ISSN：0037－3796

神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol. 35 (No. 1), 1996

平成8年4月

目　次

神経化学会演題募集のお知らせ …… 1

第39回日本神経化学会への招待（加藤尚彦）、学会の構成、演題募集要項、宿泊航空機観光のご案内

理事会だより …… 9

理事長・宮本英七、将来計画委員長・小宮義璋、平成８年度第１回理事会議事録、

研究室東西南北 …… 17

広島大学医学部神経精神医学講座（加賀谷有行）、大阪大学蛋白質研究所蛋白質機能制御部門（新延道夫）、オランダ・マーストリヒト大学での３ヶ月（田中潤也）、英国留学便り－ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（奥瀬賢司）

ミニレビュー …… 26

ニューロトロフィンの新たな役割（武井延之）、開口放出機構とシナプトタグミン（今泉美佳）、NMDA受容体チャネルと脳高次機能（崎村建司）

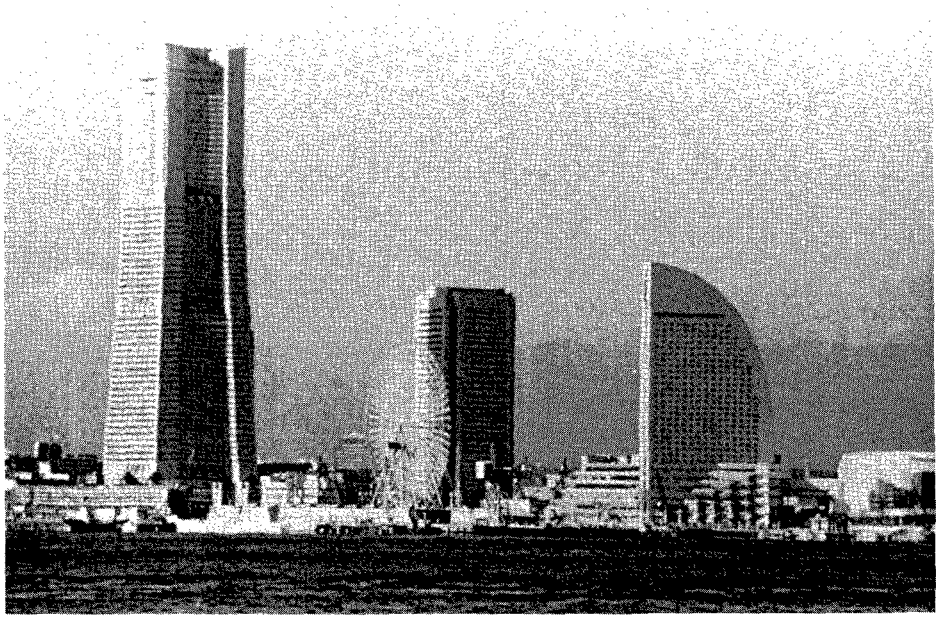
学会掲示板 …… 50

編集後記 …… 56

神経化学会演題募集のお知らせ

39th JSN
Yokohama

第39回日本神経化学会



第39回日本神経化学会への招待

第39回日本神経化学会は，1996年10月2日（水）～4日（金）の3日間，神奈川県民ホールと横浜産貿会館で開催されます．今回は横浜市立大学医学部と大学院総合理学研究科の研究者が実行委員会を組織して，鋭意準備に励んでいます．

昨年の京都における第15回国際神経化学会を節目として，本学会も新たな一歩を踏み出すことになりました．学会にシンポジウムや講演を取り入れ，口演会場を3会場から4会場へと増やしました．シンポジウムは本学会としては10年ぶりの企画であり，講演も特別講演とは銘打たず，Review & Preview Lecture として，会員の勉強したいという要望に答えることにしました．我々の分野が益々専門・細分化する中で，若い人達の理解の範囲を広げ，興味を掻き立てられればと願っております．

海外からは，California Institute of Technology の「ニューロンの表現型変換因子が白血病抑制因子（LIF）である」ことを見い出した Paul H. Patterson 博士，Johns Hopkins University から University of California, San Francisco に移ったばかりの，「脳の一酸化窒素合成酵素を精製してその性質を明らかにした」，新進気鋭の若手研究者 David S. Bredt 博士 のお二人を招聘して，それぞれ二つのシンポジウムの中心となって頂くことを計画しております．今回の学会では物質や分子中心の興味のみならず，より高い視点より精神神経機能を分子レベルから見直すことを課題としたいと考えており，我々のテーマにふさわしいお客様と思います．さらに本学会の特徴でもある，臨床医学的研究を重視したいという伝統に則り，「分子精神医学と脳の画像診断」をシンポジウムの一つとして取り上げました．

横浜は良いところです．日本の近代医学の扉は，この地で J.C. Hepburn（ヘボン），G.P. Newton, D.B. Simonns, S. Eldridge らによって開かれました．また横浜は「解体新書」の杉田玄白の故郷でもあり，多くの医史跡が在ります．学会場は港に面する山下公園に接し，美味しい中華料理を賞味できる中華街もすぐ傍です．なるべく多くの若い研究者が参加して，学問と横浜を楽しんで頂ければ，我々の本望とするところであります．

世話人代表　加藤　尚彦

★本大会についての問い合わせ先★

〒２３６横浜市金沢区福浦３－９　横浜市立大学医学部
第３９回日本神経化学会事務局（B-461）
Phone：045-787-2589；FAX：045-784-4530
E-mail：katomdpr@med.yokohama-cu.ac.jp

学会の構成

１．口演発表

１演題につき口演10分，討論時間は10分の予定です．

２．ポスター発表

１演題につき掲示時間５時間以上，討論時間１時間を予定しています．

３．シンポジウム

大会を通じて３日間，毎日午前９時30分～11時30分に５～６人の演者により一つのシンポジウムを行い，大会２日目の午後に，招聘演者 Paul H. Patterson 博士と David S. Bredt 博士を中心にして，１４時５０分～１７時３０分に二つのシンポジウムを並行して行う予定です．今回の学会では１０年ぶりにシンポジウムを復活いたしますので，この会告の原稿を印刷にまわす迄に，すべての準備が間にあっていません（シンポジウム公募締切は３月２日に設定しました．応募者は本学会員に限りません）．そこで現在計画中のものはやや詳しく，応募が間にあったものはそのテーマなどを以下に記します．

a．Patterson, P.H. 博士を中心とするシンポジウム．
　仮題：神経発生分化に関わる因子と遺伝子
　Organizer：植田　弘師（長崎大薬学部薬物）
　２～３人の演者は内定しているが，種々の因子（trophic factor, cytokine など）や遺伝子の意味を広く解釈して，参加演者を募集します．

b．Bredt, D.S. 博士を中心とするシンポジウム．
　仮題：一酸化窒素（NO）の生成とその機能

Organizer：江角　浩安（国立がんセンター），加藤　尚彦（横浜市大医学部第一生化）

2～3人の演者は内定しているが，NOの物質としての作用，生物学的作用等に関する演題を募集します．

c．仮題：分子精神医学と脳の画像診断

Organizer：岸本　英爾（神奈川県立精神医療センター・せりがや病院）

最近発展している精神機能の分子基盤，精神機能および疾患の画像解析を中心に演者を選定中であるが，参加演者を募集します．

d．題目：In vivo シナプスの可塑性による記憶の分子機構研究

Organizer：小幡　邦彦（国立生理研），加藤　武（横浜市大大学院総合理学）

スライス標本でのLTP・LTD が記憶の分子基盤であるかどうかは大きな問題です．もっと広い視野から見た記憶の分子機構について議論したいと思います．演者を公募します．

シンポジウム a～b に演者として参加を希望される方は，学会事務局か，各 organizer にご連絡下さい。締切は5月31日とします。

3月2日の時点ではこれらの他に，「神経可塑性とニューロキニン」，「行動神経化学と遺伝情報」，「Axonal Guidance」などの応募があります．

4．Review and Preview Lecture は3月2日の時点で，下記の2題が企画されていますが，講演を希望され方は，5月31日迄に学会事務局に申し出て下さい。

a．L－DOPA は神経刺激伝達物質か？

横浜市立大学医学部薬理学教室　三須　良實

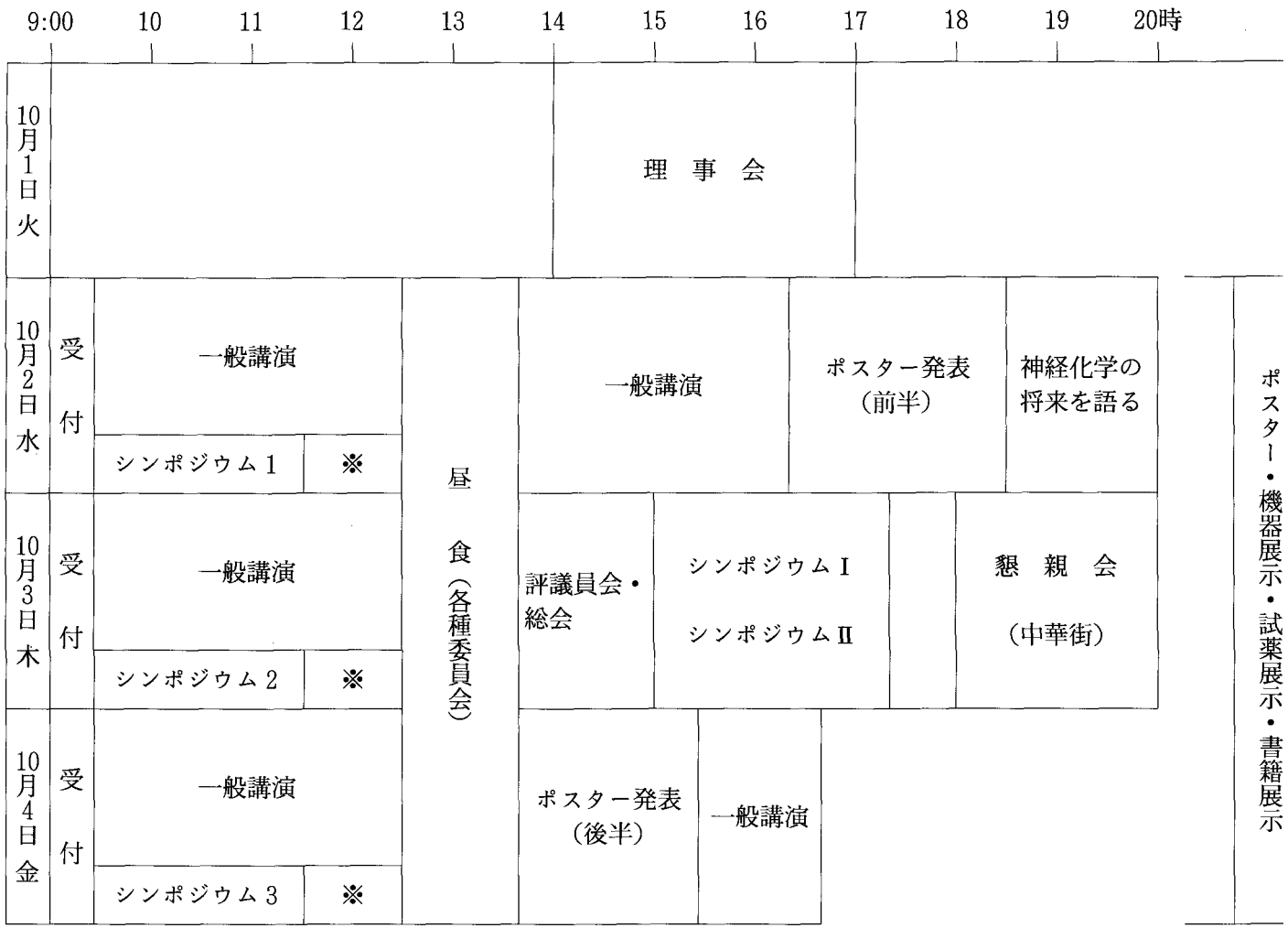
b．ニューロン・グリアの分化決定遺伝子

東京大学大学院理学系研究科　堀田　凱樹

5．「神経化学の将来を語る」について．

10月2日（水）の夕刻に上記のタイトルを冠した brainstorming の会を開くことになりました．この度新たに学会に設けられました「将来計画委員会」が主催する予定です．神経化学（Neurochemistry）と言う言葉は永い歴史を持っており，本学会創設の時期から関わってきた世代にとっては，強い思い入れと郷愁を抱かせるものですが，我々の学問自体はとうの昔に Chemistry の範囲を超えています．ぜひ若い研究者の皆さんが中心となって一堂に会して，神経化学と我々の学会の将来について自由に語る場を設定したいと考えました．

学会スケジュールの概要



※ Review & Preview Lecture

会場は横浜シンポジアの美しいロビーで，眼下に横浜港の夜景が望まれます．飲み物や食べ物も用意いたします．

参加の申込み方法

1）学会参加者は，参加費，懇親会費をなるべく前納してくださいますようお願い致します．

2）前納される参加者は，郵便振替で，9月10日(火) 迄に，お支払い下さい．

3）参加申し込みは，「神経化学 No.1」（本誌）に折り込まれた青色の専用払込取扱票を用い，参加者1名につき1枚をご使用下さい．

4）代表発表者は、必ずあらかじめ参加登録をし，払込票兼受領書のコピーを発表申込用紙に同封して下さい．

5）参加登録の申し込みをされた方には参加登録証を後日お送り致します．参加登録証は，当日必ずご持参下さい．万一忘れた方は，会場受付まで申し出て下さい．

6）9月10日(火) 迄に参加登録をしなかった方は，会期中会場受付で参加登録をして下さい．

7）懇親会の参加申し込みをされた方は，参加登録証と同時に懇親会の参加証をお送りいたしますので当日ご持参下さい．なお今回の懇親会は着席で行いますので，席数に限りがあり先着250名で打ち切らせて頂きます．

区　分	項　目	会　員	非会員	納入方法
前　納（9月10日迄）	学会参加費※	7,000円	8,000円	郵便振替※※
	懇親会費※	6,000円	6,000円	
当　日（会場受付）	学会参加費	8,000円	9,000円	会場受付
	懇親会費	7,000円	7,000円	

※学生会員の方は，参加費，懇親会費が，上記の1,000円引きになります．

※※郵便振替口座番号 ： 00260-9-67400

口座名 ： 第39回日本神経化学会

演題募集要項

公募演題は広く神経生物学（免疫組織化学を含む）の範囲に入るものを含み，また現在進行中の研究，新しい技術の紹介，さらに症例報告的な発表も含めて，広く会員相互の意見交換を促進し，神経化学の発展に寄与するものを募集します．

演題，演題名，発表論文を次の規定に従って平成８年７月１９日（金曜日，必着）までに，下記の Secretariat 宛に郵送して下さい．

（１）演題申し込み者は本学会員に限ります．会員でない方は，正会員（年会費 7,000 円）または臨時会員（正会員年会費の半額．本年のみの会員で，学会誌などの配布は受けられない．）としての入会の手続きを日本学会事務センター（下記）におとり下さい．なお臨時会員は代表および口演発表者にはなれません．

（２）発表論文は写真印刷しますので，必ず所定の方法で書いて下さい．

（３）論文には，所定の原稿用紙２枚に要約，実験方法，結果，考察を記載して下さい．図表および論文もこの中に含めます．写真はきれいに印刷されませんのでお含みおき下さい．全部のコピー３部を作成して添えて下さい．別に演題申し込み票（演題分類項目記載），プログラム編集カード，人名索引（主演者と共同発表者全員を記名）および原稿受領書と採否通知書（切手をお貼りください），英文抄録（所定の用紙を使用し，コピー一部を添付）をお出し下さい．英文抄録は Neurochemical Research（Plenum Press）に掲載されます．英文抄録の書き方をご参照下さい．掲載諸費用として 2,000 円をお支払い下さい．英文抄録がない場合は受理されませんのでご注意下さい．

（４）演題発表は，口演発表およびポスターセッションで行います．規定の用紙の発表形式希望欄に希望される形式（口演あるいはポスター）を記入して下さい．また発表形式は発表者のご意向に添うよう努力しますが，会場の都合や演題数によって変更をお願いすることがあります．変更をお許しいただける方は，規定用紙の「場合によっては変更も可」の欄に○印をおつけ下さい．なお最終的な判断は世話人会にご一任下さい．

（５）プログラム編成は世話人会が委嘱する委員会で行います．本会での発表が不適当と思われるもの，論文の記載が不十分で内容が不明確なもの，および所定の方法に従わないものなどはご遠慮願うことがあります．患者の症例発表やその体組織などを用いた実験では，患者に対して説明と同意を得ていただくとともに，秘密保持に細心の注意を払って下さい．

同様に，動物実験についても麻酔方法を記載するなど倫理面に配慮した内容として下さい．また既に国内外の他学会に発表されたものは御遠慮下さい．発表論文の採否は後日採否通知書でお知らせ致します．

（6）論文の作成にはワードプロセッサーまたは邦文タイプ（4号活字）を用い，枠からはみ出さない様にして下さい．手書きの原稿は受理しませんのでご注意下さい．

（7）本学会への参加は，日本神経学会，日本小児神経学会および日本良導絡自律神経学会の認定医研修単位の対象となります．取得できる単位数等につきましては，直接それぞれの学会にご照会下さい．

（連絡先住所）

入会申込み請求先＊　日本学会事務センター（担当　金子恵久）
論文用紙と記載注意　〒113　東京都文京区本駒込5－16－9
事項請求先＊＊　Tel: 03-5814-5810 (*), 5801(**)

完成した応募原稿　第39回日本神経化学会 Secretariat
送り先　〒221　神奈川県横浜市神奈川区栄町5－1
YCSビル4F
パシフィック・コンベンションサービス
（担当　高野和代・奥洞睦美）
Tel: 045-441-8441; FAX 045-441-8444

第３９回　日本神経化学会

宿泊・航空機・観光のご案内

１．宿泊のご案内（場所につきましては、横浜市内ホテル案内図をご参照下さい）

◆宿 泊 日　　平成８年９月３０日（月）～１０月４日（金）〔５泊〕
◆宿泊代金　　お一人様一泊（税、サービス料込み／朝食は含みません）

番号	ご利用予定ホテル名	タイプ記号	１室１名利用	タイプ記号	１室２名利用
1	横浜ロイヤルパークホテルニッコー（ランドマークタワー）	１－S	￥ 22,500	１－T	￥ 14,000
2	ザ・ホテルヨコハマ（海側）※１	２－SU	￥ 19,500	２－TU	￥ 12,500
	〃　（街側）※１	２－SM	￥ 16,500	２－TM	￥ 10,500
3	ホテルニューグランド　※２	３－S	￥ 17,500	３－T	￥ 13,000
4	ホテル ホリディ イン横浜	４－S	￥ 14,000	４－T	￥ 8,500
5	ホテルコンチネンタル横浜	５－S	￥ 10,500	５－T	￥ 10,000
6	シャトレーイン横浜	６－S	￥ 9,500	６－T	￥ 9,000
7	スターホテル横浜	７－S	￥ 9,000	７－T	￥ 7,500
8	横浜伊勢佐木町ワシントンホテル	８－S	￥ 9,000	設定なし	
9	ホテルコスモ横浜	９－S	￥ 9,000	設定なし	
10	マンダリンホテル	10－S	￥ 8,500	10－T	￥ 8,500
11	横浜国際ホテル	11－S	￥ 8,500	11－T	￥ 8,000
12	インターナショナルプラザホテル	12－S	￥ 8,000	12－T	￥ 7,500

※１．ザ・ホテルヨコハマは宿泊代金に朝食を含みます。
※２．ホテルニューグランドは、宿泊代金に朝食を含みます。また３－Ｓタイプは本館、３－Ｔタイプはタワー（新館）になります。
◎ご希望のタイプ・ホテルが満員の場合、他のタイプ・同クラスホテルに変更させていただくこともございますのでご了承下さい。

２．学会参加者用特別割引航空運賃のご案内

◆本大会にご参加の皆様に限り、次表のとおりの特別往復割引運賃を適用させていただきます。
◆日本エアシステムの便に限らせていただきます。
（この特別往復割引運賃は15名様以上の団体特別割引運賃を適用しています。）

空港名	普通往復運賃	特別往復割引運賃	空港名	普通往復運賃	特別往復割引運賃	空港名	普通往復運賃	特別往復割引運賃
札　幌	￥43,100	￥40,000	出　雲	￥40,400	￥36,400	熊　本	￥49,320	￥40,900
釧　路	￥52,800	￥48,600	徳　島	￥38,060	￥35,600	長　崎	￥52,620	￥43,400
旭　川	￥52,200	￥48,000	高　松	￥38,420	￥33,900	宮　崎	￥49,760	￥41,400
小　松	￥26,460	￥25,000	広　島	￥39,060	￥32,400	鹿児島	￥49,760	￥43,400
大　阪	￥26,500	￥22,000	福　岡	￥45,800	￥41,300	沖　縄	￥63,000	￥54,300

◎ご予約の変更は２ヵ月前まで可能ですが、その後の変更は出来ませんのでご了承下さい。
◎その他の区間及び他航空会社のお手配も賜ります。（ただし普通運賃の適用となります。）
◎この航空運賃は平成８年１月現在のものです。

3．観光のご案内

横浜港ディナークルーズ　(10月１日(火)，４日(木)19:00～21:00)

山下公園より出航し、ベイブリッジ・鶴見つばさ橋・日本一の高さを誇るランドマークタワー等の夜景をご覧いただきながら、素敵なディナーをお楽しみ下さい。

料　金　：　大人１名様　１２，０００円　(乗船料・食事代を含みます)

