

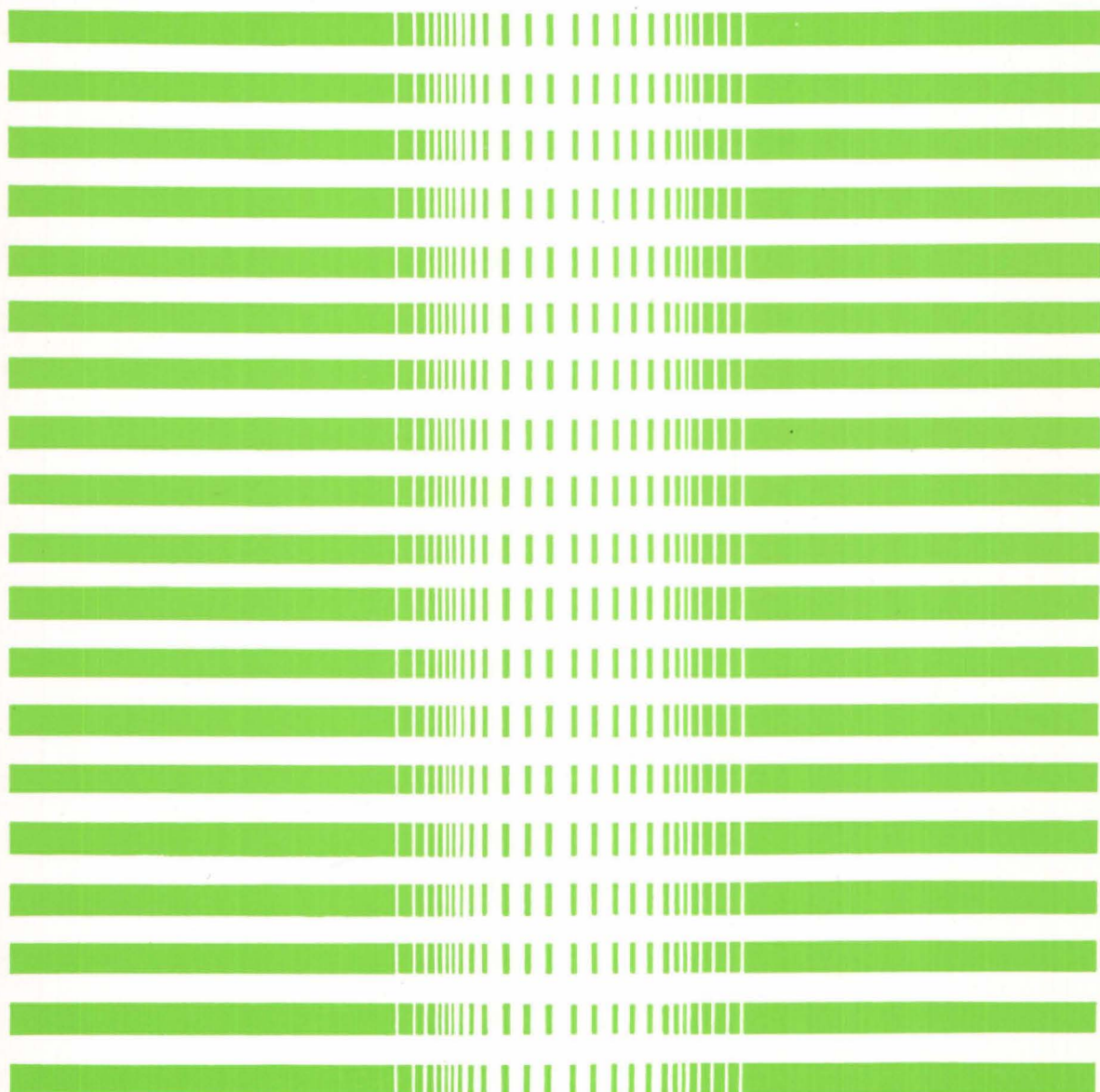
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol. 38 (No. 4), 1999



平成 11 年 12 月

目 次

お知らせ

第43回日本神経化学会大会のご案内（第1報）
 シンポジウム委員会からのお知らせ
 第22回日本生物学的精神医学会のご案内
 日本神経化学会合同企画シンポジウム
 第18回国際神経化学会ブエノスアイレス大会へのお誘い
 広報委員会からのお知らせ

理事会だより	1
三木直正、加藤泰治、御子柴克彦、高松 研、武田雅俊 理事会議事録、評議委員会議事録、総会議事録、平成10年度決算、 平成12年度予算案、日本神経化学会理事会役員名簿、委員会名簿、 評議員名簿	
第42回神経化学会広島大会特集	34
中村重信、小倉明彦・佐野 輝、三森康世、西川 徹、松本昌泰、 三國雅彦、辻 省次、吉良潤一、水野美邦、兼子 直・笹 征史	
国際神経化学会だより	56
池中一裕、中村洋一	
学会見聞記	59
澤本和延、高島明彦、福永浩司、板倉 誠	
留学だより	66
三澤日出巳	
研究室東西南北	69
水野恭伸（長崎大学薬学部分子薬理学教室）	
ミニレビュー	71
小泉修一：カルシウム遊離の基本単位："spark & puff" 榎戸 靖：ニューロンの生存維持因子はいつ・どの様にして決まるのか？ ーニューロトロフィック仮説の新展開ー 今泉和則：アルツハイマー病と神経細胞死メカニズム ープレセニリン1変異体による小胞体ストレス応答性の障害ー 小松真紀子：当帰芍薬散のアルツハイマー病の抗痴呆薬としての可能性に ついて	
学会掲示板	105
編集後記	112

第43回日本神経化学学会大会のご案内（第1報）

2000年の第43回日本神経化学学会大会を金沢で開催することになりました。今まで、金沢で神経化学と科学を含めて、神経関係の大会をお世話したことはなく今回が初めてです。しかも時まさに2000年という節目にあたり、純粋に神経化学とは何ぞやを問い、2000年代(21世紀)へ新たな展開を拓く会にしたいと思います。奮ってご参集下さるようご案内申し上げます。

本大会の詳細はホームページにて順次ご案内いたします。

(URL <http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med2/37/43JSN>)

第43回大会では演題申込をすべてWebサイトを介して受付けます。従来方式の清打原稿でお申込の際には別途データ加工料として3,000円を申し受ける予定です。

会 期 : 平成12年(2000年)10月18日～20日

会 場 : 金沢市観光会館(石川県金沢市下本多町6-27)

大会会長 : 東田 陽博(金沢大学大学院医学研究科分子情報医学系独立専攻細胞遺伝子学講座・教授)

第43回日本神経化学学会大会事務局

金沢大学大学院医学研究科分子情報医学系独立専攻細胞遺伝子学講座内

〒920-8640

石川県金沢市宝町13-1

Tel: 076-265-2455 Fax: 076-234-4236

E-mail: biogen@med.kanazawa-u.ac.jp

URL: <http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med2/37/43JSN>

シンポジウム委員会からのお知らせ

シンポジウム委員長 山 脇 成 人(広島大)

日本神経化学学会では学会のさらなる発展を図るために、他の学会との交流を積極的に推進していかうということが理事会、将来計画委員会で決定され、これまでにいくつかの公開シンポジウムが企画されて参りました。

近年の急激な価値観の変動や情報化の進展の中で、ストレスに起因した心の病が社会問題となっており、精神機能の解明が21世紀の脳科学研究のテーマとして重要になると考えられています。そこで本学会として来年度は日本生物学的精神医学会と交流を促進し、共同研究の可能性などを探ろうということが決定され、シンポジウム委員会でも合同企画を検討して参りました。

両学会の開催時期が異なっておりますが、来年の本学会の東田(金沢大)会長と日本生物学的

精神医学会の鈴木（東邦大）会長のご配慮により、それぞれの学会で**合同企画シンポジウム**を開催することが決定しましたのでお知らせいたします。オーガナイザーとして前者を東京医歯大・精神科の西川教授に、後者を長崎大・薬学部の植田教授にお願いいたしました。

なお、参加費に関しましても来年度に限り、双方の学会の非会員については半額にしてくださいになりましたので、それぞれのシンポジウムにふるってご参加下さるようお願い申し上げます。

<予 告>

平成12年10月18日(水)、19日(木)、20日(金)に金沢市で開催される第43回日本神経化学会における公開シンポジウムとして、「**精神神経疾患の病態におけるニューロステロイドの役割とその分子基盤**」(仮題)がオーガナイザーの植田弘師教授(長崎大学薬学部分子薬理学教室)により企画中であります。

第22回日本生物学的精神医学会

会 長：鈴木二郎（東邦大学医学部精神医学教室・教授）
日 時：平成12年3月31日（木）～4月1日（土）
場 所：日本都市センター会館（東京都千代田区平河町2-4-1、電話 03-3265-8211）
参 加 費：5,000円（日本生物学的精神医学会の非会員のみ）学会すべてに参加可能
学会事務局：東邦大学医学部精神神経医学教室内
(電話：03-3762-4151 内線 3538, 3531、FAX：03-5471-5774)

日本神経化学会合同企画シンポジウム

日 時：平成12年4月1日（土） 午前 9：30-12：00
テ マ：神経回路網のダイナミックスー精神疾患への新しいアプローチを求めてー
司 会：西川 徹（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学）
山脇成人（広島大学医学部神経精神医学）

シンポジウムのねらい：西川 徹（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学）

- (1) 那波 宏之 先生（新潟大学 脳研究所）
「神経栄養因子による脳発達調節とその異常；精神疾患とのかかわり」(仮題)
- (2) 熊倉 鴻之助 先生（上智大学生命科学研究所）
「開口放出の分子基盤：クロマフィン細胞をモデルとして」(仮題)
- (3) 武田 雅俊 先生（大阪大学大学院精神医学）
「神経回路の可塑性と細胞骨格・細胞接着蛋白」(仮題)

- (4) 中村 俊 先生 (国立精神・神経センター神経研究所)
「ニューロトロフィンによる中枢性シナプスダイナミクスの制御機構」(仮題)
- (5) 吉原 良浩 先生 (理化学研究所脳科学総合研究センター)
「WGAトランスジーンによる機能的神経回路の選択的可視化」(仮題)

概要： 精神疾患の成因や病態に関する研究は、これまで、ドーパミン、セロトニンをはじめ種々の神経伝達物質を単位としたアプローチが中心であった。しかし、単一の伝達物質の異常または少数の伝達物質の相互作用を考えるだけでは複雑な症状の発現機序や発達あるいは加齢に依存した発症を理解することが難しい。そこで、それぞれの精神疾患を情報処理機構のサブセットの障害ととらえることが可能なことに注目し、このような神経回路網の機能単位の発生・発達・維持・機能・改変等の視点から、精神疾患への新しいアプローチを探る(ねらい)。すなわち、神経回路の機能単位のダイナミックスードのようにして、構築(1)・維持(1)されるのか、調和のとれた情報伝達を行うのか(2)、外界からの刺激に対して適応するのか(3, 4)、分子レベルで詳細に分析するにはどのような手段が有効か(5)等について最先端の成果を発表していただき、精神疾患研究への導入について考える(ねらい)。

第18回国際神経化学会ブエノスアイレス大会へのお誘い

国際対応委員会委員長 御子柴 克彦

第18回国際神経化学会議 (ISN/ASN) は、2001年8月26日～31日、Buenos Aires、Argentina で開催されます。従来から、国際神経化学会議のプログラムは ISN Programme Committee で決定することになっております。Buenos Aires での学会に対し、我が国の池中一裕教授を委員長とする ISN Programme Committee が発足し、シンポジウム、コロキウム、ワークショップ、サテライトシンポジウムに対する案を募集することになりました。応募の締め切りは、2000年1月31日、応募案は 2000年3月に開催される ISN Programme Committee で討議され、決定されます(この会議には、本学会より、池中一裕、高橋正身の両委員が出席予定)。日本神経化学会の研究レベルの高さを海外に知ってもらい、Buenos Aires での学会を盛会なものにするために、できるだけ多くの興味ある提案を ISN Programme Committee にご送付ください。ISN Programme Committee よりの応募の呼びかけ(Call for Proposals) は ISN 会員に届きますが、要点をまとめますと次のとおりです。

I. Symposium (別紙記入用紙2枚)

- 1) トピック名、オーガナイザー名、重要性
- 2) 演者は4人、1ヶ国2人以内
- 3) それぞれの演者に対する簡単な C.V. と5報の文献

II. Colloquium for young investigators

- 1) 応募資格は年齢40歳以下あるいは Ph.D. 取得後10年以内
- 2) 提案された以下の16トピックスの一つに応募する
- 3) 必要記載事項（各自作成してください）
 - a) 応募する題目と応募者の演題
 - b) 1 ページ (A4) の Abstract
 - c) 1 ページ (A4) 以内の C.V.
 - d) 3 年以内の業績リスト

【トピックス】

- 1) Targeting of protein and mRNA in neuron and glia.
- 2) General cell biological functions of presenilin and its relationship to Alzheimer's Disease.
- 3) Dynamic changes of synaptic molecules and structures for plasticity.
- 4) Recombination in the brain.
- 5) Regulation of AMPA/Kainate receptor activity in synaptic plasticity.
- 6) Role of mitochondria in neurodegeneration: molecular basis and approaches to gene therapy.
- 7) Imaging biochemical function in vivo using FRET, PET and other emerging technologies.
- 8) Advances in the gene transfer techniques aiming at gene therapy of the nervous systems.
- 9) Formation of protein complexes in the neuronal membrane.
- 10) What will microarray studies tell us about brain function.
- 11) Modification and regulation of protease activities in cell apoptosis.
- 12) Functional neurochemistry of microglia.
- 13) Metabolic cooperation between neurons and glia.
- 14) Neuron-glia cell recognition during myelination.
- 15) Function of ion channels in the developing nervous systems.
- 16) Signal transduction in the development of nervous system.

III. Workshop（別紙記入用紙）

- 1) タイトル、オーガナイザー名、意義
- 2) Workshop の進行の仕方
- 3) 演者の人数制限はない。
- 4) 題目、テーマの選び方、考え方
従来のミニシンポジウムではない。議論が続いているテーマ、新しいアプローチ、方法の開発などに主眼を置くこと

IV. Satellite Symposium (別紙記入用紙)

以上の応募に対して、採択された場合には、Symposium、Colloquium の演者に対し学会参加費の免除、旅費の部分的援助が行われる予定です。Satellite Symposium に対しても一定額の援助が行われると予測しています。

締め切り : 平成 12 年 1 月 31 日

送 付 先 : 〒444-8585

愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38

岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

池 中 一 裕

T E L : 0564-55-7841

F A X : 0564-55-7843

e-mail : keiko@nips.ac.jp

広報委員会からのお知らせ

学会ホームページをご覧になりましたか？

<http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/jsn>

ホームページへの掲載依頼方法をご存じですか？

学会ホームページには、セミナー開催や公募などのお知らせコーナーがあり、掲載を随時受け付けています。

ホームページのリンクコーナーをご存じですか？

学会ホームページには、神経化学会員や関連研究室などのHPへのリンクコーナーを設けています。このようなリンクを張ることは、会員間の相互交流のみならず、神経化学に興味を持つ大学院志望者やポストドク志望者が研究室を選ぶ際の貴重な手がかりにもなると考えられます。

ホームページへの記事掲載や、リンクを希望される方は広報・編集委員会のホームページ担当の下記委員までご連絡下さい。

平 英一

大阪大学医学部第一薬理学教室

etaira@pharma1.med.osaka-u.ac.jp

(pharmaの次はエルではなく数字の1ですのでお間違えないよう)

ホームページへのご意見、ご要望がありましたら、平あるいは高橋（三菱化学生命科学研究所、

masami@libra.ls.m-kagaku.co.jp) までお寄せ下さい。

メールによるお知らせは届いていますか？

先の広島大会での総会で、学会ホームページで会員名簿を公開することが決められました。すでに一部運用していますが、本格的な公開は 2000年に行います会員名簿の改訂のための葉書による調査の後になります。しかしメールを使いますと、会員への連絡や、意見交換が随時可能となりますので、メールアドレスをご登録頂いておられない方や、メールアドレスの変更届を出されておられない方がおられましたら、三木理事長へ以下の項目をお知らせ下さい(nmiki@pharmal.med.osaka-u.ac.jp (@pharmalの最後の文字はエルではなく、数字の1です)でお間違えのないように願います))。ホームページに掲載を希望されない項目はお送り頂かなくて結構です。

【項 目】

氏名、ふりがな、所属正式名、所属住所、所属電話番号、所属Fax番号、メールアドレス、ホームページアドレス (あれば)

「神経化学」へ投稿しませんか？

「神経化学」には学会の公式報告の他に、ミニレビューや留学だより、研究室東西南北、学会掲示板などのコーナーがあります。これらのコーナーに掲載を希望されます方は、高橋（三菱化学生命科学研究所、masami@libra.ls.m-kagaku.co.jp) までお寄せ下さい。掲載希望が多い場合には、編集委員会で協議の上数を絞らせて頂くことがありますので予めご了承下さい。なおミニレビューに関しましては現在次のような方針で運用しております。

- 1) 40歳以下あるいは学位修得後 5年以下の神経化学会会員を優先する。
- 2) ご自分の研究成果を中心としたものとするが、その研究の背景や目的、意義、今後の展望などが分野外の人にも理解できるような、十分な説明を加えた形でのミニレビューとする。
- 3) 本文の他に、著者の写真とプロフィールを掲載する。
- 4) 評議員の方を通して推薦していただき、編集委員会が協議して選考する。
- 5) 原稿は予め推薦者に目を通していただき、電子ファイルで送っていただく。
(図、写真は郵送)
- 6) 掲載された方には別刷りを進呈します。

次号(2000年春)のミニレビュー推薦募集は、ホームページおよびメールを通じてお知らせいたします。これから活躍されるであろう若手研究者を、神経化学会会員に広く紹介する場として積極的にご利用下さい。

理事会だより

今期の理事会および委員会の活動について

日本神経化学会理事長 三 木 直 正
(大阪大学大学院医学系研究科情報薬理学)

1999年9月に開催された広島大会が成功裏に終了しました。お世話いただいた中村重信会長および関係の方々に厚く御礼申し上げます。

先に、神経化学会は特色ある専門店を目指そうと呼びかけましたが、本学会では、伝統的に臨床との接点の研究が発表されてきましたし、新しい技術の導入にも積極的でした。今後ともこの方針は変わらないと思います。1999年5月に各委員長および担当理事からなる委員長会議を開き、神経化学会の持つ課題や、それらに対する取り組みなどが議論されました。その結果、以下の項目について今期の理事会および委員会が取り組むことになりました。

- 1) 学会の電子情報化をはかる。
- 2) 若手育成のために奨励賞をもうける。
- 3) 学会活性化のために、評議員会の役割見直す。
- 5) 神経科学学会との合同大会の促進などです。

理事会および委員会の任期は2年ですので、1年目の総会で基本的な事項を承認していただかないと何も改革はできません。広島大会では、上記の事項について幾つかの具体的な提案をさせていただきましたが、ほとんどが承認されうれしく思っています。会員の皆様方のご協力に感謝致します。

まず、電子情報化時代に対応するために、ホームページの充実、e-mailによる連絡と意見交換、

会員のメールアドレスの公開、Webによる抄録受付を恒常化するためにサーバーの決定などに取り組んでいます。奨励賞の設置が総会で承認されましたので、選考方針を早急に決定し、金沢大会で第1回の奨励賞を決定したいと考えています。各評議員はどれかの委員会に所属していただき、ご意見をe-mailで伺うことのできるシステムにしたいと思っています。神経科学学会との合同大会は、人を得れば数年に一度開催してもよいと考えています。本学会の規模を考えると、地方都市で学会を開催する利点は大変大きいと考えています。その地区の神経関連の教室が共同して本学会を開催することにより、その地での神経研究の発展が期待されるからです。各地でどんどん本学会を引き受けていただきたいと思います。今後の学会は、情報化時代に対応した意志決定の速い運営が大切であり、かつ学会運営が公平で透明性のあるものでなくてはならないと考えています。例えば、選挙で選出されたとはいえ、一大学に多くの理事が集中するのは早い時期に解消した方がよいと考えています。これには、評議員および会員からの積極的な提言が必要です。最後に、学会の発展は、なんと言っても会員からのすばらしい研究の発表にかかっています。2000年の金沢大会には多くのすばらしい研究成果が発表されることを熱望しています。
(1999年11月8日)

21世紀の神経化学会の役割と目標

日本神経化学会将来計画委員長 加藤 泰治
(名古屋市立大学医学部分子神経情報学)

第42回日本神経化学会は、中村重信会長のもとに平成11年9月15日から3日間、広島国際会議場において盛大に開催された。今大会は、第29回日本神経精神薬理学会と連動した公開シンポジウムをはじめ、「神経を知って病気を治そう」というの統一テーマのもとに新しい企画が盛りだくさんであった。中村先生をはじめ大会関係者のご努力に対してこころよりお礼申し上げます。この会期中、実際は神経化学会の前日(9月14日)にもかかわらず、合同委員会出席のために多数(40名を越える)の委員の先生方にお集まりいただいた。そこでは、横浜大会の「神経化学会の将来を語る」で提言された事項の進捗状況と反省から、今後の「新しい神経化学会の姿勢」に関して長時間にわたり熱い討論が行われ、多くの貴重なご意見を頂戴することができた。ひきつづき翌日に開催された将来計画委員会においても、学会の新しい目標を設定し実行するための具体的方策について真剣に議論することができた。以下、この二つの会議で検討した内容について簡単に報告します。

1. 横浜以降の進捗状況と反省

神経科学関連の学会との合同企画については、東京大会の日本神経科学学会および広島での神経精神薬理学会などその協力態勢は進んでいる。今後も神経化学会の学問的独自性を損なわない範囲内で合同企画を促進する。関連分野を含めた若い研究者の参加を促すための学生会員の年会費減額については、着実に奏効し年々学生会員の入会が増加している。また第40回大会から行われている「抄録の簡素化」は好評であるが、従来の審査制度はできるだけ維持する方向で進めてほしい。各種委員会活動の活性化と委員会間の連携強化につ

いては、今年度はじめて行われた合同委員長会議および広島での合同委員会を継続的に実施する。

2. 「神経化学会のアイデンティティーは何か」

平成11年38巻1号「神経化学」の理事長挨拶の中に、神経化学会は進むべき方向は「大きな百貨店ではなく特色ある専門店で・・・」と述べられている。ならばその専門店で何を売るのがか？たしかに神経化学会の専門研究フィールドを、たとえば「神経難病、精神疾患あるいは神経発生など」することも考えられるが、専門分野を規定することはかえって神経化学研究の発展や広がりを狭くすることになるし、他の専門学会との区別がむずかしくなる。したがって神経化学会としては、広島大会で企画されたように、その大会ごとに時機に応じた特色のある専門研究を「ホットスポット」とするくらいに止めておいた方がよい。やはり神経化学会の特色は、平凡ではあるが、あくまで「分子を基盤にした神経科学」にあり、この観点で学会を推進すべきである。

3. 来世紀の神経化学会の役割・目標

(1) 若い神経化学者の育成

いま神経化学会に求められているのは、一人でも多くの若い神経化学者を育てることにある。まずは若手研究者の入会を促すことはいうまでもなく、若手が学会運営やシンポジウムの企画に積極的に参加できるシステムを整備する必要がある。同時に若手研究者の本学会での発表を促すためにも、学会での発表と研究実績を褒賞する「若手研究奨励賞」を設置する必要がある。

(2) 学会発表に対する議論の充実

そもそも本学会が42年前に発足した時の初心に

立ち返って、学会は「興味を共にする神経化学者が集まって、自らのそして同志の研究発表について議論を尽くす機会」であることを再認識し、「神経化学会での十分な学問的議論に耐えられた」ことが一つのステータスシンボルとなるような口頭発表とする。もちろんポスター発表も「共同研究のしやすさ」、「同じ興味をもつ研究者から生のアドバイスが得られる」などの利点も多いので、その中から、「同一テーマあるいは類似テーマでさらに討論の余地のある演題」のみをピックアップして、口頭発表なりワークショップ、シンポジウムに積極的に取り上げてゆくことが大切である。

