *Cell Motil Cytoskeleton*, 42(2), 87-100 (1999). doi: 10.1002/(SICI)1097-0169(1999)42:2-87::AID-CM1.3.0.CO;2-6
- 3) Song Y, Kirkpatrick LL, Schilling AB, Helseth DL, Chabot N, Keillor JW, Johnson GV, Brady ST. Transglutaminase and polyamination of tubulin: Posttranslational modification for stabilizing axonal microtubules. *Neuron*, 78(1), 109-123 (2013). doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.036

(2021年4月原稿受理)

私と神経化学

ある患者との出会い



辻 省次 *1, *2, *3

*1 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

*2 東京大学大学院医学系研究科分子神経学

*3 日本神経化学会名誉会員

私は、1976年に東京大学医学部を卒業して、出身大学の医局に入ることなく、当時開学して間もない自治医科大学の内科レジデントプログラムに参加しました。当時、出身大学の医局に入らず、学外に出ることは、非常にめずらしい選択で、かなりの勇気が必要としました。その決断には、医学部学生時代に、早石修先生から受けた影響が大きかったと思います。私の医学部学生時代に、当時、京都大学医学部医化学の教授でいらっしゃった、早石修先生が、東京大学医学部の栄養学教室に兼任で勤務しておられました。

私が早石先生に初めて出会ったのは、医学部の生化学の講義でした。プリン代謝の講義でしたが、Lesch-Nyhan 症候群を例に出して、医学生だった Michael Lesch 君が、血尿を出している患者さんの膀胱の中を膀胱鏡で観察したときに、膀胱内壁に針状の結晶が刺さっていて、そこから出血していることを発見、この結晶が尿酸結晶であることが証明され、この疾患のプリン代謝異常の解明につながったことを話されました。このエピソードの紹介から出発して、プリン代謝全般の生化学を生き生きとした話しぶりで解説をしていただきました。それまで、医学部の基礎系の講義を聴いていても、病気のことまで視野に入れ、しかも、基礎医学の講義として内容の充実した話を聞いたのは、初めてのことで、そのような中で聴講した早石先生の講義は、私には、目から鱗という

感じで、それまで持っていたモヤモヤした気持ちが吹き飛びました。講義の後、すぐに、早石先生の教室に伺い、実験などに参加したいとお願いしましたところ、快く、受け入れていただきました。

早石研では、当時、生化学の分野では、cyclic AMP (cAMP) を介するシグナルがホットな研究分野でしたが、*Brevibacterium liquefaciens* という細菌が培地中に大量の cAMP を出すことに注目して、cAMP の産生に関与する adenylate cyclase という酵素がどのように誘導されるのか、という機構を研究していました。この酵素が、ピルビン酸を始めとする α -ケト酸によって誘導されることから、培地中のピルビン酸、乳酸を測定するお手伝いをさせていただきました。様々な条件下で培養し、酵素法を用いて、ピルビン酸、乳酸の測定ばかりでしたが、研究に参加させていただき、共著者の一人として、PNAS の論文作成にも参加させていただきました。私自身、卒業後、神経化学の分野の研究に参加するようになった背景は、学生時代の早石研での経験が大きかったように思います。

早石研では、海外の研究者がよく訪問してきて、その度に、研究室でセミナーが開催され、早石先生が流ちょうな英語で、discussion をしている姿がまぶしいくらいに印象的でした。早石先生は、いつも、学問の世界は一つであり、自分の出身大学など狭い社会にとらわれず、広く世界を見

なさいと、口を酸っぱく話をしておられました。

医学部を卒業する時に、早石先生から強く誘われたこともあって、基礎系に進むか臨床系に進むかを含めて進路の選択にとっても迷い、決めかねておりました。たまたま、卒業前の秋でしたが、自治医大に見学で伺う機会がありました。当時の自治医大は、若手の教授が中心で、それぞれの教室がとても生き生きと活発に活動している姿が印象に残りました。特に、神経内科の教室は、神経生理学が専門の吉田充男教授、神経化学が専門の宮武正助教授、米国での診療経験が長く、米国の Neurology の Board を取って帰国したばかりの水野美邦先生など、そうそうたるメンバーでした。特に、水野先生が、米国スタイルのレジデントプログラムの実践を計画しており、とても魅力的であると思い、その日のうちに、自治医大のレジデントプログラムに参加しますと申し出て、東京に戻りました。卒業後、内科のジュニアレジデント(2年)、神経内科シニアレジデントのプログラム(3年)に参加し、充実した診療経験をさせていただき、自治医大には足掛け8年間勤務しました。

自治医大で内科の研修が始まったのは、1976年6月1日でしたが、内科のローテーションは神経内科から始まりました。勤務開始の初日に、adrenoleukodystrophy (ALD) のご兄弟が入院し、私が担当を命じられました。神経化学がご専門の宮武先生を頼って、この日に、都内の病院から転院してこられたわけです(どうも、宮武先生が、私達の勤務初日になる日に合わせて転院の日を決めたようです)。ALDの脂質異常については、五十嵐正紘先生(当時、自治医大小児科講師)が、Albert Einstein 大学の鈴木邦彦先生の研究室で、大脳の脱髓病変部や副腎皮質で、極長鎖飽和脂肪酸を有するコレステロールエステルが蓄積していることを J. Neurochem. (1976) に発表したばかりでした。臓器の脂質分析では、極長鎖飽和脂肪酸の異常が検出されるものの、臨床で用いることができるような検体(例えば、血液とか脳脊髄液)の分析では、そのような異常は検出できず、臨床検査として用いることができる検体を用いた生化学的分析で診断確定をすることはできませんでした。その