4．お申し込みのご案内

◆別紙申込書にご記入いただき、８月２０日（火）までにご郵送又はＦＡＸにてお申し込み下さい。
＜お手元に控えを残して下さい。＞

◆ホテル予約確認書および請求書を、９月１０日頃までに送付致しますのでご出発にご確認いただき、当日ご持参下さい。

◆通信事務費としてお一人様につき８００円を申し受けますのでご了承下さい。

5．費用お支払いのご案内

◆請求書、ホテル予約確認書が到着次第、下記宛お振り込み下さい。お振込の確認ができ次第、航空券引換証（航空カウンターでお渡しください）を送付致します。

◆払い込み手数料は、各自ご負担下さい。

◆取り消し・変更によるご返金等の清算は事務手続き上、大会終了後１０月中に行いますので予めご了承下さい。。

◆クレジットカードでお支払い予定の方は、自署のサインが必要になりますので、もれなくご記入・ご署名いただきますようお願い致します。

郵便振替口座：００２４０－５－６１５４３
㈱日本交通公社団体旅行横浜支店

6．変更・取り消しについて

◆変更・取り消しはお早めにご連絡下さい。

◆お申込後の取り消しにつきましては、下記のとおり取消料を申し受けますのでご了承下さい。
（一泊につき下記の取消料が適用されます。）

	９月10日迄	９／11～９／19	９／20～９／27	前日前々日	当日以降
宿　泊	無　料	１０％	２０％	５０％	１００％

※航空券につきましては、航空会社所定の取消料（団体用）を申し受けます。
詳しくは、下記担当支店までお問い合わせ下さい。

お問い合わせ・お申し込み書送付先

ＪＴＢ団体旅行横浜支店　横浜コンベンション事務局

JTB For Your TraveLife

第39回　日本神経化学会

担当：山本・村田・八束

〒231 横浜市中区相生町４－７５

ＴＥＬ：０４５（６６４）２７６０

ＦＡＸ：０４５（６４１）２０５９

第39回 日本神経化学会 宿泊・航空機・観光申込書

（2名様以上でお申し込みの方は、本申込書をコピーしてお使い下さい）

TO ＪＴＢ横浜コンベンション事務局
FAX：045－641－2059

お申込締切日：平成8年8月20日(火)

書類送付先住所	〒　　－	
申込者名		TEL：　（　　）
		FAX：　（　　）

フリガナ 宿泊者名	年齢	性別	希望ホテルタイプ記号		宿泊日				
			第一希望	第二希望	9／30	10／1	10／2	10／3	10／4
- - - - - - - - - - - - - - - - - -	歳	男・女							

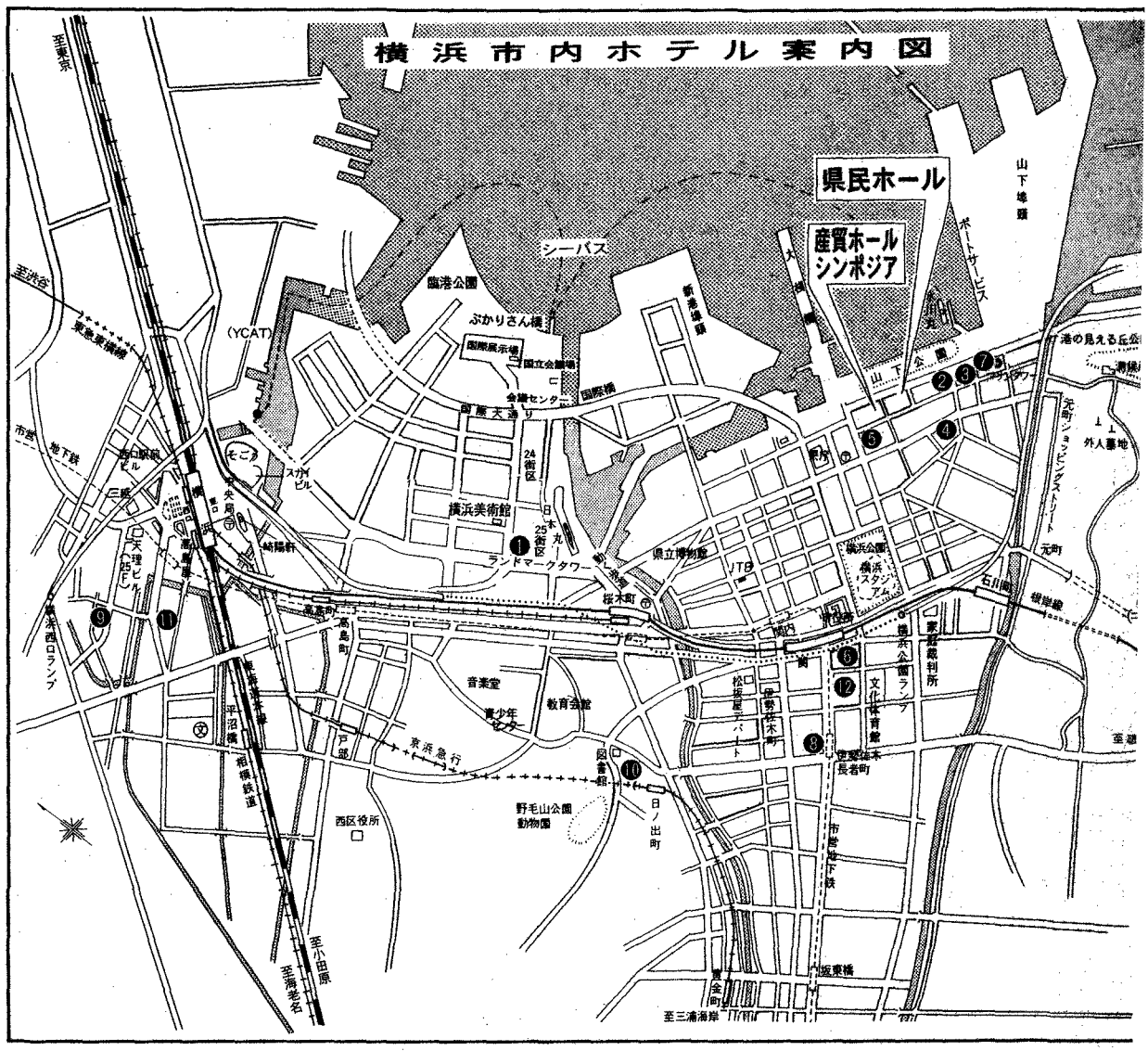
航空機	ご利用区間	希望搭乗日		希望便	同室希望者名　(フリガナ)
	～東京	往	月　日	JAS　便	- - - - - - - - - - - - - - - - - -
	東京～	復	月　日	JAS　便	
観光	＊ディナークルーズ　￥12,000－×　名様			希望日	
通信欄					

必要事項をご記入（宿泊日には○×印）下さい。また、ご希望等何かございましたら通信欄にご記入下さい。

◆お支払方法

1．郵便振替 …… 振替口座名：00240-5-61543　㈱日本交通公社　団体旅行横浜支店
2．クレジットカード … 下記もれなくご記入下さい。

▼ご利用カード名（○印）▼				カード番号	
	ＪＴＢカード		セントラルファイナンス	有効期限	
	ダイナースクラブ		ＶＩＳＡ	私は支払いを当カードで行ないます。	
	ＪＣＢ（ＨＣＢ）		ＵＣ（ユニオン）	19　年　月　日	
	ＤＣ（ダイヤモンド）		ＭＣ（ミリオン）	ご署名＿＿＿＿＿＿＿＿	
	ＡＭＥＸ				



❶ 横浜ロイヤルパークホテルニッコー
❷ ザ・ホテルヨコハマ
❸ ホテルニューグランド
❹ ホテルホリディイン横浜
❺ ホテルコンチネンタル横浜
❻ シャトレーイン横浜
❼ スターホテル横浜
❽ 横浜伊勢佐木町ワシントンホテル
❾ ホテルコスモ横浜
❿ マンダリンホテル
⓫ 横浜国際ホテル
⓬ インターナショナルプラザホテル

理事会だより

平成8年への期待

理事長 宮本英七
（熊本大学医学部第一薬理）

昨年は、京都で第15回ＩＳＮ会議が開かれる大きな出来事がありました。また、これに呼応して、12のサテライトシンポジウムが各地で開催され、国際色に彩られた、海外からの情報の豊富な年でした。第4回ＩＢＲＯも開催され、両方の学会、サテライトシンポジウムで大忙しの方も多かったと思います。アメリカの脳の10年宣言が半ばを過ぎようとし、あらためて、てこ入れをはかろうとする動きがあると聞きます。ＨＦＳＰ、各省庁、学術会議も脳研究に力を入れはじめようとしています。脳研究は生命科学の中でも解明のもっとも困難な領域の１つとして、今後の研究の進展が望まれています。

日本神経化学会が、その”化学”という名前にかかわらず、広く神経生物学を対象とすることを演題広募要項に記載してから、随分時が経過しています。脳を研究しようとすれば、学際的手法を必要とし、脳機能を明らかにするには、あらゆる基礎的方法論を取り入れる必要がありましょう。さらに、神経生物学は、種々の脳神経疾患、老化など病態生理とも密接な関わりを持っています。

今年は、第39回日本神経化学会が横浜で開催されることになっています（加藤尚彦世話人代表)。昨年、第38回総会が７月に開催されたことから、通常よりも長い充電期間があり、盛会を期待しています。特別講演、シンポジウムなどが企画され、活発な学会になるものと確信しています。学会主導或いは学会に関連したシンポジウムや研究会は学会時に限らず、色々な機会に開催されることが望まれます。また、成果をあげている研究者を包含する重点領域研究の発足を強く望みたいと思います。積極的に推進する多くの方々の奮起と名乗りを待ち望んでいます。

学会について広く考える将来計画委員会が発足して活動を始めています。平成８年１月末に開催された理事会でも、本委員会の短期間内での活発な活動を期待する議論が聞かれました。平成８年の学会活動の活性化を強く期待しております。

将来計画委員会報告

委員長 小 宮 義 璋
（群馬大学医学部分子病態）

前回委員候補のリストをご報告いたしましたが，幸とこれ等の方全員からお引受けしても宜しいというご返事を頂くことが出来ました。これを受けて第1回の将来計画委員会を下記のごとく開催いたしました。

日　時　平成7年11月28日（水）
　　午後 3：00～ 5：00
場　所　八重洲龍名館　東京都中央区八重洲1-3 -22
議　題　1．委員会名称の件
　　2．今後の活動方針の件
　　3．その他

出席者は宮本理事長，お二人の顧問の先生を加えて，委員17名（欠席は委員5名）でした。席上委員会の名称は将来計画委員会すること，若手委員の中から実行委員を選出し，実際の運営はこれらの実行委員を中心として行うことが決定された。これにもとづいて池中，白尾，佐野の3氏が実行委員として選出された。

その後臨床系の委員が少ないのではないかとの声が実行委員の中からあがり，柳澤勝彦先生（国立療養所中部病院　長寿医療研究センター）にも委員としてご参加頂くことになった。

次回の委員会は下記のような予定で開催される。

日　時　平成8年3月29日（金）
　　午後 3：00～ 5：00
場　所　八重洲龍名館　東京都中央区八重洲1-3 -22
議　題（予定）
　　1．シンポジウム「神経難病・精神疾患とその分子基盤（仮題）」開催とそのシリーズ化について
　　2．日本神経化学会と日本神経科学学会との大会共催とその将来像について
　　3．委員会構成メンバーについて
　　4．その他

なお第1回委員会の席上で配布されたかつての学会運営検討委員会（通称加藤委員会）の成立のいきさつと活動の報告，およびそれにもとづいて改正された日本神経化学会会則，同細則についてのまとめは次号に掲載する予定である。

（平成8年3月7日　記）

理　事　会　議　事　録

平成８年度第１回理事会

日　時：平成８年１月３０日（火）　１３：００～１７：３０

会　場：八重洲龍名館

出席者：宮本英七、野口鉄也、野村正彦、竹田　稔、加藤尚彦、畠中　寛、高坂新一、
熊倉鴻之助、芳賀達也、中嶋照夫、加藤兼房、渡邉建彦
柿本泰男、黒川正則（監事）
植村慶一（国際対応委員会委員長）
井上順雄（第39回世話人）

欠席者：小宮義璋、御子柴克彦、栗山欣弥

議　題：

１．庶務報告

芳賀庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

・総会員数（平成 7年12月31日現在）　２，１１２名

名誉会員	５名
正会員	２，０３３名
学生会員	４１名
賛助会員	１３名
団体会員	２０名

・会員異動状況（平成 7年 1月 1日～12月31日）

新入会員	８６名
退会者	１７８名

２．会計報告

高坂会計担当理事より、平成７年度（平成 7年 1月 1日～12月31日）の決算報告がなされた。引き続き黒川監事より監査報告があり、了承された。

３．出版・広報報告

畠中出版広報担当理事兼編集委員長より、平成７年度の「神経化学」の出版状況が報告された。

「神経化学」は平成８年度より年間４号の発行となり、今年より通し頁を付ける予定でいる。

依頼原稿のミニレビュー等については、別刷りを執筆者に差し上げているが、何らかの形で謝礼を

出しては如何かという意見が出され、状況を見ながら今後も継続的に審議していくことになった。

また、第38回大会（京都）英文抄録は、大会終了後、「Neurochemical Research」の編集主幹のDr.Lajthaに送付している。

4．委員会報告

（1）国際対応委員会

植村委員長より下記の報告がなされた。

第16回ＩＳＮはＡＳＮとのジョイントで1997年 7月20～26日にボストンで開催され、現在、 1月末を締切としてシンポジウム、コロキウム等の募集をしている。

第３回ＡＰＳＮは1997年10月 8～10日に北京で開催される予定。既に 1stサーキュラーが一部の会員のところに届いている模様。

（2）研究助成金等候補者選考委員会

事務局より下記の報告がなされた。

①（財）内藤記念科学振興財団

内藤記念科学振興賞、内藤記念海外招へい助成金については学会内で応募がなかった。

②（財）日産科学振興財団

第22回日産学術研究助成は学会内で一般研究に２件、研究奨励に７件の応募があった。書面による持ち回りの審議により、何れも学会として推薦するに相応しいとして日産財団に推薦した。採択についての連絡は例年２月下旬に届いている。

③（財）ブレインサイエンス振興財団

研究助成に２件、海外研究者招聘助成に１件の応募があった。研究助成は１件しか推薦できないため書面による持ち回で選考し、研究助成１件、招聘助成１件をそれぞれ推薦した。採択についての連絡は例年３月下旬に届いている。

（3）将来計画委員会

高坂委員より下記の報告がなされた。

第１回目の委員会を平成 7年11月29日に開催し、採決により委員会名を正式に将来計画委員会と定めた。また、委員の取りまとめ役として互選により池中一裕氏、佐野輝氏、白尾智明氏の３名を実行委員に選任した。

委員会では委員一人一人に学会に対する意見を聴取したが、研究発表の場としての学会の質やあり方についての意見や、分野がクロスオーバーする他の学会との関係についての意見が多く出されていた。

また、第39回日本神経化学会（横浜）の時に、委員会主催による会員の意見交換の場を加藤世話人代表に設けていただくことにした。

尚、基礎系、臨床系の委員構成のバランスを考慮し、臨床系の会員を１名追加した。

尚、報告の後、委員会の構成員に臨床系の委員が少ないため、精神科、神経内科、脳神経外科等の会員より委員候補者を推薦してはどうかという意見が出された。

また、委員会の継続性について、一定の期間を定めておかないと意見が出るだけで具体的なことを実行出来ないのではということを危惧する意見や、少なくとも適当な時期に委員の入れ替えをすることも必要なのではという意見が出された。

（４）科研費調査委員会

竹田委員長より科学研究費の採択状況について報告がなされた。

区分		７年度	６年度	５年度
総合研究（Ａ）	新規	0	1	0
	継続	1	0	1
総合研究（Ｂ）	新規	1	0	0
	継続	0	0	0
一般研究（Ａ）	新規	1	1	1
	継続	1	1	0
一般研究（Ｂ）	新規	8	7	8
	継続	7	7	0
一般研究（Ｃ）	新規	３２	３１	２９
	継続	１９	１７	4
奨励研究（Ａ）		２３	２０	２３
試験研究（Ｂ）	新規	1	1	2
	継続	3	2	1
合計		９８	８８	６９
（前年度費11%増加）				
	新規	６７	６１	６３
	継続	３１	２７	6

５．評議員推薦の件

下記の評議員候補者を審査し、了承されたため、次回の評議員会・総会に諮ることとした。

- 山本　敏文（横浜市大・大学院・総合理学研究科）
- 堀江　秀典（横浜市大・医）
- 三須　良実（横浜市大・医）
- 植田　弘師（横浜市大・医）
- 五嶋　良郎（横浜市大・医）

６．名誉会員推薦の件

下記の名誉会員候補者について審議し、了承されたため、次回の評議員会・総会に諮ることとした。

- 吉田　　博氏

第20回日本神経化学会世話人代表

大阪大学名誉教授 (推薦者)
大阪国際女子大学教授 宮本 英七 三木 直正

名誉会員の推薦については、細則第8条に該当する有資格者の方をリスト化し、名誉会員として推挙した方がいいという意見と、リスト化しシステマティックに名誉会員を増やすより業績もあり学会と密接なつながりを持った人をじっくり審査すべきだという意見が出た。

どの方を名誉会員として推薦すべきかについては、推薦があって初めて検討すべきことであり名誉会員有資格者のリスト作成は失礼だという意見もあったが、事務局の内部資料としてリストを作成し、それを参考に推薦すべき方を事前に協議することとした。

今後、名誉会員の推薦にあたっては、原則として第2回定例理事会(大会前日)で有資格者リストを理事会で検討し、名誉会員としてご推薦申し上げるべき方がいらした場合には、次年度の第1回理事会の審議に間に合うように関係各位よりご推薦いただき、理事会の議を経て、その年の総会に諮ることとした。

また、名誉会員になられた方に対し、推薦状(賞状)を差し上げてはという提案があり了承された。

7. 名簿刊行の件

平成8年度に刊行予定の会員名簿について下記の報告・提案がなされ了承された。

尚、名簿発行は4年に1度とし、理事選挙の被選挙人名簿は例年通り別途事務局報に掲載することが確認された。

・学会誌のサプルメントとして会員名簿を発行

個人データ掲載内容について

①氏名、ローマ字での読み仮名、ABC順

②勤務先

住所・電話・FAX・E-mailアドレス

③最終学歴・卒業年(西暦で記載)

④自宅連絡先(但し、掲載を希望しない人は掲載しないように配慮する)

住所・電話・FAX・E-mailアドレス

・全会員に往復ハガキでデータを確認

データ確認ハガキについて

生年月日、文部省科研費申請研究者番号の有無については、名簿には記載しないが、学会の基本データとして必要なため確認する.

・名簿刊行スケジュール

①4月中～下旬 調査ハガキ発送

②5月31日	アンケートハガキ締切
③6～7月	校　正
④8月初旬	版下出力→印刷
⑤8月末～9月初め	完成／学会誌2号に同封し発送

8．第39回日本神経化学会の件

加藤世話人代表より下記の提案があり、何れも了承された。

- 参加費を 7,000円、懇親会費を 6,000円とする.
- 会期中のシンポジウム及び一般口演のスケジュールの組み方について（世話人代表に一任する）
- 第39回日本神経化学会のロゴマークを作り、「神経化学」の大会案内号、プログラム号の発送時（発送用のラベル台紙）に使用する.
- インターネット上に今回の大会のホームページを開設する.
- 展示場で学術的なテクニカルセミナーを開催する.
- 「神経化学」プログラム号に、学会本部とは別に大会校として広告を集める.

尚、加藤世話人代表より「世話人代表」という名称は外部の人間にとっては非常に判りずらい名称なので変更してはという提案がなされた。本学会では第12回日本神経化学会（1969年）までは大会長の名称を「会長」と称していたが、当時の学園紛争等の世相を反映し、第13回より「世話人代表」と称するようになった経緯がある。

また、現在の大会での「10分発表・10分討論」を「10分発表・ 5分討論」にしてはどうかという提案もなされた。

以上の件は、将来計画委員会に諮り、理事会に意見書の提出を求めることにした。

9．第40回日本神経化学会の件

片岡世話人代表より、理事長宛に大会の昼食時にメーカーをスポンサーとしたランチョンセミナーを開催したいという申し出があった。この件については片岡世話人代表に詳細を聞き、書面で理事会メンバーに諮ることとした。

10．その他

①日本学術会議の件

今まで、日本学術会議からは「学術会議月報（平成8年4月からは「月刊学術の動向」）を無料でご恵贈いただいていたが、平成8年4月以降は、外郭団体の（財）日本学術協力財団の賛助会員（学術団体会員　会費1口5万円）となるか、別途、独自に購読の申込をするかの、択一を打診されている。協議の結果、年間購読の契約を結ぶこととした。

また、本年は3年に1度の日本学術会議への団体登録の年にあたる。前回は第7部『診療科学』の「脳・神経学」に登録し会員を推薦している。本学会は多様な分野の研究者の集まりであり、日本学術会議の説明でも最大4つの研究連絡委員会に登録申請が

可能なため、他の研連に登録することについて検討することにした。

②「神経化学」広告掲載の件

前回の理事会で了承された「神経化学」への広告掲載について、具体的な料金設定案や趣意書案が提示された。

また、継続審議となっていた、大会校で集めたプログラム号の広告はそのまま大会校の広告収入とし、論文集への広告は見送ることとした。

理事会での意見を取り入れ、最終的な料金設定、趣意書は会計担当理事に一任することにした。

研究室 東西南北

広島大学医学部神経精神医学講座

東京から新幹線のぞみに乗って4時間もすると、広島に着きます。南は穏やかな瀬戸内海に面し、数多くの海水浴場と釣りの名所、北に50キロも行くと10を越えるスキー場、西には日本三景の一つ宮島があります。気候も温暖で何不自由なく過ごせ、山海の珍味に富んだ広島に私は住んでます。ここに住む人は、その住みやすさのせいか、総じて欲がなく少々フロンティア精神に欠けるところがあるようです。

神経精神医学講座の構成人員は現在、教授1、講師1、助手6です。昨年9月に講師が国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部に異動し、4月より新しく助教授を迎える予定です。臨床医学の講座だけあってスタッフの多くは臨床を中心とした研究を行っており、躁うつ病、精神分裂病の病態に関する臨床薬理学的、生理学的研究のほか、老年期精神障害、摂食障害、不安障害、思春期精神医学、リエゾン精神医学、サイコオンコロジーなどに関して研究をしています。この他に医員数名、研修医数名が臨床研修を行っています。

講座は医学部臨床研究棟の8階にあります。周囲にぼつぼつ高層ビルも建築されつつありますがまだまだ眺めはよく、山も海も見えるところです。霞キャンパスと呼ばれる同じ敷地には医学部附属病院、医学部医学科基礎研究棟、医学部総合薬学科、歯学部、原爆放射能医学研究所（通称：原医研）、最近できたばかりの医学部保健学科のビルなどがところ狭しと並んでいます。そのためか、神経系や細胞内情報伝達系に興味をもっている講座も多くあり、気軽に連絡を取り合っていろいろ教えてもらったり、特に医学部薬理学講座、総合薬学科薬効解析科学講座などとは共同研究しています。