4. 評議員会の活性化とその役割の明確化

現行の評議員会の仕事は、理事会からの諮問事項のない限りほとんどなく「補充理事の選挙」くらいの役割しかなかった。しかし、各評議員は会員の入会促進の最前線におられるわけで、学会のすそ野を広く広げていただくためには一番大切な立場にあるとの認識のもとに、評議員選出規定を改訂することにより広い分野の研究者に評議員として参加していただき学会の活性化にご尽力いただく。また、全ての評議員にはいずれかの委員会

に所属していただき、委員会活動に積極的に参加願うとともに、これまで形式的なものでしかない評議員会を「合同委員会」的な内容とし、すべての評議員から積極的な意見聴取の場としたい。

以上の4項目については、将来計画委員会からの「21世紀の神経化学会の役割と目標」に関する答申として理事会に報告し、その一部（若手研究奨励賞の設置、評議員会選出規定の改訂など）については総会の承認が得られた。とりわけ研究奨励賞については、次回の金沢大会にはスタートする予定で、選考委員会構成、選考基準、申請書類・手続きについて厳密で公正なる細則の作成を急いでいる。三木理事長体制がスタートしてはや1年が過ぎてしまった。あと残りの1年間に神経化学会が大きな変革を遂げることは難しいかもしれないが、「物事すべて隗より始めよ」である。ノスタルジック過ぎるという批判を受けるかもしれないが、すくなくとも「若い神経化学者にとって、神経化学会での発表が自信と新しい挑戦の場となる」ための基礎づくりに少しでもお役に立てれば幸いである。

国際神経化学会に於けるこれからの日本の対応

日本神経化学会国際対応委員長 御子柴 克彦
(東京大学医科学研究所)

日本神経化学会は精神科を中心とする臨床医と基礎研究者が中心となり脳疾患に関わる病因の解明とその治療を目指して発足した。これは世界で最も古い神経化学会今年で42年目を迎えた。一方、国際神経化学会は日本神経化学会に比べれば比較的歴史は浅いとしても、現在の北米ニューロサイエンスミーティングに比べれば歴史的にはるかに古いと言える。

国際神経化学会は国際組織として設立されたものである。国際神経化学会の負うべき責任は、物

質的な基盤に基づく脳研究である神経化学を推進させて発展させると共に、未だ脳神経研究が十分に進んでいない国々も考慮に入れて脳研究の振興を諮ることである。国際的には国際神経化学会の有力なメンバーとして、日本の神経化学は重要な役割を担うことが期待されている。各国の研究レベルの違いに関わらず、ある程度平等に、かつ対等につきあうことが原則であり、隔年で行われる大会において、演者を選ぶ際にも特定の国に片寄った選考をしないよう配慮がされている。国際神経

化学会のカウンセルメンバー会議での議論はこのような国際神経化学会の状況を鑑み、いかにして学問的レベルを高くし、多くの人が集まる魅力ある組織にするべきかという点に終始したといえる。それらを少しでも解決するためにいくつかの委員会が提案され、承認された。そのうちのいくつかについて紹介する。まず、

1) 将来のあり方を検討する委員会

ここでは上に述べた問題点を討議し、新しい解決策を模索していくことになる。特に北米ニューロサイエンスミーティングを意識して、いかに国際神経化学会の独自性をつくりながら会を運営してゆくかが重要な点であろう。

2) 教育委員会

ここで神経化学（おそらくより広い意味で脳研究を）の重要性をとき、多くの人に参加してもらうことを目標としている。

3) フェローシップ委員会

これは将来的に有望な若手研究者を支援し、学会へ参加しやすくするよう、助成金等を考えるものである。

4) 出版委員会

現在、学会誌として *Journal of Neurochemistry* を出版しており、インパクトファクターも徐々に上がり良い雑誌として評価されつつあるが、今後更なる向上をはかることとなる。

5) プログラム編成委員会

特に重要なのはプログラム編成委員会である。多くの研究者の興味を引くためには良いプログラムが必要である。一方で国際学会として特定の国にスピーカーを片寄せないように、学問的に優れた研究者を広く世界を見渡して選出しなければならない。今回プログラム委員長に選

出された池中一裕教授には、力を発揮していただきたいところである。現在の北米ニューロサイエンスミーティングの特徴はとにかく最先端の流行にのった研究に飛びついている傾向があるので、プログラム委員会では5年後、10年後の方向を示唆するような演題を組み込んで欲しい。

さてこれから日本は世界の中でどのような貢献をするべきなのか、また何を期待されているのであろうか。日本が研究面でも、財政面でも世界を援助する事であろう。

しかし日本の神経化学のレベルは、上がったと言ってもまだまだ十分ではない。しかも、アメリカ依存性がかかなり強い。レベルは上がったけれども世界を引っぱり込む様な仕事は少ない。

まず日本で独自の、独創的なトップの研究を次々に生み出し、世界をリードすることである。そしてアジア・ヨーロッパを中心とした世界の人の目を日本に向けさせることであろう。現在アメリカにほとんどむけられている目を日本へ向けさせて、日本への求心力を持たせることにより海外の優秀な人材を多く日本へ引き込む必要がある。日本での研究を希望する、ないし将来的に希望する研究者に対して出来る限りの精神的、経済的な援助をすることが非常に重要な国際貢献、ひいては国際交流になるのではないかと思う。単なる財政的な援助だけではだめで、研究面と財政面の両方の援助をすることが日本に寄せられていると考えられる。研究面で世界をリードすることは大変である。その他にも今後の国際対応委員会としてすべきことは沢山あるので今後とも皆様のご協力をおぐ次第である。

世紀末に思うこと

日本神経化学会理事 高 松 研
(東邦大学医学部第二生理学)

1999年は梅雨は梅雨らしく、夏は夏らしく、秋は秋らしく、一部では雨が多く被害に遭われた方もありましたが、全国的には天候としては久しぶりに落ちついた年でした。一方、私どもを取り巻く社会環境は、2001年を目指して大きく変わりつつあります。環境が豊かになり、人々は生活の質を求め、少子化が進み人口構成が大きく変化しています。経済は、社会の成熟に伴って成長が鈍り、金融、自動車など我国を代表してきた産業までも構造改革を迫られています。今我々が直面している問題は、団塊の世代が完熟期を迎え、これから20年～30年つづく人口構成の不均衡に起因しています。このことは、勉強と同じで嫌なことを先送りしてきた付けが、21世紀という一つの節目を前にして、一気に湧き上がった状態です。私どもの携わる研究・教育産業においても大きな変革の波が押し寄せています。

需要のないものは削減・廃止されるのが原則

「自然科学の研究は、真理の探究と原理の解明にあり、いかなる社会の動乱の世においても変わることはない」とは思ってみても、今の世には通用しません。就学人口の減少は教育機関の淘汰を余儀なくしています。多くの場合、教育と研究は二人三脚をなしており、大学院重点化といっても全体としてみれば、これまでのような形で研究に携われる機関の削減に繋がるものと思われます。当然、社会原理として、教育にも研究にも社会の需要に見合った効率が要求され、需要のないものは削減・廃止される分極化が進むのでしょう。

脳研究に需要はあるか

多くの高名な先生方が様々な論説で述べられて

いるように、21世紀は「脳の世紀」であるといわれて久しく、これを専門にされている皆様には今更ここで述べたての必要はないと思います。既に脳研究の国家的推進プロジェクトも幾つか始まっており、これにはすべての脳研究を包含した意味で、神経科学という名称が与えられています。

神経化学という名称

神経化学会の歴史を紐解いてみますと、1955年頃から精神神経疾患について作用薬剤の面から科学(化学)的に探求しようとする精神神経医学のグループと、脳の機能を分子レベルで探求しようとする生理化学のグループの間で、新進気鋭の研究者が相集い、情報を交換し、お互いの考えを遺憾なく修正しあい、新しい方向性を切り開いていく場として、1958年から年会を開催するようになったのが始まりと伺っています。神経系の機能を分子レベルで説明でき、様々な精神神経疾患の原因と治療の概念を説明できることを夢見て、ヒトの脳機能に還元することが理念に置かれました。不均一な神経系は、丸ごとを搗り潰して機能を探求できる肝臓などとは違い、当時の生化学的手法の延長では脳の神経系の機能は説明し得ないとの考えから、敢えて神経生化学ではなく統合科学として「神経化学」という名称が与えられました。およそ半世紀が過ぎた今日、形態と機能、物理的方法と化学的方法などを交えた学際的研究の急速な進歩、飛躍により、おそらく当時は幻のように思われた受容体やイオンチャネルの実体が解明され、細胞内シグナル伝達経路が明らかにされています。複雑さ故に美しいとされた脳の形態形成機構も分子レベルで解き明かされようとしています。これは、広い研究分野の理解の上に多領域が参画した

研究体制である「神経科学」の上に成り立ってきたものです。神経化学を指向する各研究者は、研究を試行する主体が生化学的であるだけで、研究体制を自ら狭く限定することなくあらゆる方法を取り込むことで進めてきたし、進めています。

神経化学と神経科学

究極的な目的を一にする、ある意味では視点が近い2つの学会、神経化学会と神経科学学会が存在します。2つの学会は出来上がってきた発祥母体と歴史に違いがあり、またある意味では視点も少し異なっており、学会は時期も場所も独立して開催されてきました。神経化学を指向する会員の多くは両方の学会に参加しながら、時として不都合を感じることがあります。とくに最近、そう思うことが多くなりました。このことは2つの学会の垣根がなくなってきたことを意味していると思います。そして、1998年に東京で合同年會が開催されたことは、個々の研究者の中にあった研究体制の統合を、形として示せたという意味で意義あるものであったに違いないと思います。事実、1998年の合同年會の成果については、両学会の報告の中に記されているところですし、また、2001年にも京都で合同開催することが双方の学会から提案され了承されていることがそれを物語っています。一方、本年のように精神神経薬理学会と、来年のように生物学的精神神経医学会と、さらに神経学会など関連学会との連携を模索してみる必要もあるのかも知れません。敢えて毎年合同で開催する必要はないが、機会があれば積極的に進め、お互いに活性化されることが望ましいと考えます。神経化学会は設立に当たり「神経科学」を見据えた上で「神経化学」の名称を据えてきたので、どういう形で進めていくかはもう少し時間をかけて考える必要があるのだと考えます。

なぜ神経化学

学会に所属し発表する意義は、知識の入手、考え方の変化を知る、刺激を受ける、売り込み、人

を求める、有名な研究者の顔を見る、共同研究への直接の発展の場などが挙げられます。一方、日本に限ったことではありませんが、学会は研究費の配分に大きな役割を担っています。このことは、若いうちはあまり気にとめる機会が少ないのですが、神経化学会だけに留まる問題ではなく大きな問題で、これが気持ちだけではうまく動けない一因になっています。

神経化学会の会員数は、伸び悩み、減少傾向を示しています。また、以前に比べると活気がないといわれます。全研究者人口そのものが頭打ちで他の多くの学会も伸び悩みを示していること、発表演題数や研究費の申請件数は多少ですが増加していることから、神経化学研究の需要の減少を意味してはいないと思われます。かつて学会の数が限られていた頃には、学会で発表すること自体に意義が認められていました。今は数多くあり、学会を選ぶことができます。若い研究者に神経化学会の印象を尋ねると、好意的には「正統的、論理的、まじめ、慎重」、悪くは「保守的、批判的、懐疑的、消極的、暗い」といわれます。激しく活発な討論を基調としたこの学会の伝統が今の時代には即応していないというよりは、かつてのこの学会はコンパクトに纏まっていたことでそれが可能であったのだと思われます。大きくなったために、この形態が適していないのだと思われます。活気を維持し魅力ある学会であることを示すことは、若い研究者を取り込み、後継者を育成する上で必須です。あまり完全を要求すると、絞り込んだ研究テーマから離れられず確立した手法のみに頼る結果となります。学問としては美しいし、論理構成は完璧で感動的かもしれませんが、若い研究者の参画を得にくくなります。挑戦的な研究に欠陥があっても、積極的に参画し、利用できる技術に仕上げるよう貢献することが望まれます。本年の総会で学会賞を若い将来性のある研究者に贈ることが承認されましたが、これが活性化の引き金になることが期待されます。

神経化学会の目指すものは？、独自性は？、具

体的に挙げて説明できれば良いのですが、それをここで述べることは困難です。しかし、これから研究は、純粋な生物学的興味だけでは対応できないのだと思います。研究にはやはりお金が必要です。単なる解明ではなく、社会に需要のある研

究を模索し試行していくことが要求されています。拡大路線か、縮小路線か、可能な選択肢は2つに1つです。縮小はあり得ないとすれば、将来的に再編成を前提に考えていかななくてはなりません。

脳科学研究における神経化学への期待

日本神経化学会理事 武田 雅俊

(大阪大学大学院医学系研究科・神経機能医学・精神医学)

1953年2月28日ケンブリッジのベネット通りのパブ「イーグル」に Crick F. と Watson J. とが生命の秘密を解明したと興奮して飛び込んできた。DNA構造と遺伝子を発見した瞬間であり、この時以来分子遺伝学は多くの技術を可能とし人類に貢献してきただけでなく、精神神経疾患の解明にも役立ってきた。そしてそれから50年後の2003年までに、Human Genome Project はヒトDNA配列の大部分を明らかにし、ヒトの8-10万の遺伝子配列を解明することが期待されている。

1. 精神分裂病のグルタメイト仮説

精神分裂病は精神医学における最大の課題であるが、1950年代以来開発されたphenothiazine系、butyrophenone系、benzamide系の抗精神病薬の臨床効果がドパミンD2受容体阻害作用の力価と比例していること、amphetamineなどのドパミンアゴニストにより分裂病が増悪することなどからドパミン仮説が提唱されてきた。しかしながら、分裂病死後脳ではドパミン過剰は証明されておらず (Knable, 1994; Lahti, 1996; Carlsson, 1997)、近年開発された risperidone、clozapine、olanzapine、quetiapine、sertindole、ziprasidone などの非定型抗精神病薬は、D2阻害作用だけでなくドパミンD4、アドレナリン α 1、ヒスタミンH1、セロトニン5-HT2a、5-HT2c受容体にも結合することから (Kerwin, 1999)、必ずしもドパミン過剰仮説を支持しない。phencyclidine (P

CP) 中毒により分裂病様症状が惹起されることから (Luby, 1959)、分裂病のグルタメイト仮説が提唱されるようになった。PCPはグルタメイトNMDA受容体の非競合的阻害剤であり、MK-801やketamine などの非競合的グルタメイト阻害剤も分裂病様症状を惹起することから (Carlsson 1990; Corbett, 1995)、PCP投与によるモデル動物が検討されるようになった。大脳皮質下にてグルタメイト系はドパミン系と拮抗的に作動していることから、ドパミン過剰仮説とグルタメイト不全仮説とは必ずしも相反するものではない。

2. 分子遺伝学的手法による分裂病研究

NMDA受容体はグルタメイト受容体の一つであり、シナプス形成、可塑性、学習、興奮毒性に関与する (Nakanishi, 1998)。NMDA受容体はNR1サブユニットと4種類のサブユニット (NR2A-NR2D) から形成されており、それぞれの遺伝子がクローニングされている。各種のNMDA受容体ノックアウトが作成されたが、NR1とNR2Bのノックアウトは致死性である (Forrest, 1994; Li, 1994; Ikeda, 1995; Sakimura, 1995; Ebner, 1996; Kutsuwada, 1996; Das, 1998)。1999年にMND A受容体NR1の発現を押さえたマウスが分裂病モデル動物として報告された。彼らはNR1遺伝子の第20と21エクソンの間にtgk-neoを挿入したコンストラクトを作成しES細胞に導入することによりNR1の発現が野生型の

5%程度に抑制されたマウスを作成した(Mohn, 1999)。Nr1neo^{-/-}マウスでは、amphetamineやphencyclidine (PCP) 投与と同様に運動量と常同運動の増加が認められた。野生型ではPCPやMK801投与により活動量の増加と常同運動の増加が認められるが、Nr1neo^{-/-}マウスではこのような効果がないこと、Nr1neo^{-/-}マウスの異常運動はhaloperidolやclozapineにより抑制されることから分裂病と類似であるとされている。特筆すべきは、Nr1neo^{-/-}マウスの社会的行動パターンの変化であった。Nr1neo^{-/-}マウスでは、同一ケージ内の動物とのコンタクトが極端に減少し、雄雌間の交尾回数が減少しており社会性が喪失していたという。

3. 分裂病研究における神経化学の役割

上記のNr1neo^{-/-}マウス動物は分裂病のモデル動物と見なすことができるのであろうか。現時点のデータのみではどの程度分裂病の病体を反映しているかは疑問も多い。分裂病者に特徴的な認知障害が存在するかどうかの検討が必要であろう。モデルマウスの行動解析の一つとして、sensorimotor gatingの指標としてのprepulse inhibitionを評価することは不可欠であろう。また社会的行動パターンの解析についても必要となる。分裂病者の社会的引きこもりの本体は同定されていないが、分裂病の本質に近いものとの認識はある。ヒトをも含めた動物の社会行動の研究は今後の大きな研究領域である。分裂病の原因は多岐にわたり、その症状も多彩である。このような精神疾患を攻略するためには、共通の脳内プロセスの異常を明らかにすることが必要である。分裂病の脳内情報処理機構の異常として、cortic-cerebellar-thalamic-cortical circuit (CCTCC) を想定したmisconnection syndrome が想定されている(Andreasen, 1999)。このような脳内神経回路の機能異常を検討するためには、神経化学は強力な方法である。組織化学的手法があり、マイクロダイアリシス法があり、さまざまな伝達物質のネットワークを解析するための強力な手法がたくさ

ん用意されている。臨床サイドからは、どのような脳内機構が分裂病の本質であるのかを明らかにする仕事が期待されているし、基礎研究サイドからはどのような物質異常が脳内情報処理過程の異常を惹起するのかを明らかにする仕事が期待されている。このような意味で、精神分裂病は神経化学領域の大きな研究課題になりうる。これまでも分裂病は神経化学領域の研究テーマであったが、最近の脳科学の発展の中で精神分裂病が到達可能な研究テーマとなりつつあることを限られた紙面の中でお伝えすることができればと思い、筆を執った次第である。

文 献

- Andreasen NC: A unitary model of schizophrenia; Bleuler (IUs (IRfragmented phrene (IS as schizencephaly. Arch Gen Psychiat 56,781-787,1999.
- Carlsson,M.,and Carlsson,A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia : implications for schizophrenia and Parkinson's disease.Trends Neurosci.13, 272-276.
- Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters,N., and Carlsson, M. L. (1997). Neurotransmitter aberrations in schizophrenia:new perspectives and the therapeutic implications.Life Sci.61, 75-94.
- Corbett, R.,Camacho,F.,Woods,A.T.,Kerman, L.L.,Fishkin,R.J.,Brooks,K.,andDunn,R.W. (1995). Antipsychotic agents antagonize non-competitiveN-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. Psychopharmacology (Berl) 120,67-74.
- Das,S.,Sasaki,Y.F.,Rothe,T.,Prekumar,Y.F.,Takasu,M.,Crandall,J.E.,Dikkes,P.,Conner,D. A.,Rayudu,P.V.,Cheung,W.,et al. (1998). Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. Nature 393,377-381.

- Ebrailidze, A.K., Rossi, D.J., Tonegawa, S., and Slater, N.T. (1996). Modification of NMDA receptor channels and synaptic transmission by targeted disruption of the NR2C gene. *J. Neurosci.* 16, 5014-5025.
- Forrest, D., Yuzaki, M., Soares, H.D., Ng, L., Luk, D.C., Sheng, M., Stewart, C.L., Morgan, J.I., Connor, J.A., and Curran, T. (1994). Targeted disruption of NMDA receptor1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 13, 325-338.
- Ikeda, K., Araki, K., Takayama, C., Inoue, Y., Yagi, T., Aizawa, S., and Mishina, M. (1995). Reduced spontaneous activity of mice defective in the epsilon 4 subunit of the NMDA receptor channel. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 33, 61-71.
- Kerwin R, Owen M: Genetics of novel therapeutic targets in schizophrenia. *Bri J Psychiat* 174 (suppl.38), 1-4, 1999.
- Knable, M.b., Hyde, T.M., Herman, M.M., Carter, J.M., Bigelow, L., and Kleinmann, J.E. (1994). Quantitative autoradiography of dopamine-D1 receptors, D2 receptors, and dopamine uptake sites in postmortem striatal specimens from schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 36, 827-835.
- Kuthuwada, T., Sakimura, K., Manabe, T., Takayama, C., Katakura, N., Kushiya, E., Natsume, R., Watanabe, M., Inoue, Y., Yagi, T., et al. (1996). Impairment of suckling response, trigeminal neuronal pattern formation, and hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. *Neuron* 16, 333-344.
- Lahti, R.A., Roberts, R.C., Conley, R.R., Cochrane, E.V., Mutin, A., and Tamminga, C.A. (1996). D2-type dopamine receptors in postmortem human brain sections from normal and schizophrenic subjects. *Neuroreport* 7, 1945-1948.
- Li, Y., Erzurumlu, R.S., Chen, C., Jhaveri, S., and Tonegawa, S. (1994). Whisker-related neuronal patterns fail to develop in the trigeminal brainstem nuclei of NMDAR1 knockout mice. *Cell* 76, 427-437.
- Luby, E.D., Cohen, B.D., Rosenbaum, F., Gottlieb, J., and Kelley, R. (1959). Study of a new schizophrenomimetic drug, Sernyl. *Arch. Neurol. Psychiatry* 81, 363-369.
- Mohn AR, Gainetdinov RR, Garon MG, et al: (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98, 427-436.
- Nakanishi, S., Nakajima, Y., Masu, M., Ueda, Y., Nakahara, K., Watanabe, D., Yamaguchi, S., Kawabata, S., and Okada, M. (1998). Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 26, 230-235.
- Sakimura, K., Kutsuwada, T., Ito, I., Manabe, T., Takayama, C., Kushiya, E., Yagi, T., Aizawa, S., Inoue, Y., Sugiyama, H., et al. (1995). NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature* 373, 151-155.