ため、当時は、ALDの診断は、臨床診断の範囲に留まっていたわけです。

宮武先生からは、ALDの生化学的診断を、臨床検査としてできる方法を開発しなさいという指示を受けました。診療が終わった後、夜中に宮武先生の研究室に行って、血液や脳脊髄液、培養細胞、あるいは、剖検組織等を用いた脂質分析の研究に参加するようになりました。当時、宮武先生の研究室には、最先端のガスクロマトグラフィ-質量分析計(gas-liquid chromatography-mass spectrometer, GC-MS)が導入されており、有賀敏夫先生、鈴木實先生という脂質分析、質量分析の専門家がいらっしゃって、お二人の先生の下働きをしていました。私は、研究室で下働きのなお手伝いをしていただけだったのですが、1976年の秋に新潟で開催された神経化学会に演題を出すようにということで、おだてられて、私が筆頭著者として抄録を提出しました。

当時の神経化学会は、抄録そのものも論文形式でしたが、それ以上に、口頭発表10分、質疑応答10分というもので、質疑応答の時間が異様に長い設定でした。化学イオン化法を用いたGC-MSの分析で、脂肪酸を定量的に測定することについては、分析化学の観点からは、いろいろ批判的な意見も多かったようです。質疑応答では、そのような点に集中して質問が次から次へと出されました。私自身は、質問の内容すら十分に理解できないところも少なくなく、質問が殺到してサンドバック状態になり、何一つ答えられず、壇上で立ち尽くしたまま、会場で有賀先生が答えてくれるという、無様な経験をしました。

壇上で10分間立ち尽くすのは、とてもショッキングなことでしたが、その時の経験から、自分が発表する時には、何を聞かれても、パーフェクトに答えることができるレベル(予備実験なども含め、全ての実験を自分自身で行っていて、結果も得ているというレベル)になっていないと、絶対に自分では発表しないと聞きかせるようになりました。神経化学会のあるような場で鍛えられて、研究者は育つものと、自分自身にいつも言い聞かせてきました。

当時の神経化学会は、抄録も論文形式で、確か、査読もあったと思います。皆さん、極めて真面目で熱心に討議している姿がとても印象に残っています。学会とは、あのよう切磋琢磨する場だと思います。日本は、そのくらい厳しい鍛え方をする場がなくなってきたように思われ、これではいけないなあといつも感じております。

ALDの脂質分析については、その後も苦行が続きました。宮武先生には、他の研究に手を出すことは絶対に許してもらえず、鳴かず飛ばずの状態でも脂質分析を続けましたが、ある時、ふと、赤血球膜で生理的に極長鎖脂肪酸を含む脂質は、スフィンゴ脂質であることに気づき、赤血球膜のスフィンゴミエリンの脂肪酸分析をしたところ、C25:0, C26:0などの極長鎖飽和脂肪酸が増加していることを見出しました。有賀先生と二人で、plotterから出てくるガスクロのチャートを見て感激し、深夜遅くというか未明に近かったかもしれませんが、宮武先生のご自宅に、お電話をかけて報告をしたことも懐かしい思い出です。この仕事は、1981年のJ. Neurochem.に発表できましたが、私にとっては、初めての筆頭著者としての原著論文で、最初に宮武先生から命を受けてから5年を要しました。その間、鳴かず飛ばずの状態でも研究を続けたことが印象に残っており、そのように上手く行かない研究が、実は、研究の飛躍の原動力になるということを実感しました。

その後、私は、1984年-1987年の3年間、米国NIHでvisiting fellowとして働き、Gaucher病の分

子遺伝学研究に携わりました、NIHの人達から強く誘われたこともあり、米国で研究を続けるか、帰国するか、かなり迷いましたが、当時、新潟大学脳研究所神経内科教授でいらっしゃった宮武先生にお声がけをいただき、新潟大学脳研究所で勤務する機会をいただきました。その後、新潟大学から東京大学に異動になる時期でしたが、御子柴克彦理事長から、2003年の第46回神経化学会を新潟でお世話する機会をいただきました。準備をするに当たり、1976年の時の神経化学会の様子や頭に入れながら、企画をさせていただきました。そのようなことから、できるだけ質疑応答の時間を長く取るように配慮をしました。新潟大会は、日本生物物理学会との共催という形で開催されたので、まさに、学際性の高い学術大会になったと思います。

私自身の研究領域は、新潟大学脳研究所勤務の時代から、分子遺伝学の研究が中心になってきており、最近では、神経化学会からやや足が遠のいていくところがありますが、神経化学は、物質に基づき、生命、疾患を理解する、という考え方が基本で、その重要性は、今後ますます大きくなると考えています。一方、生命科学は、幅広い分野を含めた学際的な研究へと発展してきていますので、日本神経化学会が、そのような時代の流れをリードする学会として、今後ますます発展することを期待しています。

(2021年4月原稿受理)