当講座の教授山脇成人は平成2年5月に教授に就任しました。教授就任当時は36才という異例の若さだったそうです。それ以前は国立呉病院臨床研究部において精神神経薬理学の研究を行っており、厚生省の研究班にもいくつか参加したり、特に躁うつ病者血小板における細胞内カルシウム動員の亢進に関しては世界でも先駆者の一人でした（今でもそうです）。しかし、就任当初は実験器具もあまりなく、研究を立ち上げるのに苦労をしたようです。このため、教授の就任以来、当講座では基礎研究における機器の補充に努め、就任5年にして何とか研究室といった趣を醸し出せるようになりました。現在の主要なテーマは、細胞内カルシウムなどの情報伝達系、セロトニン受容体機能、免疫調節機構と細胞内カルシウムの相互作用です。これらを通じて躁うつ病の病態生理、抗うつ薬の作用機序、精神科における特殊治療である電撃療法の作用機序や、向精神薬の副作用である悪性症候群の病態生理についての検討を重ねているところです。私は、培養細胞を用いてセロトニン受容体を介した細胞内情報伝達機能の解析とそれらに対する抗うつ薬や生理活性物質の影響について検討しています。この5年間の成果としては、躁病者血小板においてセロトニン刺激性細胞内カルシウム動員が亢進していること、培養細胞におけるアミノ酸、ノルアドレナリン、高カリウムなどの刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対して抗うつ薬が一般的に抑制効果を有すること、セロトニン受容体を介した細胞内カルシウム動員やcGMP産生とこれらにおける脱感作などの調節機構、サイトカインが各種受容体活性化に続く細胞内カルシウム動員と相互作用すること、悪性症候群治療薬であるダントロレンが中枢神経細胞内カルシウム上昇を抑制することなどを報告しており、いくつかは英文雑誌に掲載もされるようになりました。スタッフの一員としては、なんとか研究室としての体裁も整ったなと少しほっとしているところです。

これらの基礎研究は、私の他に大学院生が中心になって活動しています。1年次、4年次は臨床の研修も行うので満足な基礎研究は難しくなっていますが、2年次、3年次では基礎研究中心の生活を不眠不休で行っています。私も医療業務の傍ら、大学院生とともに培養細胞を顕微鏡で見ながらその姿形にみとれる毎日を送っています。この他に、関連病院に勤務する傍ら医学研究生として

数名が研究に参加してくれています。また、同様な研究テーマをもっている国立呉病院臨床研究部と共同研究を推進中であり当講座にとってこれまた心強い仲間です。

基礎研究における結果は少しづつ出てきており、それなりに面白いものもあると考えています。しかし細胞レベル、分子レベルにおける結果がどのように精神機能に反映されるのかについて考察するとき、私の思考は堂々巡りしたり、完全停止したりしてしまいます。ラットにストレスを与え、培養細胞を種々の物質で刺激して何らかの反応が見られますが、そのとき「おまえは本当にうつ病の細胞か。」と独語している自分に気づくことがあります。誰もが抱える悩みなのでしょうが、研究と医療の現場のギャップは特に精神医療の領域においてまだまだ大きく今後の課題と考えています。

あっ、また天からの指令が下りました。悩む暇もないくらい多くの書類が教授から降りてくることがあり、これが私を現実の世界に引き戻してくれる一つの有効な手段です。それにしても教授は元気に動き回っています。この活動性のためか、霞キャンパスにも、他の大学や研究所にも懇意にしていただいている先生方が多くおられ（教授をもって広島県民気質を理解したと思われる方がおられますが、それは真実とは言いきれません。）、私の忙しさの一因になっているのも確かですが、間接的に最新の情報や研究に対する指針をいただくことも多く、本当に感謝しています。精神医学の進歩に寄与することで感謝の意を表したいと思いますが、とりあえずは山積みの書類を片付けることから始めたいと思います。

（文責：加賀谷　有　行）



大阪大学蛋白質研究所蛋白質機能制御部門

大阪府の北に位置する千里ニュータウンは万国博覧会を契機に急速に発展した町であり、竹の産地としても有名なところである。また、緑が多く、田畑もかなり残っており、四季折々の風景が楽しめるところでもある。大阪大学吹田キャンパスは今から30年前に千里ニュータウンの北のはずれに誕生した。従って、千里ニュータウンの発展の歴史と共に歩んで来たことになる。蛋白質研究所は吹田キャンパスの誕生より5年程遅れてキャンパス内の北のはずれに建てられた（正確に言うと大阪市内より移転してきたのである）。8階建てのコンクリートむきだしの威容な風貌は小高いところに立っていることもあり、あたり周辺を 睥睨している感じで、一目瞭然にあの建物が蛋白質研究所であるという一種の名刺代わりにもなっている。また屋上からの景観は千里ニュータウンを一望のもとに見渡すことが出来、さらに、空気の

澄んでいる日には大阪城はもちろん県境の山々が見渡せるほどの見事なものである。この様な素晴らしい自然環境は厳しい研究生活の疲れを取り除く妙薬ともなっており、また、我々が恵まれた自然環境の中で研究出来ることを常々感謝しなければいけないとも思っている。

吉川和明教授の率いる蛋白質機能制御部門は約2年前に発足し、現在、スタッフ、大学院生、研究生を含めて総勢10人で日夜研究に没頭する日々を過ごしている次第である（と思わず入力してしまった)。当研究室を含む蛋白質研究所の一部の部門では大阪大学医学・理学両研究科の修士・博士課程の大学院生に門戸を開いており、大阪大学以外からの大学院生もかなり多い。さて、吉川教授が赴任されてからの1年間は筆者と2人だけの寂しい状況にあり、機器類の不備、研究室の模様替えなどもあって、まさに機能が制御された機能制御部門であった。2年目に入り、ようやく頭数がそろい、必要な機器類が整備されたこともあって研究が軌道にのり始めた。3年目に入る今年はいよいよ成果が実る年である、いや絶対に実らせるべきである、と教授をはじめスタッフ一同、褌を締め直すと共に、右手にピペットマン、左手にZ旗を掲げて頑張っている次第である。

ここで、我々の研究室のメインテーマを紹介しよう。我々は現在、ニューロンの発生分化及び老化の分子機構を明らかにすべく研究を進めている。もっとも、これだけではあまりにも大きすぎてイメージが全くわいて来ないと思うので、もう少し具体的に述べよう。ニューロンは分化すると同時に分裂能を完全に失い、分裂終了細胞になる。従って、ニューロンは誕生すると死に至る迄100年以上も生き得る潜在能力をもった極めて長寿の細胞である。この様な細胞分裂停止は神経回路網の形成、維持に不可欠であり、このメカニズムを明らかにすることは脳そのものを理解することにつながる重要な課題であると言っても過言ではない。このような視点から、我々は一つの蛋白質について、このメカニズムへの関与を追求しつつある。この蛋白質は吉川教授のグループが東京都精神医学総合研究所において、5年程前に胚性がん細胞をレチノイン酸で神経分化させた際に発現が特異的に誘導される遺伝子として見い出したものである。ご存知のように胚性がん細胞は多分化能を持つ不思議な細胞で、いろいろな分化誘導物質によって神経に分化したり、筋肉に分化したりする。従って、発生、分化の研究を行う上で格好のモデルとして用いられている。この遺伝子の塩基配列を決定し、蛋白質のアミノ酸配列を推定したところ、既知のものとは全く類似性がなかった。この蛋白質を命名する際に、吉川教授はいろいろと考えた末に、「ごろ」のよさと、奥様のご意見に従ってネクジン（NECDIN：Neurally Differentiated EC Cell-Derived Protein）にしたと聞く。ネクジン遺伝子は成熟マウスの殆どのニューロンに発現しているが、初期発生段階では分化直後のニューロンから発現している。また、遺伝子を強制的に発現させると細胞分裂が抑制されることなどから、分化ニューロンが示す分裂終了と言う性質を付与すると共に、分化後のニューロン形質の発現維持に重要な役割を果たしていると考えている。現在、ニューロンが分裂を永久に停止する分子機構については全くわかっていないので、ネクジンがその分子機構にせまる糸口になるのではないかと期待をふくらませている。

一方、ニューロンの老化の分子機構を探るために、現在、老人性痴呆の問題で大きな話題となっているアルツハイマー病を取り上げて研究を進めている。アルツハイマー病は脳の老化が促進した状態とも言える神経変性疾患なので、発生に対峙した老化による死を研究する上で示唆に富む疾患である。吉川教授はアルツハイマー病の原因物質として考えられるアミロイド前駆体蛋白質（APP）を胚性がん細胞に強制発現させ、レチノイン酸処理により神経細胞へと分化させたところ、殆どの細胞が正常なニューロンの形態を示すことなく変性死滅することを見いだした。しかも、培養液中にはAPPの代謝産物は全く検出されず、細胞内にアミロイド形成能を持つAPPのカルボキシル末端断片が膜結合型として存在していたので、「細胞内のAPP代謝異常→ニューロン変性→アミロイド形成」と言う細胞内で生ずる一連の過程がアルツハイマー病の成因として重要であると推論した。従って、APPの代謝異常の原因を明ら

かにすることが治療法の戦略を立てる上で重要であり、今までとは全く角度の異なった治療法の開発に新たな展開が訪れるものと大いに期待しているわけである。以上研究の紹介が長くなってしまったが、当研究室の仕事に興味を持たれた方は是非一度、千里ニュータウン迄足を運んでディスカッションをして戴ければと願っている次第である。

ところで蛋白質研究所は全員が研究にのみ没頭する生活を送っているかと言えばそうでもない。他のどこの機関よりもイベントの数が多い。とくに、いろいろな部門対抗スポーツ大会が開かれる。春秋2回のテニス大会、5月に開かれる駅伝大会、その他、卓球、バレーボール、ボーリング大会などがそうである。5月に開かれる駅伝大会はとくに盛り上がりを見せる。5人が1チームを組んで、約3kmの起伏の激しい道のりを5周するわけであるが、これが結構苦しい。それだけに競技が終わった後の壮快感が何とも言えず、また、ビールがとてつもなくおいしく、打ち上げパーティが激しく盛り上がるわけである。実は、機能制御部門は吉川教授が赴任される2年前迄に駅伝大会に7連勝すると言う前人未到の大記録を達成したのである。と言っても喜んでいいのか、馬鹿げたことなのか筆者には判断しかねるが、取りあえず、その当時は骨身を削って練習に励んだものである。でも、筆者の場合には練習の成果が駅伝大会には表れず、何と夏バテ防止対策になっていたのである。そう言った意味でも半ば強制的な練習が今でも懐かしく感じる次第である。吉川教授はがっちりした体格のせいか、走ったり、球を扱う競技はとても不得手な様である。話によると柔道の高段者(?)であるらしいので、今後は蛋白質研究所柔道大会を企画したいと真剣に考えている。

さて、研究室の雰囲気であるが、これがなかなか厳しいものがある(と大学院生諸氏は考えているに違いない)。まず朝が早い。教授を始めスタッフ全員は9時前には必ず来ている(当たり前のことか)。閉店は大体9〜10時頃。とにかく、今年は右手にピペットマン、左手にZ旗なので、教授自らが気合い十分であり、ときにはピペットマンを竹刀に持ち代えて研究室内をうろうろしている(これはもちろん冗談)。我々スタッフ一同も、それにつられている訳ではないが、常に何とかしなければと言う緊張感に包まれて仕事をしている。そのせいか、最近、ぼちぼち成果が表れ始めた様である。今年中には一流雑誌に掲載されることは間違いない、と筆者は確信している。

最後になるが、筆者自身は吉川教授が蛋白質研究所に赴任されてからの付き合いであり、世間一般に言えば、まだ、なじみが浅いと言うことになる。しかしながら、吉川教授のハングリー精神と、常に一歩高いところに理念を掲げる研究姿勢には、筆者を含むスタッフ一同も大学院生も共感を持つところであり、研究室が一致団結して前に進む原動力になっている。乞うご期待。

(文責:新 延 道 夫)



オランダ・マーストリヒト大学での3ヵ月

愛媛大学医学部第二生理　田中潤也

昨年10月中旬より3ヵ月あまりオランダのマーストリヒト大学医学部精神医学教室でcGMPと脳に関する実験をしてきました。あちらでのボスは、日本にもご存じの方が多いハリー・シュタインブッシュ先生でした。

私は、細胞骨格蛋白質など高分子量の脳内物質を長く扱っておりました。現在は、マイクログリアに関する細胞生物学的研究を行っています。しかし、神経伝達物質等の神経発達への関与などに関心を持っており、常々低分子量の神経活性物質の取り扱いのてほどきを受けたいと考えておりました。そのようなおり、愛媛大学第二解剖の阪中雅広教授を通じて、アミンの研究で知られるハリー先生のもとで、また、オランダという魅力のある国で研究できるチャンスが偶然舞い込んできたのです。

しかし、ハリー先生から伝えられた研究のキーワードは、cGMP・一酸化窒素・ナトリウム利尿ペプチド。今回の出張はかなり唐突に決まった上、全く畑違いの領域で、一体cGMPとNOとどういう関係があるのだろうか、と悩みながらろくに準備もできずに飛行機に乗りこんでいくことになってしまいました。

マーストリヒトは、オランダの最南部にある人口12万の都市でベルギーとドイツに挟まれた歴史ある美しいところです。EUのマーストリヒト条約でその名は世界的に知られています。治安は良く、少々寒いこと、オランダ料理はあまりおいしくないことを除けばとても暮らしよい素敵なところでした。私は、三百年ほど前に建てられた大きな家のひと部屋を借りて暮らしました。それは、街の中心部の古い大きな二つの教会の目の前にあって、窓から見る景色はまるで中世。実際、四百年前から市街の石畳の道はそのままということでした。朝8時から鳴る教会のカリオンの音が今はとても懐かしいですが、朝ゆっくり寝ていたい日曜の朝などにはわずらわしく思われることもありました。

マーストリヒト大学医学部は、オランダで最も新しい医学部で建物もものすごく美しく、廊下も窓も机もぴかぴか、学内のコンピューターネットワークも完璧。我が愛媛大学を思い出すと少し悲しくなるほどでしたが、このぴかぴかを維持するのも大変なようで、掃除のおばさん、おねいさんがいっぱい。建物の外には、窓磨きのお兄さんがしょっちゅうぶら下がっています。

ハリー先生の教室では、先生の長年の盟友である講師のヤン先生から直接の指導を受けました。ヤン先生は、脳スライスに種々の薬理学的ツールを作用させ、固定薄切後、cGMPの免疫組織化学を行うという手法で、脳内の情報伝達系の解析を行っておられます。ヤン先生は、アフリカ航路の船で働いたり、軍隊生活が長かったり、失業経験もあったり、深い顔のしわが人生経験の豊かさを物語る滋味深い暖かい人でした。実際の実験手技は、技官のマリアンヌが教授してくれました。マリアンヌと彼女のご主人には、何度もご自宅でごちそうになりました。お二人は敬虔なクリスチャンで、夕食後にはいつも私のためにお祈りしてくれました。動物の取り扱いを一手に引き受けている、技官のビールはラットのあやし方がものすごくうまくてびっくり。講座配属の学生のアクネスは、その立派な体格でいつも「ちょっとどいて」という雰囲気を醸し出して周囲の人を駆逐し、実験していました。技官養成の専門学校から実習に来ているルールは、実験より秘書のミランダと一緒にとる夕食が楽しみのようでした。ミランダは、すぐ近くのベルギーの町に住んでいて、日本人のように上司に気を使う女の子でした。教授が忙しそうにしていたので、申しわけなくてお昼が食べれなかった等とよくしょんぼりしていました。ハリー先生はというと、いつも極端に忙しくしており、もはや机の前にじっとすわるのは困難なようでした。

研究室ではハリー先生に限らず皆とても忙しそうにしていました。その原因の一つは、夕方5時に仕事を終えるということが習慣づいているためでしょう。私などは、一日24時間のうちに終えればよいと思ってしまいますが、オランダの先生方の一日は9時間なのです。そこで、私は一台し

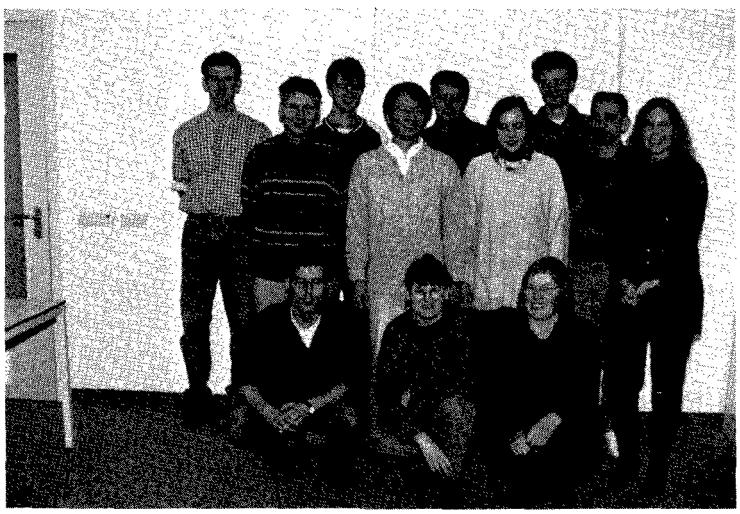
かないクリオスタットを夕方5時以降に使うようにしました。6時を過ぎるころには大学には人がほとんどいなくなりますが、時々掃除のおばさんが実験室の床掃除にやってきます。おばさん達は英語があまり話せず、オランダ語でまくしたてて、実験中の私に出ていくことを求めます。床の上をぼとぼとにして、ぴかぴかに磨き上げるまで小一時間、実験を休止しなくてはなりません。この床磨きが終わったあと、たまに掃除の仕上がり具合に関する監査のはいることがあります。この監査では、床の光り具合や桟の埃がとれているかなど、さまざまな観点から厳しくチェックされ、不合格だと先の掃除のおばさんが再び呼ばれ、またまた床磨きが始まってしまうのです。日本では、自分達が研究室の掃除をしないといけませんが、オランダ式がいいのかちょっと難しいところです。

美しいマース川に沿って、ベルギーまで時々サイクリングに出かけました。静かな川のほとりで、水の流れをのんびり眺めていた秋の素晴しさ。その最高の時間は今もくっきりと思い出すことができます。

毎日、毎日違う銘柄のビールを試すのも大きな楽しみの一つでした。オランダというとハイネケンを考えてしまいますが、リンブルグ州のマーストリヒトッ子はハイネケンのようなオランダのビールは飲まないそうです。リンブルグ人はリンブルグのビールしか飲まん、と机を叩いて力説してくれた兄ちゃんは実に愉快な男でした。実際、リンブルグのビールはうまかったなあ。部屋でじっくり楽しむビールもよいが、やはりカフェやパブで土地の人とわいわいやりながら飲むビールは格別です。マーストリヒトはオランダのなかで最もカフェとパブの多いところで、何と人口350人あたり一軒あるといいます。にもかかわらず、平日も昼間からビールを飲む人で一杯、夕方以降は座って飲めないほどの超満員。毎日午前様。リンブルグ人のパワーは職場では見られないのでした。

多くのオランダ人にとって日本はなじみのない国らしく妙な質問をよく受けました。「日本のコンピューターのキーボードはどうなっているのか？ものすごく大きいんだろう。」漢字で入力すると勘違いされているのです。「侍ソードをもっているか？親戚に何人ぐらい侍はいるのか？」隣に座っているディック先生に聞かれました。「日本人なのに、ナイフとフォークが使えるのか？」時々食堂で言われました。学生向けの日本留学賞というのがありましたが、そのポスターには、傘をもって後ろを振り向いた芸者と富士山、新幹線ひかり号が描かれていました。その頃、イギリスのBBCが神風特攻隊のドキュメンタリー番組を放送したからかもしれませんが、カミカゼ・ハラキリも現役でした。オランダ人はテレビがことのほか好きで、ヨーロッパ中から流れてくる二十数局のチャンネルをくるくると変え番組を選び出します。このテレビの日本情報がくせものです。「今度ゴルフを教えてくれ。えっ、なに、おまえは日本人なのにゴルフをしないのか。日本人は皆ゴルフをするとテレビで言ってたゾ。」

大晦日のオランダ挙げての大花火大会、学位取得記念パーティー



写真の説明
前列左より、ヨス　パケ（院生）、アクネス、マリアンヌ
中列左より、ハリー、田中、ヘレン（技官）、ビール、ミランダ
後列左より、ルール、ディック、ヤン、ヨス　ピッケルト（院生）

のばか騒ぎ、零下16度の強風の中、ヤン先生とマリアンヌと一緒に北海を行き来する船を眺めていた一日、ハリー先生と一緒に歩いたベルギーの雪山の思い出など。書き出せばきりがない、愉快な三ヵ月でした。留学というのは研究のためじゃないな、人生のためだね、と思いました。とはいえ遊んでいたばかりでなく、実験もしました。もちろん。成果は秋の神経化学会で発表したいと思います。畑違いの領域で、毎晩服用するビールと論文の量が多すぎて、寝る時間がなく年明けには寝込んでしまい、新年宴会には出損ね、ハリー・ディック両先生とミランダには迷惑をかけてしまいました。

ハリー先生・ヤン先生は日本が大好きです。留学先を探されている若い先生方、どうですか。マーストリヒトはとても良いところです！

英国留学便り
（ロンドン大学ユニバーシテイカレッジ）

奥瀬賢司

圧倒的な歴史の威圧感。これが僕のLondonの第1印象でした。ボスの車の窓から見た、Heathrow空港からLondonの中心部までの景色は僕の予想を裏切り、日本の都会にあるような高層ビルなど数えるほどもなく、ほとんどの建物が100年以上前から変わらないといった風情で狭い道の両側に建ち並び、タイムトリップしたような錯覚を起こしたのです。