理 事 会 議 事 録

平成11年度第2回理事会

日 時：平成11年9月15日（水） 15:00～18:00

会 場：広島国際会議場 会議室

出席者：三木直正、加藤泰治、池中的一裕、植村慶一、高橋正身、高松 研、武田雅俊
遠山正彌、中村重信、鍋島俊隆、野村正彦、野村靖幸、宮本英七、山脇成人
中嶋照夫（監事）
小宮義璋（科研費調査委員長）、御子柴克彦（国際対応委員長）
三森康世（第42回大会組織委員）
東田陽博（第43回大会長）、加藤 聖、横山 茂（第43回大会組織委員）

欠 席 者：竹田 稔（理事）
佐武 明（監事）

議 題

1. 庶務報告

池中庶務担当理事より、庶務報告が行なわれた。

会員数（平成11年7月31日現在） 1,899名

名誉会員 10名

一般会員 1,638名

学生会員 203名

賛助会員 24名

団体会員 14名

新入会員（平成10年8月1日以降） 128名

退会者（ ” ” ） 254名

物故会員

松田 義宏 先生（国立精神・神経センター）

米澤 猛 先生（明治鍼灸大学）

2. 出版・広報報告

高橋出版広報担当理事より、報告が行なわれた。

1) 広報委員の選定

委員長：高橋正身（三菱化学生命研）

委 員：植田弘師（長崎大・薬）、熊倉鴻之助（上智大・生命研）、

平 英一（大阪大・医／HP担当）、中村洋一（愛媛大・医）、

福永浩司（熊本大・医）、松岡一郎（北大・薬）、森 啓（大阪市大・医）、

山脇成人（広島大・医）、米田幸雄（金沢大・薬）

2) 学会ホームページの充実

- (1) 講演会、研究会などの広告、求人依頼など、掲載時期が重要なものについては、HPへの掲載に重点をおく。
- (2) モニター制を導入し、HPの改善に努める。
必要に応じ理事の先生にお願いしている。
HP上に意見、要望などの連絡先を表示する。
- (3) HPを覗いてもらう機会を増やすためリンクを張った。
日本神経科学学会
便利そうなサイト
- (4) 大会の申し込みのネット化を検討する。2000年大会までにシステムを作り学会で保管し、以降はそのシステムを利用できるようにする。
- (5) 科研費、研究費および国際学会については、最近の情報をホームページに載せる。
- (6) ホームページ上に会員名簿を掲載することに関する意見を集め、理事会への提案書を作成した。
- (7) 学会員や講座、研究室のホームページへのリンクコーナーを設ける。

3) 学会誌の充実

- (1) 神経化学会のあり方を考える特集記事を企画する。
- (2) ミニレビューの取り扱いをどの様に考えていくかを編集委員会で議論する。

3. 委員会報告

1) 科研費調査委員会

小宮委員長より下記の報告がなされた。

(1) 平成12・13年度科学研究費審査委員候補者選出選挙の件

① 科学研究費審査委員候補者選出選挙管理委員会発足

平成12・13年度 第1段 新規委員4名(依頼数6名/平成11・12年度継続審査委員2名)

推薦人、被推薦人は投票締切日の6ヶ月以前に正会員となった有資格者とする

② 第1段審査委員候補適任者推薦について

有資格者

「文部省科学研究費審査委員候補者推薦方法(以下、「推薦方法」とする)」

1(2) 学会正会員で研究者番号を有し、かつ、文部省科学研究費申請資格のある者

「文部省科学研究費審査委員候補者選挙に関する内規(以下、「内規」とする)」

8 投票締切日の6ヶ月以前に正会員となった有資格者

上記に定めた有資格者に7月15日を締切として推薦を依頼(「内規3」)

③ 適任候補者の決定

第1段委員候補適任者

8名が推薦されたが平成12年度は審査委員数が2倍増員となるため、理事に追加の推薦を依頼し、理事2名以上の推薦をもって適任候補者を追加補充した。

理事長と委員長の協議の上、被推薦人の中から既に本学会より推薦されて審査委員に

なられた経験のある方や、平成10・11年度に他学会から審査委員をされていた候補者を除き、最終的に16名の適任候補者を決定した。

④ 選挙の実施

投票締切を8月24日（当日消印有効）として有資格者へ8月6日に投票用紙を送付した。

8月26日に選挙管理委員会を開催し、開票を行い、結果を理事長に報告した。

有権者数：847名

投票総数：322通

有効通数：308通

無効通数：14通（研究者番号記入漏れ、所属が不適当）

⑤ 日本学術会議への推薦

理事長は投票結果に準じ、上位得票者6名を順位をつけて日本学術会議に推薦した。

(2) 平成12年度科学研究費時限付き分科細目審査委員候補者推薦依頼の件

日本学術会議より基盤研究（C）「複合化集積システム」という細目で委員候補者の推薦依頼が届いた。過日選出された細目「神経化学・神経薬理学」の委員候補者では細目の内容が違いため、細目の内容にあった候補者を別途推薦する事とした。協議の結果、理事長と科研費調査委員長に委員候補者選出を一任する事とした。

(3) その他

平成11年4月より、科学研究費補助金の一部（基盤研究等）の交付業務が文部省から日本学術振興会に移管される事になった。従来、日本学術会議第4常置委員会から直接学協会宛に科学研究費審査委員候補者の推薦依頼が届いていたが、移管にあわせて審査委員数の定員が倍増されるとともに、平成13年度審査委員候補者推薦依頼より、推薦先は学協会ではなく研究連絡委員会委員長となることになり、本学会が推薦母体となる細目「神経化学・神経薬理学」の対応研究連絡委員会は「脳・神経学研究連絡委員会（柳澤信夫委員長）」となることが通達されている。

日本学術会議第4常置委員会担当官の話では、第7部の研連委員長にアンケートを取ったところ、「脳・神経学研連」委員長は、各細目の従来の推薦母体となる学協会に科学研究費審査委員候補者の推薦依頼をする意向とのことであった。

本件について意見が交わされたが、他の研連では、その研連に登録をしているが今まで科学研究費審査委員候補者の推薦母体となっていない学会から審査委員推薦枠を要求されているところもあり、本学会においても、今後、研連委員長の判断で他の学会に推薦を回されてしまう恐れもあることが指摘された。

その結果、本学会として、理事長より「脳・神経学研連」委員長に細目「神経化学・神経薬理学」の科学研究費審査委員候補者推薦について、従来通り本学会へ推薦依頼をしていただくよう年内に申し入れをしていただくこととした。

また、関連して研究連絡委員会の件で、細胞生物学研究連絡委員の小宮先生より、「化学」や「物理学」は一つの研連としてまとまっているが「生物学」の分野ではまとまりが欠けているため6分野程度の分科に大別した一つの研連を作ることが細胞生物学研連で検討されており、この場合、本学会は「神経生物学」という分科に入るものと思われるとの

発言がなされた。

脳・神経学研究連絡委員については、以前は学会単位で連絡委員の選出依頼があったが、最近では委員長より個人的に依頼がくる場合が多い。現在、植村教授と御子柴教授が連絡委員をお務めになられているが、研連シンポジウムの企画が主で、科学研究費審査委員候補者推薦に関しての話題は特に出していないとの発言がなされた。

今後、科学研究費審査委員候補者推薦に関して研連が重要な位置付けになるものと考えられるため、学会として研究連絡委員を輩出する必要があるのではという意見が出された。

2) 国際対応委員会

御子柴委員長及び宮本前委員長より下記の報告がなされた。

(1) I S Nの件

I S Nのカウンシルには日本からは宮本英七教授と宮武 正教授が選ばれていたが、宮武教授が任期満了となり今回の改選で新しく御子柴克彦教授が選出された。

99年8月のベルリンでの第17回国際神経化学学会の時にカウンシルミーティングが開催された。I S Nは他の学会との対外関係や今後の方向性、運営方法に非常に危機感を持っており、将来に向けて新しく7委員会を発足させている。

I S Nが抱えている問題はJ S Nが抱えている問題と重複している事が多いため、国際学会の問題としてではなく、本学会としても緊急に議論がなされていくべきだと思われる。また国際神経化学学会開催時にはA P S N、A S N、E S Nの代表者等を集めてオフィサーズ・ミーティングが開催されている。アジア・太平洋地域においては日本としてはJ S N単独ではなくA P S Nというリージョナルな国際組織と連携して国際的な対応を図っていく必要性が確認された。

I S Nでは会員数の増加を図っている。日本では個々にI S Nに入会していただいているため、J S Nの評議員であってもI S Nの会員になっていない人もいる。将来的には国単位で加入し、各国の神経化学学会の会員はすべて自動的にI S Nの会員となるという事を検討してみてはどうかという案も示された。

関連してA S NとJ S Nとの関係についての話題が出た。以前、両学会において合同シンポジウムが開催されたことがあり、先方からは招聘等の誘いはくるが、A S Nの開催が日本では色々な行事が集中する3月という時期のため日本からの参加者はあまりいない模様とのことだった。

A S Nと北米神経科学学会との関係については、双方の規模に差があることもあり、寧ろキャラクターの違いを認識し独自性を重んじているせいか、日本やE S Nとは違い特に問題にはなっていないとの報告がなされた。

(2) 国際会議の件

A P S Nは2000年にシドニーで開催される予定でいたが、シドニー五輪の関係で、2001年1月にブリスベンで開催されることになった。

第18回国際神経化学学会は2001年8月にブエノスアイレスで開催されるが、第19回は2003年にA P S Nとのジョイントで香港で開催されることが内定している。今後、I S NはA P S N、A S N、E S N等のリージョナルな組織の大会との合同大会として開催されていくことが検討されている。

3) 研究助成金等候補者選考委員会

遠山委員長より下記の報告がなされた。尚、平成11年度より新にノバルティス科学振興財団、東レ科学振興会より推薦依頼が届くようになった。全般的に応募数が少ないため会員各位の積極的な応募を期待したい。

(1) 平成11年度推薦状況

- ① ファイザーヘルスリサーチ振興財団
外国人研究者招聘助成（学会内応募1件）
- ② 日産学術研究助成
一般研究（学会内応募1件）
奨励研究（学会内応募2件）
- ③ 内藤科学振興財団
応募なし
- ④ 井上学術賞
応募なし
- ⑤ ノバルティス科学振興財団
海外学会出席助成（学会内応募2件）
- ⑥ ブレインサイエンス振興財団
研究助成（学会内応募1件）
海外研究者招聘助成（学会内応募1件）
郵送による持ち回りの会議で審査中
- ⑦ 東レ科学振興会
科学技術研究助成（学会内応募2件）
郵送による持ち回りの会議で審査中

(2) 平成10年度採択状況

ブレインサイエンス振興財団
海外派遣研究助成
馬場 広子氏（名古屋市立大学医学部第2生理）
「国際神経化学会／ヨーロッパ神経化学会合同会議（ベルリン）」

4) 将来計画委員会

委員会に諮問されていた事項について加藤委員長より答申が述べられた。

(1) 奨励賞の方針の件

奨励賞については持ち回りの審議により、理事会として制定することが承認されているため、将来計画委員会では具体的に何を対象とした褒賞にするのかという議論がなされた。将来計画委員会では「論文を対象とした論文賞」「大会における口演発表を対象とした賞」「大会におけるポスター発表を対象とした賞（第40回日本神経化学会大会で大会組織委員会が独自に設けられた経緯がある）」を軸に検討を重ねた。

その結果、将来計画委員会としては後述する「学会のアイデンティティ」や学会の役割として若い人を育成していくということを趣旨としてコンクール形式によるオーラルコンペティションを答申として提案することとした。

(2) 評議員の役割・評議員会の機能の件

会則第23条では「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じるものとする。」とあるが、実際には理事会が選出した補充理事の詮衡可否を諮る程度となっており実際には機能しているとは言い難い状況にある。

従って、評議員各位には原則として委員会の委員をお務めいただき、電子メールやファクシミリによって委員会活動に積極的にご参画いただいてはどうかとの提案がなされた。今回、久々に評議員会を単独で開催した。今後も継続的に単独開催をしていただき、審議内容も総会議案とは変え、評議員の意見徴収・意見交換の場や、シンポジウム・ワークショップ等のテーマをご提案いただいてはどうかを答申として提案したい。

(3) 学会のアイデンティティの件

三木理事長は理事長就任の挨拶の中で「大きな百貨店ではなく特色ある専門店」という言葉を使われていたが、将来計画委員会ではその専門店で何をするのかという事が論じられた。神経化学とは「分子を基盤とした神経科学」に重点をおいたものと言える。

そして本学会の役割・機能として第一に掲げるべきものは若い研究者の育成であり、そういう背景があったからこそ若手を対象とした奨励賞の制定が決まった。

また、学会の伝統的な特徴でもあるオーラルプレゼンテーションにおいて十分なディスカッションができる枠組みを今後も組んでいく必要性が確認されている。

5) シンポジウム検討委員会

山脇委員長より以下の報告がなされた。

神経化学会では精神科関係の参加が減少しているが、分子を基盤とした精神神経科関係の研究者は増加している傾向がみられ、研究者と学会との接点が薄れてきてしまっている。

他学会との合同大会を検討した時に、臨床系の学会として日本生物学的精神医学会の名前もあがったが、先方の大会の開催が春のため時期が折り合わなかった。そこで、平成12年に関しては双方の大会で計2回、ジョイントで合同企画の公開シンポジウムを行うこととした。来春の生物学的精神医学会（平成12年3月30日～4月1日、日本都市センター、鈴木二郎大会長）の公開シンポジウムはオーガナイザーの西川 徹委員とモレキュラーレベルでの病態研究を主題にテーマ・シンポジストを検討している。

神経化学会の公開シンポジウムについてはずっと神経疾患を扱ったものが多かったため、委員会ではそろそろ視点を変えてはどうかとの提案があった。次回の公開シンポジウムでは植田弘師委員をオーガナイザーとして内分泌系でホルモン系が絡んだものをテーマとしてはどうかという話も出ている。金沢大会の公開シンポジウムのテーマを早急に決定し、春の生物学的精神医学会の時に参加者にアナウンスメントを出来るようにしたい。

また、会員の新規獲得やジョイントの相乗効果を高めるため、春の生物学的精神医学会に参加した人は秋の神経化学会の参加費を無料もしくは半額にするなどの方策を講じては如何かという提案がなされた。

平成13年度の公開シンポジウムについては、大会についての理事会の方針を見た上で今後検討していくこととした。

4. プログラム編成報告

中村会長より第42回日本神経化学会プログラム編成経過報告がなされた。

1) 演題数集計結果

会長講演	1 題
シンポジウム 10セッション	65 題
(合同公開シンポジウム、公開シンポジウムを含む)	
ワークショップ 9セッション	71 題
一般演題 (口演)	59 題
一般演題 (ポスター)	152 題
ランチョンセミナー	3 題
イブニングセミナー	1 題
総 数	352 題

2) 大会のサブテーマ

前回の理事会で大会のサブテーマをつけてはどうかとのご意見をいただき、「臨床と基礎の接点」という趣旨も含めて「神経を知って病気を治そう」をサブテーマとした。

3) 会長講演

本大会の方向性をお示しする目的で会長講演を設けた。

4) シンポジウム

プログラム委員の先生方をお願いしてシンポジウムの案を作っていただき、その中で8つのシンポジウムを企画した。今大会では特別講演を行わない代わりに、各シンポジウムにおいて、まず基調講演を各界の第一人者に依頼し、その講演を中心に各演者が討論する形式をとらせていただいた。

5) 合同公開シンポジウム、公開シンポジウム

本大会は第29回日本神経精神薬理学会（会長：笹 征史・広島大学医学部薬理学教室教授、平成11年9月14-15日）と重ねて開催される。その柱として、最先端の情報を開示することを目的に合同公開シンポジウム「アルツハイマー病をどうして治すかー神経化学からのアプローチ」を企画した。海外からの5名、国内からの5名に講演を依頼した。

また神経化学会公開シンポジウムはシンポジウム企画委員会に企画をお願いした。

6) ワークショップ

シンポジウムと同様、プログラム委員の先生方に案を作っていただき、9つのワークショップを企画した。演題の一部は公募とし、一般演題応募分からもピックアップした。公募分の総計は36題であった。司会の先生方に評価をしていただき、最終的に採否、発表順を決定した。

7) 一般演題

応募演題の中に本学会での発表にそぐわないと判断されるものはなく、すべて採択することとした。ワークショップ公募分を差し引き、口演59題、ポスター152題をカテゴリー別に決定した。

8) ランチョンセミナー、イブニングセミナー

機器メーカー2社、製薬メーカー2社からセミナー共催の申し入れがあり、最終的にラン

チョンセミナー3題、イブニングセミナー1題を決定した。

9) プログラム編成に携わった者

プログラム編成委員会：

新井平伊（順天堂大・医）、阿部康二（岡山大・医）、池中一裕（生理研）、大久保善朗（東京医歯大）、小川紀夫（岡山大・医）、加藤進昌（東京大院）、神庭重信（山梨医大）、金澤一郎（東京大院）、兼子 直（弘前大・医）、栗山 勝（福井医大）、楠 進（東京大院）、高坂新一（精神・神経センター）、斉藤利和（札幌医大）、佐々木秀直（北海道大・医）、下濱 俊（京都大院）、武田雅俊（大阪大院）、田平 武（精神・神経センター）、西川 徹（精神・神経センター）、丹羽真一（福島県医大）、貫名信行（理化研）、松本昌泰（大阪大院）、三國雅彦（群馬大・医）、水野美邦（順天堂大・医）、山脇成人（広島大・医）、米田 博（大阪医大）、柳澤勝彦（長寿医療研究センター）、渡辺義文（埼玉医大）、和田圭司（精神・神経センター）

組織委員会：

太田 茂、川上秀史、菅野雅元、菊池 章、栗栖 薫、笹 正史、仲田義啓、三森康世、山村安弘、山脇成人（広島大・医）、筒井和義（広島大・総合科学）、土肥敏博（広島大・歯）

5. 会計報告

野村会計担当理事より平成11年度中間報告がなされた。

6. 平成12年度予算の件

野村会計担当理事より平成12年度予算（案）が提案され承認された。

7. 細則改訂の件

池中庶務担当理事より評議員選定に関する細則改訂（案）が提案された。これは会員歴に係わらず顕著な功績のある方や部門の長になられた方に積極的に評議員になっていただくための改訂であり、学会の活性化の一環である。採決の結果、理事会において承認され総会に諮ることとなった。

8. 奨励賞制定の件

池中庶務担当理事より評議員選定に関する規定（案）が提案された。選考に関する内規については別途検討して定めることとし、総会において奨励賞制定に係る規定（案）を諮ることとした。

9. 評議員選任の件

下記の評議員候補者を審査し、了承されたため、平成11年度第1回理事会で承認された2名を含めて総会に諮ることとした。尚、細則改訂に伴い、会員歴5年未満であっても神経化学領域に関連した講座あるいは部門の長の申請も承認された。

浅沼 幹人（岡山大学医学部分子細胞医学研究施設神経情報学部門）

上野 修一（愛媛大学医学部神経精神医学）

大熊 康修（北海道大学大学院薬学研究科医療薬学）
大杉 武（日本ベーリンガーインゲルハイム(株)川西医薬研究所薬理部）
亀山 仁彦（東京大学医学部神経生化学教室）
工藤 喬（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
小嶋 久子（北里大学医学部生化学教室）
島田 昌一（名古屋市立大学医学部解剖学第2講座）
仙波 純一（放送大学教養学部健康科学）
田中 稔久（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
中村 祐（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
中村 和生（北里大学医学部生化学教室）
橋本 恒一（京都府立医科大学医学部薬理学教室）
馬場 広子（名古屋市立大学医学部第2生理学教室）
林 要喜知（旭川医科大学医学部生命科学教室）
松岡 一郎（北海道大学大学院薬学研究科医療薬学）
松田 敏夫（大阪大学大学院薬学研究科複合薬物動態学分野）
矢崎 貴仁（慶應義塾大学医学部生理学教室）
山形 要人（東京都神経科学総合研究所分子神経生物部門）
山田 和雄（名古屋市立大学医学部脳神経外科）
山田 清文（名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部）
渡辺 義文（山口大学医学部神経精神医学講座）
David W. Saffen（東京大学医学部神経生化学教室）

10. 第43回日本神経化学会の件

東田次期大会長より下記の報告がなされた。尚、同大会では大会ホームページにおいてWebサイトでの抄録投稿について、他の学会や業者の話を参考にして検討しており、第43回より学会として定形フォームとして開始する予定でいる。

第43回日本神経化学会

日 時：平成12年10月18日－20日

会 場：金沢観光会館

11. 第44回日本神経化学会の件

平成13年度に開催される第44回日本神経化学会大会については、同年に行なわれる日本神経科学学会の第24回大会は京都大学の佐藤公道教授が大会長に内定しており、もし可能であれば再度本学会との合同大会の開催を希望されているとの意見が出された。合同大会の可能性も含めて理事会で協議し、同じ関西地区の畠中 寛教授（大阪大・蛋白研）が推薦され了承された。

12. その他

1) 生物科学・学会連合の件

会議にご出席いただいた野村正彦理事より以下の報告がなされた。

この会は当面 1) 国家公務員採用試験第一種に「生物」合格者を積極的に採用して欲しいという要望書を関係省庁に提出する 2) 教育の面から、所謂「理科離れ」を防ぐために、基礎生物科学と生物学教育の振興を図りたいの2点を主たる目的としている。3月と8月に会合がもたれ、新しく日本神経科学学会、日本生理学会からも参加していた。また、会長の改選についての話題が出た。

2) ホームページ上の名簿公開について

高橋出版・広報担当理事より、学会ホームページ上に会員名簿を公開する件について提案がなされた。本件については、高橋理事より3回に亘り電子メールにて事前に評議員に幅広く意見を伺っていただいて問題点をまとめていただいていた。

高橋理事よりおまとめいただいた基本方針と評議員各位より寄せられた意見を基に理事会において審議が進められたが、メンテナンスの問題もあり、当初は試験的に評議員名簿のみを検索機能を持たせた上で載せる事とした。

パスワードに関しては、パスワードを設定するとホームページへのアクセス数が大幅に減少する事が予想される事や、北米神経科学学会ではホームページで会員名簿（会員検索システム）を公開しているが特に問題は生じていない事から、本学会の名簿箇所についても特にパスワードは設けないこととなった。これは総じて学会の役割はあくまでも会員に「場」を提供することであり、掲載に関する責任は個人に負うものとするという判断による。また、学会としてはモニター制度を充実させ、ハッカーなどによる不正な進入、操作を監視していく。尚、印刷版の会員名簿は当初の予定通り平成12年度に刊行することとした。

評 議 員 会 議 事 録

日 時：平成11年9月16日（木） 12：00～13：00

会 場：広島国際会議場

1. 報告事項

1) 理事長報告

評議員会に先立ち三木理事長より、従来、総会と併催していた評議員会を独立して開催した経緯について説明がなされた。

また、平成11年度第1回理事会で選出された補充理事選考について、郵送で評議員に可否を伺っていたところ、賛成122名、反対1名で了承された件が報告された。

2. 審議事項

1) 評議員の役割の明確化・評議員会の活性化について

将来計画委員会の加藤委員長より、以下の提案がなされ了承された。

- ・評議員には会員の裾野を拡げていく役目を担っていただきたい。これは会員増加につながっていくことでもある。
- ・評議員には何れかの委員会に属していただき、積極的に学会の運営に参画していただく。実際の委員会活動は現行の委員を中心とするが、評議員には主に電子メールで随時意見を求め議論を進めていくようにしたい。
- ・今回、初めての試みとしてすべての委員会を対象に合同委員会を開催し、闊達な意見が交わされた。今後、評議員会は総会の議題と重複する形式的な議事は避け、この合同委員会のように、実質的な意見を直接聴取する場としていきたい。

2) 神経化学会ホームページ上での会員名簿公開について

高橋出版・広報担当理事より、以下の提案がなされ了承された。

[I] 経 緯

広報活動を強化するため学会ホームページの充実をはかることが委員長会議で決められた。その討議の過程で、神経化学会の会員名簿をホームページ上に公開する可能性を指摘する意見が出された。ホームページ上に会員名簿を公開している学会はまだ国内には無く、予期せぬ問題が生じる可能性が考えられるため、評議員および広報委員の先生方からの意見を電子メールを通じて集め、寄せられた意見をまとめたものを計3回再送付し、問題点の洗い出しに努めた。それらを基に最終的に次のような方針案を作成した。

[II] 方 針 案

(1) 意 義

ホームページ上に会員名簿を公開することは、会員の連絡先に関する情報を手軽に入手できるため会員間の交流の促進に役立つものと期待できる。さらに学会ホームページにアクセスする機会が増えることにより、学会ホームページが共通のコミュニケーション舞台としてより身近な存在となることが期待される。