私と神経化学

研究は30歳代で3年間頑張りました



三木 直正 *1, *2

*1 大阪大学名誉教授

*2 日本神経化学会名誉会員

神経化学会の理事長を1回と大会長を2回務めたので、「私と神経化学」という原稿を書いてほしいと依頼があった。私は定年退職してから15年以上も研究から離れているし、記憶も曖昧になってきたし、多くの資料も破棄してしまったのでお断りした。最近、再度依頼があったので最後の原稿ということで引き受けることにした。研究生活で幾多の挫折を経験しているので、この歳になり公表しても恥でないので後輩のために書いてみたい。

大阪大学医学部を1967年に卒業して、1年間のインターンを経て、吉田博教授の研究室(薬理学教室)に弟子入りした。研究室は神経伝達物質とその受容体の研究が主体であった。最初の2年間手取り足取り実験手技を教えて頂いた先生は、当時歯学部薬理学教室の大学院生であった石田甫先生(後に徳島大学歯学部教授)でした。3年生になり、学位論文のために独立して研究を始めた。研究は「脳に特異的なcAMP-phosphodiesterase (PDE)」として初めての英文論文にまとめて、*Biochim. Biophys. Acta* 誌に受理された¹⁾。しかしこの論文は学位発表会で、当時神経化学大会で厳しい質問されることで有名な柿本泰男先生からクレームがついた。垣内史朗先生(阪大医教授、当時中宮病院)のPDE-calmodulin研究とテーマが似ておりオリジナリティがあるのかという質問である。予想もしていなかったので大きなショック(第一

のショック)をうけた。最終審査会で合格になったので良かったが、吉田先生にご迷惑をおかけしたし、国内で研究者として生きて行くのは無理と考え留学することにした。垣内史朗先生のご紹介で、Yale大学医学部のM.W. Bitensky先生の研究室にポスドクとして行くこと決まった。しかしYale大学医学部からポスドクの給料を出すためにはグリーンカード(永住資格ビザ)を取ってほしいとの依頼があったので苦労して取得した。

米国 Yale 大学時代 (1972-1975)

M.W. Bitensky 教授(病理学)の研究室で、彼が最初に見出した光により網膜 adenylylate cyclase 活性が抑制されるという事実を追試して成功した。彼は大変喜び、NIHで開催された研究会で発表し、論文を書いた。その後すぐに、adenylylate cyclaseの抑制現象は、phosphodiesterase (PDE) 活性化の反映であることが分かった。これはNIHでの発表論文の校正時に追加修正された。私にとって第二のショックであった。以降、網膜視細胞のcGMP-PDE (ROS-PDE)の光による活性化機構の研究を行った。このPDEが光とGTPにより著明に活性化されることを初めて見出し、さらにROS-PDEの活性化がロドプシンの光異性化と数フォトンで活性化されることを見出した^{2,3)}。さらにROS-PDEの精製を進め、円板膜における局在や活性化機構

について検討を加えた⁴⁾。これらの研究は、以降の視細胞における cGMP による光情報処理機構の研究基礎となった。約3年間のアメリカ滞在で私は英会話が上手にならないので、アメリカで研究者を続けるのが無理だと考え帰国することにした。京都府立医科大学の薬理学教室の栗山教授の研究室に講師としての採用が決まり、1975年の9月に帰国した。

京都府立医科大学時代 (1975–1978)

栗山欣弥教授(薬理学)とお会いするのは、この時が初めてであった。研究室では GABA とアルコール中毒の研究が主体であった。私に与えられた課題はアルコール中毒の研究であった。アルコール中毒マウス肝臓を使って、肝細胞の guanylate cyclase (GC) の変化とその活性化機構の研究を行った。肝臓の GC は NaN_3 の存在下で活性化されるが、大脳の GC は NaN_3 では活性化されないが、カタラーゼの共存下で NaN_3 により著明に活性化されることを見いだした⁵⁾。さらに研究を進め、GC が NO (nitric oxide) により活性化されることを報告した⁶⁾。これは NO による GC の活性化を見出した最初の報告だと思う。しかし、この2つの論文に対して、当該分野の著名な研究者から論文を取り下げよう、また B.B.R.C. のような短い論文は信用されないなどのクレームがついた。これは第三のショックであったが、取り下げなかった。栗山先生のもとで、薬理学の半分以上の講義を担当したし、薬理学実習も担当したので非常に多忙であった。講師1年と助教授2年間務めて、金沢大学がん研究所薬理部の教授として赴任した。

金沢大学がん研究所時代 (1978–1989)

金沢大学に移動した機会に、神経系のシナプス形成機構、さらに遺伝子操作を導入して網膜に特異的な蛋白質の研究を開始した。私は教授になった時点 (36歳) で直接実験をしなくなった。

a) 神経突起伸展因子 (NOF) 及びその受容体

主たる実験者：林要喜知(旭川医大教授)、谷浦秀夫(立命館大教授)

ニワトリ胚毛様体神経節細胞からの突起伸展を引き起こす因子 (NOF; Neurite Outgrowth Factor) を砂囊平滑筋から精製を進め、諸性質を明らかにした⁷⁾。NOF 抗体を用いて筋肉を染色したところ、NOF は細胞外マトリックス物質であることが分かった⁸⁾。NOF のモノクロナル抗体を作製し、NOF 量の加齢による変化を測定した。NOF 量は加齢と共に増加していくが、毛様体神経節ニューロンの NOF に対する反応性は逆に加齢と共に減少した⁹⁾。この原因として、加齢により NOF 受容体が減少していくことが考えられたので、NOF 受容体を検索し、82 kDa の膜蛋白質を見出した¹⁰⁾。

b) 網膜に特異的な遺伝子の研究

主たる実験者：山形要人(東京都神経研・副参事)、郭哲輝(大阪大助教授)、渡辺義文(山口大教授)