昨年の9月にResearch FellowとしてUniversity College London(UCL)に来てまだ半年しか経っていませんが、僕なりの印象を書き連ねます。UCLはLondonで1番大きな大学で、敷地面積は僕が9年間過ごした北海道大学に負けないほどです。うちのラボはDept. of Anatomy and Developmental Biologyに属してはいるものの、学部本館ではなく別棟にあります。この建物のすぐ横がMRCのビルで、Martin Raff等の大物の巣窟となっています。この恵まれた環境のため、彼ら大物を見るだけでなく話すことが出来るのが、僕にとって大変良い刺激になっています。さらに学会が頻繁に開催されるため、イギリスだけでなくアメリカ、ドイツなどからもTom Jessell, David Anderson, Hans Thoenen, George Yancopoulos等、多くの著名人が訪れます。札幌にいた頃に彼らbig nameを間近に見る機会などほとんどなかった僕は、学部学生や大学院生の頃からこういった機会に恵まれるこちらの環境に少し嫉妬感を抱きます。多くの若手研究者がbig nameを身近に感じ触発され、将来自分が世界をリードするのも夢ではないと本気で考えられる環境がここにはあるのです。

うちのラボはボスのJohn Woodを筆頭にポスドクが4人、Ph.D.コースの学生が2人、3年生（日本の大学の4年生に相当）が1人、テクニシャンが1人の計9人からなる中規模のラボで、John以外は皆31歳以下と大変若々しいグループです。国籍は様々で、イギリス人が4人、アルメニア人が1人、ロシア人が1人、ベラルーシ人が1人、台湾人が1人、そして日本人の僕という構成です。アルメニア、ロシア、ベラルーシの旧ソ連から来た3人はロシア語を話すので、このラボではロシア語が第2言語となっています。僕もたまに”シトー”、”ダー”などの単語を使っています。台湾人の彼とはよく漢字で筆談しています。医学用語は日本語でもほとんど漢字ばかりなので、僕の”ステッドマン”は、彼にも役立っているようです。僕は決して英語が得意な方ではなく、日本にいる間に特に英語学校に通ったりもしませんでしたが、”中学生レベル”の英語力で何とかのりきっています。偉そうに言えば、”要は度胸”と言うところで、日本で1年間勉強するよりこっちで1カ月過ごす方が英語力は増すのではないでしょうか。なにせほとんど日本語を話す機会などありませんから。

このラボは、JohnがSandoz Instituteを1年半前に退職し、UCLに移って出来た、とても新しいラボで、仕事の方も9割方そのときから始めたものです。Johnは僕等にああしろこうしろと口うるさく言わず、忙しい合間をぬって自分でも手を動かす人で、ラボの雰囲気はいつも和気あいあいとしています。このラボ全体のテーマは、

John に言わせると"Pain and Pleasure"で、これがみんなの合い言葉（？）になっています。僕の研究テーマはDRG（後根神経節）特異的なTTX非感受性ナトリウムチャネルの痛覚情報伝達機構における役割をmRNAおよびタンパク質レベルで解析することです。ラボの仲間はP_2Xレセプター、POU転写因子など様々なことを研究していますが、基本的にみんな痛覚受容機構の解析をめざしています。この半年間で、このラボからNatureに2報、JBCに1報掲載されました。これら3報は僕がこちらに来る前に投稿されたものですが、僕自身も現在このラボが成長している過程を肌で感じている日々です。西洋人は土日は働かないと聞きますが、うちのラボではJohnを始め、ほとんどの人が 週に7日働いています。それも音楽をかけて、にこにこしながら。本当にみんな研究のプロであり、好きだからこの仕事をしているという当たり前のことをあらためて実感しています。それでもたまには僕も週末にStreet Marketへ行ったり、博物館に足を運んだりして息抜きをしています。Londonはコンサート、オペラ、ミュージカルなどのエンターテイメントがとても充実していますが、残念ながら1度Johnに連れられジャズクラブに行っただけです。日本では考えられませんが、UCLの中にUCLの学生および職員のみが利用できるパブが幾つかあり、値段も手ごろなのでよく行きます。

こちらに来る前に、イギリスは経済状態が悪いため大学で研究をするのは大変だと聞いていたのですが、聞くと見るでは大違いで、チップ類は全て最初からラックに入ったものを買い、1人に1台ずつコンピュータが与えられ、試薬類も何でも買えるし、大抵のものは注文した次の日に手に入ります。またガラス器具などは専門の人が洗ってくれるし、その他の雑用はテクニシャンがやってくれるので、僕らは完全に研究に専念できます。学部学生や修士課程の学生であふれかえっている日本の大学と違い、イギリスの研究室は基本的にポスドクないしはPh.D.コースの学生で構成されているので、当たり前のことですがここでは一人一人が皆、独立したscientistであるという自覚とそれに伴った実力を持っているように思います。またこちらでは、ボスの重要な役割の1つに"横のつながり"が挙げられます。強い横のつながりを持っているボスは、共同研究のみならず私信として様々な新しい知見をいち早く知ることができ、また実験上なにか問題が生じたときもすぐに応援を仰ぐことができます。つまり、ボスの頭脳が1つに見えても、実は数人の優れた頭脳を共有できるのです。ラボにもよるでしょうが、概してイギリスの大学は日本のよりも恵まれた環境だと思います。Dept. of Anatomy and Developmental Biologyには日本人は僕の他にPh.D.コースの学生が1人いるだけですが、僕らの研究室の上の階の細胞性粘菌をやっているラボには日本人のポスドクが3人もいます。彼らは皆、日本で助手等の職を持っていたのをやめて、将来の保証がないのを覚悟でここでポスドクとして研究者生活をしています。このことからも、イギリスで研究をすることの魅力を感じていただけると思います。これから留学を考えているPh.D.コースの学生の方はイギリスも候補にいれてはいかがでしょうか。

ここまでイギリスの良いところばかり書いてきたので、最後に僕が感じた嫌な面も少し付け加えておきます。まず研究室では皆、器具洗いなどやってもらうことになれているため、超遠心チューブやホモジナイザーなど、自分で洗わなければいけないわずかなものをよく何日も放置しっぱなしています。さらにこちらの人は、というより日本人以外は皆、自分が悪くてもほとんど謝りません。謝りたくないのか、悪いと思っていないのか僕には判りませんが。日本にいるときは、僕自身かなり自分勝手で且つだらしない方だと思っていましたが、文化の違いだとはわかっていても彼らをみていると僕の方が"まとも"だと思えてきます。"全てきちんとしていないと気に入らない"と言う人にはかなりのストレスになると思います。街の汚さにも驚かされます。Londonに来たことがある人は必ず感じたと思いますが、特に地下鉄の中のごみにはあきれるばかりです。それも若者だけではなく、紳士淑女の皆様方がごみをポイポイ捨てるのです。これなども、"誰かが掃除してくれるからいいじゃない"という考えのようです。しかし最近の一番の問題はIRAの爆弾テロです。

休戦協定が結ばれてからの１年半は静かだったのですが、今月に入って再開してしまいました。すでに数人の死者がでています。ただでさえLondonの地下鉄はよく止まるのに、不審物があるとすぐに地下鉄駅が封鎖されるので結構厄介です。

とにかくこれからの数年間、この国で暮らしていくなかで僕の周りで起こることすべてをじっくりと見て行こうと思っています。

1996年２月、Londonにて



これが、UCLのシンボル。正門からのぞむ。夜はライトアップされてとってもきれい。でも写真にとったらほとんど何もうつってなかった。昼にはサンドイッチとティーをもってたくさんの人がここに集まって来てにぎやか。この奥は図書館。僕はたいていこの正門から入って右手奥へと進んでいく。



サム　ジョン　ニック　キャロライン　チチェン
オルガ　私　アーメン

みんなでとった写真　青い目のせいか、みんな赤目になりやすい

ミニレビュー

ニューロトロフィンの新たな役割
——神経伝達への直接的関与——

武井延之
(京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科)

ニューロトロフィンは代表的な神経栄養因子であるNGFファミリーの分子の総称であり、NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, および魚類のNT-6が現在まで知られている。またその受容体としてはtrkファミリーの遺伝子産物であるTrkA, TrkB, TrkCが同定されており、NGFはTrkAと、BDNFとNT-4/5はTrkBと、NT-3はTrkCとそれぞれ高親和性に結合することがわかっている。Trkは受容体型チロシンキナーゼでありニューロトロフィンが結合することによって自己リン酸化がおこり細胞内にシグナルが伝達される(1)。ニューロトロフィンおよびTrkの分布についても広く調べられいる (14)。ニューロトロフィンはニューロンの分化、成熟、生存維持といった神経発生から老化までのニューロンの一生を通じて作用していることが知られている(5,22)。また神経回路の形成やシナプスの可塑性の調節にも重要な役割をはたしているだろうと考えられていたが直接的なデータには乏しかった。最近、神経系の機能とより密接にむすびついた神経回路形成やシナプス伝達の効率を高めるような作用が報告されるようになってきた(15,27)。これらには神経伝達物質の作用のような可逆的で短期的な早い作用と遺伝子発現を伴う長期にわたる持続的なものがあり、後述するように互いに関与していると考えられる。

短期的作用
シナプス伝達の増強

ニューロトロフィンのシナプス伝達における短期的な作用を初めに報告したのはPooのグループで1993年の論文である(16)。Lohofらはアフリカツメガエル胎児の脊髄神経細胞と筋細胞のco-culture系においてNT-3とBDNFがシナプス伝達を増強することをパッチクランプ法により電気生理学的に明らかにした。数分間のNT-3あるいはBDNFの添加に応答して5から10分の間に自発的シナプス電流(spontaneous synaptic currents; SSCs)の頻度は6倍以上にまで増加した。またこの応答は可逆的でNT-3をwash-outするとコントロールレベルまで低下した。さらにNT-3とBDNFは脊髄神経細胞を電気的に刺激して筋細胞で記録される誘発シナプス電流(Evoked Synaptic current; ESC)の振幅も増大させた。これらのことはニューロトロフィンが脊髄神経細胞シナプス前終末からのアセチルコリン放出を引き起こすと共に、刺激に応答した神経伝達物質放出の増強をしていることを示唆している。またこれらの作用はTrkキナーゼ活性の特異的な阻害剤であるK-252aによって消失することからTrkを介した作用であることがわかった。同様の作用が哺乳類の中枢神経系でも報告されている。Leβmannらはラット胎仔および新生仔の海馬の分散培養系で同様の結果を得ている(12)。隣接した神経細胞の一方を刺激し、もう一方の細胞で誘発電流を記録する実験でBDNFとNT-4/5は興奮性後シナプス電流(excitatory postsynaptic currents; EPSCs)の振幅を1.5倍以上増大させた。また、SSCsの頻度も3－4倍に増加させた。このことは神経筋での実験と同様に、ニューロトロフィンの作用が後シナプスの受容対の感受性やシナプス小胞当たりの神経伝達物質量の増加に対してではなく、前シナプスに対するもので、放出に関与するシナプス小胞の増加に関与していることを示唆している。この作用は早く (0.5－5min)一過性のもで、神経筋(～10min、で作用時間がやや長い) でのものと若干の違いが見られた。KangとSchumanは成熟ラット海馬のスライスを用いて興奮性シナプス後電位(excitatory postsynaptic

potential; EPSP)に対するニューロトロフィンの作用を調べた(7)。NT-3およびBDNFを30分間潅流液に添加しておくとSchaffer collateralを刺激してCA1領域で記録されるEPSP slopeは3倍以上の上昇が2－3時間にわたって観察された。またpaired puls facilitation (PPF. 数十から数百ミリ秒の間隔で2回の刺激を与えると後シナプスでの応答は2回目の法が大きくなる現象。前シナプスからの神経伝達物質放出を促進するような刺激を与えると通常これが減少する）の実験を行なうとNT-3, BDNF共PPFを減少させており、これらニューロトロフィンの作用は前シナプスからの神経伝達物質の放出の増強の結果であると考えられた。この作用はK-252aの前処理で消失したが、wash-outやK-252aの後処理では消えずに2－3時間持続した。この神経伝達効率の増強作用は前述したESCの増大と同様に刺激に応答した神経伝達物質放出を促進していることを示唆しており、ニューロトロフィンそれ自体が誘発する神経伝達物質放出とは異なったメカニズムで、持続的（数時間単位）に作用するものと考えられる。可能性としては、シナプス小胞の膜近傍への輸送、膜への結合、融合といった開口放出過程に対し、これらに関わるタンパク（シナプシン、シナプトフィジン、シナプトタグミン、etc）やイオンチャンネルのリン酸化などを通じて促進的に働いていることなどが考えられる。

これとは別にKimらはラット胎仔の大脳皮質神経細胞の初代培養系で、NT-3が自発的活動電位（sponanteous action potential)の頻度を増強することを報告しているが、これは抑制性のGABAergicの活動を抑制した結果であるというデータを示してしている(8)。またLevineらは神経伝達に対するニューロトロフィンの作用のさらに別の側面を報告している(13)。ラット胎仔海馬の初代培養神経細胞においてパッチクランプ法で後シナプスにおける電気的活動を調べたところ、BDNFは2－3分の内に後シナプスの発火頻度を2倍以上に増加させた。さらにBDNFは活動電位に依存したEPSCの頻度、振幅を共に増強した。このうちEPSCの振幅に関しては、パッチピッペットを通して細胞内に注入したK-252aによってBDNFの作用は消失した。このことはBDNFの作用の一部が後シナプスにおけるTrkを介したものであることを示している。これらのことからニューロトロフィンの興奮性神経伝達の増強という短期的作用にはいくつかの経路がある可能性もある。

ニューロトロフィンによる迅速で持続的（1－3時間単位）な神経伝達の増強はテタヌス刺激による長期増強（LTP; long term potentiation)の場合と相似している。前述したKangとSchumanは海馬におけるテタヌス刺激によるLTPとニューロトロフィンによる神経伝達の増強を比較して、2つが全く同じメカニズムで起こっているわけではないであろうとしているが、遺伝子発現を必要とするような後期成分については同じかも知れないとしている。

一方ThoenenのグループのKorteらはBDNFのノックアウトマウスを使うというアプローチでLTPに対するBDNFの作用を検討している(11)。

BDNF＋／＋のマウスでは約90％の海馬スライスでLTPが成立したのに対し、＋／－では30％以下、－／－では生後16日(P16)まででは5％ほど、P17－28でも30％ほどでしかLTPが成立しなかった（BDNFノックアウトマウスは2－4週間ほどしか生きられない)。またLTPが成立したものの中でも増強の程度には差があり、60分後のEPSP slopeはベースに対して＋／＋では189.8%，＋／－では141.8%，－／－では135.3％であった。また薬理学的な実験から＋／－，－／－ともLTPが成立するものに関しては同じメカニズムで起こっていることが示唆された。海馬ニューロンの形態には少なくとも光学顕微鏡レベルでは差がなく海馬の層構造も保たれていた。BDNFはLTPの成立に重要な役割を担っており、それは逆行性メッセンジャーとしての短期的な作用である可能性が高いと考えられる。同様の結果はKandelのグループからも報告されており、またニューロトロフィンの発現がテタヌス刺激によって上昇すると言う報告も複数あり、非常に興味深い。Pattersonらは昨年の学会で、少ないながらもEPSP slopeの上昇がみられた－／－のスライスにBDNFを添加する実験を示していたが、LTP

が（部分的にせよ）回復するには10時間ほどのインキュベーションが必要であったと話していた(19)。このことからも、BDNFのLTPでの働きには遺伝子発現を介した作用も必要なのかも知れない。以上のことからBDNFの個体の学習記憶に関する作用に関心がもたれるが、いまのところ報告はない。ノックアウトマウスは（主に末梢神経障害により）運動障害を起こし、寿命も短い(22)ため学習実験ができない。今後、ニューロトロフィンやTrkのアンチセンスや抗体を用いた行動レベルでの解析が（勿論細胞、分子レベルでの解析と並行して）待たれる。

神経伝達物質放出と細胞内Caの変動

前述した興奮性の神経伝達の増強は、ニューロトロフィンが神経筋シナプスにおいてはアセチルコリンの、また中枢神経系においてはグルタミン酸の放出を誘発したと考えられる。Knipperらは海馬のシナプトゾームを用いてNGFがアセチルコリンとグルタミン酸の放出を促進するという報告をしている(10,11)。筆者らも中枢神経細胞からの実際のグルタミン酸放出量を測定しBDNFの作用を検討した。初代培養したラット胎仔大脳皮質神経細胞をBDNFで刺激し、グルタミン酸の放出量を測定し、無刺激時と比較したところBDNFは1.5倍以上の放出量の増加を引き起こした。これらの結果は電気生理の実験結果を裏付けるものであり、今後ニューロトロフィンによる神経伝達物質放出のメカニズムに興味がもたれる。

神経伝達物質放出は通常脱分極刺激に応答して、細胞内カルシウムの上昇によって一連の過程が進行すると考えられている。ニューロトロフィンによる細胞内カルシウムの変動についても調べられている。初めの報告はPC12細胞、クロマフィン細胞での実験でNGFによりカルシウムの上昇が認められた(18)。このときにはまだニューロトロフィンの神経伝達に対する作用は明らかではなく生理的作用は不明であり、カルシウムシグナルによる遺伝子発現の調節の可能性のみが考えられていた。Lindoholmらのグループの Berningerらはラット胎仔の海馬の神経細胞の培養系においてBDNFとNT-3による一過性の細胞内カルシウムの上昇を報告している(2)。これらのニューロトロフィンをパルスで与えた時には一過性の、しかも添加に応じてくりかえされるカルシウムの上昇がみられた。このカルシウム上昇が細胞外からの流入によるものか、細胞内貯蔵部位からの遊離によるものかは実験が無く不明だが、現在までに知られている細胞内シグナル系で考えると、Trkのリン酸化－－PLCγの活性化－－IP3の形成－－貯蔵部位からのカルシウムの放出、のプロセスが示唆されている。このカルシウム上昇が神経伝達物質の放出とそれに続くシナプス伝達を引き起こしている可能性は高いが、直接的な実験結果は無く今後の研究の焦点となっている。

ニューロトロフィンの放出と合成

このような神経伝達物質と同じような早い作用を示すということはこれに対応して神経細胞からの早い、刺激に応答したニューロトロフィンの放出がおこることが生理的には重要なことである。ニューロトロフィンは中枢神経系においては神経細胞で合成されていることが知られている。

これまでニューロトロフィンの神経細胞からの放出量の定量に関しては技術的な困難さと、そのような早い作用を想定していなかったこともあって分単位の測定はなされていなかった。NGFは高感度の定量法（サンドイッチEIA法）が確立しているが、産生する神経細胞が限られており、量も少ない。一方、中枢の神経細胞に広く比較的多量に存在するBDNF, NT-3に関しては抗体がなかった。 Blochl と Thoenen は海馬神経細胞にNGF cDNAをトランスフェクションし、NGFを過剰発現させ、放出量を定量した(3)。NGFの放出は構成的（constitutive）にも起こっていいるが、脱分極刺激である50 mM KCl, グルタミン酸、カルバコール（アセチルコリンのアゴニスト）, ベラトリジン（電位依存性Naチャンネルの活性化剤）に応答して数分間に数倍のNGFを放出した。また薬理学的検討からグルタミン酸の作用はAMPA受容体を介したもので、NMDA受容体は関与していないことがわかった。さらにこの刺激応答性の放出は珍しいタイプのもので、BAPTA（膜非透過性のカルシウムキレーター）で

は変化せずBAPTA-AM（膜透過性のもの）では抑えられたことから細胞外のカルシウムには依存いないが、細胞内カルシウムに依存していることがわかった。さらにベラトルジンで放出が誘発されること、刺激による放出がテトロドトキシンで抑制されること、細胞外液のNaをN-methyl-D-gulucamineで置換すると抑制されることをなどからNa依存性の調節的放出(regulated release)であることが明らかとなった。昨年になって同じグループのGriesbeckらによって何も操作していない海馬からのBDNFの放出が報告されたが、NGFの実験の結果と全く同様の結果がみられている(6)。NGFの放出は神経細胞のどの部位で行なわれているのだろうか？彼らはこのトランスフェクトした神経細胞でインタクトのまま抗NGF抗体で免疫染色し共焦点レーザー顕微鏡で観察した。すると構成的な分泌は主に細胞体で起こっており、刺激に応答した調節的放出は樹状突起で起こっているとしている(27)。ニューロトロフィンがどのような小胞に含まれてどこから放出されるのかは非常に興味深く、免疫電顕による研究がぜひとも必要であろう。

KClや興奮性神経伝達物質による脱分極刺激がニューロトロフィンの発現に作用していることはこれ以前から報告されていた(30)。ラット胎児海馬、及び大脳皮質の分散培養系においてKClによってBDNF mRNAの上昇が観察されている。またグルタミン酸受容体のアゴニストであるカイニン酸によってNGF及びBDNFのmRNAレベルが顕著に上昇することが、in vivo, in vitroにおいて共に認められた。またGABAのアンタゴニストによってもmRNAレベルが上昇したことから、NGF, BDNFの発現は興奮性の神経伝達によって増加し、抑制性の神経伝達によって抑制されるということが示唆された(30,31)。より生理的条件下での発現調節については興味深い報告がある。ラット海馬において長期増強(long term potentiation; LTP)を誘発するテタヌス刺激はBDNFとNT-3のmRNAを増加させることが示されている(20)。さらにラットを"Rich enviorment"で飼育したり、学習課題を多く経験させるとBDNF mRNAの発現が増加するという報告もあり、前述したBDNFノックアウトマウスでのLTPの不成立の結果などと考えあわせると、学習、記憶といった高次脳機能のと密接に関わっているニューロトロフィンの姿が浮かび上がってくる。

長期作用

神経伝達に対するニューロトロフィンの作用の内、新規の遺伝子発現、蛋白合成を介している長期的なものにはどのようなものがあるだろうか。発生過程でのシナプス形成や、最近では神経活動依存性のシナプスの可塑性にもニューロトロフィンが関与していることが明らかにされつつあるが(4)、ここでは神経伝達物質の放出機構に関して述べたい。