(2) 問題点

ホームページ上に名簿を公開するに際して次の２点が特に重要な問題と考えられる。

- ① 神経化学会の活動主旨から逸脱した不適切な目的に悪用される恐れがある。
- ② ホームページ上の名簿の維持、管理が適切に行えるか。

(3) 提案事項

神経化学会の日本語版ホームページに学会員の名簿を掲載する。掲載に際しては以下のような方針で運用する。

- ① 神経化学会の役割はあくまで会員に「場」を提供することとし、掲載に関する責任は会員各個人が負うものとする。
- ② 掲載内容は所属機関等の公的な情報のみとし、原則として個人情報に掲載しない。
- ③ 掲載することを基本とするが、掲載（全部あるいは個別項目）するか否かの希望を予め葉書による調査で確認する。
- ④ 所属変更などに伴う情報の更新は文書を通じて行い、インターネットを介した変更システムは導入しない。必要な情報の届け忘れを防止するため、決められた書式を印刷した所属変更届の葉書を学会誌に挟み込む。
- ⑤ 常に最新の情報が掲載されるような管理体制を広報委員会が整備する。
- ⑥ 英語版の作成に関しては、入力に必要な経費、需要などを調べた上で是非を判断する。
- ⑦ 印刷版名簿は従来通り刊行する。
- ⑧ モニター制度を充実させ、ハッカーなどによる不正な進入、操作を監視する。
- ⑨ 来年４月以降に実施する会員名簿改訂の調査葉書を利用して、掲載内容と掲載の希望を調査する。

(4) 掲載する項目

氏名（漢字・読みがな）

所属機関、部署名

役職、肩書き

所属機関住所、郵便番号

勤務先電話番号

勤務先Fax番号

勤務先電子メールアドレス

総 会 議 事 録

日 時：平成11年9月16日（木） 13：00～14：00

会 場：広島国際会議場

議 事：

1. 平成11年度理事改選結果報告

井上順雄選挙管理委員長より理事改選選挙結果報告がなされた。

2. 理事長報告

三木理事長より、理事長就任に伴う挨拶の後、最近の学会活動や今後の展望についての包括的な報告がなされた。

3. 平成10年度決算の件

野村会計担当理事より平成10年度決算書が説明された。引き続き監査報告がなされ、了承された。

4. 平成12年度予算の件

野村会計担当理事より平成12年度予算案の説明がなされ、了承された。

5. 細則改訂の件

池中庶務担当理事より以下の改訂案が示され了承された。

細則改訂の件（評議員の選定基準の改変）

（現 行）

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。

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。

（改訂案）

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。

*改訂（追加）箇所はゴシック体で表示

6. 奨励賞制定の件

池中庶務担当理事より以下の案が示され了承された。

日本神経化学会奨励賞内規（案）

日本神経化学会奨励賞は、本会会員で神経化学の進歩に寄与する顕著な研究を発表し、将来の発展を期待される若手研究者個人に対して授与する。

- 1 申請者は会員歴3年以上、研究歴3年以上で申請の暦年度の4月1日現在で満40歳未満の者とする。
- 2 奨励賞受賞は毎年2件程度とし、各々賞状および副賞を贈る。
- 3 受賞者は再応募できない。
- 4 奨励賞募集要項は「神経化学」誌に掲載するものとし、申請希望者は本会所定の申請用紙を使用の上、指定期日内に申請するものとする。自薦、他薦は問わない。
- 5 日本神経化学会奨励賞選考委員会については別途定めるものとする。

付 則

- 1 この内規は平成11年9月16日より施行する。

7. 評議員選任の件

池中庶務担当理事より、新評議員として以下の25名が示され了承された。

- 浅沼 幹人（岡山大学医学部分子細胞医学研究施設神経情報学部門）
- 上野 修一（愛媛大学医学部神経精神医学）
- 大熊 康修（北海道大学大学院薬学研究科医療薬学）
- 大杉 武（日本ベーリンガーインゲルハイム(株)川西医薬研究所薬理部）
- 亀山 仁彦（東京大学医学部神経生化学教室）
- 工藤 喬（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
- 小嶋 久子（北里大学医学部生化学教室）
- 島田 昌一（名古屋市立大学医学部解剖学第2講座）
- 仙波 純一（放送大学教養学部健康科学）
- 田中 稔久（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
- 中村 祐（大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学・神経機能医学講座）
- 中村 和生（北里大学医学部生化学教室）
- 橋井美奈子（金沢大学大学院医学研究科分子情報医学系独立専攻細胞遺伝子学）
- 橋本 恒一（京都府立医科大学医学部薬理学教室）
- 馬場 広子（名古屋市立大学医学部第2生理学教室）
- 林 要喜知（旭川医科大学医学部生命科学教室）
- 松岡 一郎（北海道大学大学院薬学研究科医療薬学）
- 松田 敏夫（大阪大学大学院薬学研究科複合薬物動態学分野）
- 矢崎 貴仁（慶應義塾大学医学部生理学教室）
- 山形 要人（東京都神経科学総合研究所分子神経生物部門）
- 山田 和雄（名古屋市立大学医学部脳神経外科）
- 山田 清文（名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部）

横山 茂（金沢大学大学院医学研究科分子情報医学系独立専攻細胞遺伝子学）

渡辺 義文（山口大学医学部神経精神医学講座）

David W. Saffen（東京大学医学部神経生化学教室）

（50音順／任期：平成13年総会終了迄、所属は申請時のもの）

8. 次期大会の件

東田陽博会長より、概要が説明された。

第43回日本神経化学会

会 長：東田 陽博（金沢大学大学院医学研究科分子情報医学系細胞遺伝子学講座）

期 日：平成12年10月18日～10月20日

会 場：金沢観光会館

9. 庶務報告

池中庶務担当理事より会員状況報告等、庶務関連報告がなされた。また、逝去会員に対し、追悼の意を表し黙祷を捧げた。

10. 出版広報報告

高橋出版広報担当理事・編集委員長よりこの1年間の出版広報関係および学会ホームページの状況と今後の計画等について報告がなされた。

11. プログラム編成報告

中村会長より、プログラム編成経過が報告された。

12. 委員会報告

(1) 国際対応委員会

御子柴委員長より報告がなされた。

(2) 研究助成金等候補者選考委員会

遠山委員長より報告がなされた。

(3) 将来計画委員会

加藤委員長より報告がなされた。

(4) シンポジウム企画委員会

山脇委員長より報告がなされた。

(5) 科研費調査委員会

小宮委員長より報告がなされた。

13. その他

(1) 第44回日本神経化学会

三木理事長より、平成13年の第44回日本神経化学会については、理事会で畠中 寛教授を大会長とし日本神経科学学会（大会長：佐藤公道京都大学教授）との合同大会として開催す

る予定との報告がなされた。

（報告内容等については、理事会議事録を参照のこと）

日本神経化学会
平成10年度決算
(平成10年1月1日～12月31日)

収入の部

勘 定 科 目	平成10年度予算	平成10年度決算
一 般 会 費	12,870,000	11,441,100
賛 助 会 費	1,450,000	1,250,000
団 体 会 費	190,000	161,000
臨 時 会 費	0	0
会 誌 売 上 代	430,000	18,000
英 文 抄 録 掲 載 料	0	0
雑 収 入	400,000	321,524
小 計	15,340,000	13,191,624
前 年 度 繰 越 金	19,136,574	19,136,574
合 計	34,476,574	32,328,198

支出の部

勘 定 科 目	平成10年度予算	平成10年度決算
大 会 運 営 補 助 費	750,000	750,000
学 会 誌 作 成 費	6,500,000	2,724,625
学 会 誌 発 送 費	1,110,000	855,735
英 文 抄 録 関 係 費	50,000	48,450
国 際 交 流 費	500,000	0
特 別 シ ン ポ ジ ウ ム 予 備 費	300,000	401,281
会 議 費	1,500,000	467,804
通 信 連 絡 費	900,000	436,746
印 刷 費	800,000	376,950
事 務 用 品 費	10,000	1,330
ホ ー ム ペ ー ジ 維 持 費	500,000	303,120
雑 費	300,000	441,387
委 託 費	5,500,000	4,927,624
特 別 事 業 積 立 金	500,000	500,000
予 備 費	500,000	0
小 計	19,720,000	12,235,052
次 年 度 繰 越 金	14,756,574	20,093,146
合 計	34,476,574	32,328,198

日 本 神 經 化 学 会

平成 10 年度会計監査報告書

本会平成 10 年度会計収支報告の監査の結果は、公正かつ適正なものであると認定致します。

平成 11 年 2 月 17 日

日 本 神 經 化 学 会

監 事 佐武 明 

監 事 中嶋 照夫 

日本神経化学会
平成12年度予算案
(平成12年1月1日～12月31日)

収入の部

勘定科目	平成12年度	平成11年度	備考
一般会費	11,250,000	12,510,000	
賛助会費	1,400,000	1,450,000	
団体会費	140,000	140,000	
会誌売上代	430,000	430,000	
特別事業積立金取崩収入	1,000,000	0	
雑収入	225,000	400,000	
小計	14,445,000	14,930,000	
前年度繰越金(※)	18,024,475	19,625,574	※前年度決算見込額
合計	32,469,475	34,555,574	

支出の部

勘定科目	平成12年度	平成11年度	備考
大会運営補助費	1,000,000	750,000	
学会誌作成費	4,000,000	5,000,000	
学会誌発送費	1,110,000	1,110,000	
英文抄録関係費	50,000	50,000	
国際交流費	300,000	500,000	
特別シンポジウム予備費	500,000	300,000	
会議費	1,000,000	1,000,000	
通信連絡費	800,000	1,000,000	
印刷費	700,000	900,000	
事務用品費	10,000	10,000	
ホームページ維持費	400,000	500,000	
名簿作成費	2,500,000	0	
雑費	300,000	300,000	
委託費	5,500,000	5,500,000	
特別事業積立金	500,000	500,000	
予備費	500,000	500,000	
小計	19,170,000	17,920,000	
次年度繰越金	13,299,475	16,635,574	
合計	32,469,475	34,555,574	

* 日本神経化学会理事会役員名簿 *

【理 事】

●任期：平成13年2月末日まで

理 事 長	三木 直正（大阪大・医・薬理学）
副 理 事 長	加藤 泰治（名古屋市大・医・分子研）
	植村 慶一（慶応大・医・生理学）
	高松 研（東邦大・医・生理学）
	遠山 正彌（大阪大・医・解剖学）
	野村 靖幸（北海道大・薬・薬効学）

●任期：平成15年2月末日まで

庶 務 担 当	池中 一裕（生理研・神経情報）
出版広報担当	高橋 正身（三菱化学生命研）
	武田 雅俊（大阪大・医・精神医学）
	竹田 稔（昭和大・医・生化学）
会 計 担 当	野村 正彦（埼玉医大・生理学）
	宮本 英七（熊本大・医・薬理学）

●補充理事（任期：平成13年2月末日まで）

	鍋島 俊隆（名古屋大・医・医療情報）
	中村 重信（広島大・医・内科学）
	山脇 成人（広島大・医・精神医学）

【監 事】（任期：平成13年総会まで）

	佐竹 明（長岡療育園）
	中嶋 照夫（仏教大・社会福祉学）

* 日本神経化学会委員会名簿 *

1) シンポジウム企画委員会

委 員 長	山脇 成人（広島大・医）
	植田 弘師（長崎大・薬）
	小倉 明彦（大阪大・理）
	加賀谷 有行（広島大・医）
	武田 雅俊（大阪大・医）
	田代 朋子（群馬大・医）
	鍋島 俊隆（名古屋大・医）
	西川 徹（国立精神神経センター）
	西澤 正豊（自治医大）

2) 国際対応委員会

委員長

御子柴 克彦 (東京大・医科研)
安藤 進 (都老人研)
池中 一裕 (国立生理研)
植村 慶一 (慶應大・医)
小幡 邦彦 (国立生理研)
加藤 尚彦 (横浜市大・医)
加藤 泰治 (名古屋市大・医)
高坂 新一 (国立精神神経センター)
高橋 正身 (三菱化学生命研)
融 道男 (東京医歯大・医)
鍋島 俊隆 (名古屋大・医)
野村 靖幸 (北海道大・薬)
芳賀 達也 (東京大・医)
畠中 寛 (大阪大・蛋白研)
東田 陽博 (金沢大・医)
三木 直正 (大阪大・医)
宮武 正 (昭和薬大・薬)
宮本 英七 (熊本大・医)

3) 将来計画委員会

委員長

加藤 泰治 (名古屋市大・医)
池中 一裕 (国立生理研)
岡野 栄之 (阪大・医)
今泉 美佳 (上智大・生命科学)
佐野 輝 (愛媛大・医)
白尾 智明 (群馬大・医)
高橋 正身 (三菱化学生命研)
辻 省次 (新潟大・医)
野村 正彦 (埼玉医大)
古市 貞一 (東大・医科研)
柳澤 勝彦 (国立長寿医療研)
山脇 成人 (広島大・医)
和中 明生 (福島大・医)

アドバイザー

熊倉 鴻之助 (上智大・生命科学)
小宮 義璋 (群馬大・医)
高坂 新一 (国立精神神経センター)
竹田 稔 (昭和大・医)
畠中 寛 (阪大・蛋白研)

4) 研究助成金等候補者選考委員会

委員長 遠山 正弥 (阪大・医・解剖)
 阪中 雅広 (愛媛大・医)
 谷山 紘太郎 (長崎大・医)
 西川 徹 (国立精神神経センター)
 野村 靖幸 (北大・薬)
 山脇 成人 (広島大・医)
 山本 紘子 (藤田保健衛生大学・医)

5) 編集・広報委員会

委員長 高橋 正身 (三菱化学生命研)
 植田 弘師 (長大・薬)
 熊倉 鴻之助 (上智大・生命科学)
 HP担当 平 英一 (大阪大・医)
 中村 洋一 (愛媛大・医)
 福永 浩司 (熊本大・医)
 松岡 一郎 (北大・薬)
 森 啓 (大阪市大・医)
 米田 幸雄 (金沢大・薬)
 山脇 成人 (広島大・医)

6) 科研費調査委員会

委員長 小宮 義璋 (群馬大・医)
 高坂 新一 (国立神経センター)
 竹田 稔 (昭和大・医)

日本神経化学会評議員名簿

秋山 一文	(岡山大・医・神経精神医学)	加藤 伸勝	(老健施設 ヒルトップ・ロマン)
浅井 清文	(名古屋市大・医・分子医研・生体制御)	加藤 隆一	(慶應大)
麻川 武雄	(佐賀医大・薬理学)	門田 健	(千葉市環境保健研)
朝倉 幹雄	(聖マリアンナ医大・神経精神科)	金松 知幸	(創価大・生命研)
浅沼 幹人	(岡山大・医・分子細胞医研・神経情報)	神谷 大雄	(福岡大・薬・薬理学)
浅野 富子	(愛知県コロニー・生化学)	亀山 仁彦	(東京大・医・神経生化学)
阿相 皓晃	(都老人研・細胞生物学)	神庭 重信	(山梨医大・精神神経医学)
阿部 輝雄	(新潟大・脳研・細胞神経生物学)	北村 邦男	(埼玉医大・生理学)
阿部 敏明	(帝京大・医・小児科)	鬼頭 昭三	(兵庫大・附属研究所)
安藤 進	(都老人研・生体膜)	杵鞭 宏育	(石巻専修大・理工・生物化学)
安藤 正人	(愛知学泉大)	木山 博資	(旭川医大・解剖学)
池中 一裕	(国立生理研・神経情報)	工藤 喬	(大阪大・医・精神科・生化学)
石川 紘一	(日本大・医・薬理学)	熊倉鴻之助	(上智大・生命研・神経化学)
磯辺 俊明	(都立大・理・生物化学)	栗原 正	(創価大・生命研)
伊藤 仁一	(名古屋市大・医・生化学)	栗山 欣弥	(京都府医大)
井上 和秀	(国立衛生研・薬理)	黒田洋一郎	(都神経研・神経生化学)
井上 順雄	(横浜市大・医・生化学)	桑野 良三	(新潟大・遺伝子実験施設)
井原 康夫	(東京大・医・神経病理学)	小池 達郎	(北海道大・理・行動知能学)
植田 弘師	(長崎大・薬・分子薬理学)	高坂 新一	(国立精神・神経センター・代謝研究)
上野 修一	(愛媛大・医・神経精神医学)	小暮 久也	(脳機能検診センター)
植村 慶一	(慶應大・医・生理学)	小嶋 久子	(北里大・医・生化学)
上村 敬一	(信州大・医・加齢研・加齢生化学)	小宮 義璋	(群馬大・医・分子病態学)
内村 英幸	(国立肥前療養所)	小山 司	(北海道大・医・精神医学)
江頭 亨	(大分医大・薬理学)	五嶋 良郎	(横浜市大・医・薬理学)
衛藤 義勝	(慈恵医大・小児科)	"Saffen, David"	(東京大・医・神経生化学)
大熊誠太郎	(川崎医大・薬理学)	斎藤 章二	(日本大・医・総合研)
大熊 康修	(北海道大・薬・薬理学)	齋藤 利和	(札幌医大・神経精神医学)
大鹿 英世	(札幌医大)	佐武 明	(長岡療育園)
大杉 武	(日本ベーリンガーインゲルハイム)	佐藤 修三	(佐藤神経内科クリニック)
太田 明	(藤田保衛大・医・生理学)	佐藤 公道	(京都大・薬・生体機能解析学)
大西 博	(浅香山病院精神科)	佐野 輝	(愛媛大・医・神経精神医学)
大平 敦彦	(愛知県コロニー・周生期学)	佐野 護	(京都府医大・生物学)
岡田 安弘	(神戸大・医・生理学)	塩坂 貞夫	(奈良先端科学技術大・細胞構造学)
岡野 栄之	(大阪大・医・神経機能解剖学)	島田 昌一	(名古屋市大・医・解剖学)
小笠原信明	(愛知県コロニー)	嶋津 孝	(愛媛大・医・医化学)
小川 紀雄	(岡山大・医・分子細胞医研・神経情報)	庄盛 敏廉	(岡山大)
荻田喜代一	(摂南大・薬・薬理学)	白尾 智明	(群馬大・医・行動分析学)
奥山 典生	(プロテインテクノサインスティテュート)	鈴木 龍雄	(信州大・医・加齢研・神経可塑性)
小口 勝司	(昭和大・医・薬理学)	須田 治彦	(都立保健科学大・作業療法)
小倉 明彦	(大阪大・理・生物科学)	仙波 純一	(放送大)
小鹿 幸生	(名古屋市大・医・内科)	仙波りつ子	(愛知県コロニー・周生期)
小幡 邦彦	(国立生理研・神経化学)	仙波 禮治	(三重大・医・解剖学)
郭 哲輝	(大阪大・医・情報薬理学)	祖父江憲治	(大阪大・医・神経生化学)
笠井 久隆	(都立保健科学大・理学療法)	反町 勝	(鹿児島大・医・生理学)
片岡 喜由	(愛媛大)	平 英一	(大阪大・医・情報薬理学)
加藤 兼房	(愛知県コロニー・生化学)	高野 行夫	(福岡大・薬・薬理学)
加藤 聖	(金沢大・医・分子神経情報学)	高橋 正身	(三菱化学生命研)
加藤 泰治	(名古屋市大・医・分子医研・生体制御)	高松 研	(東邦大・医・生理学)
加藤 尚彦	(横浜市大・医・生化学)	田口 淳一	(福岡大・医・人間生物系総研)
加藤 武	(横浜市大・理・分子認識)	竹内 宏	(岐阜大)

武田 雅俊	(大阪大・医・神経機能医学・精神医学)	馬場 明道	(大阪大・薬・神経薬理学)
竹田 稔	(昭和学・医・生化学)	馬場 広子	(名古屋市大・医・生理学)
武富 保	(信州大)	東田 陽博	(金沢大・医・細胞遺伝子学)
田代 朋子	(群馬大・医・分子病態学)	樋口 宗史	(新潟大・医・薬理学)
田中千賀子	(兵庫県高齢者脳機能研究センター)	日高 弘義	(山形県テクノポリス財団・生物ラジカル研)
田中 稔久	(大阪大・医・神経機能医学・精神医学)	平松 緑	(熊本大・医・薬理学)
田中 英明	(熊本大・医・神経分化学)	福永 浩司	(旭川医大・生化学)
田中 正敏	(久留米大・医・薬理学)	藤沢 仁	(三菱化学生命研)
田淵 和雄	(佐賀医大・脳神経外科)	藤田 忍	(岐阜薬大・分子生物学)
玉井 洋一	(北里大・医・生化学)	古川 昭栄	(横浜市大・医・生理学)
田丸 政男	(鈴鹿医療科学大・医用情報工学)	堀江 秀典	(北海道大・薬・薬理学)
辻 省次	(新潟大・脳研・神経内科)	松岡 一郎	(川村学園女子大)
津田 正明	(富山医薬大・薬・分子神経生物学)	松谷天星丸	(大阪大・薬・複合薬物動態学)
遠山 正彌	(大阪大・医・機能形態学)	松田 敏夫	(北里大・医療衛生)
融 道男	(東京医歯大)	三浦 貞則	(大阪大・医・情報薬理学)
戸谷 重雄	(慶應大)	三木 直正	(東京大・医科研・化学研究部)
豊島 至	(秋田大・医・内科)	御子柴克彦	(しのぶ病院)
直井 信	(応用生化学研・脳科学)	三須 良実	(愛媛大・医・神経精神医学)
中嶋 一行	(国立精神・神経センター)	溝渕 睦彦	(大正製薬・総合研)
中嶋 照夫	(佛教大・社会福祉学)	溝部 文夫	(昭和薬大・薬物治療学)
仲田 義啓	(広島大・医・薬効解析科学)	宮武 正	(札幌医大・薬理学)
中村 和生	(北里大・医・生化学)	宮本 篤	(熊本大・医・薬理学)
中村 重信	(広島大・医・内科)	宮本 英七	(大阪大・基礎工・生物工学)
中村 俊	(国立精神・神経センター)	村上富士夫	(北陸大・薬・生物活性)
中村 泰治	(昭和大・薬・生物化学)	毛利 哲郎	(浜松医大・精神科神経科学)
中村 祐	(大阪大・医・神経機能医学・精神医学)	森 則夫	(大阪市大・医・老年研究)
中村 洋一	(愛媛大・医・生理学)	森 啓	(岡山大・医・神経内科学)
中谷 一泰	(昭和大・薬・生物化学)	盛政 忠臣	(慶應大・医・生理学)
中山 孝	(横浜市大・医・生化学)	矢崎 貴仁	(長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部)
永井 康雄	(ピーエフ研究所)	柳澤 勝彦	(京都府医大・薬理学)
永井 克孝	(三菱化学生命研)	矢部 千尋	(徳島大・薬・生化学)
長池 一博	(三菱化学・医薬開発部)	山内 卓	(都神経研・分子神経生物学)
永田 豊	(藤田保衛大・医・生理学)	山形 要人	(東京女医大・生化学)
永津 郁子	(藤田保衛大・医・解剖学)	山口 知子	(名古屋市大・医・脳神経外科学)
永津 俊治	(藤田保衛大・総合医科研・神経化学)	山田 和雄	(名古屋大・医・薬剤部)
鍋島 俊隆	(名古屋大・医・薬剤部)	山田 清文	(横浜市大・理・分子認識)
西尾 廣昭	(福山大・薬・応用薬理学)	山本 敏文	(熊本大・医・薬理学)
西川 徹	(東京医歯大・医・神経精神医学)	山本 秀幸	(広島大・医・神経精神医学)
西村 健	(甲子園大・人間行動学)	山脇 成人	(東京大・医・公衆衛生学)
丹羽 正美	(長崎大・医・薬理学)	横山 和仁	(金沢大・医・細胞遺伝子学)
額田 敏秀	(都精神研・神経化学)	横山 茂	(北海道大・医・薬理学)
野口 鉄也	(東邦大・医・生理学)	吉岡 充弘	(大阪大・蛋白研・蛋白質機能制御)
野村 正彦	(埼玉医大・生理学)	吉川 和明	(金沢大・薬・薬物学)
野村 靖幸	(北海道大薬・医療薬学)	米田 幸雄	(東北大・医・細胞薬理学)
芳賀 達也	(東京大・医・神経生化学)	渡邊 建彦	(山口大・医・神経精神医学)
橋井美奈子	(金沢大・医・神経物性学)	渡辺 義文	(福島県医大・生体情報伝達研・細胞科学)
橋本 恒一	(京都府立医大・薬理学)	和中 明生	
畠中 寛	(大阪大・蛋白質研・蛋白質生合成部門)		
鳩谷 龍	(水口病院)		
林 恭三	(岐阜薬大・分子生物学)		
林 要喜知	(旭川医大・生命科学)		