ある組織の機能を調べる一つの方法は、その組織に特異的に発現している蛋白質の機能を調べればよいと考えた。まず網膜に特異的に発現している遺伝子をクローニングすることから始めた。網膜 cDNA-脳 cDNA=網膜に特異的な cDNA、という方法で網膜に特異的な MEKA cDNA をクローニングした。分子量 27000 で、in situ hybridization および抗体による免疫組織化学により、視細胞に特異的に発現していることが分かった¹¹⁾。一方、ニワトリ胚網膜に加齢と共に出現する 24 kDa 蛋白質を見出し¹²⁾、免疫組織化学で、網膜錐体視細胞にのみ存在していることが分かり、visinin と名づけた¹³⁾。cDNA クローニング行い visinin は Ca 結合蛋白質であることが分かった¹⁴⁾。

c) 培養神経芽種細胞を用いた研究

主たる研究者：東田陽博(金沢大教授)

詳細は、東田先生の「私と神経化学—自閉症と記憶の社会神経化学の分野へ」をご覧ください。

大阪大学医学部時代 (1989–2005)

吉田博教授の後任として、金沢大学から阪大医学部に移動したのは50歳近くになってからである。まず、医学部の移転が始まっていた。大阪市内から吹田市の万博公園跡地への移転である。大学院重点化構想など諸会議が多くなる、雑用も多くなる。また、阪神・淡路大震災があり、医学部も被害を受けた。

コンピュータを勉強するようになり2000年に「薬理学電子教科書」を作成しWeb上で公開した。これは2019年に久野高義神戸大教授に引継いでもらった。

a) 細胞接着分子

主たる研究者：平英一（岩手医大教授）、田中秀和（立命館大教授）

b) 薬物依存

主たる研究者：入江康至（岡山県大教授）、定方哲史（群馬大准教授）

c) ゼブラフィッシュを用いての研究

主たる研究者：郭哲輝（大阪大助教授）、Kim Cheol-Hee（韓国忠南大教授）

薬物依存の研究は、難しくて物にならなかった。ゼブラフィッシュは組換え遺伝子の研究に使えないかとの思いで始めたが、途中で中止した。大学院生であった留学生のKim君が韓国でうまく引き継いでくれた。

神経化学会の理事長は1999年から1期務めた。学会の開催は、①第36回日本神経化学会、会長三木直正、1993年10月、大阪。②第44回日本神経化学会（日本神経科学学会との合同大会）：当初の会長は畠中寛教授であったが急逝されたので、三木が代行した。2001年9月、京都。

以上の私の経験より、研究にはアイデアと工夫が一番大切です。次に30歳代のどこかで数年間の頑張りが必要です。若い人は、失敗を恐れず、ぜひ自分の手で素晴らしい研究に挑戦しましょう。40歳を過ぎてはなかなか良いアイデアは出

てきません。

文 献

- 1) Miki N, Yoshida H. Purification and properties of cyclic AMP phosphodiesterase from rat brain. *Biochim Biophys Acta*, 268(1), 166–174 (1972). doi: 10.1016/0005-2744(72)90210-0
- 2) Miki N, Keirns JJ, Marcus FR, Freeman J, Bitensky MW. Regulation of cyclic nucleotide concentrations in photoreceptors: An ATP-dependent stimulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase by light. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70(12), 3820–3824 (1973). doi: 10.1073/pnas.70.12.3820
- 3) Keirns JJ, Miki N, Bitensky MW, Keirns M. A link between rhodopsin and disc membrane cyclic nucleotide phosphodiesterase. Action spectrum and sensitivity to illumination. *Biochemistry*, 14(12), 2760–2766 (1975). doi: 10.1021/bi00683a032
- 4) Miki N, Baraban JM, Keirns JJ, Boyce JJ, Bitensky MW. Purification and properties of the light-activated cyclic nucleotide phosphodiesterase of rod outer segments. *J Biol Chem*, 250(16), 6320–6327 (1975). doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)41069-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)41069-7)
- 5) Miki N, Nagano M, Kuriyama K. Catalase activates cerebral granulate cyclase in the presence of sodium azide. *Biochem Biophys Res Commun*, 72(3), 952–959 (1976). doi: 10.1016/S0006-291X(76)80224-0
- 6) Miki N, Kawabe Y, Kuriyama K. Activation of cerebral guanylate cyclase by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*, 75(4), 851–856 (1977). doi: 10.1016/0006-291X(77)91460-7
- 7) Hayashi Y, Miki N. Purification and characterization of a neurite outgrowth factor from chicken gizzard smooth muscle. *J Biol Chem*, 260(26), 14269–14278 (1985).
- 8) Hayashi Y, Higashida H, Kuo C, Miki N. Antiserum against neurite outgrowth factor in chick gizzard extract and its inhibitory effect on neuritic response in cultured ciliary neurons. *J Neurochem*, 42(2), 504–512 (1984). doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb02706.x
- 9) Hayashi YH, Taniura HN, Miki N. Interaction of mono-