最も研究されているのは神経伝達物質の量の調節に関する作用で、アセチルコリン、ドーパミン、アミノ酸などについて合成酵素の活性上昇、再取り込みの促進、伝達物質含有量の上昇などが、また神経ペプチドの発現上昇について多くの研究がなされている。しかし神経伝達物質の含有量がふえてもそれが直接神経伝達に影響するか否かは(厳密には)わからない。神経伝達には刺激に応答した伝達物質の放出が不可欠である。そこで筆者らは神経伝達物質放出の刺激応答性に対するニューロトロフィンの作用について培養中枢神経細胞で調べた。新生ラットの前脳基底野をNGF存在下で培養すると高カリウムによる脱分極刺激に応答して放出されるアセチルコリンの量が増大した。しかし無刺激時の、つまりベースの放出量はほとんど変化せず、刺激応答性が増強されたと考えられる(26)。ラット胎仔大脳皮質の培養系にBDNFを添加した場合も同様に、グルタミン酸放出の刺激応答性が増強された(24)（図1）。この現象の分子的基盤としてはイオンチャンネル(Na, Ca, Kなど)の発現上昇や神経タイプへの分化などが考えられる。チャンネルに関する研究はほとんどがPC12細胞を用いて行なわれている。PC12はNGF存在下で培養することにより活動電位を生じさせるようになる。この元になっていることにNaチャンネルの増加が考えられ、実際brain type II, IIa, およびperipheral type I Naチャンネルのmrnaの発現誘導が観察された(17,28)。

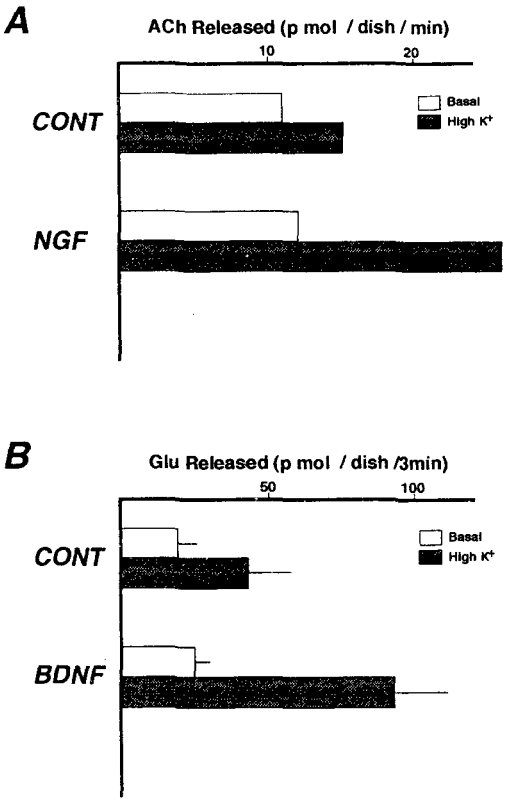


図1

A) NGF存在下で6日間培養したラット生後12日目の前脳基底野ニューロンからのアセチルコリン放出。B)BDNF存在下で6日間培養したラット胎生17日目の大脳皮質ニューロンからのグルタミン酸放出。いずれの場合も高カリウムによる脱分極刺激に応答した放出が顕著に増大している。

Caチャンネルに関しては神経タイプへの分化の報告がある。PC12からの神経伝達物質の放出はL型Caチャンネルのブロッカー（ジヒドロピリジン誘導体）で抑制されるが、NGF存在下で培養するとN型チャンネルのブロッカーであるω-コノトキシンで抑制されるようになることをTakahashiらは^{3}Hノルアドレナリンの測定により示している(23)。UsowczらはL型からN型への分化を電気生理学的にも確認し、125I－コノトキシンの結合実験からN型チャンネル数が2－3倍になっていることを示唆している(29)。このチャンネル分子の増加や分化によって刺激応答性

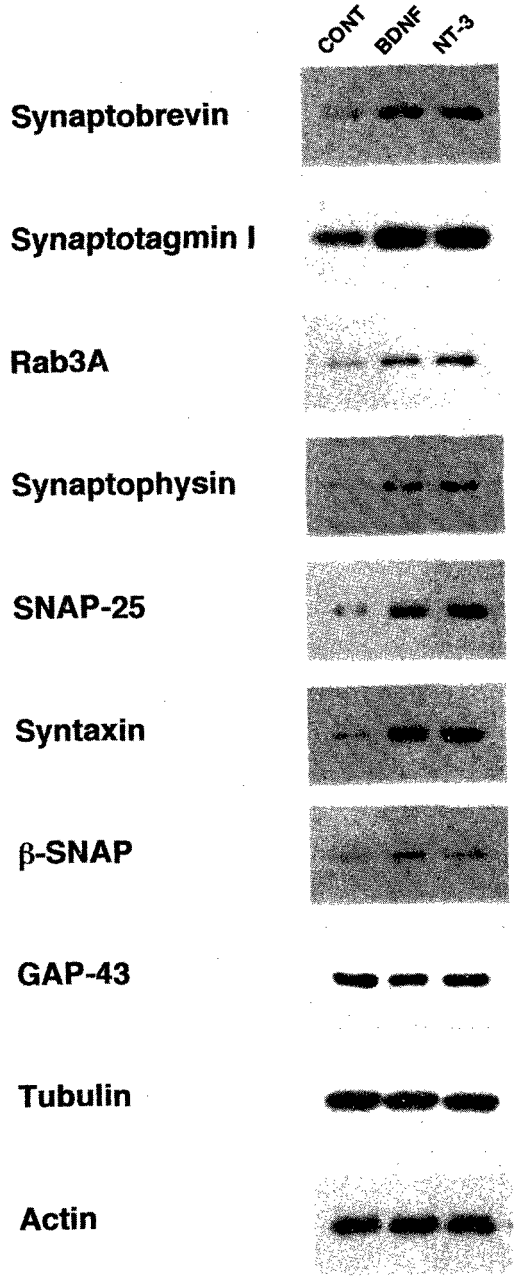


図2

開口放出関連蛋白のニューロトロフィンによる変動。ニューロトロフィン存在下で6日間培養したラット胎生17日目の大脳皮質ニューロンにおける蛋白の変動っををウエスタンブロットで調べた。シナプス小胞蛋白であるsynaptobrevin, synaptotagmin, Rab3A, synaptophysin、シナプス前膜蛋白であるsyntaxin, SNAP-25、細胞質蛋白であるb-SNAPでニューロトロフィによる増加がみられた。

が高まる可能性は大いにある。

しかしながらこれらの結果はPC12細胞を用いた結果でであり、非神経型細胞から神経型細胞へといったドラスティックな変化に対応したものである。中枢神経細胞においてもニューロトロフィンによって神経伝達に直接影響するるようなイオンチャンネルの変化が起こっているかは非常に興味深い問題で、培養系やノックアウトマウスを用いた研究が待たれる。

神経伝達物質放出に関与する分子としてはイオンチャンネルの他に、様々な開口放出関連蛋白が同定されてきている(21)。そこで筆者らはニューロトロフィンによるこれらの蛋白の変動をラット胎仔大脳皮質神経細胞の培養系を用いて検討した(24,25)。図2に示すように、シナプス小胞蛋白、シナプス前膜蛋白などのレベルがBDNF及びNT-3によって上昇していた。このとき神経細胞の生存数、突起の数や形態などには変化はなく、またチュブリン、アクチン、GAP-43などのレベルにも変化はなかった。調節的放出に関わるこれらの蛋白の上昇もまた刺激に応答した神経伝達物質放出量の増加に寄与しているものと考えられる。

前シナプスでの変動にたいして、後シナプス側の伝達物質受容体へのニューロトロフィンの作用については報告が少なく、しかもPC12にたいするNGFの作用に限られている。前述したようにPC12における作用は細胞分化に対する作用であり、シナプス伝達の調節と同列に述べるべきものかは疑問が残る。今後是非とも中枢神経系での作用の解明がまたれる。

まとめ

以上述べてきたように、ニューロトロフィンには、従来知られていたいわゆる神経栄養因子の概念だけでは説明しがたい、神経伝達機構への関与が明らかになってきた。この機構の仮説（いささかニューロトロフィン至上主義的だが）を図3に示す。神経発生の過程において、ニューロトロフィンを合成しているニューロンは、はじめ構成的にニューロトロフィンを分泌し、そこへ投射するニューロンの突起をひきよせる。このようにしてシナプスが形成されるとそこで神経伝達がおこり、それによってニューロトロフィンの調節的な放出と、神経活動依存性の新たな合成がおこる。一方ニューロトロフィンの放出は相手のニューロンに新規の遺伝子発現を誘導すると共に、神経伝達物質の放出を引き起こし、このようなフィードフォワードな機構によって神経回路の形成と固定化がおこり、最終的には学習、記憶といった脳の高次機能の発現に関与している可能性がある。

ニューロトロフィン研究が爆発的に進んできているのには、(ニューロサイエンス全般にいえることだが）方法論にとらわれない、様々な分野からの総合的なアプローチが実を結んでいるからでもある。まだまだ不明な点も多いが、ジグソーパズルは着実にうまっているといえよう。

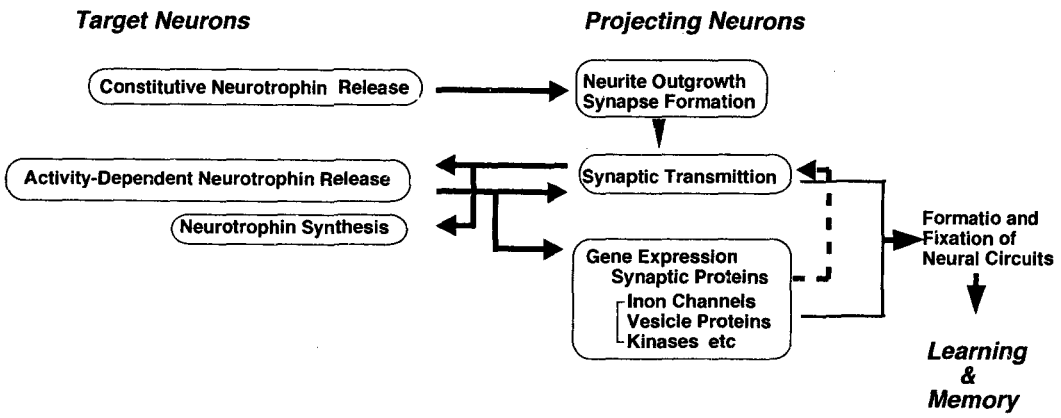


図3　ニューロトロフィンによる神経伝達調節機構。

文献

1. Barbacid, M. (1994) The trk family of neur otrohin recptors. J. Neurobiol. 25, 1386－1403
2. Berniger, B., Garcia, D.E., Inagaki, N., Hahel, C.. and Lindholm, D. BDNF and NT-3 induce intracellular Ca^{2+} elevation in hipocampal neurons. NeuroReport, 4, 1303－1306
3. Blochl, A. and Thoenen, H. (1995) Charact erization of nerve growth factor (NGF) release from hippocampal neurons:Evidenc e for a constitutive and unconventional so dium-dependent regulated pathway. Eur.J. Neurosci., 7, 1220－1228
4. Cabelli, R. J., Hohn, A. and Shatz, C. J. (1995) Inhibition of occular dominance column formation by infuxon of NT-4／5 or BDNF. Science, 267, 1662－1666
5. Davies, A.M. (1994) The role of neurotro phins in the developing nervous system. J. Neurobiol. 25, 1334－1348
6. Gresbeck, O., Blochl, A., Carnahan, D.F., Nawa, H. and Theenen, H. (1995) Characterization of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) secretion from hippocampal neurons. Soc. Neurosci. Abstr., Abstr., 21 (Part 2), 1046
7. Kang, H. and Schuman, E.M. (1995) Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmittion in the adult hippocampus. Science, 267, 1658－1662
8. Kim, H.G, Olafsson, P. and Lu, B. (1994) Neurotrophin 3 potentiate neuronal activity and inhibits γ-aminobutyratergic synaptic transmission in cortical neurons. Proc. Natl. Acad.Sci. USA, 91, 12341－12345
9. Knipper, M, Berzaghi, M.P., Blochl, A., Breer, H., Thoenen, H and Lindholm, D. (1994) Positive feedback between acetylch oline amd the neurotrophins nerve growth factor and Eur. J. Neurosci. 6, 668－6718
10. Knipper, M., Leung, L.S., Zhao, D. and Rylett, R.J. (1994) Short-term modulation of glutamatergic synapses in adult rat hippocampus by NGF. NeuroReport, 5, 2433－2436
11. Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H. and Bonhoeffer, T. (1995) Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 8856－8860
12. Le β mann, V., Gottmann, K. and Heumann, R. (1994) BDNF and NT-4／5 enhance glu tamatergic synaptic transmittion in cultured hippocampal neurons. NeuroReport, 6, 21－25
13. Levine, E. S., Dreyfus, C.F., Black, I. B. and Plummer, M.R. (1995) Brain-derived neu rotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 8074－8077
14. Lindsay, R.M., Wiegand, S.J., Altar, C.A.. and DiStefana, P.S. (1994) Neurotrophic factors:from molecule to man. Trends Neurosci., 17, 182－190
15. Lo, D.C. (1995) Neurotrophic factors and synaptic plasticty Neuron, 979－981
16. Lohof A.M., Ip, N.Y. and Poo, M.-M (1993) Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF. Nature, 363, 350－353
17. Mandel, G, Cooperman, S.S., Maue, R.A., Vicentini, L.M. and Berhm, P. (1988) Sele ctive induction of brain type II Na^{+} chann eles by nerve growth factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85 924－928
18. Pandilla-Alonso, A., Malgaroli, A., Vicentini, L.M. and Meldolesi, J (1986) Early rise of cytosolic Ca^{2+} induced by NGF in PC12 and chromaffin cells. FFBS Lett., 208, 48－51

19. Patterson, S.L., Able, T., Ernfors P., Jaenisch, R. and Kandel E.R. (1995) Deficits in short-term plasticity and LTP in hippocanpal slices from BDNF knockout mice Soc. Neurosci. Abstr., 21 (Part 1) 35
20. Patterson, S.L., Grover, L.M., Schwartzkro in, P.A.. and Bothwell, M. (1992) Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: A stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. Neuron, 9, 1081-1088
21. Sudohof, T.C. (1995) The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. Nature, 375, 645−653
22. Snider, W.D. (1994) Funcion of the neurotrophins during nervous system development : what the knockouts are teaching us. Cell, 627−638
23. Takahashi, M., Tsukui, H. and Hatanaka, H. (1995) Neuronal differentiation of Ca^{2+} channel by nerve growth factor. Brain Res., 341, 381−384
24. Takei, N., Sasaoka, K., Takahashi, M. and Hatanaka, H. BDNF increases evoked release of glutamate and GABA and the levels of exocytosis-associated proteins. Submitted
25. Takei, N., Sasaoka, K., Inoue, K. Endo, Y., Takahashi, M. and Hatanaka, H, (1995) Effects of BDNF on the leveles of synaptic proteins. Soc. Neurosci. Abstr., 21 (Part 1), 546
26. Takei, N., Tsukui, H. and Hatanaka, H. (1989) Intracellular storage and evoked release of acetylcloline from postnatal rat basal forebrain cholinergic neurons in culture with nerve growth factor. J. Neurochem. 53, 1405−1410
27. Thoenen, H. (1995) Neurotrophins and neuronal plasticity. Science, 270 293−598
28. Toledo-Aral, J.J., Brehm, P., Halegoua, S. and Mandel, G. (1995) A single pulse of nerve growth factor triggers long-term neuronal excitability through sodium channel gene induction. Neuron, 14, 607−611
29. Usowicz, M.M., Porzig, H, Becker, C. and Reuter, H. (1990) Differential expression by nerve growth factor of two types of Ca^{2+} Channels in rat pheochromocytoma cell lines.
30. Zafra, F., Hengerer, B., Leibrock, J., Thoenen, H, and Lindholm, D. (1990) Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNAs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. EMBO J., 9, 3545−3550
31. Zafra, F., Castren, E., Thoenen, H. and Lindholm, D. (1991) Interplay between glutamate and γ-aminobutyric acid tramsmitter systems in the physiological regulatiom of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 10037−10041

ミニレビュー

開口放出機構とシナプトタグミン

今泉美佳
(上智大学生命科学研究所)

はじめに

神経伝達物質の放出は、伝達物質を貯蔵しているシナプス小胞がシナプス前膜と接着(ドッキング)、小胞膜とシナプス前膜との融合(フュージョン)により、小胞内の伝達物質をシナプス間隙に放出する、いわゆる開口放出(exocytosis)によって行われている。開口放出はシナプス前部へのカルシウムイオン(Ca^{2+})流入が引き金となって引き起こされることは早くからわかっていたが、詳細な開口放出の分子機構については長い間不明であった。しかし、ここ数年の著しい研究の進展により、開口放出機構解明へ向けて大きな展開が現在見られている。

この機構には様々なタンパク質が関わっていることがわかってきたが、そのなかでも、シナプス小胞膜タンパク質、シナプトタグミンがCa^{2+}を感知するCa^{2+}センサーの候補の1つとして非常に注目されている。本稿では開口放出機構におけるシナプトタグミンの役割について焦点を当て、最近の情報を紹介したい。

I. シナプトタグミンの構造

シナプトタグミンはモノクローナル抗体の抗原蛋白質(65kDa:p65蛋白質)として1981年にMatthewらによって初めて見出され、神経細胞とある種の内分泌細胞(副腎髄質細胞や脳下垂体細胞など)の主に小胞膜(顆粒膜)に局在していることが報告された[1]。その後、Südhofらのグループによりラット脳cDNAライブラリーからp65蛋白質のcDNAがクローニングされ、その一次構造が明らかにされた[2]。

図1に示したように、シナプトタグミンは1カ所の膜貫通部位を持ち、小胞内にある短いアミノ末端(N端)側領域と細胞質に長く伸びたように存在しているカルボキシル末端(C端)側領域から成る。細胞質側の部分にはプロテインキナーゼCのC2ドメインと相同性をもつ2回の繰り返し構造(C2A、C2B)がある。このドメインはプロテインキナーゼCと同様に、Ca^{2+}やリン脂質と結合する役割を持っていることが考えられる。また、C2ドメインを含む細胞質側のアミノ酸配列は種々の動物種にわたってよく保存されていることから(ヒトとショウジョウバエで74%の相同性がある[4])、この部分がシナプトタグミンの機能に重要であることが示唆される。

Südhofらのグループはまずシナプトタグミンの細胞質側の部分を大腸菌で発現させ、このリコンビナントがフォスファチジルセリンと結合することを示した[2]。次いでシナプトタグミンがリン脂質存在下でのみCa^{2+}と結合すること、また、リポソーム上に再構成したシナプトタグミンはμMレベルのCa^{2+}を加えると他のリポソームと結合することを報告した[3]。これらの結果よりシナプトタグミンは開口放出におけるCa^{2+}受容体であり、小胞膜上のシナプトタグミンにCa^{2+}が結合すると、小胞膜とシナプス前膜の結合が起こり、開口放出へ進むことを示唆した。そして彼らはp65蛋白質をシナプトタグミンと名付けた(synaptotagmin:synap-はシナプス小胞蛋白質であることから、-tagminはリン脂質/シナプス前膜へ結合(tag)することから)[4]。

哺乳類においてシナプトタグミンのアイソフォームが現在少なくとも9つ報告されている(Liらの報告によるVとCraxtonらとHudsonらが報告したVとは異なる)[5-10]。

初期に報告されたシナプトタグミンIとIIは相同性が高いが、脳内での発現部位が異なる(一部オーバーラップしているが、互いに相補的に存在

している)。また、シナプトタグミンIは脳下垂体、副腎髄質にも存在するが、IIは脳以外の組織には存在しないようである。シナプトタグミンIII、IVは脳で広範囲に発現している。IIIは他と異なり、膜貫通部位とC2ドメインの間に150個のアミノ酸残基があるのが特徴で、内分泌組織でも発現が見られる。その他、最近見いだされた4種のシナプトタグミンは脳以外にも肺や心臓など広い範囲の組織分布が見られる[8-10]。

II. 各ドメインの機能

1. C2Aドメインの機能

2つのC2A, C2Bドメインは比較的高い相同性を持つが、それぞれ異なった機能を持っていることが、*in vitro*の研究により最近続々とわかってきた。

シナプトタグミンIをはじめ、多くのシナプトタグミンのC2AドメインがCa^{2+}依存性リン脂質結合部位である(Ca^{2+}濃度依存性のEC_{50}は3-6μM)[11,8]。しかし、シナプトタグミンIV, VI, VIIIのC2Aドメインはリン脂質と結合しない。シナプトタグミンIはCa^{2+}とリン脂質に結合する際、Ca^{2+}依存性にコンフォメーション変化を受けている[12]。

Liらは、C2AドメインがCa^{2+}依存性に神経終末の形質膜蛋白質であるシンタキシン(syntaxin)と結合することを報告している[8]。彼らによれば、シナプトタグミンのアイソフォームによってシンタキシン結合のCa^{2+}依存性が異なる。各アイソフォームのリコンビナントC2Aと脳由来のnativeシンタキシンIとの結合を調べると、シナプトタグミンI,II,Vでは200μM以上のCa^{2+}が結合に必要であり、この濃度は神経細胞での開口放出に必要とされるCa^{2+}濃度とほぼ一致する。III, VIIでは10μM以下のCa^{2+}で結合する。なお、リン脂質と結合しないIV,VI,VIIIはシンタキシン結合が見られない。脳由来のnativeシナプトタグミンI(full length)、またこれを酵素処理して調製した細胞質ドメインとリコンビナントシンタキシンとの結合のCa^{2+}依存性も確認されている。シナプトタグミンIはシンタキシンのアイソフォームの中ではIと特に強く結合していることから、シナプトタグミンとシンタキシンの結合にはアイソフォームの特異性があることが示唆される。Liらはシナプトタグミンの C2Aドメイン上の同じ変異により、リン脂質結合とシンタキシン結合の両方が失われることから、それぞれの結合部位がオーバーラップしている可能性を示しているが、これについてははっきりしていない。Chapmanらの報告によれば、C2AとC2Bドメインの両方をもつリコンビナントシナプトタグミン:GST−C2ABと、これのmutantでC2A, C2Bそれぞれのドメインのリン脂質結合に重要なアミノ酸配列を欠失させたC2A, C2B各deletion mutant (C2A deletion mutantではCa^{2+}依存性リン脂質結合が失われる)を用いてシンタキシンとの結合を検討したところ、どちらのmutantでもCa^{2+}依存性シンタキシン結合が見られている[13]。なお、シナプトタグミンはシンタキシンIのC末端領域(coiled-coil構造の領域にあたる)に結合する[13]。