第42回神経化学会広島大会特集**第42回日本神経化学会を終えて**

第42回日本神経化学会会長 中 村 重 信
(広島大学医学部第三内科)

明治維新以来130年余、第二次世界大戦後50数年経って、企業や省庁などの改変が迫られているが、大学や医療も例外ではない。国立大学の独立法人化や介護保険・第4次医療法改正など、急激な変革の波が押し寄せている。恐らく、学会もこれらの流れに無関係ではおれないであろう。確かに、種々の学会でその「あり方」が検討されており、改革の方向が模索されているが、私の知る範囲では日本神経化学会是他学会よりもっと真摯にこの問題に取り組んでおられるように思われる。問題の焦点としては、たとえば (1) 学会の identity (2) 学会の組織・運営法 (3) 学会の発展性 (4) 外へ向けての展開などが挙げられるであろう。

日本神経化学会の場合、その誕生初期には chemical な技能を持った研究者が神経組織を用いて神経機能やその異常を解明することであった(神経化学 4: Suppl, 1965)。しかし、その後、日本神経科学学会、日本神経学会などが急速に発展していった。そのため、改めて日本神経化学会の identity を求める必要性が生まれた。これは日本だけではなく、国際神経化学会においても同様の問題が持ち上がっている。

第42回日本神経化学会を開催するに当たって、日本神経化学会の21世紀における方向性を模索したいと考えた。そこで、諸先生のお知恵を拝借したところ、神経化学会の方向性としては基礎と臨床の架け橋にあるのではないかという意見が多数を占めていた。基礎の研究室にも臨床にすぐ応用したいような成果がある一方、臨床の研究室でも神経化学の基礎となるべき成果が発表されている。

そのような研究を共通の場で討論することが本学会のエッセンスと考えられる。

さらに、神経・精神疾患の治療を目指した方向性も本学会の重要な視点であると考えた。そのため、本大会のサブテーマを「神経を知って、病気を治そう」というものにし、それに沿って、第29回日本神経精神薬理学会(会長: 笹征史・広島大学医学部薬理学教室教授)と重ねて開催することにした。

学会の組織・運営のため、プログラム委員を28名の先生に、組織委員を12名の先生方に依頼した。プログラム委員の先生には今後の日本神経化学会に新しい息吹を吹き込んで頂くようお願いしたが、その願がかなえられ、この場を借りて感謝する。また、無事学会を終えることが出来たのも組織委員の先生のご助力のお陰と思っている。

第42回日本神経化学会は9月15日-17日広島国際会議場にて行った。日本神経化学会の参加者805名で、公開講座の参加者は記帳された方65名を含めて、約200名ほどであった。神経精神薬理学会との合同公開シンポジウムとして「アルツハイマー病をどうして治すか-神経化学からのアプローチ」を開催したところ、多数の聴衆の中、予想以上に熱心な討論が行われた。本シンポジウムには外国からも5名の演者を招待して、世界の最先端の情報を学会会員のみならず、一般市民にも開示し、介護保険制度や抗痴呆薬の市販に向けて、熱い眼差しが注がれた。演者は鍋島俊隆、中村重信、St. George-Hyslop PH (カナダ)、田平 武、Rossor MN (英国)、武田雅俊、Gabrieli JD (USA)、

柳澤勝彦、Schenk DB (USA)、Citron M (USA) (敬称略)の10名であった。

神経領域の学問はその幅と深さを急激に増大させている。その一つとしてチャンネル病があり、「神経情報信号化分化-チャンネル・トランスポーターの生理と病態」という公開シンポジウムが企画された。演者は佐野 輝、和田圭司、斉藤尚亮、井本敬二、横山 茂、岡田泰伸、小倉明彦の各氏であった。本シンポジウムの開催に当たっては広島大学神経精神医学教室のご協力を得た。

一般シンポジウムとしては、1. 神経老化の最前線(基調講演、鍋島陽一)(以下同じ)、2. 精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ(融 道男、西川 徹)、3. オリゴデンドロサイトをめぐる最近の話題(池中一裕)、4. 神経分化と発達のメカニズム(堀田凱樹)、5. ポリグルタミン病の解明にむけて(垣塚 彰)、6. 免疫性神経疾患の発症のメカニズムをめぐって(納 光弘)、7. パーキンソン病の分子生物学(清水信義)、8. てんかん及びその類縁疾患の分子遺伝学(笹 征史)を行った。これらのシンポジウムはプログラム委員の先生方から頂いたアイデアを基にして組織したもので、とくに希望の多く、重複したものを選んだ。シンポジウムの項目が多すぎて、演者選定や時間配分に苦労したが、今後の本学会の方向を模索するには必要なステップであると考えた。ことに、シンポジウムやワークショップが複数並列にあるため、ご迷惑をおかけすることは十分考えに入れていたが、学会を内容的に充実させるためには一度は通らなければならないプロセスではないかと思った。一部のシンポジウムでは十分な討論が行われなかったものもあり、事前の準備を整えておいた方がよかったものもあったようだ。

しかし、学会はあくまで学会員からの新しい研究の発表・討論が基本であるため、ワークショップの一部を公募した。口演発表、討論に時間をかけて、1. シナプスの可塑性のダイナミックス、2. 神経変性とアポトーシス、3. Peroxisome病

の発症機序、4. 細胞骨格・接着因子の役割とその異常、5. アミロイドロイドシスの分子病理; アミロイド線維形成機序と治療戦略、6. 神経の再生の新しいアプローチ、7. 神経栄養因子受容体機能制御、8. 脳血液関門とトランスポーター、9. 痛みの神経化学的機序という9領域についてのワークショップを行った。比較的専門的な領域が多かったせいもあって、私の知る限りではホットな討論があった。さらに、一般演題(発表10分)も十分時間をかけて討論(4分)した。基礎と臨床の交流の場として、予想以上に活発な討論がなされた。当初、発表時間や討論時間が長すぎるのではないかと心配していたが、討論が白熱して、時間をオーバーしてしまったセッションも少なくなかった。ポスター・セッションにも74題の演題が集まり、種々の討論が行われた。しかし、口演と比べると討論が活発でなかったように思われた。

今回では評議員会を久しぶりに復活させた。前例を知らないため、時間配分が分からなかったが、次回からはもう少し時間をとって実質的な討論をしてはいかかと思う。また、厚かましくも「スフィンクスとミューズー神経化学の臨床応用」という題の会長講演で自己主張までさせて頂いた。

元々、本学会は佐野 勇らのドーパミンとパーキンソン病の関係を明らかにした研究を始めとして、世界の最先端を行く業績が次々に発表され、質の高い学会として評価されていた。このような内容のある発表や十分な討論を交わす学会が最近では減って、認定制度の更新に追われる状況が残念である。神経化学学会が今後も良き伝統を受け継いで、新しい脳の世紀に向かって行く礎を築いた画期的な学会として今回の広島での学会が記憶されるよう願っている。やはり、学会会長は社会に対して責任を負うものである(*noblesse oblige*)。私は自分の考えでベストを尽くしたと思っているが、それが本当に学会にとって良かったのか悪かったのかは歴史が証明するだろう。最後に、本学会の運営にご助力頂いた多くの皆様に心より御礼申し上げます。

シンポジウムから

今回の大会では神経疾患を中心とした多数のシンポジウムが組まれました。それぞれの分野の最近の動向を知っていただくため、シンポジウムの企画や司会をされた先生方に寄稿をお願いしました。

公開シンポジウムを企画して

オーガナイザー 小 倉 明 彦 (大阪大学大学院理学研究科生物学)
佐 野 輝 (愛媛大学医学部神経精神医学)

1999年度の公開シンポジウムは「チャネル・トランスポーターの動態と病理」と題して、大会第2日の午前中に催された。本学会の公開シンポジウムは、4年前、神経化学の周辺領域の研究者や臨床医に向けて、神経化学の学問的広がりを示し、境界領域の発展（とあわよくば会員数増加）を願う意図で発足した。したがってテーマも、境界領域を意識して「精神神経疾患とその分子基盤」というシリーズで立てられ、今回の第4回もその流れの中にある。ちなみに第1回（1996）は「Triplet repeat diseases」、第2回（1997）は「Parkinson's disease」、第3回（1998）は「Conformational diseases」と題して開かれた。（この意味で、今年度学会の第1日に催された神経精神薬理学会との共催公開シンポジウムのような「市民シンポジウム」とは、若干趣意が異なる。）Channelopathyということばを、最近よく目にする。原義は「イオンチャネルの異常に基づく疾患」ということだが、このchannelに、電位依存性イオンチャネルばかりでなく、受容体チャネルやトランスポーターを含めて「膜を横切る物質輸送の担当分子」という広義のニュアンスを与えれば、今回の企画はちょうどそのChannelopathyといいかえられる。そして、それぞれの分子群について、わが国で先端的かつユニークな研究を進めておられる各氏をお招きした。

和田圭司氏（国立精神神経センター）は、リガンド依存性チャネルの例としてグルタミン酸受容体、トランスポーターの例としてグルタミン酸トランスポーターを取り上げて解説された。グルタミン酸は興奮毒性をもち、虚血時や他の神経細胞死の場面でカギとなる伝達物質である。グルタミン酸受容体には、グルタミン酸結合部位のほかにAMPA型、NMDA型のどちらにも調節性因子が結合して受容体機能を修飾する部位があるが、それを標的にした新たな薬剤が開発できる可能性について、具体例とともに紹介された。

斉藤尚亮氏（神戸大・医）には、セロトニントランスポーターについて話された。セロトニンはうつ病などの感情障害に関与しており、トランスポーターを制御してセロトニンの実効濃度を調節する薬剤が求められている。その多くは、トランスポーターの輸送機能を直接制御する薬剤であるが、それとは別にトランスポーター遺伝子の発現を変化させることで制御できる可能性がある。後者については、interferonが引き起こすうつ病がヒントになると指摘された。

電位依存性イオンチャネルについては、まず井本敬二氏（岡崎生理研）が、Caチャネルと小脳変性疾患に関して解説された。中枢神経系で機能的に重要なCaチャネルはP/Q型とされるが、これに変異をもつマウスが小脳性運動失調を示す。

このマウスの小脳 Purkinje 細胞を急性単離して電流解析を行うと、電流密度が低下していた。変異型チャンネルを強制発現した細胞でも、同様の結果となった。Caの過大な流入が細胞変性を起こすことはよく知られているが、過少な流入も細胞変性の原因になる可能性がある。

NaチャンネルとKチャンネルについては、横山茂氏（金沢大・医）が話された。周期性四肢麻痺や家族性てんかんなどで、遺伝子連鎖解析からNaチャンネル・Kチャンネルの遺伝子異常が報告されている。Kチャンネルはとくに遺伝子多型性が大きく、発生の各段階や部位ごとに発現分子種が変化する。そのため病相も多様になる。また、神経損傷後の修復・再生時の発現レベルの変動にともなって、過興奮や無興奮を生じ、幻肢痛などを含む知覚異常が生じる。これを、座骨神経損傷時のチャンネル発現変動の実験例を示しながら解説された。

最後にClチャンネルに関して、とくに細胞容積調節との関わりに着目しての解析を、岡田泰伸氏（岡崎生理研）が解説された。嚢胞性繊維腫がある種のClチャンネル（CFTR）の異常に起因することはよく知られているが、CFTRは上皮以外の多くの細胞種にも発現して、細胞容積調節に関わっている。ニューロン・グリアの浮腫性の容積変化の際にも働くが、虚血時のようにATPの涸渇を伴うと、容積増大を止められずnecrosisに陥る。また逆に容積縮小を止められないとapoptosisに陥る。このようにClチャンネルの機能調節は神経細胞死に密接に関連している。

全体を通じて、各分子のpolymorphismとそのisoformの分布多様性が繰り返し示され、分子機能のall-or-none的な異常が個体機能のanalog的な異常をもたらす状況が、ていねいに説明された。

筆者（小倉）だけの個人的事情かもしれないが、生理学の講義の1時間目に、イオンチャンネルについて、その普遍的存在を強調され、また「フグ毒素はNaチャンネルを阻害するゆえ致死的である」などの例示で、その重要性を叩き込まれた。その刷り込みを受けたため、チャンネル・受容体・トランスポーター（つまりcriticalな分子）と病気（つまり即、死ではない異常）との間に、何とはなしにつながりの悪さを感じていた。しかし、今回の講演の中で具体的に例示された分子多型性と分布多様性によって、二十数年ぶりに刷り込みが解けたように思う。

今年度は一般シンポジウムと同一時間枠におかれたため、一部の内容に重なりが生じ、参加者の減少が心配された。が、150–200名の参加者をえて質問も活発に出る盛会となり、オーガナイザーの心配は杞憂に終わった。これもシンポジストの先生方のパワー、そして参加者各位の熱意とご協力のたまものと感謝したい。

冒頭に紹介したように、この公開シンポジウムは、「精神神経疾患とその分子基盤」というシリーズテーマで、回を重ねてきた。しかし、第4回を終え、そろそろ次の企画を考えてよい頃とも思われる。もちろん研究は日進月歩で進み、かつて採り上げたテーマも、今採り上げればまた新たな局面を見せてくれるに違いない。しかし、公開シンポジウムとはこういうもの、というパターンにはまってマンネリズムに陥るのも本意でない。新委員と新委員長（広島大 山脇成人教授）のもとで企画される次回は、神経化学のビビッドな展開を学会内外に向けて発信するという趣意に戻っての新シリーズの展開も悪くないと考えるが、いかがだろうか。

神経老化の最前線

三 森 康 世

(広島大学医学部第三内科)

老化とは、成熟期以降に、年齢を経るに従って各臓器の機能、あるいはそれらを統合する機能が低下し、個体の恒常性を維持することが不可能となり、ついには死に至る過程と定義される。これまでも数多くの老化学説が提唱されてきたが、複雑な老化の機序を一元的に説明しうるものではなかった。老化は基本的には個体全体に起こる現象であり、このような老化現象を総体として捉えるためには、方法論上の問題点も存在したように思われる。しかし近年の細胞生物学や分子生物学の飛躍的な進歩を背景として、老化研究の様々な領域においてもめざましい進展がみられるようになってきており、新たな知見が集積しつつある。一方、加齢に伴って発症してくるアルツハイマー病やパーキンソン病などの脳・神経疾患の原因・病態を明らかにし、その治療法を確立することは、現代医学に課せられた最も重要な課題の一つであり、様々な側面から検索が進められているが、脳・神経系の老化はそれらの疾病の発症と密接に関連すると考えられている。このような状況下において、新たな展開をみせつつある神経老化研究の現状と将来の展望を集中的に討議することの意義は極めて大きいと思われ、本シンポジウムを企画された中村重信会長に深謝する次第です。司会は私(三森)と大阪市立大学の森 啓先生が担当させていただいた。

まず京都大学の鍋島陽一先生から「多彩な老化症状に関連するKlotho遺伝子発見の生物学的意義」と題する基調講演があり、多彩な老化症状が単一遺伝子の欠損に起因する特異な動物モデルであるKlothoマウスの樹立と、その原因遺伝子Klothoの同定、さらにKlotho蛋白質の構造とその推定される作用など多岐にわたる発表がなされた。このモデル動物では、ヒトの老化の多くの特

徴がみられ、神経機能としても聴力低下、失調、歩行異常、活動性の低下などを認めるが、悪性腫瘍、白内障、脳の老人斑やアミロイド沈着がみられないなどの差異も存在し、それが何を反映しているのか興味をもたれるところである。さらにKlothoのドメインは β -glucosidaseに相同性が高いが、酵素活性はなさそうであること、血清中にKlotho蛋白質は同定されないこと、Klotho遺伝子の発現は腎で最も高く、慢性腎不全のモデルとしても考えられること、Klothoマウスにおける高次脳機能の問題などが話題となった。Klothoマウスは世界で初めて得られた単一遺伝子の変異により著明な早期老化を示すモデル動物であり、Klothoの分子機構の解明と多彩な老化症状の発症メカニズムの解析を通して、あくまでも「個体老化」の立場から老化の分子機構に迫ることが期待されるという点に大きな意義がある。

続いて井出利憲先生(広島大学)より、ヒト細胞の老化と不死化についてテロメアを中心とした講演があり、紙野晃人先生(日本医科大学)からはミトコンドリア遺伝子異常と老化やアルツハイマー病との関連について最新のデータも含めての発表があった。三木哲朗先生(愛媛大学)からは、老化関連遺伝子の多型とアルツハイマー病、高血圧、心筋梗塞など高齢者に高頻度に発症する、すなわち加齢に密接に関連して発症してくる種々の疾患との関係についての発表があり、長寿に関連する遺伝子多型についても言及がなされた。黒川知則先生(広島大学)は、生後早い時期から老化過程が加速度的に進行する老化促進モデルマウス(SAMP8)において、脳機能障害の発症する以前に大脳皮質のグルコース代謝や酸素代謝が一過性に亢進することを明らかにした。最後に、富山

貴美先生（大阪市立大学）からは、脳の構成蛋白のアミノ酸が通常のL型からD型に変化すると β シート構造を取りやすく凝集しやすくなること、この現象は加齢とともに増加することなどの発表がなされた。いずれも長年の研究の成果をご発表いただいたもので、抄録集号（神経化学38巻第3号）もあわせて是非参照していただきたい。また私個人の印象を申し上げて恐縮だが、「神経細胞は確かに非分裂細胞であるが、それと密接な関連を有するグリアや血管内皮は分裂細胞であり、これらの細胞での変化を検討していくことが新しい突破口を開く可能性がある」という井出先生の発言が最も印象に残っている。本シンポジウムに

発表、ご参加いただいた各先生方にこの場を借りて深謝するとともに、益々の研究のご発展をお祈り申し上げたい。

鍋島先生も述べておられたように、これまでの老化の研究には多くの困難さがつきまとうていたが、近年の飛躍的な発展によってようやく他の領域と同等のレベルにまで達することができたということができると思います。その意味でも今後の老化研究の動向には目が離せないものがあり、本学会においても、是非何年か後に再び「神経老化」に関するテーマを取り上げていただきたいと考えております。

精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ

西 川 徹

（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部）

未だに原因解明の挑戦を拒み続けている精神分裂病（分裂病）をテーマとした本シンポジウムは、会長の中村重信先生、融 道男先生（東京医科歯科大名誉教授）、ならびに新井平伊先生（順天堂大・医）によって企画された。当日は、基調講演を伺える予定であった融先生がご都合で欠席されたことが、たいへん残念であった。しかし、脳科学の時代にふさわしいこの話題について各演者の先生方が刺激的なデータをご紹介下さり、朝早くから終了まで参加していただいたフロアの方々にも、今後の研究に役立てていただけるのではないかと期待している。

分裂病は、原因の異なる複数の疾患を含むと考えられるが、いずれの患者においても思考、感情、欲動、知覚など高次脳機能が広範に障害され、多彩な症状が出現する。これらの症状は、一般的に、幻覚・妄想を中心とする陽性症状（新たに産出されたように見える）と、感情鈍麻、意欲減退、社会的引きこもりなどをはじめとした陰性症状（正常な機能が減弱または脱落したように見える）に

分類される。こうした明らかな異常が認められるにもかかわらず、神経変性疾患のように著明な脳の形態学的変化は見いだされていない。したがって、分裂病の神経化学的研究は、臨床薬理学的事実に基づいて進められている。すなわち、1) 主として陽性症状を改善する現在の分裂病治療薬（抗精神病薬）が臨床力価と正比例したD2型ドーパミン受容体遮断作用をもつこと、2) 覚醒剤をはじめとするドーパミン作動薬が分裂病様の幻覚・妄想状態を発現させ分裂病患者の症状を増悪させること、3) NMDA型グルタミン酸受容体遮断薬が分裂病様の陽性症状と抗精神病薬抵抗性の陰性症状の双方を発現させること、などから、分裂病においては、特に脳内ドーパミン伝達の亢進やグルタミン酸伝達の低下の可能性が注目されている。本シンポジウムでは、こうした伝達系を中心として、筆者（西川 徹）が融先生の代わりにこれまでの神経化学的研究を概観した後、主な手法毎に活発な研究を展開されている専門家からの講演が続いた。

秋山一文先生（岡山大・医）が採り上げた覚醒剤投与動物に見られる行動感作（逆耐性現象）は、覚醒剤やコカインを経験したヒトや動物で、これら薬物やストレスによって分裂病様症状または異常行動が生じやすくなる現象で、分裂病症状が再燃を繰り返す動物モデルと考えられている。今回は前シナプス側の神経伝達物質の放出にかかわる分子機構の変化の重要性が強調された。

山本直樹先生（国立精・神センター）が用いたフェンサイクリジン（PCP）は強力なNMDA受容体遮断作用をもつ分裂病様症状発現薬で、抗精神病薬抵抗性症状の発現機序や治療法開発の研究ツールとして近年重要視されている。興味深いことに、PCPモデルの研究から、D体のセリンが、PCP投与動物の異常行動を抑制することや、NMDA受容体R2Bサブユニットと酷似した分布を示す内在性物質であることが見いだされ、分裂病患者でも実際に陰性症状を改善することが報告されたという。

大沼 徹先生（順天堂大・医）は分裂病患者の死後脳の分析を進められており、興奮性伝達物質のグルタミン酸と抑制性伝達物質のGABAについて、前頭葉皮質における受容体とトランスポーターの遺伝子発現の比が有意に変化することから、これらの伝達系のシナプス活動に異常が生じている可能性を示唆された。PCPモデルの研究結果や分裂病患者の死後脳前頭葉皮質でGABA合成酵素遺伝子発現が変化しているという知見とも一致し、今後の発展が待たれる。

須原 哲也先生（放医研）は、PETを用いた *in vivo*における研究結果を示された。分裂病患

者の前頭葉皮質で認知障害の程度と相関するD1受容体結合能の低下が見られることを報告されたが、これは、内在性ドーパミンの放出が過剰になったためにD1受容体に対するラジオリガンドの結合が阻害された結果ではなく（ドーパミン伝達の過剰）、D1受容体自身の減少（ドーパミン伝達の減少）による可能性が高いと推測しているとのことであった。

渡辺雅幸先生（都精神研・昭和大烏山病院）は、非定型的抗精神病薬のクロザピンが、陽性症状とともに定型的抗精神病薬が奏功しない陰性症状の一部も改善する機序を検討し、前頭葉皮質のドーパミン伝達賦活作用が関与している可能性を指摘された。

分裂病の病態を理解するためには、ドーパミン伝達やグルタミン酸伝達の異常だけでなく、それらを引き起こす他の情報伝達系の障害、神経回路の構造および活動性の発達、維持、再構築等における異常などについても分子レベルで検討を進める必要がある。このような、分裂病に関係する未知の分子あるいは既知であっても関係が不明な分子についての検索を目標に、現在、精神科以外の研究者も積極的に参入して、薬物投与モデル動物の脳、分裂病死後脳、分裂病患者ゲノム等を対象としてdifferential cloning法やDNAアレイを取り入れ、分子遺伝学的解析とリンクさせた研究が進行中である。本シンポジウムの意義を深め、分裂病と脳機能の神経化学的研究の相互関係を一層緊密なものにするためにも、近い将来、これらの成果を中心としたシンポジウムが開催されることを願っている。

オリゴデンドロサイトをめぐる最近の話題

松 本 昌 泰

（大阪大学大学院病態情報内科）

いわゆる脱髄性疾患に分類される各種病態は勿論のこと、臨床的にオリゴデンドロサイト(OLG)