- clonal antibodies with a neurite outgrowth factor from chicken gizzard extract. *Brain Res Dev Brain Res*, 35(1), 11–19 (1987). doi: 10.1016/0165-3806(87)90003-4
- 10) Taniura H, Hayashi Y, Miki N. An 82-kilodalton membrane protein that inhibits the activity of neurite outgrowth factor. *J Neurochem*, 50(5), 1572–1578 (1988). doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb03046.x
- 11) Kuo CH, Akiyama M, Miki N. Isolation of a novel retina-specific clone (MEKA cDNA) encoding a photoreceptor soluble protein. *Brain Res Mol Brain Res*, 6(1), 1–10 (1989). doi: 10.1016/0169-328X(89)90022-3
- 12) Hatakenaka S, Kuo CH, Miki N. Analysis of a distinctive protein in chick retina during development. *Brain Res Dev Brain Res*, 10(2), 155–163 (1983). doi: 10.1016/0165-3806(83)90132-3
- 13) Hatakenaka S, Kiyama H, Tohyama M, Miki N. Immunohistochemical localization of chick retinal 24 kdalton protein (visinin) in various vertebrate retinae. *Brain Res*, 331(2), 209–215 (1985). doi: 10.1016/0006-8993(85)91546-X
- 14) Yamagata K, Goto K, Kuo CH, Kondo H, Miki N. Visinin: A novel calcium binding protein expressed in retinal cone cells. *Neuron*, 4(3), 469–476 (1990). doi: 10.1016/0896-6273(90)90059-O

(2021年4月原稿受理)

日本神経化学会会則

(昭和40年10月8日改正)
(昭和45年10月17日改正)
(昭和50年11月15日改正)
(昭和51年10月16日改正)
(昭和55年11月14日改正)
(昭和56年11月27日改正)
(昭和57年11月14日改正)
(昭和59年11月17日改正)
(昭和62年10月29日改正)
(昭和63年10月27日改正)
(平成3年10月15日改正)
(平成4年10月21日改正)
(平成5年10月26日改正)
(平成6年10月7日改正)
(平成7年7月1日改正)
(平成9年10月23日改正)
(平成11年9月16日改正)
(平成14年7月18日改正)
(平成16年9月23日改正)
(平成20年9月12日改正)
(平成21年6月22日改正)
(平成22年9月3日改正)
(平成24年10月1日改正)
(平成26年9月30日改正)
(平成27年9月12日改正)
(平成27年11月30日改正)
(平成28年9月9日改正)
(平成29年9月8日改正)
(平成30年9月7日改正)
(令和元年7月26日改正)

第1章 総 則

- 第1条 本会は日本神経化学会（The Japanese Society for Neurochemistry）という。
- 第2条 本会の事務所を東京都新宿区信濃町35 一般財団法人国際医学情報センター内におく。
- 第3条 本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

第2章 目的および事業

第4条 本会は会員の研究発表、知識の交換ならびに会員相互間および国内外の関連機関との連絡提携の場として神経化学ならびに関連領域の発展を促し、もって学術文化の進歩に寄与することを目的とする。

第5条 前条の目的を達成するために次の事業を行なう。

1. 大会および講演会の開催
2. 会誌、研究報告および資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡および協力
4. その他目的を達するための必要な事業

第3章 会 員

第6条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し、会費年額10,000円を納める者。但し、評議員の会費年額を12,000円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 功労会員：本会に功労のあった会員のうちから別に定める細則により総会が承認する者で、会費年額5,000円を納める者。
4. シニア会員：原則66歳以上で、本会の目的に賛同し、会費年額5,000円を納める者。
5. 団体会員：本会の目的に賛同し会費年額10,000円を納める公共性のある団体(図書館等)。
6. 賛助会員：本会の事業を後援し、会費年額20,000円以上を納める者または団体。
7. 学生会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院に在籍し、本会の目的に賛同し会費年額3,000円を納める者。
8. 若手会員：大学もしくはこれに準ずる学校、または大学院を卒業後5年以内の者であって、本会の目的に賛同し会費年額5,000円を納める者。

第7条 会員になろうとする者は正会員の推薦により細則に示す様式に従い会費を添えて入会申込書を事務局に提出し理事長の承認を受けなければならない。

第8条 会員は毎年開かれる大会に演題の申込みをすることができる。但し、演題の筆頭発表者は正会員、若手会員、学生会員、功労会員またはシニア会員でなければならない。

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12条 会員で退会しようとするものは退会届を提出し、その届出が本学会学術集会以降である場合は、その年度の会費まで完納するものとする。なお、卒業した学生会員が若手会員へ会員区分を変更しない場合は、その年度末である12月31日に自動退会となる。

第13条 会員が次の各号の一に該当するときは、理事会の議決を経て除名される。

1. 会費を滞納したとき
 2. 本会の名誉を傷つけ、また会員としての義務に反したとき
- 第14条 長期海外留学等の海外居住や産休・育休等で、一時的に学会活動が困難となる場合、休会届を提出した上で休会できることとする。海外留学等終了後には、ただちに本会活動に復帰する旨申し出なければならない。
- なお、休会中は次の通り取り扱うこととする。
1. 年会費は免除する
 2. 機関誌「神経化学」は配布しない
 3. 大会等当会主催の集会等の参加費は非会員扱いとする
 4. 総会議決権は有しない
 5. 役員等の選挙権及び被選挙権は有しない
 6. 日本神経化学会優秀賞ならびに奨励賞の応募資格は有しない
 7. 休会期間は会員歴に含めない
- ただし、次の場合は休会を認めない。
1. 年会費を滞納しているとき
 2. 休会中常時連絡可能な連絡先（日本国内住所・電子メールアドレス等）を申し出ないとき
 3. その他当会理事会にて不相当と判断されたとき
- 第15条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役員，評議員および職員