2. C2Bドメインの機能

C2Aドメインと同様、C2Bドメインもリン脂質と結合するがCa^{2+}非依存性である[14]。

C2Bドメインにはイノシトール1,3,4,5−四リン酸(IP_4), イノシトール1,3,4,5,6−五リン酸(IP_5), イノシトール1,2,3,4,5,6−六リン酸(IP_6)などのイノシトールポリリン酸(inositol high-polyphosphate series : IHPS)がCa^{2+}非依存性に特異的に結合する[14]。Fukudaらの研究によると、IHPSはC2Bドメインの中央部の30個のアミノ酸残基からなる領域に結合し、そのうちの3カ所のリジン残基が特に重要である[15]。シナプトタグミンIからIVまでを調べた結果、IIIを除いたアイソフォームに共通してIHPS結合が確認されている。

また、C2Bには、クラスリンアダプター蛋白質(clathrin adapter complex)であるAP2がCa^{2+}非依存性に結合する[16]。このAP2結合は、多くのシナプトタグミンのアイソフォームに共通して見られている[8]。AP2は、エンドサイトーシスに関与しているGTP結合蛋白質、ダイナミン1(dynamin 1)と結合することが知られてい

る[17,18]。これらのことから、開口放出だけではなく、エンドサイトーシス(endocytosis)の過程にもシナプトタグミンが関与していることが示唆される。

このように、Ca^{2+}依存性結合に関してはC2Aドメインの役割だと思われていたが、ごく最近になってシナプトタグミンIのC2Bドメイン同士がCa^{2+}依存性(＞100 μM)に結合する(self-association)ことが報告された[19]。しかしながら、このCa^{2+}依存性self-associationの開口放出における意義については不明である。(一方、Ca^{2+}非存在下では、シナプトタグミンIはモノマーではなく、ダイマー(SDS-resistant)を構成単位としたマルチマー(multimer)であることがすでに報告されており、形成にはN端からC2Aまでの領域が関与しているらしい[3,20]。)

3．C端の機能

シナプトタグミンのC端の領域は、神経終末の形質膜にあるニューレキシン(neurexin)との結合に重要であることが報告されている[21-24]。ニューレキシンはαラトロトキシン(α-latrotoxin：クモ毒の一種)の受容体蛋白質である。

αラトロトキシンが神経終末からの伝達物質放出をCa^{2+}非依存性に引き起こすことは知られていたが、そのメカニズムについてはよくわかっていなかった。1991年にPetrenkoらは、αラトロトキシンに特異的な受容体がシナプトタグミンと

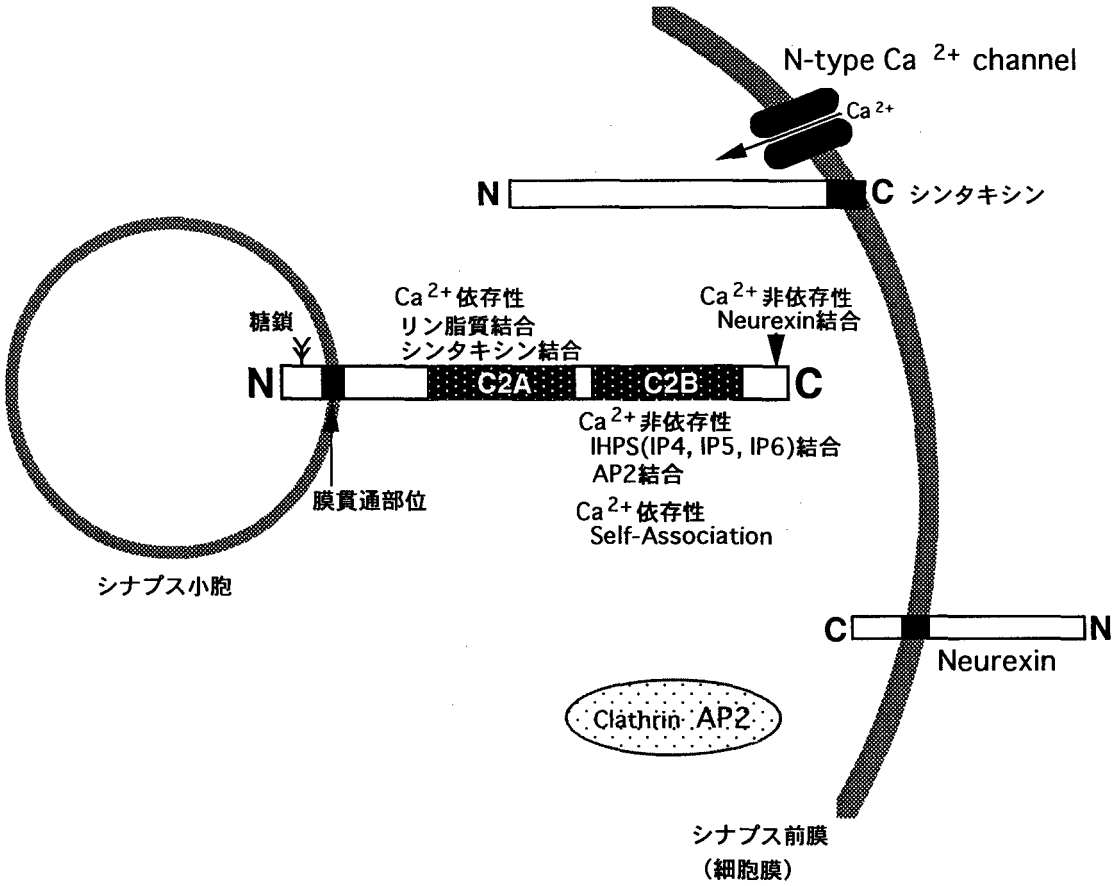


図1　シナプトタグミンにIの構造と機能

結合することを明らかにした[21]。その後、αラトロトキシン受容体蛋白質はニューレキシンと名付けられ、cDNAクローニングの結果、少なくとも2つのニューレキシンの遺伝子が存在し、多くのスプライシングにより100を越える転写産物からなる大きなファミリーであることがわかっている[22]。ニューレキシンは1カ所の細胞膜貫通部位と長い細胞外ドメインと短い細胞質側ドメインからなる（図1）。アフィニティークロマトグラフィーを用いた実験により、シナプトタグミンとニューレキシンの細胞質側ドメインがCa^{2+}非依存性に結合することが明らかにされている[23]。また、最近のPerinの報告によると、シナプトタグミンのC端の34個のアミノ酸残基がニューレキシンの細胞質側ドメインとの結合に関与していることがわかった[24]。シナプトタグミンとニューレキシンとのCa^{2+}非依存性結合の開口放出における意義については未だ不明である。

4．その他

抗シナプトタグミン抗体はωコノトキシンの受容体であるN型Ca^{2+}チャンネルを免疫沈降させることから、シナプトタグミンがN型Ca^{2+}チャンネルと結合することが示唆されている[25]。しかし、シナプトタグミンが単独で結合している可能性よりも、シンタキシンとともにN型Ca^{2+}チャンネルと複合体を形成していると考えられている[26,27]。

Ⅲ．伝達物質放出での役割（*in vivo* での研究）

シナプトタグミンの伝達物質放出での生理的な役割を明らかにするために、開口放出の機能測定が可能な実験系を用いて研究が進められている。シナプス小胞の開口放出は、シナプス小胞膜とシナプス前膜とのドッキング→プライミング（ATP依存性）→フュージョン（Ca^{2+}依存性）→エンドサイトーシスから成ると現在考えられている[28,29]。*in vivo* での研究の結果、シナプトタグミンはCa^{2+}依存性フュージョン過程とエンドサイトーシス過程に働いていることが明らかになってきた。

Elferinkらは NGF で分化させた PC12 細胞にシナプトタグミン抗体をマイクロインジェクションした後、Ca^{2+}依存性高カリウム刺激を行うと、開口放出の結果として細胞表面で観察されるドーパミンβハイドロキシラーゼ（分泌顆粒内と分泌顆粒膜に局在する蛋白質）の免疫染色が減少することを報告している[30]。シナプトタグミンが欠失したショウジョウバエ[31-34]や線虫[34]ではCa^{2+}依存性の伝達物質の放出能が大きく低下している。また、シナプトタグミンⅠのノックアウトマウスの海馬におけるシナプス伝達では、Ca^{2+}依存性の伝達物質放出のうち速い成分（synchronouscomponent）が選択的に抑制を受けた[35]。しかし、Ca^{2+}非依存性（α-latrotoxin, hypertonic sucrose による）放出は影響を受けなかった。これらの結果は、シナプトタグミンは開口放出におけるCa^{2+}センサーであり、Ca^{2+}依存性フュージョンステップにシナプトタグミンが重要な役割を持っていることを示唆している。

Bommertらはイカの巨大神経シナプスのシナプス前終末に、C2A、C2B各ドメインの中央部と同じアミノ酸配列をもつペプチド注入した結果、シナプス後電位が阻害されることを示した[36]。この時シナプス前終末へのCa^{2+}流入は阻害されておらず、またactive zoneに存在している小胞の数が減少せず、むしろ増加していることから、開口放出の最終ステップにシナプトタグミンが働いていると報告している。

また、Llinásらはシナプトタグミンが IHPS と結合することに着目し、イカの巨大神経シナプスのシナプス前終末に IHPS(IP_4,IP_5,IP_6)を注入した結果、実際にシナプス後電位が阻害されることを示した[37]。テタヌス刺激による解析の結果、IHPS は、小胞のフュージョン過程を阻害していることがわかった。Mikoshibaらは、C2Aドメイン抗体をイカの巨大神経シナプスのシナプス前終末に注入し、シナプス後電位の阻害を示した[38]。なお、C2A抗体は、シナプス前終末の活動電位、Ca^{2+}流入へは影響を及ぼさなかった。テタヌス刺激を行った解析により、C2A抗体はドッキングではなく、フュージョンの過程を阻害していることを示した。このことは、電子顕微鏡による観察でactive zoneに存在している小胞の数が抗体処理により増加していることからも支持される。同じ

系で、C2B抗体はそれ自体、放出阻害を引き起こさないが、フュージョン過程に影響を及ぼすIHPSによる放出阻害を回復させた[39]。

我々は細胞膜にジギトニンで孔をあけた副腎髄質クロマフィン細胞を用いた実験系で、同じC2A、C2B抗体を用いてC2A，C2Bドメインの役割を明らかにしている。この実験系では、カテコールアミン放出におけるATP依存性プライミング過程とCa^{2+}依存性フュージョン過程を区別して研究することが可能である。放出解析の結果より、C2Aドメインが選択的にCa^{2+}依存性フュージョン過程に働いていることを示した[40]。一方、C2B抗体はCa^{2+}依存性放出に影響を及ぼさないが、Ca^{2+}非依存性の自発性放出を増加させる。また、IHPSはCa^{2+}依存性フュージョン過程と自発性放出を阻害するが、C2B抗体処理によりこれらの阻害は見られなくなる。このIHPSによる阻害は、高濃度のCa^{2+}によっても打ち消される。これらのことから、我々はIHPSのC2Bドメインへの結合はresting levelにおける自発性放出の抑制に重要であり、Ca^{2+}流入によるC2AドメインへのCa2+結合により、IHPSのフュージョン阻害が解除され、小胞のフュージョンが進行する可能性を考えている[40]。

一方、シナプトタグミンのエンドサイトーシスへの関与も示唆されている。Fukudaらは、C2Bドメイン抗体をイカの巨大神経シナプスのシナプス前終末に注入したのち、active zoneに存在している小胞の数を電子顕微鏡観察により調べた結果、C2B抗体処理により小胞の数は著しく減少していた[39]。この結果は、シナプス小胞のリサイクリングにおけるC2Bドメインの関与を示唆している。*in vitro*で示されているC2BドメインへのAP2結合を抗体が阻害し、エンドサイトーシスを阻害した可能性が考えられる。また、最近のJorgensenらの報告によると、線虫のシナプトタグミン変異体の神経終末では、形質膜からのシナプス小胞の回収が損なわれたために引き起こされるシナプス小胞の涸渇が観察され、シナプス小胞のリサイクリングにおけるシナプトタグミンの重要性を示唆している。

*in vitro*系での開口放出機構研究から最近SNARE仮説が提唱され、注目されている[29,41]。この中で、シナプトタグミンはドッキングの過程に生ずると考えられる7S複合体に結合していることが知られている。しかし、その結合量は少ない[42]。この仮説に基づけば、20S複合体がATPによって解離した後のCa^{2+}依存性の過程にシナプトタグミンが他の蛋白質と相互作用をもつ可能性が考えられる。

おわりに

このようにシナプトタグミンに関する研究は現在まさに日進月歩であるが、未だ不明な点も非常に多く残されている。たとえば、シナプトタグミンはプロテインキナーゼCやCa^{2+}／カルモデュリンキナーゼによってリン酸化されると考えられるアミノ酸配列が存在しているが、*in vivo*でリン酸化をうけるのか、その意義はなにか明らかではない。また、シナプスにはシナプトタグミン以外にもC2ドメインを持つタンパク質、Rabphilin-3AやDOC2が存在しているが、これらの蛋白質とシナプトタグミンはどのように役割分担しあっているのか不明である。今後の研究の進展が期待される。

文献

1. Matthew, W.D., Tsavaler, L., and Reichardt, L.F. (1981) J. Cell Biol. 91, 257−269.
2. Perin, M.S., Fried, V.A., Mignery, G.A., Jahn, R. and Südhof, T.C. (1990) Nature 345, 260−263.
3. Brose, N., Petrenko, A.G., Südhof, T.C., and Jahn, R. (1992) Science 256, 1021−1025.
4. Perin, M.S., Johnston, P.A., Ozcelik, T., Jahn, R. , Francke, U., and Südhof, T.C. (1991) J. Biol. Chem. 266, 615−622.
5. Geppert, M., Archer III, B.T., and Südhof, T.C. (1991) J. Biol. Chem. 266, 13548−13552.
6. Mizuta, M., Inagaki, N., Nemoto, Y., Matsukura, S., Takahashi, M., and Seino, S. (1994) J. Biol. Chem. 269, 11675−11678.
7. Hilbush, B.S. and Morgan, J.I. (1994)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 8195−8199
8. Li, C., Ullrich, B., Zhang, J.Z., Anderson, R. G.W., Brose N. and Sudhof, T.C.(1995) Nature 375, 594−599.
9. Craxton, M. and Goedert, M. (1995) FEBS Lett. 361, 196−200.
10. Hudson, A.W. and Birnbaum, M.J. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 5895−5899.
11. Davletov, B.A. and Sudhof, T.C (1993) J. Biol. Chem. 268, 26386−26390.
12. Davletov, B.A. and Sudhof, T.C (1994) J. Biol. Chem. 269, 28547−28550.
13. Chapman, E.R., Hanson, P.I., An, S., and Jahn, R. (1995) J. Biol. Chem. 270, 23667−23671.
14. Fukuda, M., Aruga, J., Niinobe, M., Aimoto, S., and Mikoshiba, K. (1994) J. Biol. Chem.269, 29206−29211.
15. Fukuda, M., Kojima, T., Aruga, J., Niinobe, M., and Mikoshiba, K.(1995) J. Biol. Chem. 270, 26523−26527.
16. Zhang, J.Z., Davletov, B.A., Südhof, T.C., and Anderson, R.G.W. (1994) Cell 78, 751−760.
17. Robinson, P.J., Liu, J.−P., Powell, K.A., Fykse, E.M. and Südhof, T.C. (1991) Trends Neurosci. 17, 348−353.
18. Wang, L.−H., Südhof, T.C., and Anderson, R.G.W. (1995) J. Biol. Chem. 270, 10079−10083.
19. Sugita, S., Hata, Y., and Südhof, T.C (1996) J. Biol. Chem. 271, 1262−1265.
20. Perin, M.S., Brose, N., Jahn, R., and Südhof, T.C. (1991) J. Biol. Chem. 266, 623−629.
21. Petrenko, A.G., Perin, M.S., Davletov, B.A., Ushkaryov, Y.A., Geppert, M., and Südhof, T.C. (1991) Nature 353, 65−68.
22. Ushkaryov, Y.A., Petrenko, A.G., Perin M. S., Geppert, M., and Südhof, T.C. (1992) Science 257, 50−56.
23. Hata, Y., Davletov, B.A., Petrenko, A.G., Jahn, R., and Südhof, T.C. (1993) Neuron 10, 307−315.
24. Perin M.S. (1994) J. Biol. Chem. 269, 8576−8581
25. Leveque, C., Hoshino, T., David, P., Shoji-Kasai, Y., Leys, K., Omori, A., Lang, B., El Far, O., Sato, K., Martin-Moutot, N., Newsom-Davis, J., Takahashi, M., and Seagar, M.J. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 3625−3629.
26. Yoshida, A., Oho, C., Omori, A., Kuwahara, R., Ito, T., and Takahashi, M. (1992) J. Biol. Chem. 267, 24925−24928.
27. Bennett, M.K., Calakos, N., and Scheller, R. H. (1992) Science, 257, 255−259.
28. Südhof, T.C. (1995) Nature 375, 645−653.
29. Scheller, R.H. (1995) Neuron 14, 893−897.
30. Elferink, L.A., Peterson, M.R. and Scheller, R.H. (1993) Cell 72, 153−159.
31. DiAntonio, A., Parfitt, K.D., and Schwarz, T.L. (1993) Cell 73, 1281−1290.
32. DiAntonio, A. and Schwarz, T.L. (1994) Neuron 12, 909−920.
33. Littleton, J.T., Stern, M., Schulze, K., Perin, M., and Bellen, H.J. (1993) Cell 74, 1125−1134.
34. Nonet, M.L., Grundahl, K., Meyer, B.J., and Rand, J.B. (1993) Cell, 73, 1291−1305
35. Geppert, M., Goda, Y., Hammer, R.E., Li, C., Rosahl, T.W., Srevens, C.F., and Südhof, T.C (1994) Cell 79, 717−727
36. Bommert, K., Charlton, M.P., DeBello, W. M., Chin, G.J., Betz, H. and Augustine, G.J. (1993) Nature, 363, 163−165.
37. Llinās, R., Sugimori, M., Lang, E.J., Morita, M., Fukuda, M., Niinobe, M., and Mikoshiba, K. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 12990−12993.
38. Mikoshiba, K., Fukuda, M., Moreira, J.E., Lewis, F.M.T., Sugimori, M., Niinobe, M., and Llinās, R. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 10703−10707.

39. Fukuda, M., Moreira, J.E., Lewis, F.M., Sugimori, M., Niinobe, M., Mikoshiba, K., and Llinâs, R. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 10708−10712.
40) Ohara-Imaizumi, M., Fukuda, M, Niinobe, M., Misonou, H., Ikeda .K., Murakami, T., Kawasaki, M., Mikoshiba, M., and Kumakura, K. :投稿中
41) Rothman, J.E. (1994) Nature 372, 55−63.
42) Söllner, T., Bennett, M.K., Whiteheart, S. W., Scheller, R.H., and Rothman, J.E. (1993) Cell 75, 409−418.

ミニレビュー

NMDA受容体チャネルと脳高次機能

崎村建司
（新潟大学脳研究所分子神経生物学）

はじめに

記憶・学習をはじめとした脳高次機能の分子機構は、神経科学者の興味の中心であり、その解明は長い間夢でもあった。生理学者達の広範な研究により、神経の情報伝達効率の変化、すなわちシナプスの可塑性という現象が見いだされ、この現象こそが、記憶・学習の基礎過程であると考えられるようになった[1,2]。

しかしながら、シナプスの可塑性と脳高次機能との関連を直接的に示す実験的検証は十分なものではない。一方、近年の分子生物学的、細胞生物学的および電気生理学的研究は、情報伝達を担うレセプターやイオンチャネルの分子実体を解明し、その作用メカニズムも明らかにしつつある。さらに、トランスジェニックマウスやジーンターゲッティングなどの発生工学的な手法が開発され[3]、分子の機能を個体レベルで検討することが可能になった。その複雑さ故に解明を拒んできた脳の高次機能に分子からアプローチする道が拓けてきたのである。

私たちの研究グループは、脳高次機能の分子機構の解明の端緒としてグルタミン酸受容体チャネルに着目して研究を進めてきた。グルタミン酸受容体チャネルは、高等動物の中枢神経系における主要な興奮性シナプス伝達物質であるグルタミン酸の情報伝達を担う一連の分子群である。この受容体チャネルは、薬理学的、生理学的な解析から3つのサブタイプ、α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA)型、カイニン酸型、*N*-methyl-D-aspartate (NMDA)型に分類され、前2者（non-NMDA型受容体とも分類される）が通常の早いシナプス伝達を担っているのに対して、NMDA型受容体チャネルは電位依存性の活性調節と高いCa^{2+}の透過性という特性を持ち、シナプスの可塑性やシナプス形成さらに種々の病態時における神経細胞の壊死などに関与することが示されており、生理的に重要な機能を持っていると考えられている[1,2,4]。

NMDA受容体チャネルの分子実体は、一連のグルタミン酸受容体チャネルのクローニングの中で明らかにされてきた。本小論ではNMDA受容体チャネルには分子的な多様性があり、それが機能的多様性の基盤になっていること、さらにジーンターゲッティングにより明らかになった個体レベルで果たすNMDA受容体チャネルの役割について、私たちの研究グループが得た最近の知見を述べる。

NMDA受容体チャネルの機能的多様性と分子

グルタミン酸受容体チャネルは、1989年Hollmann等によって最初のサブユニット分子が発表されて以来[5]、ほぼ3年のうちにスプライシングによるものを除いて16種類のサブユニットが単離され、その薬理学的性質もδサブユニットを除き明らかにされてきた[6]。私たちの研究グループも、発生工学の手法を用いるのに有利なマウスを材料にしてグルタミン酸受容体チャネルサブユニットのクローニングをおこない一次構造の相同性により6つのサブファミリーに分類し、ギリシャ文字を当てて命名した。グルタミン酸受容体チャネルサブユニットの命名は研究者ごとに異なっており、それぞれの名称を表1に記す。

cDNAの発現によりNMDA型受容体チャネルは、ε(NR2)およびζ(NR1)サブユニットと命名したサブユニットサブファミリーから構成されていることが明らかになった[7-9]。アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたζ1(NR1)サブユニットは単独でグリシン存在下でグルタミン酸および