が障害される機会は決して希ではない。なかでも虚血性障害は、新生児に見られるperiventricular

leukomalaciaや心肺蘇生後に見られるposthypoxic encephalopathy、さらには高齢者に多発する脳梗塞や脳血管性痴呆（特にBinswanger型白質脳症など）の基礎病態として最も高頻度に見られる病態である。したがって、ミエリン形成細胞であるOLGが虚血ストレス下でどのような応答や破壊を来すのかを明らかにすることは、虚血ストレスに曝された中枢神経系の分子レベルでの新たな治療戦略を考える上でも欠くことができないものと言える。しかしながら、これまでの中枢神経系の虚血性障害に関する研究は、最も脆弱とされる神経細胞の障害に関するものが中心であり、OLGの虚血障害に関する検討は極めて限られている。これには、神経細胞の機能発現に必須であるOLGの重要性に関する認識不足のみならず、*in vivo*の病態においてその応答過程や動態を把握する手段が乏しかったことなどが関わるものと思われる。シンポジウムでは、まずOLGの病態時における傷害応答を考える上でも重要な、その発生・分化の制御に関する基調講演(S3-PL)の後に、OLGの傷害過程におけるアポトーシスやグルタミン酸毒性の関与(S3-1&2)、慢性および急性脳虚血モデルにおけるOLGの傷害、応答過程の検討結果が提示され(S3-3&4)、最後に脳血管性痴呆患者の脳の病理学的検索結果(S3-5)が示された。以下には、それぞれの講演において発表された内容の注目点と質疑応答を通じて明らかとなった今後の課題などについてまとめることとする。

池田氏による基調講演では、まず初めにPLPトランスジェニックマウスでの脱髄の分子レベルでの検討から、脱髄に際してランビエ絞輪部のjuxtaparanodal K^+ channelの分布が大きく変化することに対して Na^+ channel clusteringが残存することが伝導ブロックの原因となることを示し、ついでOLGの発生・分化に関する詳細な検討結果を提示し、灰白質および白質のOLGはそれぞれPDGF α 遺伝子発現細胞およびPLP遺伝子発現細胞の別の系譜のOLG前駆細胞に由来することを示した。また、神経上皮の背側にはOLGの分化を強く抑制する因子が存在する可能性を示した。

質疑では脱髄の治療を考える際に、残存する Na^+ channel clusteringをいかに解除して伝導ブロックを解消するかとOLG前駆細胞からの発生、分化のメカニズム究明を通じたremyelinationの促進が鍵を握ることが強調された。

一方、三浦氏は、MOG部分ペプチドで誘発した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデルマウスの脊髄病変周辺部のCNP陽性のOLGにICEとcaspase-11の高発現が観察され、アポトーシス様変化を示すOLGの増加やOLG数の減少を認め、caspase-11ノックアウトマウスからのOLGがTNF α などによるアポトーシスに抵抗性を示すことから、EAEにおけるOLGの細胞死にはICE/caspase-11の活性化によるアポトーシスが重要であることを示した。さらに、このアポトーシス遂行系の制御によりEAEよりの回復を促進できる可能性を示唆するデータを提示し注目された。また、吉岡氏はラットのO-2 A細胞より株化されたCG-4細胞の*in vitro*での虚血モデルでの検討から、虚血ストレスによるOLGの細胞死にはnon-NMDA型のグルタミン酸受容体を介したCaイオンの細胞内流入が重要とする結果を提示した。これらの結果は、虚血やサイトカインを介したOLGの細胞死がAMPA受容体拮抗薬やICE/caspase-11の活性化によるアポトーシスの抑制薬により制御できる可能性を示唆した貴重な報告と言える。

次に、*in vivo*の実験的脳虚血モデルを用いた検討では、まず富本氏が慢性低灌流による白質障害のモデルとして、Wistarラットでの両側頸動脈結紮モデルでの詳細な検討結果を提示した。なかでも注目されるのは、結紮後早期から軸策流の障害や髄鞘の病的変化が捉えられ、続いて活性化ミクログリアやアストログリアの増加がそれぞれ結紮1日後および3日後に見られ、TUNEL陽性OLGが3-7日後をピークに出現することである。このモデルではOLGの細胞密度の減少が14日以降に観察されることも報じられており、ミクログリアの活性化を制御する免疫抑制薬(シクロスポリンAやFK506)、COX 2 阻害薬、phosphodiesterase阻害薬(イブジラストやベン

トキシフィリン)により病変を軽減できる可能性も示された。また、北川氏はPLPmRNAを認識するin situ hybridization法によりOLGの細胞体を捉えその虚血病態における動態をマウスやラットの局所脳虚血モデルにおいて詳細に検討し、①神経細胞の脱落や血液脳関門の破綻はOLGのシグナル消失にはるかに先行する、②虚血領域にマクロファージ、活性化ミクログリア、顆粒球の浸潤が見られる時にもしばしばPLPシグナル陽性かつTUNEL陽性のOLGが認められる、③3-5日後の梗塞周辺部では反応性アストロサイトや活性化ミクログリアとともにPLPシグナル陽性のOLGの集積が見られる、などの結果を提示した。これらの結果は慢性、急性を問わずOLGの虚血による細胞死には、一次的な虚血侵襲のみならず二次的な炎症反応を介したアポトーシスが関わることを強く示唆している。また、組織修復反応に際しても他のグリア系細胞とともにOLGの修復応答に関わり得ることを初めて示唆したものと言え、発生・分化誘導によるremyelinationなどの促進を介した治療を考える上でも極めて重要な知見と思われる。

最後に山之内氏は大脳白質の広範な淡明化を伴うBinswanger型白質脳症患者の剖検脳の詳細な病理的検討から、病変部では脱髄ではなく神経線維そのものの減少とOLGなどのグリア細胞の減少が観察されることを報告した。また、Binswanger型白質病変の初期像と考えられるearly PSVE (progressive subcortical vascular encephalopathy)ではMRI (T2強調像)での病変部においてPETにより酸素摂取率の増加が見られ貧困灌流状態の存在が示唆されることから、慢性低灌流により引き起こされたOLGの減少が神経線維を減らす要

因となる可能性に言及し注目された。また、何故U線維の部分ではOLGの減少が起こらないのかと言う疑問点も解決すべき課題として提示された。

以上の如く、本シンポジウムではOLGの分化・発生の制御から、病態におけるOLGの細胞死の機序に関するin vitro及びin vivo病態モデルを用いた検討結果、ヒトの剖検脳におけるOLGの動態まで幅広い報告と討議がなされ、①脳虚血病態におけるOLGの細胞死には、虚血によるnon-NMDA型のグルタミン酸受容体を介したグルタミン酸毒性や虚血後の脳内炎症反応を介したアポトーシスの機序が関わる可能性があり、②虚血後の修復応答にはOLG前駆細胞からの分化・再生を介した応答機序の関わる可能性があることが明らかとされた。また、総合討論で中村会長より提示された「いかにしてヒトのオリゴデンドロサイトを救えるのか」という問いかけに対しては、①OLGの虚血や炎症などの各種病的ストレスに対する分子レベルでの応答現象のさらなる究明とその保護、治療法の確立、②remyelinationを目標とした病変部位へのOLG前駆細胞からの分化・再生を誘導する制御因子の同定とその応用方法の確立などが必須の検討課題と思われた。一方、池中氏が最初に発表した如く、無随化した神経線維を分子レベルでいかに保護し、その機能改善を図るかも、OLGを守る努力と並行して究明されなければならない重要課題と言えよう。いずれにしても、中枢神経細胞の機能発現に必須のパートナーとも言えるOLGを救うための研究は、虚血のみならず、外傷や多発性硬化症などの各種病態時における治療に際しても重要であり、本シンポジウムは、OLGに関する研究を押し進める上での現時点での課題を整理する意義を果たしたものと思われる。

神経分化と発達のメカニズム

三 國 雅 彦

(群馬大学医学部神経精神医学教室)

このシンポジウムの目的は神経発達障害仮説に基づいた精神疾患の病態研究の最新の成果と、これらの病態形成に関連する可能性のある神経系の発生・発達に関与する遺伝子や神経栄養因子並びに発達期のストレスについての神経化学的研究成果とをつき合わせることで、精神医学研究と神経化学研究との接点を明らかにし、互いに刺激しあって発展していくことを目指すことであります。神経分化と発達に関する神経化学的研究の進歩はめざましく、それぞれのシンポジストの方がプライオリティーの高い、最先端の研究成果を報告して下さったことは言うまでもありません。特に、ご自分達が発見されたショウジョウバエのgcm (glia cells missing) 遺伝子がニューロン・グリアの分化に関与するマスタースイッチ遺伝子であり、ヒトにも93%共通のGCM遺伝子が存在するという国立遺伝研の堀田先生の解説や、阪大の村上先生の小脳を用いた軸索のガイダンスに関与する因子の報告並びに大阪バイオサイエンス研の田辺先生の個々の運動ニューロンが神経回路をつくるメカニズムの研究には多くの質疑が寄せられ、大きな反響がありました。いずれもそれ自体が素晴らしいご研究ですが、今後、分裂可能な細胞を障害脳部位に自己移植することにより可能になると期待される成熟脳における神経再生医学の基盤となる研究でもあります。しかし、司会の不手際で総合討論に十分時間がとれず、残念ながら精神医学と神経化学の接点という視点からのつっこんだ議論ができませんでした。例えば、精神分裂病の疫学調査では発症危険因子としてインフルエンザやポリオなどの母胎内ウイルス感染、胎生期の飢餓などのストレス性刺激並びに周産期の頭蓋内出血などが指摘されております。これら

の母胎内の感染、ストレス、損傷などの刺激はニューロン・グリアの分化に関与する遺伝子群の発現や個々のニューロンが神経回路をつくるメカニズムにどのように影響するのか、影響する場合の分子機序にはどのようなものがあるのか、更にその結果生ずる障害に対する代償的なメカニズムが成熟途中の脳に新たな機能異常を誘発することはないのかなど是非お教え頂きたかった点が多々ありました。別の機会に討論できることを願っております。

ところで精神分裂病死後脳の前頭前野、側頭葉皮質などにおけるreelin (RELN) mRNAとタンパク質濃度が有意に低下していたという報告が精神分裂病研究のトピックスとなっております。このシンポジウムでは都精神研の池田先生が精神分裂病死後脳のこれまでの研究をご自身の報告も含めて解説して下さい、特に前頭葉などの皮質における細胞構築の異常とともに、このRELNの異常についても早速追試して、確認されたことをご発表頂きました。RELNの異常はリーラーマウスの脳内のニューロンの移動障害を起こすので、このRELNの低下所見は海馬の錐体細胞の配列異常や前頭葉のニューロンの移動の異常が明らかになりつつある精神分裂病の神経発達障害を解明するうえで重要であることは言うまでもありません。千葉大の湯浅先生はfynのノックアウトマウスが大脳皮質や海馬ニューロンの移動障害を起こすとともに、このマウスの示す過剰な恐怖反応がドーパミン作動系の異常と関連していることを明らかにされました。今後、RELNの異常とFynとの関連が明らかにされるとともに、精神分裂病死後脳におけるFynの異常についての検索が待たれるところであります。従来の精神分裂病の発症に関するTwo-Hit Model は、(1) Neurodevelopmental

first hit: 遺伝的要因、胎生期の劣悪環境、周産期の損傷などが精神分裂病の発症脆弱性を形成するという仮説と、(2) Second hit during puberty: ニューロステロイドの変動も含めて思春期のホルモンレベルの変動や神経発達学的異常を代償するような機構の変化が細胞毒性を促進するという仮説との二つが合わさって発症するという仮説であります。ところが興味深いことにRELNは二役を演じている可能性があり、神経発達期には発症脆弱性の形成に関与するとともに、胎生期の神経細胞移動に関するRELNの役割は無くなった後も大脳皮質になお発現し続けて、成人脳の神経系細胞の機能維持に関連している可能性があって、この成熟後のRELN低下が精神分裂病の回復を困難にしている可能性が示唆されていることになります。このシンポジウムでは群馬大の白尾先生がドレブリンが発生過程の脳では神経細胞の形態形成に関与するとともに、成熟脳では樹状突起に局在し、スパインの形態形成に関与していることを明らかにされました。このように神経系の発生期だけでなく、成熟後にもある役割を担い続けるタンパク質の研究は成熟後もなお神経系の機能維持に障害がある可能性のある精神分裂病の病態解明や治療法の開発にとって重要であります。ドーパミン受容体阻害のみの治療ではその効果が十分には期待できない現在、向神経栄養因子などの研究成果を取り入れた精神分裂病の新しい治療法の開発が急務であると言えます。

時間の都合で本シンポジウムでは割愛せざるを得なかった躁うつ病などの感情障害の病態研究についても少し触れておきたいと思います。感情障害は周期的に病相と正常となる時期とを繰り返すので、脳には組織学的異常はないと考えられてきましたが、家族性の躁うつ病や反復性うつ病の死後脳の解析の結果、Brodmannの24野の脳梁膝下部位のグリア細胞の減少が報告されて、注目を集めております。一方、別の報告では前部帯状皮

質第二層の非錐体性神経細胞が32%脱落しているが、グリア増殖は伴っておらず、神経発達障害の可能性が示唆されており、このような器質的異常に基づいて、うつ状態では糖代謝の低下、躁状態では亢進という機能的な異常が前頭葉を中心とする領域に生ずる可能性が指摘されております。

一方、躁うつ病などの感情障害は遺伝的要因とともに環境因、とりわけ胎生期から思春期までの養育環境ストレスが脳に可塑的变化を引き起こし、それらの個体が成長後にストレス性刺激に曝されると発症するという生物学的脆弱性仮説が提唱されております。この発症脆弱性の生物学的基盤の一つとしてグルココルチコイド受容体機能低下が考えられており、グルココルチコイド受容体を介したフィードバック機能の低下が視床下部のコルチコトロピン遊離促進ホルモン系機能の亢進を生じると考えられ、最近のわれわれの検討でも約70%のうつ病患者にこのグルココルチコイド受容体機能低下が観察されております。しかもわれわれは胎生期に軽微なストレスを負荷した雄性仔ラットが、成熟後にグルココルチコイド受容体機能低下のためのフィードバック機能低下を示し、その機能異常の神経回路として海馬から視床下部への抑制性神経支配を中継する中核核が重要であることを明らかにしてきました。これらの成績は神経系の可塑的变化が成熟後のうつ病発症脆弱性を形成している可能性を示していることになります。

以上のように精神分裂病や感情障害の病態研究は従来のドーパミン受容体過敏仮説やセロトニン欠乏仮説の領域をはるかに越えて、少しずつではありますが、明らかに発展してきておりますので、今後更に神経化学の研究者との交流を深め、共同で研究を推進し、内因性精神障害の病態解明と治療法の開発に関しブレイク・スルーしたいと、このシンポジウムを司会ながらその意を強くした次第であります。

ポリグルタミン病の分子病態機構

辻 省 次

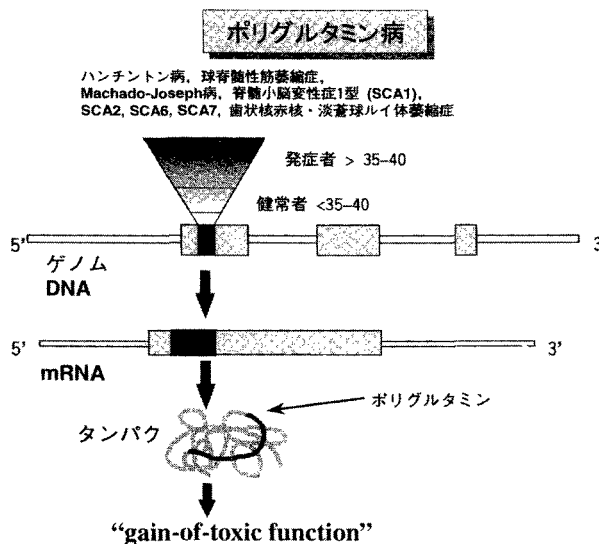
(新潟大学脳研究所神経内科)

ポリグルタミン病研究の背景

神経細胞は、細胞分裂を終えた細胞(postmitotic cell)として終生にわたって生存維持することが求められる。この生存維持機構になんらかの破綻が生じ、徐々に特定の神経細胞が失われていく疾患は、一般に神経変性疾患と呼ばれる。このような神経変性疾患としては、数多くの種類のものが存在し、根本的な治療法がないことから神経難病として社会的にも大きな問題となっている。これまでは、このような神経変性疾患の発症機構は全く不明であり、どのように研究をすればよいかということさえ明らかではなかった。ところが1980年代になり分子遺伝学を基盤とした研究が飛躍的な発展した結果、神経細胞変性の原因となっている遺伝子が解明されるに至って、はじめて、神経細胞変性の分子機構を解明することが可能になってきた。その結果、神経細胞変性の実体が徐々に見いだされつつある。

ポリグルタミン鎖の異常伸長による疾患（ポリグルタミン病と呼ばれる）は、図に示すように、これまでに、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病、脊髄小脳変性症1型（SCA1）、SCA2、Machado-Joseph病（MJD、SCA3とも呼ばれる）、SCA6、SCA7、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）の8疾患が見いだされている。このうち、DRPLA、MJD、SCA2の病因遺伝子がわが国で発見され、国際的に見てもわが国の研究者の貢献が高い研究領域である。

このようなポリグルタミン病には、臨床遺伝学の観点からみて共通する特徴が多くみられる。まず第1に、CAGリピートの長さは健常者においても多様性があるが、健常者と発症者の間の境界は35-40リピートであることが多い。伸長したCAGリピート長と発症年齢の間には明瞭な負の相関関係がみられる、すなわち、CAGリピート長が長いほど発症年齢が若年化し、重症化する（この



ルールの例外はSCA 6で、20リピートが境界となる)。第2は、世代を経るに従い発症年齢が若年化する傾向があり、表現促進現象と呼ばれる。表現促進現象の程度は、疾患遺伝子が父親から伝えられた場合に、母親から伝えられる場合と比較して、より顕著となる。第3の特徴として、病因遺伝子の発現は、神経系だけに限らず、多くの臓器に広く発現しているにもかかわらず、神経系だけが選択的に障害され、しかも神経系の中でも特定の部位が選択的に障害されることが特徴である。この「選択性」もポリグルタミン病の大きな特徴の一つである。組織における変異遺伝子のmRNAの発現量には差がなく、伸長ポリグルタミン鎖を有する変異タンパクの発現量も、野生型の発現量と比較して差が見られないことから、伸長したポリグルタミン鎖を有する遺伝子産物がなんらかの“gain-of-toxic function”を持っているのではないかとする考えが強くなってきている。

最近になり、伸長ポリグルタミン鎖を過剰発現するトランスジェニックマウスや、患者剖検脳において、神経細胞内に核内封入体が観察される疾患が見いだされている。(ハンチントン病、Machado-Joseph病、DRPLA, SCA 1, SCA 7, 球脊髄性筋萎縮症の6疾患で核内封入対の存在が確認されている)。このような観察から、伸長ポリグルタミン鎖を有する変異タンパクが核内で凝集しやすいと考えられるようになってきている。伸長ポリグルタミン鎖の凝集の機構については、ポリグルタミン鎖が長くなると β シート構造をとりやすくなり、 β シート構造をとったポリグルタミン鎖が相互に結合して凝集するのではないかとするPerutzの説が有力である。上に述べた特徴のうち、健常者と。発症者の間の境界値の存在は、凝集過程についてコンフォメーション変化を来す「CAGリピート長の閾値」の存在や、CAGリピートの長さ依存性に凝集しやすいという「CAGリピート長依存性」の存在が推測される。最近では、ポリグルタミン鎖によって形成される凝集体には、一部の分子シャペロンや、ユビキチン-プロテアソーム系の成分がco-localizeしていると

いう報告があり、伸長ポリグルタミン鎖のコンフォメーション変化に対して分子シャペロンが作用するものの、最終的にプロテアソームによる分解処理が完了せずに凝集体として沈着するのではないかと考えられている。ハンチントン病では、huntingtinは360kDaと巨大なタンパクであり、プロセッシングを受けて生じる、ポリグルタミン鎖を含むタンパク断片が核に運ばれ強い細胞障害性を生じると考えられ、それぞれの病因遺伝子の遺伝子産物のプロセッシングや核移行という点も重要な問題点であると考えられる。

表現促進現象については、CAGリピートの複製過程における不安定性が関与していると考えられ、特に精子の形成過程で精原細胞の分裂が繰り返される過程で不安定性が蓄積するものと考えられている。

このような背景から、ポリグルタミン病研究の問題点を次のように整理することができる。

1. 伸長ポリグルタミン鎖による細胞障害機構のメカニズムは何か？
2. 凝集体の形成が細胞障害の原因となっているのか？あるいは単なる結果であるのか？
3. 伸長ポリグルタミン鎖による細胞障害は、核内で生じているのか？あるいは細胞質側でも生じているのか？
4. 変異タンパク質のプロセッシングと細胞障害性、核移行などがどのように関連するのか？
5. 病態機序の本質は、神経細胞死にあるのか、あるいは細胞死ではなく何らかの機能障害が生じていることが本質であるのか？
6. ポリグルタミン病において障害を受ける細胞の「選択性」は何によって規定されているのか？
7. CAG リピートの不安定性の分子機構は何か？

ポリグルタミン病の分子病態機序解明への課題

A. 凝集体形成は原因か結果か？

上述したように、ポリグルタミン病の発症機構を解明するためのターゲットがようやく絞り込まれてきた状況にある。今回の神経化学会のシンポジウム「ポリグルタミン病の解明にむけて」は、その意味で非常にタイムリーな企画であった。その内容を簡単に紹介すると、垣塚は、伸長ポリグ

ルタミン鎖を有するタンパクについて、全長のタンパクに比べて、truncateされたタンパクが強い細胞傷害性を出すことを見だし、プロセッシングを受ける過程で細胞傷害性の強いタンパク断片が生じることが病態機序の上で重要ではないかと示した。さらに、ショウジョウバエの眼に伸長ポリグルタミン鎖を発現するモデル系を構築した。このモデルでは、伸長ポリグルタミン鎖により、眼の強い変性が生じる。このショウジョウバエを用いて、ポリグルタミン鎖の細胞傷害性を緩和するあるいは増強するような遺伝子を系統的にスクリーニングすることが可能であることを示した。山田は、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) をモデル系として、凝集体の形成機構、プロセッシングにカスパーゼが関与する可能性を示した。変異タンパクのプロセッシングに関しては、ハンチントン病などにおいては、核移行しうるタンパク断片が生成されることが細胞傷害性の出現に必要条件のように考えられており、ポリグルタミン病に共通する重要な問題であるといえる。

B. ポリグルタミン病のモデル動物

石黒は、ハンチントン病のマウスモデルを作成することを目的として、マウスの内在性のハンチントン病遺伝子 (huntingtin遺伝子) の exon 1 (CAG リピートが存在する) を、ヒトの変異 huntingtin遺伝子第1エクソン (伸長CAGリピートを含む) で置き換えたノックインマウスを作成した。このマウスは、明らかな表現型は示さないものの、CAGリピートの不安定性を示している。これまでに作成された多くのマウスモデルは、truncateされた変異タンパクを過剰発現するモデルが多いのに対して、このノックインマウスは、内在性のマウス遺伝子をヒト変異遺伝子に部分的に置き換えたもので、遺伝子の発現分布、発現量は、生理的なレベルを反映していると考えられるので、ハンチントン病の脳における初期のプロセスをよく反映するモデル系になりうるものと期待される。最近、YACをベクターとしてハンチントン病遺伝子全体を挿入したトランスジェニッ

クマウス、DRPLAの全長を単一コピーで挿入したトランスジェニックマウスも作成されており、ヒト患者脳で生じているプロセスをより忠実に反映するマウスが作成されるようになってきている。このようなマウスモデルを用いて病態機序の解明が進むものと期待される。