- 第16条 本会に次の役員をおく。
- 理事 15名
監事 2名
- 第17条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名、副理事長1名を定める。
- 第18条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。
 3. 副理事長は理事長に事故のあるときはその職務を代行する。
- 第19条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。
- 第20条 監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。
- 第21条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし、任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし、重任されない。
- 監事の任期は4年とし、任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。
2. 補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。
 3. 役員は、その任期満了後でも後任者が就任するまでは、なおその職務を行なう。
 4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。

- 第22条 本会に評議員をおく。
1. 評議員の定数は50名及至300名とする。
 2. 評議員は正会員中から総会において選任する。
 3. 理事はその任期中は評議員となる。
 4. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。
- 第23条 評議員の任期は4年とし、再任を妨げない。評議員には第21条、2. 3. 4. 項の規定を準用する。評議員は就任する次期に満70才未満とする。
- 第24条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。
- 第25条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。
1. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。
 2. 職員は有給とすることが出来る。

第5章 会 議

- 第26条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。
- 第27条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。
1. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長が決するところによる。
- 第28条 通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。
1. 会長は大会の開催にあたり、当該地区会員の中から組織委員を指名し、組織委員会を組織する。
 2. 会長はその年度中理事会に出席する。
- 第29条 通常総会は毎年1回大会の際、理事長が招集する。
1. 臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき、いつでも招集することができる。
- 第30条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。
- 第31条 総会の招集は少なくとも10日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面、電子メール、または会誌の公告をもって通知する。
- 第32条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。
1. 事業計画および収支予算についての事項
 2. 事業報告および収支決算についての事項
 3. その他理事会において必要と認めた事項
- 第33条 総会は、正会員、功労会員、シニア会員および若手会員の現在数において十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。
- 第34条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長が決するところによる。
- 第35条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。
- 第36条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

第37条 評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

第38条 総会、理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

第6章 会 計

第39条 本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入をもって支弁する。

第40条 本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し、監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。

第41条 本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

第7章 会則の変更

第42条 この会則は理事会および総会においておのおの三分の二以上の賛成決議を経て変更することが出来る。

第8章 補 則

第43条 この会則施行についての細則は、理事会および総会の議決を経て別に定める。

第9章 付 則

第44条 新総会発足以前の役員、評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。

第45条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第46条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施する。

第47条 昭和55年度会費として納入したもの(昭和54年9月1日～昭和55年8月31日迄)は昭和55年12月31日迄有効期限を延長する。

第48条 昭和56年度までの正会員及び団体会員の会費は年額2,500円とする。

日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)
(昭和51年10月16日改正)
(昭和59年11月17日改正)
(平成3年10月15日改正)
(平成6年10月7日改正)
(平成11年9月16日改正)
(平成20年9月12日改正)
(平成21年6月22日改正)
(平成25年6月21日改正)
(平成27年9月12日改正)
(平成27年11月30日改正)
(平成28年9月9日改正)
(平成29年9月8日改正)
(令和元年7月26日改正)

第1章 会 員

- 第1条 本会に会員として入会を希望する者は本会ホームページより次のことがらを入力の上、入会申込書をダウンロードし推薦者の署名を得て、同書面を事務局に提出しなければならない。
1. 入会希望者氏名
 2. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは学生証の写しもしくは在学証明書の写しを添付し、卒業予定年月を報告する。
 3. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
 4. 会員の現住所ならびに連絡先住所
 5. 専攻分野

第2章 役員，評議員，名誉会員

- 第2条 理事定数15名のうち12名は細則第3条及び第4条に定める方法に従い、会員の直接選挙により選出する。残り3名は専門別、地域別を考慮して理事会で選定し、評議員会の議を経て委嘱する。この3名は2年毎に理事会で選定する。理事選挙は2年ごとに6名の改選を行う。理事は就任する時期に満65才までのものとする。
- 第3条 理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。
- 第4条 理事選挙要項は下記の如くする。
1. 理事選挙は立候補制とする。立候補資格は会費の滞納がない評議員および正会員とする。評議員の資格がない正会員は、会員歴5年以上かつ、評議員または会員歴5年以上の正会員1名以上の推薦がある場合のみ立候補できる。
 2. 理事長の指名により構成される選挙管理委員会の委員は立候補できない。