NMDAに応答するチャネルを形成し、NMDA受容体チャネルの基本的性質を示すが[10,11]、その電流応答はマウス脳のpoly(A) RNAを発現させて形成されるNMDA受容体チャネルよりも小さいものでしかなかった。ところが4種類あるε(NR2)サブユニットのいずれかを組み合わせるとその電流応答が著しく増大することを見いだした[12-15]。ε/ζヘテロメリックチャネルは、NMDA受容体チャネルに特異的なアンタゴニストにより活性阻害を受け、電位依存的にMg^{2+}により閉塞を受けること、さらにCa^{2+}を透過することなどから生体におけるNMDA受容体チャネルはεおよびζサブユニットによるヘテロメリックチャネルであると推定した。NMDA受容体チャネルがヘテロメリックであることは、小脳プルキンエ細胞にはζサブユニットのみ存在するがNMDA受容体チャネル活性が検出されないこと、さらに後に詳述するが、ε2(NR2B)サブユニットノックアウトマウスでは、生後2－3日の海馬CA1領域でNMDA受容体チャネルを介する成分が測定できないことなどからも支持される。

NMDA受容体チャネルを構成する4種類のε(NR2)と1種類のζ(NR1)サブユニットは、他の4つのグルタミン酸受容体チャネルサブユニットサブファミリーとその基本構造において類似している。シグナルペプチドと予想される疎水性の配列がN末端にあり、さらに4つの疎水性の領域(M1－M4)が分子の中央付近からC末端にかけて存在している[6]。この構造的特徴は、ニコチニックアセチルコリン受容体チャネル、GABA受容体イオンチャネルさらにグリシン受容体イオチャネルなど神経伝達物質受容体イオンチャネルに共通なものであり、アセチルコリン受容体チャンネルのアナロジーから4ヶ所の疎水性領域で膜を貫通しているモデルが考えられていた。しかし、C末端領域が細胞内に存在していると考えられることなどが報告され、チャネルを構成すると推定されているM2領域が膜を貫通せずに膜内にループを作りチャネルを形成するモデルなどが提唱されている[9]。

NMDA受容体チャネルを構成する5種類のサブユニットmRNAの分布をin situハイブリダイゼーションで見ると、ζ1(NR1)サブユニットが発生の初期から脳神経細胞に広く分布しているのに対して、4種類のε(NR2)サブユニットはその発現が大きく異なっていることが明らかに

Table 1. Subunits of the rodent glutamate receptor channel

Subfamily	Subunit	Function	Rat counterpart
GluRα	α1, α2, α3, α4	AMPA/Kainate	GluR1–4 (Heinemann) GluRA–D (Seeburg)
GluRβ	β1, β2, β3	Kainate	GluR5–7 (Heinemann)
GluRγ	γ1, γ2	Kainate	KA1,KA2 (Seeburg)
GluRδ	δ1, δ2	Unknown	δ1, δ2 (Seeburg)
GluRε	ε1, ε2, ε3, ε4	NMDA	NR2A–2D (Seeburg)
GluRζ	ζ1	NMDA	NMDAR1 (Nakanishi)

なった（図1）。ε1(NR2A)サブユニットは、生後発現し脳全体に広く分布するのに対して、ε3(NR2C)サブユニットは生後発現が認められるようになるが、小脳顆粒細胞層に強く発現する他は、嗅球や視床などに弱い発現が見られるのみである。一方、ε2(NR2B)とε4(NR2D)サブユニットは発生初期から発現が認められるが、ε2(NR2B)サブユニットは、生後小脳、脳幹などの発現が消失し、海馬、大脳皮質など前脳に限局した発現になる。またε4(NR2D)サブユニットは、脳幹、間脳を中心に発現しているが生後著しく減少する。これらの結果は、脳の部位によってNMDA受容体チャネルを構成するサブユニット分子が異なっていることを示すものである。

そこで、ζ1(NR1)サブユニットとε(NR2)サブユニットを組み合わせ、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させその性質の解析をおこなった。その結果、組み合わせるε(NR2)サブユニットにより、アゴニストに対する親和性やアンタゴニストに対する感受性が異なっていることが明らかになった。さらに、生理的に重要な機能であるMg^{2+}に対する感受性は、ε1／ζ1およびε2／ζ1ヘテロメリックチャネルでは強く閉塞を受けるのに対してε3／ζ1およびε4／ζ1チャネルではあまり強い閉塞は受けなかった[9,12-14]。さらにε1／ζ1およびε2／ζ1チャネルは、Cキナーゼの活性化剤であるTPA処理で活性の上昇が認められたがε3／ζ1およびε4／ζ1チャネルではこのような活性化は認められなかった[9,13]。

これらのことより、NMDA受容体チャネルは、機能的に多様であり、その多様性は、ε(NR2)サブユニットの分子的多様性によっていることが明らかになった。

私たちは、可塑性が認められている海馬や大脳皮質に高い発現をしていること、さらにMg^{2+}による閉塞を強く受けることなどから、ε1、ε2サブユニットは可塑性を担う分子、また発生初期から認められるε2、ε4サブユニットは発生に

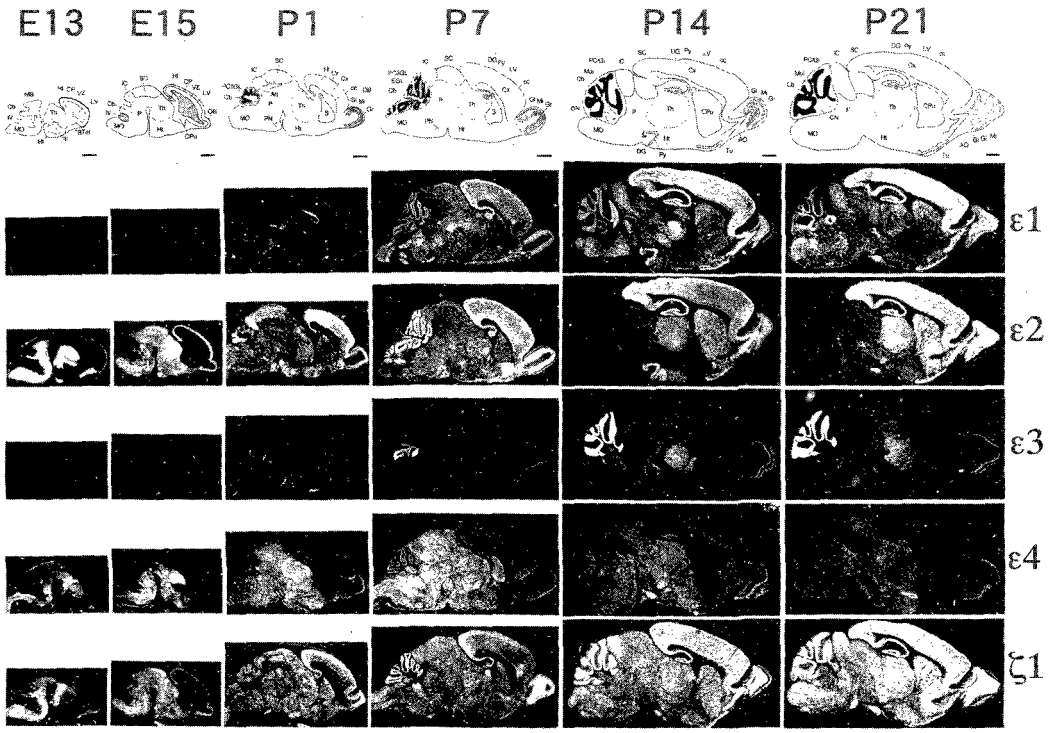


図1　NMDA受容体チャネルサブユニットmRNAの分布

ε1－4およびζ1サブユニット特異的オリゴヌクレオタイドプローブによるマウス各発達時期脳におけるin situ hybridization。

関与する分子、ε3、ε4サブユニットは、シナプス伝達を担う分子であるという作業仮説を持つにいたった[13,16]。

ε1サブユニットの欠損はシナプス可塑性を障害する

生体におけるNMDA受容体チャネルの生理機能を個体レベルで明らかにするために我々は、この作業仮説にしたがいε(NR2)サブユニットをノックアウトし解析することにした。まず最初に可塑性を担う分子と仮定し、生後その発現がおこることから[17]、発生にあまり大きな影響を与えないと考えられるε1サブユニットを欠損したマウスを作成した。

標的遺伝子組み換えによりε1サブユニット遺伝子をノックアウトするために、膜貫通ドメインと推定される疎水性領域を含むエクソンにネオマイシン耐性遺伝子を挿入したターゲッティングベクターを作成した。この領域にネオマイシン耐性遺伝子を挿入することにより、このサブユニットの活性が消失することをあらかじめアフリカツメガエル卵母細胞の発現系を用いて確認をおこなった後、ES細胞TT2にターゲッティングベクターを導入した。薬剤耐性による選択、PCR、サザン解析により、標的遺伝子組換えをおこしている細胞株を単離し、2種類の細胞株より、生殖細胞遺伝するキメラマウスを得てライン化した[18]。

このミュータントマウスは、正常に発育し交配も可能であった。形態学的検索を大脳皮質、海馬などε1サブユニットmRNAが多く発現している領域を中心におこなったが、光顕レベルの異常は見いだすことができなかった。そこで電気生理学的な検索をおこなった。海馬CA1錐体神経細胞とシェーファ側枝とのシナプスにおける興奮性神経伝達をinput-output関係でみた結果、変異マウスと野生型マウスの間で違いは見いだせなかった。さらに、paired-pulse facilitationにも変異マウスと野生型マウスの間で有意な違いを見いだすことはできなかった。しかしながら、NMDA受容体チャネルを介する電流成分をCNQX感受性のnon−NMDA受容体チャネルを介する電流成分に対する比でみると、ε1ノックアウトマウスでは、その割合が約半分に減少していることが明らかになった（図2A)。一方、NMDA受容体チャネルを介する電流成分のcurrent-voltage曲線にはε1ノックアウトの影響はなかった。

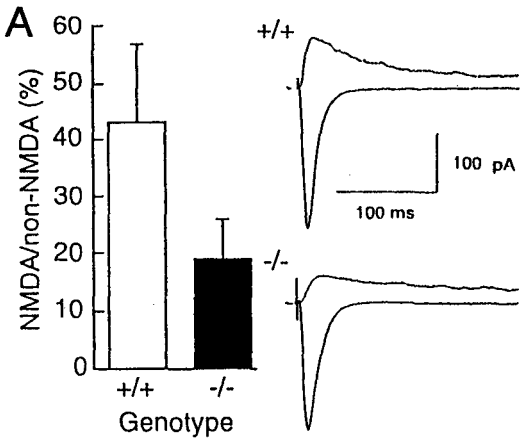


図2 NMDA受容体チャネルサブユニットε1変異マウスにおける海馬CA1錐体細胞シナプスの解析

(A)NMDA受容体チャネルを介する電流成分。non-NMDA受容体チャネルを介する電流成分に対するCNQX非感受性NMDA受容体チャネル成分の比。下向きのトレースは−90 mVで測定したnon-NMDA成分。上向きのトレースは+40 mV、20μM CNQX存在下の記録。

次にε1サブユニットの欠損がシナプスの可塑性におよぼす影響をスライスをもちいて海馬CA1領域において検討した。100Hz、1秒のテタヌス刺激で野生型マウススライスでは、明確な長期増強（LTP）（187±8%　刺激60分後）が誘導される。これに対して、ε1サブユニットノックアウトマウスのスライスでは、LTPは誘導されるが、その値は126±6%であり、有意に低いものであった（図2B)。

これらのことから、ε1サブユニットがNMDA受容体チャネルの構成成分であることが明らかになった。さらにε1サブユニット欠損マウス海馬CA1領域において認められるNMDA受容体チャネル成分は、この領域にε1サブユニットとならんで多く発現しているε2サブユニットによるものと思われる。また、ε1サブユニット欠損

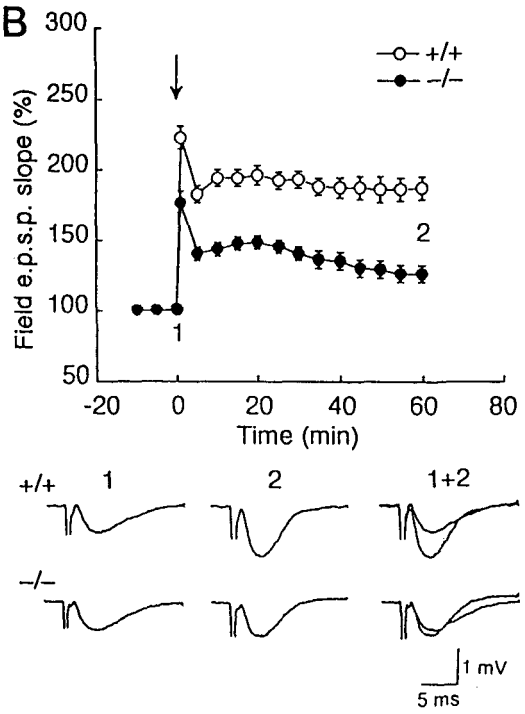


図2

（B）シナプス伝達の可塑性。100 Hz 1 秒間の刺激を 30 秒間隔で 2 度与えた時のシナプス伝達効率の変化。下側のトレースは図中に数字で表した位置の代表的な field e.p.s.p. を示す。

マウスで認められる弱い LTP は、ε 2／ζ 1 チャネルによるものと推定される。

ε 1 サブユニット欠損は空間学習を障害する

高次機能に対する影響は、Morris 水迷路を用いて検索をおこなった[19]。

まず始めに、コントロールとして、視認プラットホームテストをおこなった。このテストでは水面下のプラットホームの上に旗を立て、マウスは旗と足のたつプラットホームの関係が会得できれば解ける課題であり、マウスの運動能力、視力、さらに水から逃れたいという意識などに差がないことを見るコントロール試験である。1 ブロック 4 回の試行を 5 回繰り返すと、1 回目のブロックを除きε 1 ノックアウトマウスと野生型マウスの間に差は認められなかった（図 3 A）。

そこで次にこの旗を取り除き潜水プラットホームテストをおこなった。野生型のマウスがプール外の目印よりプラットホームの位置を学習しそこに到達する時間が次第に短くなるのに対して、変異マウスでも次第に時間の短縮はおこるがその程度は常に野生型のマウスより悪いものであった（図 3 B）。

さらにプラットホームをプールから取り除き、マウスを一定時間泳がせるトランスファーテストをおこなった[19]。

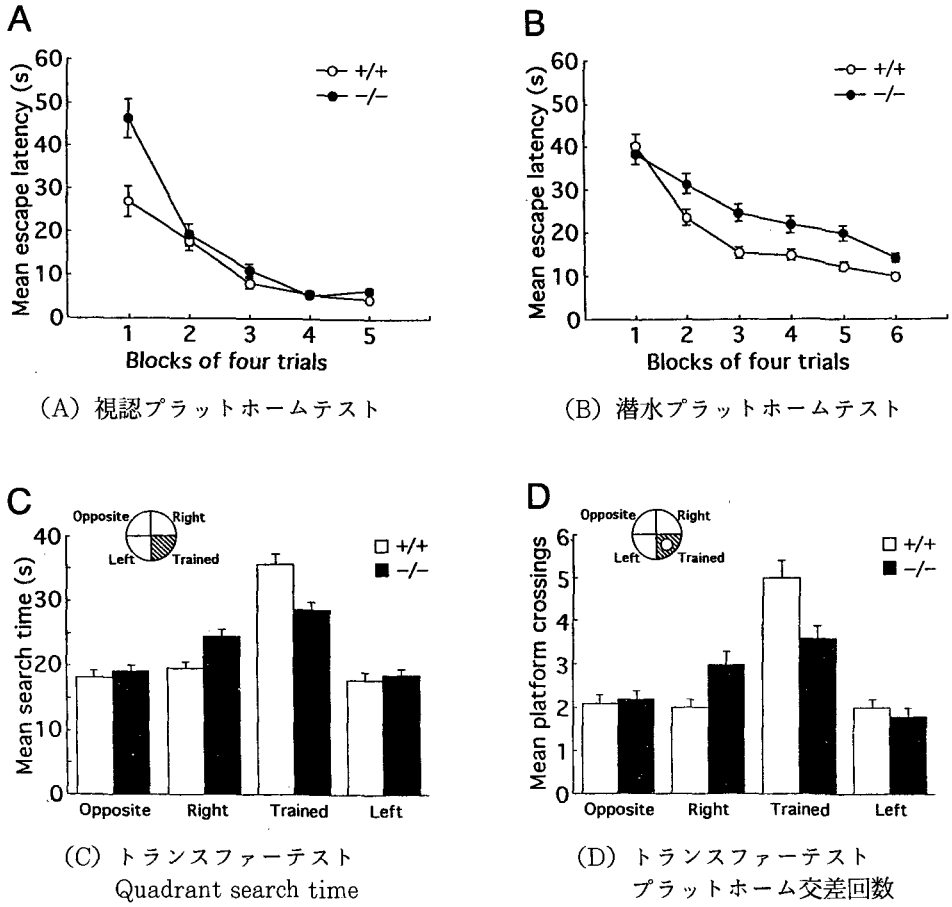
このテストでは、プラットホームの位置をどれだけ正確に学習しているかをマウスが泳ぐ位置とその時間により測定するものである。ε 1 ノックアウトマウスは野生型マウスよりも正確にプラットホームの位置を把握していなかった（図 3 C,D）。

すなわち、空間学習の能力がε 1 サブユニットの欠損により障害されることが明らかになった。これらのことは、ε 1 サブユニットがシナプスの可塑性のみならず空間学習にも必要な分子であることを示すものである。また、これらの結果は NMDA 受容体チャネルを介するシナプスの可塑性がある種の学習に関与するという考えを支持するものである。

ε 2 サブユニットは発生に必須の分子である

次にもう一つの可塑性に関与すると仮定したε 2 サブユニットをノックアウトしたマウスの作成をおこなった。2 種類の細胞株より、生殖細胞遺伝するキメラマウスを得てライン化した[20]。

ヘテロ接合体同士を交配させ得られた仔の遺伝子解析をおこなった結果、ホモ接合体は見いだせなかった。出生直後の遺伝子解析では、野生型：ヘテロ：ホモの比は 1 ： 2 ： 1 であったので生後死亡することが推定された。出生直後の詳細な観察により、ヘテロマウスの親は仔を抱え込むが、産後 6 － 7 時間しても胃の中にミルクのない個体が存在することが明らかになった。これらの個体は、哺乳反射が消失しており 24 時間以内に死亡する。遺伝子解析の結果、これらの個体はいずれもホモ接合体であることが明らかになった。そこで、死亡の原因は哺乳反射の消失による栄養障害であると考えて人工哺乳による飼育を試みた。出生数時間後より、2 － 3 時間おきにタンパク濃度



(A) 視認プラットホームテスト

(B) 潜水プラットホームテスト

(C) トランスファーテスト
Quadrant search time

(D) トランスファーテスト
プラットホーム交差回数

図3 Morrisの水迷路によるε1変異マウスの解析

と脂肪分を高めたミルクを胃の中に微細なチューブを挿入し与えた。その結果、少なくとも生後3日間は飼育でき、且つ成長させることができることが明らかになった。そこで人工哺乳により飼育したマウスを用いてε2サブユニットノックアウトマウスの解析をおこなった。

組織学的な検索の結果、ε2サブユニットノックアウトマウスは生後3日までに脳の基本的構造に異常は見いだせなかった。さらに、ε2サブユニットが多く発現している大脳皮質、海馬、嗅球、上丘、小脳などにも光顕レベルでの変化は認められなかった。哺乳反射は、口唇が乳首に触れ、その刺激が舌と下顎のリズミカルな運動を誘発するもので、感覚神経と運動神経との複雑な相互作用によるものであ。これらの神経はいずれも脳幹三叉神経核を介して中枢神経と連絡している。ε2サブユニットノックアウトマウスでは哺乳反射が消失していることから、この脳幹三叉神経核に注目した。齧歯類の脳幹三叉神経核には、ヒゲの配列に対応する形でヒゲの1次感覚神経が2次神経とシナプスを形成するbarrelette構造と呼ばれる領域が存在する[21]。

この構造はミトコンドリアの酵素であるチトクロームオキシダーゼを用いた組織化学的方法により染色することが可能である[21,22]。そこでP0およびP2のマウス脳幹領域をチトクロームオキシダーゼで染色をおこなった。野生型のものでは三叉神経脊髄路核にパッチ状のbarrelette構造が認められるのにたいして、ε2サブユニットノックアウトマウスでは、野生型のものでbarrelette構造が

認められる領域が均一に染色されるだけで、パッチ状の構造は認められなかった（図4A,C)。

チトクロームオキシダーゼ染色によって示されるのは、1次求心神経の神経終末と2次神経の樹上突起だとされている。そこでこの領域での一次神経終末の枝分かれ、局在およびその結合などを明らかにするために、特定の1次求心神経およびヒゲを動かす運動神経を標識することにした。顔の特定のヒゲの根元(vibrissa B1)にコレラ毒素Bサブユニットを注入し2日後に固定し、コレラ毒素Bサブユニットに対する抗体により免疫組織化学的に検出をおこなった[23]。

その結果、野生型マウスでは、1次求心神経の神経終末がチトクローム染色によってパッチ状に染色される部位に局在していることが明らかになった。それに対して変異マウスでは同様の場所に染色は認められるが、終末の枝分かれは纏まりがなく、パッチ状の像は認められなかった（図4B,D)。

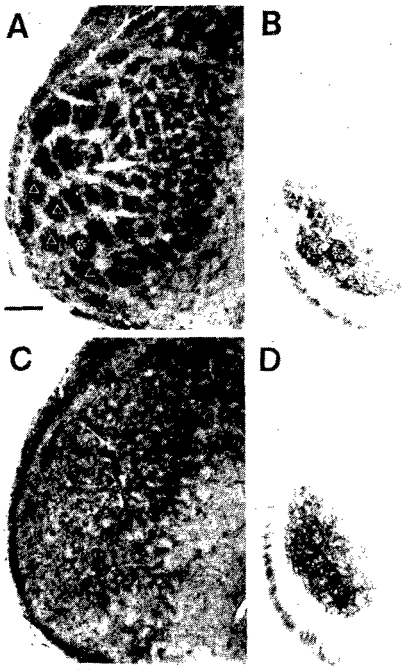


図4　脳幹のチトクロームオキシダーゼ染色と一次求心性神経繊維のCTB標識

(A,C) チトクロームオキシダーゼ染色、(B,D) CTB免疫組織化学。(A,B) 人工飼育2日目（P2＊）野生型マウス脳幹、(C,D) 人工飼育2日目ε2サブユニット変異マウス。＊はCTBを注入したvibrissa B1に一致した領域を、矢尻はその回りのvibrissaに一致した領域を示す。