C. 基本的な細胞障害のプロセスは核で生じているのか？

最近のSCA 1トランスジェニックマウスを用いた研究からは、self-aggregation domainを欠くタンパク (ataxin-1) を発現させ凝集体の形成を阻害しても細胞障害性を阻止できないこと、ユビキチン-プロテアソーム系の酵素のノックアウトマウスとの交配によって凝集体形成を阻止できるものの神経細胞障害は阻止できないことが発表がなされ、凝集体形成に至るプロセスの前の段階で細胞障害が生じる可能性が指摘されている。下畑は、培養細胞系でポリグルタミン鎖の細胞傷害性を解析する系を構築し、伸長ポリグルタミン鎖は神経細胞においてより効率に核移行すること、変異核移行シグナルを付加すると細胞傷害性が緩和されることを見だし、伸長ポリグルタミン鎖の核移行が細胞傷害性にとって重要であることを示した。このように、伸長ポリグルタミン鎖が核に移行することが細胞傷害性を示す上で必要であるとする考えが強くなってきている。

D. 20リピート台で発症するSCA 6の病態機序は何か？

脊髄小脳変性症6型 (SCA 6) は電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 1A$ サブユニットのC末端側近くに存在するポリグルタミン鎖の伸長による疾患であるが、一般にポリグルタミン病においては、健常者と発症者群の間のCAGリピート長の境界値は35-40リピートであるのに対し、20リピートが境界値に位置するなど、果たして他のポリグルタミン病と同じ発症機序であるかどうかについては議論の多いところである。一つの考え方は、たとえ20リピート台と短めであっても、他のポリグ

ルタミン病と同様に伸長ポリグルタミン鎖に共通する細胞障害機構が作用しているのではないかとする考え、もう一つは、カルシウムチャネルの機能がポリグルタミン鎖の長さによって変化し、たとえば細胞内カルシウム濃度が上昇しやすくなり細胞死に至るのではないかとする考えなどがある。本シンポジウムでは、松山、田邊らによって変異カルシウムチャネルの機能がの解析結果が紹介されたが、田邊らは、剖検脳の解析や、一過性発現の実験で、細胞質内に電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 1A$ サブユニットの凝集体が形成されることを示し、他のポリグルタミン病と共通する機構の存在が示唆された。SCA2, SCA6においては核内凝集体は形成されないとされ、変異タンパクの集積や凝集体形成は細胞質に見られることから、上記の核内凝集体が観察される疾患とは病態機序が異なっている可能性がある。一方、この電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子のミスセンス変異などによって、進行性の小脳萎縮症を生じる例も報告されており、SCA6におけるPurkinje細胞の傷害機構については、今後さらに検討の余地が残されている。

E. 細胞死 vs 細胞の "dysfunction"

ポリグルタミン病の分子機構は、伸長ポリグルタミン鎖を含む変異タンパク、特にtruncateされた変異タンパクを培養細胞に過剰発現させると、核周囲あるいは核内に凝集体を形成し、アポトーシスを来すことから研究が開始され、「伸長ポリ

グルタミン鎖の発現→アポトーシス」というパラダイムが確立された。

一方、最近のトランスジェニックマウスでの研究成果では、強い表現系が出ているにもかかわらず、あまり明瞭な神経細胞の減少はみられないという一見不思議な現象が知られている。上述したように、ユビキチン-プロテアソーム系を欠損するマウスとポリグルタミン鎖過剰発現のマウスをかけ合わせると、凝集体は形成されなくなるものの細胞障害性はむしろ強くなるとされ、凝集体形成が細胞障害の本質的役割を果たしていないのではないかとする考えが強くなってきている。興味深いことに、ポリグルタミン鎖を過剰発現するトランスジェニックマウスの解析では遺伝子発現プロファイルにかなりの変化が生じていることも示され始めており、転写制御のレベルで何らかの障害が生じている可能性が高い。

結 び

ポリグルタミン病については、研究は進捗しているものの、やはり伸長ポリグルタミン鎖による細胞障害機構の本質は何かという最も興味深い点が、依然として大きな点として残されている。培養細胞系を用いた実験系、マウス、ショウジョウバエなどを用いたモデル生物系が確立されてきており、伸長ポリグルタミン鎖による神経細胞変性の分子機構に近い将来解明されることを期待したい。

免疫性神経疾患のトピックス

吉 良 潤 一

(九州大学医学部神経内科)

1. はじめに

免疫性機序が関与して発症する神経疾患（免疫性神経疾患）の病態解明は、近年急速な進展を見せている。本稿では代表的な免疫性神経疾患とし

て、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS)、HTLV-I-associated myelopathy (HAM)、Guillain-Barre syndrome (GBS) を取り上げ、最近のトピックスに絞って紹介する。また最近Kiraら^{1)~3)}

により新しい免疫性神経疾患として提唱されているアトピー性脊髄炎 (atopic myelitis) についても簡単に触れる。

2. 視神経脊髄型多発性硬化症の疾患感受性遺伝子

欧米白人のMSではMSの疾患感受性がヒト主要組織適合抗原であるHuman Leukocyte Antigen (HLA) のうち、HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602と相関することがわかっていた。しかし、アジア人種のMSではHLAの特定のアリルとの統計学的に有意な相関は証明されていなかった。以前からアジア人種のMSでは、視神経と脊髄の障害が高度であることが知られていたため、我々は臨床症候から診断された病巣が視神経と脊髄に限られる視神経脊髄型MSと大脳・小脳などそれ以外にも多巣性に病巣を認める通常型MSに分けてHLA genotypingを行った。通常型MSは欧米白人と同様にHLA-DRB1*1501アリルと相関を示す一方、視神経脊髄型MSはHLA-DPB1*0501アリルと強い相関 (93%陽性) を示した⁴⁾⁵⁾。一般人口においてHLA-DPB1*0501アリルは、アジア人種 (45-73%陽性) では欧米白人 (2-5%陽性) より約20-25倍高率にみられ、これは視神経脊髄型MSがアジア人種に多く、欧米白人に少ないこととよく一致する。即ち、視神経脊髄型MSの疾患感受性遺伝子はHLA-DPB1*0501遺伝子であることが強く示唆される。HLA-DPB1*0501アリルとの強い相関は、我々の九州のMSのみならず北海道のMS (北祐会神経内科病院の深澤らの成績) でも共通して認められている。また両地域で共通して視神経脊髄型MSではHLA-DPB1*0301アリルの抗原頻度が0%と健常対照 (7.6%) より有意に低く、これが疾患抵抗性遺伝子と考えられる。このことは視神経脊髄型MSがHLA-クラスII分子により規定される臓器特異的な自己免疫疾患であり、責任抗原ペプチドはHLA-DPB1*0501分子に結合してT細胞に提示されるが、DPB1*0301分子には結合せず提示されないことを意味している。今後、DPB1*0501分子

への抗原ペプチドの結合モチーフの解析が進み、アジア人種に多い視神経脊髄型MSの病因解明へとつながることが期待される。

3. HAMの宿主要因

HAMはヒトT細胞性白血病ウイルスI型 (human T cell leukemia virus type 1, HTLV-I) キャリアーのうちの少数に発症する慢性進行性脊髄炎である。HAM発症には免疫学的なプロセスの関与が重要と考えられているが、その機序は依然として全く不明である。HAMではHTLV-I プロウイルス量が健康なHTLV-I キャリアーに比し著しく増加しており、HAM発症に密接に関係していると推測されている。キャリアーの一部でしかHAMを発症しないことについては、ウイルス側要因と宿主側要因の可能性が考えられる。ウイルス側要因に関しては、HAM患者から分離されるHTLV-I の塩基配列は、ATL患者由来のそれと比較してHAM特異的な変異は見つかっておらず、現時点ではHAM特異的HTLV-I microvariantは存在しないと考えられている。

宿主側要因に関して、鹿児島大学第3内科の納、宇宿らは、多数例のHAM患者、HTLV-I キャリアーにおいてHTLV-I プロウイルス量とHLAの遺伝的多型との関連を詳細に検索している⁶⁾。その結果、末梢血リンパ球 10^4 個当たりのHTLV-I プロウイルス量はHAMでは 798 ± 51 コピー、HTLV-I キャリアーのうち家族にHAM患者がいる者では 496 ± 82 コピー、HAM家族歴のないHTLV-I キャリアーでは 120 ± 17 コピーであった。ここでHAM患者家族で一般集団のHTLV-I キャリアーに比し、プロウイルス量が増加していることは、もしHAM特異的な変異HTLV-I 株が存在しないと仮定すると、何らかの遺伝的要因によりプロウイルス量が増加し、HAM発症につながっていることを意味する。さらに、HAMではその他のHTLV-I キャリアーに比しHLA-A*02を有する頻度が有意に低かった ($69/232$, 30% 対 $100/202$, 50%)。さらに家族歴のないHTLV-I キャリアーでは、HLA-A*02保有者は、プロウイルス量が

非保有者の約1/3であった。これはHLA-A*02保有者がHLA-A2分子拘束性のHTLV-I特異的細胞障害性T細胞を介して、HTLV-Iウイルスの増殖を抑えていること、それによりHAM発症が抑えられていることを示唆している。

またHLAクラスII分子については、HAM以外のHTLV-IキャリアーではHLA-DRB1*0101保有者、非保有者間でプロウイルス量は差がないにもかかわらず、HAMではHLA-DRB1*0101保有者は平均598コピー/10⁴リンパ球と、非保有者のそれ(848コピー)より有意に低かった。DRB1*0101保有者では、髄液内HTLV-I特異的抗体産生が亢進しており、HTLV-Iに対する過剰免疫応答を示すことが明らかとなっているので、DRB1*0101保有者ではプロウイルス量が低い段階でHAM発症に至るに十分な異常免疫応答に陥り易いことが示唆されている。今後宿主側要因に規定された、HAMの発症に重要な免疫応答の解析が進み、より特異的な免疫療法の開発が可能となると期待されている。

4. 自己免疫性ニューロパチーの新しい動物モデル

GBSやFisher syndrome (FS)、IgM paraproteinemiaなどでは、種々の抗糖脂質抗体が出現することが知られている。FSにおける抗GQ1b抗体、pure motor GBSにおける抗GalNAc-GD1a抗体、感覚障害性失調性ニューロパチーにおける抗GD1b抗体など疾患特異的に自己抗体が出現することが示されている。しかし、これらの抗体が単なるマーカー(末梢神経障害に伴い2次的に産生されたもの)か、積極的(1次的)に末梢神経障害を起こしているのかは不明であった。東京大学神経内科の楠ら⁷⁾は最近ウサギをGD1bで感作することにより、後根神経節の大径一次感覚ニューロンが選択的に障害される実験的自己免疫性ニューロパチーの作製に成功している。GD1bは後根神経節の大径一次感覚ニューロンに局在すること、このモデルでは後根神経節には炎症細胞浸潤はなく、ニューロンの変性・消失がみられること、血

清で高力価の抗GD1b抗体がみられることより、抗糖脂質抗体が直接一次感覚ニューロンを障害していることが示唆されている。したがって、抗糖脂質抗体は単なるマーカーではなく、神経障害に関与していると考えられ、今後実験動物やヒトで抗体による神経障害機序の解析が進むと期待されている。

5. 免疫性神経疾患におけるTh1/Th2バランスとアトピー性脊髄炎の発見

免疫応答で中心的な役割を担うヘルパーT細胞は、IFN γ を産生し細胞性免疫を誘導するTh1細胞と、IL-4、IL-5、IL-6などを産生し液性免疫を誘導するTh2細胞に大別される。両者は相互に相互の機能を抑制し合っている。ヒトではさらに詳細な亜群に分けられているが、やはりヒトでもTh1/Th2バランスが免疫応答や自己免疫疾患の発症には重要と考えられている。Th1細胞は臓器特異的な自己免疫疾患の誘導に働き、一方、Th2細胞はIL-4によるIgE抗体の産生を介してアトピー性疾患を起こす。CD4陽性T細胞の産生するサイトカインを免疫染色してIFN γ 、IL-4産生細胞をフローサイトメーターで測定し、IFN γ /IL-4産生細胞比を算出することで、Th1/Th2バランスを概略知ることができる。我々は多数の免疫性神経疾患でTh1/Th2バランスの検討を行った⁸⁾。この結果、HAMやMS(特に視神経脊髄型MSでは憎悪期も寛解期も)では末梢血CD4陽性T細胞分画内のIFN γ /IL-4産生細胞比が健常対照より有意に高く、Th1優位な状態であることがわかった。一方、不思議なことに原因不明の脊髄炎のみはIFN γ /IL-4比が有意に低くTh2優位な状態であった。これに対応して、HAMやMSでは血清全IgE値やアレルゲン特異的IgE陽性率が有意に低く、脊髄炎ではこれらが有意に高かった。即ち、脊髄炎はMSやHAMと異なり、Th2優位な状態で発症していることが明らかとなった。

他方、先進国では近年アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)や気管支喘息(bronchial

asthma, BA) などの、Th 2 diseaseとされるアトピー性疾患が激増しているが、アトピーと中枢神経の炎症の関連は全く注目されていなかった。しかし、最近我々は成人期のAD患者で高位頸髄炎を伴う症例を多数経験し、アトピーを基盤にして発症する脊髄炎の存在を初めて報告した^{1) - 3)}。我々はこの病態に対してアトピー性脊髄炎 (atopic myelitis) との疾患名を提唱している。本疾患の特徴は、(1) アトピー性皮膚炎が先行する、(2) 発症は急性だが、以降は慢性に経過する、(3) 四肢遠位部の頑固な異常感覚 (ジンジン感) を主徴とし、四肢腱反射亢進を伴う、(4) 臨床症候からみた病巣は頸髄が大部分で、MRIでも頸髄病巣が約半数で確認される、(5) 髄液所見は正常、(6) 高IgE血症があり、ヤケヒョウヒダニやコナヒョウヒダニに対する特異的IgE抗体が陽性、(7) 副腎皮質ステロイド剤は約2/3で無効などである。ADを合併していない原因不明の脊髄炎でも、健常対照に比し有意に高IgE血症の頻度とダニ特異的IgEの陽性率が高く、上記と共通する特徴を示す症例が多くみついている。これらは、慢性に経過し、MRIで限局性病巣を呈するので、脊髄腫瘍との鑑別が問題になることがある。実際、腫瘍と誤られて生検された例が2例我々の元に寄せられ、ダニ特異的IgEが陽性で、上記の臨床的な特徴が認められたことから、本症と判明した。これらの2例の生検脊髄病巣は好酸球浸潤を伴う炎症で、MSと異なり髄鞘・軸索ともに脱落していた。好酸球浸潤が明らかかなことは、IL-5など好酸球の遊走因子が局所で産生されていたことを意味し、IL-5を産生するTh 2細胞が局所に浸潤しているものと推察される。前述の如く高IgE血症を呈する脊髄炎は、末梢血のCD4陽性ヘルパーT細胞内のサイトカイン産生パターンをフローサイトメーターで調べると、IFN γ /IL-4比が低くTh 2細胞が優位である。即ち、MSやHAMがTh 1細胞優位な状態で発症するのと全く異なり、アトピーを伴う脊髄炎は末梢血でも中枢神経病巣でもTh 2細胞優位

な状態で発症していることがわかる。これまで中枢神経の炎症はMSをはじめとしてTh 1細胞により惹起され (Th 1 disease)、Th 2細胞はこれを抑制するものとばかり考えられていた。しかし、アトピー性脊髄炎の発見はこの説をくつがえしTh 2細胞が炎症の主役となるTh 2 diseaseが中枢神経炎症でも存在することを示唆しており、今後の病態の解析が注目されている。

6. おわりに

今回紹介した免疫性神経疾患では、GBSを除き、治療は困難な状況である。現在使用されているものはインターフェロン α や β 、免疫抑制剤など非特異的に作用するものばかりであり、今後は個々の疾患の免疫動態に応じた特異的免疫療法の開発が強く望まれる。

参考文献

- 1) Kira J, Yamasaki K, Kawano Y, Kobayashi T. Acute myelitis associated with hyperIgEemia and atopic dermatitis. J Neurol Sci 148: 199-203, 1997.
- 2) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, Tobimatsu S. Acute myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64: 676-679, 1998.
- 3) Kira J, Kawano Y, Horiuchi I, et al. Clinical, immunological and MRI features of myelitis with atopic dermatitis (atopic myelitis). J Neurol Sci 162: 56-61, 1999.
- 4) Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. Ann Neurol 40: 569-574, 1996.
- 5) Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal

- multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 122: 1689-1696, 1999.
- 6) Jeffery KJM, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3848-3853, 1999.
- 7) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, et al. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 39: 424-431, 1996.
- 8) Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, et al. Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in myelitis with mite antigen-specific IgE. *J Neurol Sci* 1999, in press.

パーキンソン病研究の進歩

水 野 美 邦

(順天堂大学医学部脳神経内科)

今回第42回日本神経化学会大会でシンポジウムの1つとしてパーキンソン病の分子生物学が取り上げられたが、大変タイムリーな企画で、これを取り上げられた中村重信会長に厚く感謝している次第である。司会は、広島大学医学部総合薬学科の太田教授と共にさせていただいた。

最初の演者は、慶応大学清水信義教授で、氏の研究室で最近遺伝子クローニングに成功した常染色体性劣性遺伝の家族性パーキンソン病の原因遺伝子であるParkin遺伝子について最新の情報をレビューされた。Parkin遺伝子の全長は1 Mbを超える巨大遺伝子であるが、翻訳される蛋白は分子量約5万の平均的サイズで、どのようにしてスプライシングが正確に行われるかも興味ある点である。Parkin蛋白は、ユビキチン、RING-fingerとそれぞれ部分的相同性を持ち、機能も大変興味を持たれる。本症の患者ではエクソンが欠失する欠失変異が多いが、その欠失はイントロン部分から始まっていることを明らかにされ、今後欠失メカニズムの解明が進むものと期待される。因みに本病型を最初に記載されたのは、広島大学医学部保健学科におられる山村安弘教授である。松峯宏人先生は、優性遺伝のパーキンソン病についてレ

ビューされた。優性遺伝のパーキンソン病は沢山あるが、その1つで4番染色体長腕に連鎖する家系が、 α -synuclein遺伝子の変異によって起きていることが報告されている。これは遺伝子異常が明らかにされた最初の家族性パーキンソン病である。 α -synuclein遺伝子の変異により、 α -synuclein蛋白が重合しやすくなり、Lewy小体として組織に沈着することが明らかになっている。その後の研究で、孤発型のパーキンソン病においても α -synucleinが沈着していることが報告され、これが軸索輸送など神経細胞の機能を障害して変性が進行するのではないかと推定できる。パーキンソン病の発症機序に大きく貢献した研究である。

孤発型パーキンソン病の発症機序は、遺伝的素因と黒質神経毒の相互作用で、黒質内に酸化的ストレスとミトコンドリア呼吸障害が惹起され、アポトーシスにより神経細胞死が起きますと推定されている。このテーマに関しては、古武弥一郎先生と丸山和佳子先生から発表があった。古武先生は、太田 茂教授のグループに属し、長らく神経毒の研究に従事しておられるが、MPP+という黒質に対する神経毒の構造を参考に種々の分子設計を行い、黒質に対する強力な神経毒としてフェニル

エチラミンとドーパミン由来のアルデヒドが縮合したテトラヒドロイソキノリン化合物が内因性にも存在し、黒質ドーパミン性神経細胞に毒性を示し、ミトコンドリア呼吸障害も強いという大変興味ある発表をされ、丸山先生は、直井 信先生との共同研究でドーパミン由来の内因性テトラヒドロイソキノリン化合物の中からN-methyl(R)salsolinolが強力な黒質障害作用、アポトーシス誘導作用を持つこと、更に本化合物を合成する中性N-methyltransferase活性が一部のパーキンソン病患者リンパ球にて上昇しているという極めて興味ある結果を報告された。今後これらの化合物が、パーキンソン病の患者さんの黒質にて増加しているかどうかに関心が持たれる。

酸化ストレスについては、澤田秀幸先生が、培養細胞を用いグルタミン酸による酸化ストレスを誘導した細胞で、NOからONOO-への変換が非ドーパミン性神経細胞では起きるのに対し、ドーパミン性細胞では抑制されているという興味あるデータを発表された。またこのモデルを使用して神経細胞死の機構ならびにその防御に関する興味あるデータを発表された。このようなアプローチは、今後神経細胞保護をめざした治療法開発のために有力である。ドーパミントランスポーターは、ドーパミン性神経細胞にのみ発現しているドーパミンの再取り込み機構であるが、MPP+によるパーキンソニズムではこのトランスポーターを使ってMPP+がドーパミン性神経細胞に濃縮されることから、パーキンソン病への関与が推定されている。川上秀史先生は、中村重信会長のグループに属し、先生のグループで遺伝子クローニングに成功したヒトドーパミントランスポーターの遺伝子構造について発表された。更にその遺伝子多型の頻度をパーキンソン病について解析し、対照に比べて低いという興味ある結果を発表された。ドーパミン関連の遺伝子多型を用いた関連分析は、パー

キンソン病発症に関する遺伝的素因解明のために重要な研究テーマである。

本シンポジウムには、パーキンソン病の発症機構研究の最前線が濃縮されていたように思う。パーキンソン病の研究は孤発型パーキンソン病の研究が先行し、まず酸化ストレスとミトコンドリア呼吸障害が黒質神経細胞に起きていることが明らかにされ、更にこれらを惹起する原因として遺伝的素因と黒質に対する神経毒の相互作用が現在有力視され、これを分子レベルで解明しようとの研究が盛んである。一方家族性パーキンソン病の研究は出遅れたが、まず α -synuclein遺伝子が優性遺伝の家族性パーキンソン病の原因遺伝子の1つであることが判明し、次に酸化ストレスにヒントを得て、本邦に多い常染色体性劣性遺伝の若年性パーキンソン病の原因遺伝子のクローニングが、慶応大学清水信義教授のグループと順天堂大学水野美邦のグループの共同研究で成功した。家族性パーキンソン病には臨床病型の異なるタイプが沢山知られており、現在原因遺伝子は解っていないが、遺伝子座が連鎖解析で判明しているものが3つあり、ジストニア・パーキンソニズムの家系を加えると更に2つある。また臨床病型が異なり、まだ遺伝子座も判明していない病型が相当数ある。今後10年くらいの間にこれらの原因遺伝子のクローニングが進展すると推定できる。これらの原因遺伝子・蛋白質の機能解析が進めば、孤発型パーキンソン病の原因究明にも大きな手がかりを与えるものと推定される。さらに、その結果に基づいて根本的治療の開発研究が進むものと期待できる。まだかなりの道のりはあるが、本領域は研究テーマの宝庫であり、また本邦での研究は世界的にみてもトップレベルにある領域であり、是非多くの若手研究者がこの領域の研究に進んで下さることを願う次第である。

てんかん及びその類縁疾患の分子遺伝学

兼 子 直 (弘前大学医学部神経精神医学)
笹 征 史 (広島大学医学部薬理学)

てんかんは人口の0.5%以上が罹患し、決して希な疾患ではない。これまで、明らかな原因のない本態性てんかんの原因は不明であったが、最近になり幾つかの原因遺伝子が判明してきた。このような状況の中で、本シンポジウムは笹 (広島大薬理)、兼子 (弘前大神経精神) の司会で、てんかんモデル動物の遺伝子全体に対するまとめ (S8-PL:笹征史ら)、CACN1A遺伝子変異に基づく神経疾患の分子遺伝学 (S8-1:辻省次ら)、本邦におけるてんかん・熱性遺伝 (子) 解析共同研究グループの研究結果から良性家族性ミオクロヌステんかん (BAFME) 病因遺伝子の連鎖解析 (S8-2:佐野輝ら) と日本人 autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) と benign familial neonatal convulsion (BFNC2) での新しい遺伝子変異 (S8-3:廣瀬伸一ら) の2題、Lafora病と小児欠神てんかん (S8-4:山川和弘)、抗てんかん薬とイオンチャネル (S8-5:岡田元宏ら) の6題で構成された。