3. 理事選挙に自ら立候補する者は選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に届け出る。
4. 立候補者は理事会が定める立候補届出書に必要事項を記載し、選挙管理委員会に届け出る。
5. 4項の立候補届出書の必要事項は、氏名、年齢、所属、職名、略歴と抱負を記載するものとする。
6. 評議員および会員歴5年以上の正会員は、理事候補にしたい評議員および会員歴5年以上の正会員を被選挙人として選挙管理委員会へ、選挙管理委員会が指定する期間内に推薦することができる。
7. 理事選挙に被選挙人を推薦する場合は、選挙管理委員会が指定する期間内に選挙管理委員会に被推薦人の氏名、所属、連絡先を届け出る。
8. 選挙管理委員会は、6項における被推薦人に理事選挙立候補の意志があるかどうか確認する。
9. 6項における被推薦人が候補になることを受諾する場合は、3,4,5項にて定められた手続きに従って立候補する。
10. 理事の選挙権は投票締切日の6カ月以前に正会員となったものに限る。
11. 会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の10日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
12. 選挙管理委員会は学会ホームページの会員ページにおいて理事候補者名簿と立候補届け出書を会員に周知する。
13. 学会事務局は前項12に関し選挙期間等の情報を選挙権のある会員へ電子メールで連絡する。
14. 投票は電子投票とし、立候補者の中から3名以内を選択する。電子投票期間は選挙管理委員会が定める。
15. 学会事務局は選挙管理委員会が定める投票期間において投票を行っていない選挙人に電子メールにより再通知する。
16. 当選者は得票数の多い上位から6名を決定する。同票の場合は年令の昇順とする。
17. 立候補者が定数以下の場合は、立候補者全員に対して信任投票を実施する。
信任投票は電子投票で行い、諾否を選択する。有効投票数の過半数を獲得した者を当選とする。
18. 当選者が定数未満の場合、又は選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員を生じた場合は、得票数、専門別、地域別などを考慮して理事会において補充を決定する。補充理事の任期は、2年以内とする。
19. 選挙後1年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行わない。但し3名以上の欠員を生じた場合は6ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。補充理事の任期は、2年以内とする。
20. 開票は選挙管理委員よりの開票承認を得たのち学会事務局にて開票する。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

第5条 理事長、副理事長は理事会の互選により決める。任期は2年とし重任を妨げない。

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

申請者は、研究歴・会員歴満5年以上で、評議員2名以上の推薦を必要とし、履歴書・業績目録を添付の上、理事長に提出する。

神経化学領域に関連した講座あるいは部門の長になった者等には上記の原則によらず、特別の考慮を払う。

理事長はこれに基づき、理事会において審査し、適格者は総会において選任される。

第7条 監事の選出については理事会が理事以外の正会員の中から候補者を選び総会の承認を経て理事

長が委嘱する。

第 8 条 名誉会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て総会の議決をもって承認される。

1. 資格

- (1) 永年、会員として本会に多大な貢献をした者で、原則として満 65 歳以上であること。但し、追贈の場合は年齢を問わない。
- (2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者 (外国人を含む)。

2. 手続き

- (1) 理事または監事を経験した者 2 名以上による推薦書 (本学会への貢献度を示すもの) と履歴書、業績目録 (10 篇以内) を添えて、理事長に提出する。
- (2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を総会に推薦し、総会にて了承を得る。
- (3) 名誉会員として総会にて了承を得られた者に対し推戴式を行い、推戴状を授与し、その功労を讃えるものとする。

第 9 条 功労会員は、次の 1 項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2 項の手続きを経て総会にて承認される。

1. 資格

- ・評議員経験者でかつ定年により現職を退いた者。
- ・永年、会員として本会に貢献した者。

2. 手続き

理事会が候補者を決定し、総会へ推薦する。

第 3 章 事 業

第 10 条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

第 11 条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第 12 条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。

委員の任期は 2 年とし、原則として再任を妨げない。

第 4 章 付 則

第 13 条 昭和 59 年 11 月の会則及び細則変更後に行われる最初の理事選挙に限り、会則第 20 条及び細則第 2 条、第 4 条の規定にかかわらず、次の特例を設ける。

1. 投票期日のメ切を昭和 60 年 2 月 16 日とする。
2. 今回の選挙にあたっては被選挙権者に現理事を含むものとし、得票順に 12 名の当選者を決定する。投票は無記名 6 名以内の連記として郵送をもって行う。
3. 当選者のうち得票数上位 6 名のものの任期は 4 年とし、下位 6 名のものは 2 年とする。
4. 今回の当選理事の任期は上位 6 名のものについては昭和 64 年 2 月迄、また下位 6 名のものについては昭和 62 年 2 月迄とし、重任されない。理事会で選ばれる 3 名の理事の任期は昭和 62 年 2 月迄とし、重任することは出来ない。

日本神経化学会 賛助会員

株式会社エイコム

Edanz Group Japan 株式会社

シスメックス株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

(50 音順)

日本神経化学会雑誌「神経化学」投稿規定

1. 日本神経化学会の機関誌として、日本神経化学会及び関連学会の活動に関する記事、神経化学領域の研究紹介等の投稿を受け付けます。学会からの依頼原稿以外については、投稿前に、日本神経化学会事務局または出版・広報委員会の「神経化学」編集委員長にご相談下さい。なお、大会号の掲載記事については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。
2. 投稿原稿の著者は、すべて日本神経化学会の会員である必要があります。非会員による記事については、日本神経化学会の承認が得られた場合にのみ掲載します。
3. 投稿内容は、他誌に掲載されておらず、また投稿中でもないものに限りです。
4. 本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）を含む著作権及び出版著作権は、日本神経化学会に帰属します。なお、ここでいう「著作物」とは、紙媒体に限らず電子媒体も含むものとします。ただし、著者自身による使用を拘束するものではありません。本誌は2016年1月からオープンアクセス化されました。出版された著作物は、本会ホームページ等で公開される可能性があることをご了承下さい。
5. 投稿原稿の採否は、通常号については出版・広報委員会が、大会号については大会プログラム委員会が決定します。受理した原稿の体裁は、全体の統一のため出版・広報委員会または大会プログラム委員会において修正することがあります。
6. 執筆要領