一方、ヒゲを動かす運動神経も逆行性に染色されるが、顔面神経核の運動神経細胞体の位置や軸索の走行に野生型と変異マウスの間での違いは見いだせなかった。このことは、ε2サブユニットノックアウトマウスでは、一次求心神経の神経終末の投射は正しい位置に起こるが、明瞭な境界を持つ神経終末の集団の形成が阻害されていることを示す。barrelette構造が認められる脳幹三叉神経核には、ε2およびζ1サブユニットの他にε4サブユニットのmRNAが発現している。ε2サブユニットの欠損で認められるbarrelette構造の消失は、ε4サブユニットノックアウトマウスでは認められないことから[24]、ε4サブユニットがε2サブユニットを補償することはできないことが明らかになった。このことは、個体レベルでもε4サブユニットとε2サブユニットが形成するチャネルには機能的な違いがあることを示すものである。さらに一次求心性神経の細胞体がある三叉神経節には、εサブユニットは発現しておらず、一次神経終末のパターン形成には三叉神経核に位置するシナプス後細胞のε2サブユニットが構成するNMDA受容体チャネルが必要であることを示すものである。これらの知見は、哺乳反射の消失が知覚神経シナプスのリファインメントの異常により引き起こされていることを予想させる。

ε2サブユニットノックアウトマウスではLTDが認められない。

ε2サブユニットノックアウトマウスの海馬CA1領域での興奮性シナプス伝達および可塑性について電気生理学的に検討した。non-NMDA受容体を介するEPSPs (excitatory postsynaptic potentials) は、野生型と変異マウスの脳スライスで差は認められなかった。ところが、野生型マウスで認められるD-AP5に感受性のNMDA受容体を介するEPSPsが変異マウスでは、P0、P2−3いずれでもが認められなかった（図5A)。

この結果は、変異マウスの新生時期海馬CA1領域では機能的なNMDA受容体チャネルが存在

しないことを示す。このことは、生体における活性を持つNMDA受容体チャネルにはεサブユニットが必須であり、ζサブユニットのみでは活性をもたないことを示す。すなわち、NMDA受容体チャネルは、ε、ζサブユニットヘテロオリゴマー構造をとっていると考えられる。

シナプスの可塑性を解析する目的で生後3日までの海馬スライスを用いて様々な方法でLTPの導出を試みたが、誘導することはできなかった。しかしP2−3のマウスでは、1Hz 15分の低頻度刺激によりLTDを導出することを見いだした(図5B)。

このシナプスの可塑性はε2サブユニット変異マウスでは完全に起こらなくなった。変異マウス海馬CA1領域では機能的なNMDA受容体チャネルが存在しないこと、さらにこの時期に認められるLTDは、D-AP5の投与によって阻害されることから、このLTDの誘導はNMDA受容体チャネルを介するものと推定される。

ε1サブユニットノックアウトマウスの海馬CA1領域では、NMDA受容体チャネルを介する電流成分が半減しており、LTPも障害されていた。また、ε2サブユニットノックアウトマウスでは、LTDが消失していた。

この結果は、私たちがその分布とMg^{2+}閉塞への感受性により仮定した、ε1サブユニットおよびε2サブユニットは、可塑性に関与する分子であるという仮説を実験的に証明するものである。さらにε2サブユニットノックアウトマウスにおいて、神経のパターン形成に異常があるという事実は、ε2サブユニットが、発生における神経ネットワーク形成に関与する分子であるという仮説も支持する。また、ε2サブユニットが海馬のLTDならびに三叉神経核での神経パターン形成に必須な分子であることは、この2つの過程が同じ機構を用いている可能性を示唆するものである。

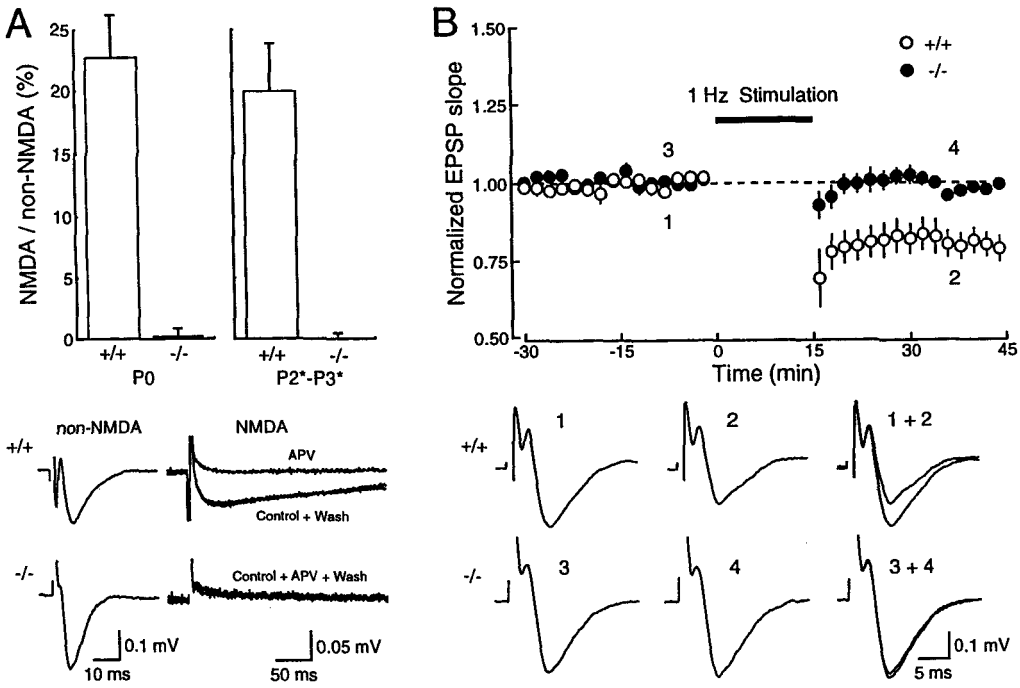


図5 NMDA受容体チャネルサブユニットε2サブユニット変異マウス海馬のシナプス解析

(A)NMDA受容体チャネルを介する電流成分。下側のトレースの左側は、non-NMDA受容体チャネル、下側のトレースの右側は、NMDA受容体チャネルの成分を示す。(B) シナプス伝達の可塑性。1Hz 15分間の刺激後のシナプス伝達効率の変化。下側のトレースは図中に数字で表した位置のfield e.p.s.p.を示す。

おわりに

ここまで私たちが進めているNMDA受容体チャネルの生理機能解析について述べてきた。これまでのアンタゴニストやアゴニストを用いた薬理学的な研究では機能的多様性を持つNMDA受容体チャネルをそれぞれの機能ごとに区別して解析することは不可能であった。ところが、本小論で示したように、クローニングより受容体の分子実体を明らかにし、各サブユニットが持つ機能をin vitroで解析し、さらに発生工学的手法を用いて、それぞれの分子の役割を個体レベルで直接検証することが可能になってきた。

このような研究戦略は、すでに様々な分子に応用されているが[25,26]、脳の高次機能を解明する上で今後ますます重要になるであろう。

文献

1. Collingridge G.L. and Bliss T.V.P., Trends Neurosci 10, 288－293, 1987
2. Bliss T.V.P. and Collingridge G.L., Nature 361, 31－39, 1993
3. Capecchi M.R., Science 244, 1288－1292, 1989
4. Choi D.W., Neuron 1, 623－634, 1988
5. Hollmann M. et al., Nature 342, 643－648, 1989
6. Hollmann M. and Heinemann S., Annu Rev Neurosci 17, 31－108, 1994
7. Seeburg P.H., Trends Neurosci 16, 359－365, 1993
8. Nakanishi S. and Masu M., Annu Rev Biophys Biomol Struc 23, 319－348, 1994
9. Mori H. and Mishina M., Neuropharmacology 34, 1219－1237, 1995
10. Moriyoshi K., et al., Nature 354, 31－37, 1991
11. Yamazaki M., et al., FEBS Lett 300, 39－45, 1992
12. Ikeda K., et al., FEBS Lett 313, 34－38, 1992
13. Kutsuwada T., et al., Nature 357, 70－74, 1992
14. Meguro H., et al., Nature 357, 70－74, 1992
15. Monyer H., et al., Science 256, 1217－1221, 1992
16. Mishina M., et al., Ann NY Acad Sci 707, 136－152, 1993
17. Watanabe M.,et al., Neuroreport 3, 1138－1140, 1992
18. Sakimura K., et al., Nature 373, 151－155, 1995
19. Morris R.G.M., et al., Nature 319, 774－776, 1986
20. Kutsuwada T., et al., Neuron 16, 333－344, 1996
21. Wong-Riley M.T.T., Trends Neurosci 12, 94－101, 1989
22. Ma P.M., J Comp Neurol 309, 161－199, 1991
23. Shen H. and Semba K., Brain Res 635, 159－168, 1994
24. Ikeda K., et al., Mol Brain Res 33, 61－71, 1995
25. Silva A.J., et al., Science 257, 206－211, 1992
26. Li Y., et al., Cell 76, 427－437, 1994

学会掲示板

日本中央競馬会競争馬総合研究所
第2回（平成8年度）委託研究課題募集要項

（1）研究テーマ及び設定理由：

以下の3題を候補課題としますが、課題1）を主体に審査します。

1）馬の精神活動の評価法に関する研究

馬の情動の特徴について心理学的特性、物質的もしくは器質的背景の解明を目的とし、馬の精神活動の測定法あるいは判定法の確立に関すること。

2）馬の骨疾患に特異的な骨代謝マーカーの特定に関する研究

発育期ならびに競争期の馬の運動器疾患、特に骨軟骨症の予防に資するため、その存在と程度を正確に反映する指標としての骨代謝マーカーに関すること。

3）馬の遺伝子組換えサイトカインの作製ならびに免疫学的定量法の確立に関する研究

馬の感染症ならびに各種炎症性疾患におけるサイトカインの動態を解明するために必要な、遺伝子組換え馬サイトカインの製作ならびに、馬サイトカインの、免疫学的定量法の確立に関すること。

（2）募 集 期 間：平成8年2月20日（木）～4月21日（日）（消印有効）

（3）研究実施期間：平成9年～11年の3ヶ年以内とし、1～2ヶ年のものでも結構です。なお、研究期間は1月から12月末迄を1ヶ年とします。

（4）委 託 経 費：委託研究計画書および委託研究経費使用内訳書の内容により決定しますが、概ねの委託研究費は1年度当り、課題1）では、500万以内、課題2）・3）では300万円以内とします。なお、経費使用内訳書（算出基礎）は研究年度毎に明記のうえ同封願います。また、委託研究費では20万円以上の備品購入は、不可です。

（5）応募申請者の資格と条件：大学及び国公立、民間の研究機関に所属する研究者とします。

（6）応 募 方 法：所定の申請書ならびに研究計画書で応募願います。応募者の所属長（大学では学部長で可）を通じ、申請願います。

（7）週定結果の発表：平成6年6月中に本人あて書状で通知します。

（8）研究成果の報告及び発表：受託者は研究の成果を所定の様式にまとめ、研究委託期間が終了する翌年の3月20日必着で提出すること（委託研究報告書作成）。なお、研究期間が2ヶ年以上に及ぶ場合には、年度毎に報告すること。また、研究成果は、当研究所の4～5月に開催する委託研究成績報告会において発表すること。

研究成果を学会・学会誌等へ公表する場合は、日本中央競馬会競走馬総合研究所の同意を事前に得るとともに、委託による研究であることを明記すること。

（9）留 意 事 項：採・否の理由についてのお問い合わせには応じられません。研究課題は、研究実施期間内に完結すること。提出された応募申請書・研究計画書等の書類は、返却いたしません。
営利目的の研究や既に完了している研究は対象としません。研究の実施上、馬材料の提供も可能です。

(10) 応募申請書の提出先：

〒154 東京都世田谷区弦巻5－27－7
日本中央競馬会 競走馬総合研究所 企画調整室
FAX 03－3428－5353

第5回日本バイオイメージング学会学術集会予告

と　き：1996年10月18日（金）、19日（土）
ところ：東京工業大学100年記念館フェライト会議室
（〒152　東京都目黒区大岡山2－12－1　電　話：03-5734-4087）

主　題：

1）生体の動きのリアルタイムでの視覚化
2）細胞内分子の動的変化、代謝・エネルギー変換の視覚化
3）生体分子の物理化学性質の解析画像
4）分子のモデリングとドラッグデザイン
5）細胞・組織・臓器の形態と機能を見る画像計測・画像解析法
6）バイオイメージングのための3次元構築と立体視
7）テレサイエンスとバイオイメージング
8）その他、生体画像処理・生体画像計測

以上に関する特別講演と一般講演を行います。一般講演を広く募集いたしますので、ふるってご応募下さい。

講演申込締切	7月15日
講演要旨締切	9月9日
講演申込参加申込方法	下記申込先へ郵便、ファックス、電話にて申し込みください。郵便、ファックスの場合は講演題目、発表者、登壇者、所属を明記してください。日本バイオイメージング学会会員の方は会報にある講演申込用紙をご利用ください。
	参加のみの場合は当日会場にて受け付けます。
参加費（要旨集代を含む）	4,000円（会　員） 2,000円（学　生） 6,000円（非会員）
懇親会	10月18日（金）午後6時より
申込先・連絡先：	〒152　東京都目黒区大岡山2－12－1 東京工業大学理学部生物学教室　浜口幸久 TEL. 03-5734-2244 Fax. 03-5734-2946 E-mail：yhamaguc@bio.titech.ac.jp

－平成８年度「さきがけ研究２１」研究者募集－

新技術事業団は、研究者個人の独創性を活かした基礎的研究を推進するため、さきがけ研究２１の平成８年度採用の研究者を募集します。

対　　象：次の研究領域のいずれかに含まれる基礎的な、かつ、個人レベルで行える研究課題をお持ちの日本人、または日本語での面接に対応できる程度の語学力を備えた在日外国人研究者。

募集研究領域：

「遺伝と変化」（領域総括　豊島久真男　大阪府立成人病センター総長）
「知と構成」（領域総括　鈴木　良次　金沢大学教授）
「場と反応」（領域総括　吉森　昭夫　岡山理科大学教授）

採用予定人数：３研究領域合計で30名（予定）

条　　件：平成８年10月から３年間、新技術事業団に所属（出向、兼任も可）していただきます。実質研究費は研究内容により異なりますが、３年間で３，０００万～４，０００万円程度です。研究実施場所は、原則として事業団が用意します。

募集締切り：平成８年４月末（当日消印有効）

詳しいことは下記までお問い合わせ下さい。

領域事務所

- 「遺伝と変化」領域事務所　TEL:0774-95-5173　FAX:0774-95-5179
- 「知と構成」領域事務所　TEL:03-5473-6856　FAX:03-5473-6858
- 「場と反応」領域事務所　TEL:086-225-8736　FAX:086-225-8740

新技術事業団　個人研究推進室　TEL:048-226-5610　FAX:048-226-5653

（本募集は、関係予算の成立を前提としております。）

1996-1997 International Neuroscience-Neurochemistry Meeting Calendar

Date & Place

Title of Meeting

Correspondence to:

Tel: Fax: E-mail:

June 13 - 16, 1996 Ames, Iowa

The Growth Factor and Signal Transduction Conferences : Interferon Signaling

MCDB/ISU Symposia, 3208 Molecular Biology Building, Iowa State University, Ames, Iowa 50011
Tel: 515-294-7978 Fax: 515-294-2244 E-mail: GFST@molebio.iastate.edu

June 17-21, 1996 Boston, MA

The Second International Conference on Functional Mapping of the Human

HBM96 Conference Office, Massachusetts General Hosp., NMR Ctr. (MS 2301), Bldg. 149, 13th St., Charlestown, MA 02129. WWW: http://www.nmr.mgh.harvard.edu/HBM96/Boston.html.
E-mail: HBM96@nmr.mgh.harvard.edu

June 23 - 27, 1996 Martha's Vineyard, MA

The Sixth Annual Summer Neuropeptide Conference

J.N.Crawley, NIMH, Bldg. 10, Rm. 4N212, Bethesda, MD 20892-1380 or
S. McLean, Pfizer, Inc., Eastern Point Rd., Groton, CT 06340
Fax: (301) 480-1164 or (203) 441-1017

August 11-31, 1996 Woods Hole, MA

Neurobiology and Development of the Leech (Training Course)

C. Hamel, Admissions Coordinator,
Marine Biological Laboratory, 7 MBL St., Woods Hole, MA 02543-1015
Tel: (508) 289-7401 WWW: http://www.mbl.edu E-mail: admissions@mbl.edu

August 12-16, 1996 Sydney, Australia

Nineteenth Meeting of the Barany Society for Vestibular Research

I.S. Curthoys or G.M. Halmagyi
Tel: 61+2+515-8820 Fax: 61+2+515-8347 E-mail: ianc@psychvax.psych.su.oz.au
michael@icn.su.oz.au

August 25 - September 20, 1996 Crete, Greece

Crete Course in Computational Neuroscience

Prof. E. De Schutter, Born Bunge Foundation, University of Antwerp - UIA Universiteitsplein 1, B2610 Antwerp, Belgium
E-mail:: crete_course@bbf.uia.ac.be.

October 2 - 6, 1996 Cold Spring Harbor Laboratory, NY

Learning & Memory (Course)

Cold Spring Harbor Laboratory, The Meetings & Courses Office
1 Bungtown Road, PO Box 100, Cold Spring Harbor, NY 11724-2213
Tel: 516-367-8346 Fax: 516-367-8845 E-mail: meetings@cshl.org

October 10 - 23, 1996 Cold Spring Harbor Laboratory, NY

Advanced In Situ Hybridization and Immunocytochemistry (Course)

Cold Spring Harbor Laboratory, The Meetings & Courses Office
1 Bungtown Road, PO Box 100, Cold Spring Harbor, NY 11724-2213
Tel: 516-367-8346 Fax: 516-367-8845 E-mail: meetings@cshl.org

October 13 - 18, 1996 Asilomar Conference Center, Monterey, California

Eighth international Catecholamine Symposium

D.S. Goldstein, NINDS, NIH, 10/6N252, Bethesda, MD 20892
WWW: http://www.nih.gov/news/catsymposium.
Tel: (301) 496-2103 Fax: (301) 480-0736 E-mail: daveg@box-d.nih.gov

February 27 - March 1, 1997 Cape Town, South Africa

Neuropathology for Neuroimagers - Workshop

D.r G. Stuart Rutherfoord, Neuropathology Unit, 6th Floor Clinical Building, University Stellenbosch Medical Faculty, PO Box 19063 Tygerberg 7505 South Africa
Tel: 021-9389323 Fax: 021-9317810 E-mail: GSR@maties.sun.ac.za

June 17 - 21, 1997 Lund, Sweden

The 10th International Symposium on Calcium-binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease

Symposium Secretariat, Dept. of Physical Chemsitry 2, Lund University POB 124 S-221 00 Lund Sweden
Fax: +46-46-222-4543

July 20 - 26, 1997 Boston, Massachusetts

ISN-ASN Joint Meeting

Program Coordinator, Marybell Martinez, Mount Sinai School of Medicine
Dept Molecular Biology, One Gustave L Levy Place Box 1126 New York NY 10029
Tel: 212-241-5775 Fax: 212-423-0596 or 212-860-9279 E-mail: colman@msvax.mssm.edu

ここに載せていない学会等について情報をお持ちの方は、編集部までお知らせください。また最近では、インターネットを通じて海外の生物科学関係の学会の案内が得られるようになってきています。以下に役立つと思われるWWWサイトをいくつかあげておきます。

http://golgi.harvard.edu/biopages/all.html
(The World-Wide Web Virtual Library 生物科学一般)
http://neuro.med.cornell.edu/VL/
(The World-Wide Web Virtual Library 神経科学関係)
http://ivory.lm.com/~nab/
(Neurosciences on the Internet)
http://www.sfn.org/
(米国神経科学会)
http://www.informatik.uni-rostock.de/HUM-MOLGEN/anno/meetings.html
(HUM-MOLGEN 編集によるライフサイエンス関連学会の一覧)
http://www.cshl.org/meetings/
(コールドスプリングハーバーシンポジウム関係)
http://www.nature.com
(Nature 誌関係の情報一覧)
http://sci.aaas.org/nextwave/
(Science 誌の発行母体)
他にも役に立つサイトが多く存在すると思われるので、御存知の方は編集部までお知らせください。

編集後記

学会誌「神経化学」96年度第1号をお届けします。横浜の学会演題募集号です。綴じ込みとなった募集要項で、学会の申し込みをしていただく形式になります。うまく行きますか心配しています。第2号はプログラム号、第3号は抄録号となりますので、しばらくは学会大会関係のものが続くことになります。次号に少し学会ニュースを載せますが、本格的な記事は第4号（12月刊）までお待ちください。今回から、学会誌として年間の通し頁といたします。また背表紙に会誌の内容を簡潔に示せる文字を入れることにしました。これらについて、是非ご意見を編集委員宛に送ってください。お願いします。なお、今回もまたまた編集長の怠慢から、原稿の執筆依頼が遅れ執筆者の方には大変に迷惑をおかけすることになったことを、この場を借りてお詫びします。

なお、「神経化学」に一言、どんなことでも結構です、是非ご執筆ください。原稿をお寄せ願える場合、あらかじめ編集委員宛にお知らせください。また、取り上げてほしい話題、ミニレビューなどご提案をお待ちいたしています。次号掲載で間に合う、国際会議、国内会議のお知らせも積極的に取り上げさせていただきたく思います。また、国際会議ニュースは松岡委員の担当です。情報をお寄せください。「神経化学」誌の充実は学会員各位にかかっています。

（文責：畠中　寛）

神経化学　35巻　第1号

平成8年4月10日発行
編集兼発行者　日本神経化学会
代表者　宮本　英七
発行所　日本神経化学会
〒113 東京都文京区本駒込5－16－9
財団法人 日本学会事務センター内
印刷所　阪東印刷紙器工業所