（以下は通常号についての要領です。大会号については、大会プログラム委員会の指示に従って下さい。）

- 1) 原稿は全て電子情報化して下さい。本文は一般的な文書作成ソフト（Microsoft Office Word 等）にて入稿をお願い致します。図表・写真も、jpeg、tiff、Illustrator、PowerPoint、Excel 等、一般的に使われているデータ形式でご用意ください。解像度については、できる限り高い状態のものでお願い致します。電子情報化できない図表・写真に関しましては、制作会社でスキャニング処理を致しますので原稿をお送り下さい（郵送時等に破損する可能性がありますので、極力電子化をお願い致します）。
- 2) 「神経化学」は、電子媒体を含めて日本神経化学会が独自の著作権をもつ雑誌ですので、お使いになる図表や写真については他の雑誌との複版にならないようご注意ください。複版の場合は必要に応じた許諾を事前に必ずとっていただきますようお願い致します。
- 3) 字数制限は設けません。ご参考までに、既刊の「神経化学」をご覧ください。
- 4) 原稿はプリント出力したもの（図表、写真は、まとめて添付し、本文中に挿入されるべき位置を明示する）と電子媒体（CD ないしは USB メモリー）の両者をお送り下さい。例外として、文章のみの原稿は学会から E-メール添付ファイルとして送付していただく依頼をした場合に限り E-メールに添付してご送付下さい。
- 5) 引用文献は、本文中には文献番号を引用順に括弧に入れて示し、本文の最後に一括して引用順に並べて記載して下さい。詳細は、既刊の「神経化学」をご覧ください。

例：

- 1) Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K, Nakajima K. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex. *J Neurosci*, 31, 9426–9439 (2011).

2) …

- 6) 投稿原稿の著者以外による未発表データ等を“personal communication”や“unpublished data”として記載する場合は、公表に関してご本人の同意があることを証明できる文書を投稿時に必ず添付していただきますようお願い致します。
- 7) 原稿の送付先は、学会から著者の方に直接お知らせします。
- 8) 投稿内容に関連して開示すべき利益相反 (conflict of interest) がある場合には、その内容を記事の末尾等に記載して下さい。利益相反に関する一般的な概念については、“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>) をご参照下さい。

複写をご希望の方へ

日本神経化学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター ((社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体) と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません。(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です。)

権利委託先：一般社団法人 学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接日本神経化学会 (e-mail：jsn@imic.or.jp FAX：03-5361-7091) へお問合せ下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction. Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc. Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local PRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC).

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan

Website <https://www.jaacc.org>

E-mail info@jaacc.jp

Fax +81-33475-5619

編集後記

相変わらずのコロナ禍である。人間は緊急事態宣言下の自粛生活に倦んできているが、ウイルスは飽くことなく変異を続けているらしい。ワクチン接種がようやく軌道に乗り始めた昨今ではあるが、もうしばらくは感染の波を覚悟しなければならないのであろう。その中で、大会の準備を進めておられる和大会長を始めとする関係者のご尽力には頭が下がる思いである。多くの学会がリモート開催を余儀なくされて、1年余りが過ぎた。当初は、コロナ禍が過ぎれば、元の状況に戻れると楽観していたものの、さすがにポストコロナはこれまでとは別世界になるという肌感覚がある。これから、サイエンスを楽しむ研究者同士の交流を深めるためにどのようにすればいいのか、日本神経化学会はそこにどのように寄与していくのか、学会を再定義する必要に迫られているような気がする。

さて、「神経化学」60巻1号をお届けします。本号も記事が盛りだくさんで、「私と神経化学」には、佐武 明先生、田代朋子先生、辻 省次先生、三木直正先生にご寄稿いただきました。このシニア世代からの学会への提言の他にも、「研究室紹介」ではラボを立ち上げたばかりの現役世代、「海外留学先から／海外だより」や「輝け次代の担い手たち」では若手世代と、神経化学会を構成する幅広いジェネレーションを満遍なく取り上げられているかな、と自負しております。ひとえに、次々に新企画を打ち出してきた歴代出版・広報委員長の貢献たるや大と考えておりますし、後を襲うものとしてその重責を感じております。

会員の皆さまで、「神経化学」あるいは学会ホームページ上でもっと情報発信したい、こんな企画が欲しいなどといったご要望をお持ちの方は、是非出版・広報委員会もしくは学会事務局までお寄せ下さい。

等 誠司 (滋賀医科大学)

Facebook の公式アカウントも是非ご覧下さい。

<https://www.facebook.com/694342057338890/>

学会からの情報 (大会開催・公募情報・学術集会等) や記事 (神経化学トピックス・研究室紹介等) を随時配信していきます。

できましたら、「いいね！」のクリックを！



QRコードからも
アクセスできます

神経化学 60巻 第1号

令和3年6月30日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 岡野 栄之

発行者 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

一般財団法人 国際医学情報センター内

印刷所 株式会社 国際文献社