本シンポジウムの目的は動物と人で検討されているてんかんの病因遺伝子研究の現状の把握と展望、遺伝子研究の結果をどのような治療、ここでは治療薬の開発につなげるかを考えるものであった。S8-PLでは、自然発症てんかんラット (SER) の脳内に広範な空胞変性が認められるものの、このラットはヒトてんかんの欠神発作、強直間代発作の有用なモデル動物と考えられることが指摘され、そのSERのpositional cloningでD10M11 Mit 194を含む広範な領域の欠失が明らかとなり、てんかん発作と関連するのはaspartoacylaseの欠失と考えられた。事実、この酵素欠損のため tremor ラットではN-acetyl-L-aspartate (NAA)

の増加があり、NAAを脳室に投与すると発作が誘発され、NAAはてんかん誘発物質と指摘された。

S8-1では、てんかんの辺縁に存在する神経疾患の分子遺伝学について、CACN1A遺伝子変異を中心に論じられた。CACN1A遺伝子 (P/QタイプCaチャネル α_1 サブユニット遺伝子) には種々の変異があり、関連する疾患として片麻痺性片頭痛、episodic ataxia (2型、EA2)、脊髄小脳変性症6型 (SCA6) などがある。SCN6はポリグルタミン鎖をコードしているCAGリピートが異常に伸張し、片麻痺性片頭痛はミスセンス変異によるものが多いこと、EA2はtruncation mutationによるものが多く、EA2と考えられた発作性小脳失調症の1例でアセタゾールアミドの治療効果などが報告された。

S8-2ではBAFMEの病因遺伝子の連鎖解析結果が報告された。BAFMEは常染色体優性遺伝形式を示し、良性の経過を示すミオクロヌステんかんであるが、連鎖解析の結果第8染色体 (8q23.3-24.1) に責任遺伝子の座位があることが判明した (多点検定でのLod score:5.42)。これは第8染色体に存在するNothern epilepsy (8pter-23.1)、familial febrile convulsion (8q13-24)、EBN2 (8q24) とは異なるもので、現在、その遺伝子の探索を行っていることが報告された。

S8-3では、日本人で初めてADNFLEとBFNC2の遺伝子異常を同定し、しかも、いずれも新たな点変異であったことが報告された。ADNFLEではCHRNA4遺伝子の膜貫通部分 (M2) をコードする部分に変異があり (c752C>T)、BFNC2ではKイオンチャネルのP-loopをコードする部位のKCNQ3遺伝子に新しい変異 (c925T>C) が

あった。これらの変異は罹患者すべてと保因者にヘテロで認められ、100人の対照者には認められなかったという。これらの変異はいずれもイオンチャネル機能に障害をもたらすと考えられた。

S8-4ではまず、連鎖解析で小児欠神てんかん(CAE)の遺伝子座位は8q24に存在すると報告され、その病因遺伝子(ECA1)としてJRK/JH8が提唱されていた。このCAEの2家系を検討し、7つの核酸の変化を発見し、その内の2つはアミノ酸の置換を起こしていたが、そのいずれもがCAEとの関連は証明されず、JRK/JH8はECA1の遺伝子ではないことが判明したことが報告された。

S8-5では、一部のてんかんがKイオンチャネル、Ach受容体異常に関与することが明らかとなったため、各種イオンチャネル機能と神経伝達機能との関連が検討された。抑制性伝達物質であるモノアミン(MA)の基礎遊離はN-type Ca^{2+} channel (N-type-VSCC) > P-type-VSCC、protein kinase C (PKC) > protein kinase A (PKA)により規定され、 Ca^{2+} 感受性遊離はN-type-VSCC、PKCにより規定される。興奮性伝達物質glutamate (GL)はこれらに非感受性で、MA、GLの K^{+} 感受性遊離はP-type-VSCC > N-type-VSCC、PKA > PKCに規定され、tetrodotoxinにより阻害される。抗てんかん薬carbamazepine (CBZ)、valproate (VPA)、zonisamide (ZNS)はMA基礎遊離、 Ca^{2+} 感受性遊離を亢進し、GL遊離に影響しない。MA、GLの K^{+} 感受性遊離はこれら3剤により抑制される。 K^{+} 頻回刺激でMA遊離は漸減し、GL

は漸増するが、CBZ、VPA、ZNSはこれを抑制することが明らかとなった。

これらの報告の後で、総合討論に入ったが、まず、1) 判明したてんかんの遺伝子は一部であり、2) 欠神発作、強直間代発作などの主要なてんかんの遺伝子は不明であり、熱性けいれんも日本人で再検討する必要性のあること、3) 現在不明のてんかんには複数の遺伝子が関与するであろうこと、4) その解明にはこれまでの戦略であった連鎖解析では不十分で、ヒト、動物で既知のイオンチャネル遺伝子、伝達物質受容体などの遺伝子を利用する必要があること、5) 「てんかんはチャネル病」と考えて研究することの意義などが討議された。また、てんかんの遺伝子研究はその病態解明の新たな柱となること、遺伝子相談に有力な情報を提供できること、より正確なてんかんの分類を確立するためにも必要であることが話題となり、一方、「てんかんはチャネル病である」との仮説の下、イオンチャネル機能の解析とその操作手段の開発は新たな治療薬の開発に繋がるであろうことなどが検討された。

本邦で出遅れていたてんかんの遺伝子研究が、最近の成果から判断し、国際的に追いつき、一部では世界をリードする研究も出始め、本シンポジウムでは確かな手応えが感じられた。中枢神経系におけるイオンチャネル異常から神経伝達異常(点から面へ)に関わる機能障害を理解することがてんかんの病態解明に帰結するのではないかという思いを強くし、新たな飛躍を期し、このシンポジウムは終了した。

国際神経化学会 (ISN) だより**第18回 ISN ブエノスアイレス大会 (2001年)**

第18回 ISN 会プログラム委員長 池 中 一 裕

(生理学研究所神経情報)

今年の8月に国際神経化学会のベルリン大会が開催されたばかりですが、次回は2001年8月26日から31日の期間で南米アルゼンチンのブエノスアイレスで開催されます。「名古屋から乗り継ぎ時間を含めた所要時間は約28時間だが、途中ロサンゼルスやサンパウロで休憩がとれるので、以外と時間がたつのは早い。ブエノスアイレスの建物はヨーロッパを思わせるアンティークな造りだ。住民の大半がイタリア、スペインなどから移住した白人であり、南米にパリを求め、ヨーロッパ風の街並みを造りあげた。民族衣装を着た先住民が盛り場で屋台を出すといった他の南アメリカ諸国のような習慣はなく、ムードはズバリ、ヨーロッパである。(中日新聞8月26日号より引用)」このような地球の裏側で最先端のサイエンスに浸るのは悪くないと思いますが、気になるのは旅費です。この負担を楽にするためにISNではいろいろなサポートをしています。実はISNは金持ちなのです。ここで、どのようにすればサポートが得られるか述べたいと思います。特に若手研究者が参加するのを対象とします。1) ISN Advanced School に応募する。このコースは大学院生や学位取得3年未満の若い研究者のためのレクチャーコースであり、世界のトップレベルの講師が講義をしてくれます。このための宿泊費用や本会議へ

の登録料をただにしてくれる他、旅費の一部も負担してくれます。毎年、日本からの応募は極めて少なく、当たりやすいです。2) Young Investigators' Travel Awards、若手研究者の旅費の援助です。登録料も免除になります。これも日本からの応募が少なく狙い目です。ちなみに私の研究室から2回連続当選者が出ています。

3) Young Investigators' Colloquia のspeaker に応募する。ISNではトピックスを選定して40歳以下の研究者（または学位取得後10年以内の研究者）から発表を募集します。これには厳密な資格審査がありますが、通ると旅費を負担してもらえます。前回日本からの応募が極めて少なかったため、国のバランスを考えるために後で何人か日本人を追加募集した経緯があります。これにもどしどし応募して下さい。4) Symposium の企画をして応募する。これはすでに確立した研究者用です。4人のシンポジストとなぜそのシンポジウムが必要かということを書いて応募するものです。これに受かるとやはりいろいろな特典があります。とにかく日本人はお金をとる努力をしていないので、チャンスを大きいです。特に今回私がプログラム委員長で高橋先生が委員なので、なおさら？チャンスかも知れません。どしどし応募して旅費を稼いで下さい。

第 I SNベルリン大会に参加して

(第17回国際神経化学会・第13回ヨーロッパ神経化学会合同会議)

中 村 洋 一

(愛媛大学医学部第一生理学教室)

会場はベルリン市中心部から地下鉄で15分ほどのところにあるベルリン自由大学の中にあるヘンリー・フォード会館でした。会期中前半は、北ドイツには珍しいほどの暑さで、1日目の暑さにまいったからか、2日目からはメイン会場に仮設のクーラー装置が導入されたほどでした。ポスター会場はそのすぐ横にあったのですがクーラーはなく、風通しも悪いので熱いディスカッションがさらに加熱されてしまったようです。

総演題数は約840演題で(内訳は表1)、講演会場は大中小計5会場とポスター会場で行われました。国際学会としてはこじんまりとしたもので、参加者総数は2000人弱でしょうか。一般演題が全てポスターで、シンポジウムとワークショップ、プレナリーレクチャーがあるという一般的な学会形式ですが、若手研究者の奨励賞(ISN 3人、ESN 1人)の受賞講演と若手の研究者がオーガナイズしたコロキウムがある点が特色かもしれません。またポスター賞が設けられており、参加者は毎日180演題の中から1つのポスターを選んで投票し、次の日に上位3ポスターを表彰するという形式で

Plenary Lecture	5 題
Young Scientist Lectureship Award	5 題
Symposium	16各4 演題
Young Investigator Colloquium	12各4 演題
Workshop	4 各5～6 題
一般演題(すべてポスター)	4 日間で約720演題

表 1

した。1日目と3日目のポスター賞に日本からの演題がひとつずつ選ばれました。

研究発表内容の特色としては、1)電気生理学的なものがほとんどないこと、2)分子生物学的手法による研究が数多くあるのはもちろんですが日本の神経化学会よりその数が少ないこと、3)日本ではほとんど見られなくなったシナプトソームなどの生化学標品を用いた研究もみられたこと、等が私が受けた印象でした。(一般演題数

分 野	ポスター演題数
Development, cell lineage, differentiation	31 (4.3%)
Gene expression, regulation	39 (5.5)
Cell surface-cell membrane	41 (5.7)
Neuronal/axonal growth, growth cone	22 (3.1)
Cell death, apoptosis, cell survival	41 (5.7)
Growth, trophic factors	19 (2.7)
Neurodegenerative disease	59 (8.3)
Neurotoxicity, neuroprotection	58 (8.1)
Injury-trauma-BBB, hypoxia, ischemia	39 (5.5)
Astrocytes	27 (3.8)
Oligodendrocytes, Schwann cells	10 (1.4)
Microglia	12 (1.7)
Synaptic metabolism	48 (6.7)
(Synaptic) plasticity	15 (2.1)
Ion channels	17 (2.4)
Receptors	86 (12)
Transporters	25 (3.5)
Signaling and Phosphorylation	25 (3.5)
Myelin, neuroimmunology, cytokines	26 (3.6)
Systems, learning, memory, pain, aging	18 (2.5)
MetabolismA:enzymes, proteins, aminoacid, peptide, neurotransmitters	33 (4.6)
MetabolismB:carbohydrate, energy, hormones, ions, nitric oxide, lipids	24 (3.4)

表 2

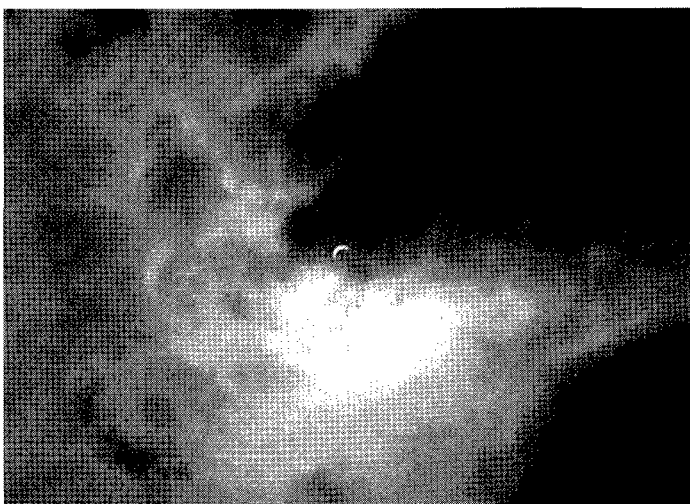
の分野別内訳を表2に示します)

この学会のメインイベントの一つはなんといってもヨーロッパ400年に一度の皆既日食でしょう。これまでの太陽が一度消えて新たな太陽に置き換わるのだから見逃せないと、この世紀の地球的イベントを学会の中日に設定したのかもしれませんが(100%の皆既日食がみられるミュンヘンかシュツツガルトあたりでしてくれたならもっとよかったのですが、ベルリンでは88%まででした)。この日は主催者の配慮で、午後からはなんのプログラム也没有でしたので、ベルリン市内観光に出かけ、市内の鉄道駅のレストランの南向きの屋外テーブルで1時間ほどゆっくりと、その世紀のイベントを楽しみました。快晴ではありませんでしたが、薄雲が次々と流れるお天気でしたので、その雲を通して特別なめがねが無くても肉眼で12%にまで欠けた太陽を観測できました。

国際会議ですからサテライトシンポジウムが充実していたようです。会議が終わった後、ある大学で同じ領域の研究者が数人集まるといった程度

のミーティングは公式なサテライトシンポジウム以外にももっとたくさんあったようです。私もポスター会場で参加しないかと誘われましたが、急に言われても外国旅行の場合予定を変更することは難しく、参加は断念しました。ヨーロッパでは研究者間の「クラブ」的つきあいが多くあるように思えます。そこに入っていく(入れてもらう)ことは容易ではないかもしれませんが、国際会議に参加することの本当の意義はそのような「お友達」を作ることかもしれません。

このサイズの学会ならではのものですが、最終日夕方にベルリン郊外のWann湖で3隻の遊覧船上のFarewell partyがありました。船上での約4時間、バイキング形式の食事で腹一杯になったあと、私の乗った船はディスコと化して、老いも若きも(他にすることがないからか)踊っていました。次回のISNは2年後(2001年8月26~31日)にアルゼンチンのブエノスアイレスで開かれるようです。一緒に踊った人たちとまた出会えることを楽しみにして...でもアルゼンチンは遠い。



学会見聞記

第29回米国神経科学学会見聞記

澤 本 和 延

(大阪大学大学院医学系研究科)

今年度の米国神経科学学会は、10月23日～28日の6日間に渡ってフロリダ州マイアミビーチにおいて開催された。会場となったマイアミビーチコンベンションセンターは、サウスビーチに近接し、パステルカラーに彩られたアールデコ調の建築物が立ち並ぶ街の中に建っている（写真1）。掲示された会期途中の集計報告によると参加登録者数は19,890名、うち学生が7,230名で三分の一以上を占めていた。昨年度と比べ参加者総数の増加はわずかだが、学生（特に非会員）参加者数の大幅な増加は神経科学の研究者人口がまだまだ増加中であることを意味しているのだろう。毎年学会の初日には参加登録の手続きのため長蛇の列ができると噂に聞いていた。学会の警告を無視して事前登録を怠った筆者は行列を覚悟していたのだが、クレジットカードでの支払い手続きの順番を待つ人が大勢いたのに対し、なぜか現金で支払う人は殆ど皆無であったため、非常にスムーズに手続きが完了した。筆者はこの学会に参加したのは今回が初めてであるが、それは今までに参加した他の国際学会とはかなり異なったものであった。まず、日本人参加者の多さに驚いた。筆者と同様に日本から参加された先生方に加え、海外の研究機関に所属する日本人研究者が活発に討論している光景が会場のいたるところで見られた。また、企業に所属する研究者が活発に質の高い研究発表を行っているのが印象的だった。大学の研究者が企業に所属（あるいは経営？）して共同研究を進めているケースも目立ち、大学の研究者が企業人や臨床医と共同で効率よくスピーディーに研究を行って

いる様子が、研究成果の応用をあまり意識することがない純粋な生物学の分野にいた筆者の目には刺激的に映った。

一般講演はほとんど全てがポスターセッションで行われ、その他にスライドの一般講演・シンポジウム・特別講演・技術講習会・就職相談・企業や各種非営利団体による展示などが同時進行していた。ポスター発表は、非常に広い会場に関連したテーマ別に分類・配置されていた。筆者は、主にCell Biology, DevelopmentとDisordersの三分野の発表に注目していた。Cell BiologyとDevelopmentの発表場所は隣り合っていたが、Disordersまでは会場の端から反対側の端までおよそ200メートルの距離を移動しなければならなかった。なにしろ演題数が非常に多く、それが半日毎に全て入れ替わるため、綿密な計画を練っておかないと重要な演題を見逃してしまう。出発前にインターネットで検索し、「最低これだけは見逃すまい」と思ってリストアップしておいた演題でさえ、その全ての発表者と討論して内容を十分に理解することはできなかった。以下、筆者が現在関わっている神経幹細胞の研究に関する発表について報告する。

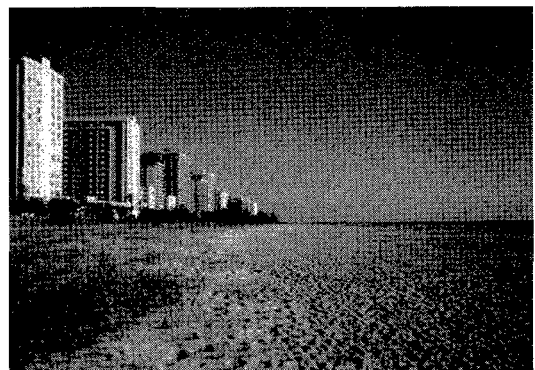
神経幹細胞の研究は、神経科学分野における近年の大きなトピックスの一つとあって良いのではないだろうか。胎児のみでなく成人の脳においても神経幹細胞から新しい神経細胞が作られていることがわかり、多くの脳研究者がその調節機構と生理的意義に興味を持つようになってきた。また神経幹細胞を用いた移植医療の研究が盛んになり、

これまで治療困難と思われてきた神経疾患の治療に希望の光が見いだされるようになってきたためか、国内でもシンポジウムが開かれたり、新聞・テレビなどのマスコミにも多く取り上げられている。しかし、海外での研究の加速ぶりは予想を上回るものであった。まず第1日目、Neurogenesis in Adult Brainと題するサテライトシンポジウムが開かれた。発表者は、Fred H. Gage (Salk Institute)、Elizabeth Gould (Princeton University)、Daniel H. Lowenstein (UCSF)、Steve Goldman (Cornell University)、Ron McKay (NIH)の5名である。Gageは成体ラットの海馬に存在する神経幹細胞について研究を行っている。この海馬における神経細胞の新生は、動物がおかれた環境によって変化する。例えば、様々な玩具や運動器具などを備えた広いケージの中で飼育したラットの海馬においては、普通の小さなケージで飼育したラットに比べて有意に多くの神経細胞が作られる。さらに、この「恵まれた住宅環境」に加え、「適度な運動」をさせることが学習能力を高めるのに有効であるようだ。上記の良い環境で飼育したラットにランニングをさせることによって、海馬における神経細胞の新生が促進されるだけでなく、water maze test及びLTPの成績が向上するというデータを発表し聴衆の注目を集めていた。成体の脳の機能の解明という神経

科学全体の大きな目標と自分の研究との間に多少の距離を感じている神経発生学研究者は筆者だけではないだろう。筆者にとってGageの発表は成体脳の研究における発生学的研究の重要性を非常にわかりやすいデータをもって示したという点でインパクトのあるものだった。筆者の共同研究者でもあるGoldmanは、成人の脳から神経幹細胞をFluorescence-activated Cell Sorting (FACS)を用いて分離する方法の開発を進めている。神経幹細胞及び前駆細胞で発現する遺伝子のプロモーターを用いてgreen fluorescent protein (GFP)を導入し蛍光を発する細胞をFACSで集めるという手法で、成人脳に存在するこれらの細胞を分離できることを示した。分離した細胞は脳内に移植すると神経細胞に分化するので、これらの細胞が移植医療のためのドナー細胞として用いることができる可能性が期待される。神経幹細胞を用いた神経疾患治療法の研究には、少なくとも二つの方向性が示されている。一つは、失われた脳機能を上記のような方法で分離した細胞の移植によって補おうとするものである。もう一つは、脳内に存在している幹細胞を何らかの刺激によって活性化して再生能力を高めようとするものである。Goldman はアデノウイルスベクターを用いてBrain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)遺伝子を脳室内に導入すると、subventricular zone



会場となったマイアミビーチコンベンションセンター
正面玄関前



早朝のサウスビーチ

における神経細胞の新生が促進されるというデータを発表した。このような方法を細胞移植と組み合わせることによって、将来神経疾患の治療が可能になるのかもしれない。残りの三人の発表についてはスペースの関係上省略するが、このシンポジウムでは成体脳における神経細胞新生のメカニズムと意義及びその医学への応用についての研究の現状を知ることができ、非常に有意義だった。二日目以降も、連日神経幹細胞に関する一般演題が多数発表され、多くの有益な情報を得ることが

できた。他にも時間があれば行ってみようと思っ
てチェックしていた演題がたくさんあったのだが、そのような余裕はなく、結局自分の研究に関係した演題のみを必死でまわり、6日間の日程を終えた。この学会の最大の魅力は何といっても圧倒的な情報量の多さだろう。日本で研究をしていると情報戦で欧米の研究者より不利なために損をすることが多いので、せめてこのような国際学会に参加して論文発表前の情報を入手することが必要である。来年も是非参加したい。

米神経科学学会見聞録（神経難病編）

高 島 明 彦

（理研アルツハイマー病研究チーム、チームリーダー）

名古屋長寿研究所の柳沢先生からの電話は私が今度の学会は気楽に行くかという目論見を見事にうち砕くことになりました。実は北米神経科学学会に発表要旨を（もちろん締め切り前）に出したのですが、学会出発10日前に届いたプログラムで自分の発表はいつだろうかと調べたところ、ない!! 同じ封筒で研究室から5本出したので他の人にも聞いてみると5人中3人の要旨がないことがわかったのです。慌てて学会事務局へメールを送ったのですが、いかんせん学会まで一週間しかなく、この3人の要旨は受け取っていないという返事が帰ってきて万事休す。プログラムにも載っていない発表を強引に行っても意味がないのでここは知的に発表をせず他のグループの進行状況を見に行こうと気楽に考えていた矢先だったわけです。

日本神経化学学会に北米神経科学学会見聞録を書くという重要使命を受け一路マイアミへ。空港に降り立ったのが午後10時。ホテルで眠る前にメラトニン1錠それでも朝6時には目が覚めた。8時には会場へ。登録はしていたのですがこれも名札が送られてこなかったため、セッションが行われている部屋へは直接行けず、まずは登録所へ。登録を待つ人の長蛇の列。この中に入ったら1時間や

そこら出てこれれそうもない雰囲気。暇そうな係りの人に事情を説明すると、苦情係へ行けという。そこは、10人ほどの列。これなら、数分待ちかと思っていたら、やはり外国人は違う。なかなか係りの人の説明に納得しようとしな。結局私が名札を手にしたのは1時間後になってしまったのでした。

アルツハイマー病セッションは例年膨大な量の発表が1日目の朝から最終日まで休みなしで行われます。すなわち、朝8時からセッションを聞いてポスターをチェック、昼食が終わったら1時からセッションを聞いてポスターをチェック。5時になるとようやく終了というサイクルを最終日まで繰り返すことになります。さて、今年のこの分野での目玉はこれまで長年わからなかった、s-セクレターゼがクローニングされたことです。これは、学会直前のサイエンス誌に発表され、今回の学会ではプログラムには載っていなかったのですが、座長De Strooperが“この発表を来年まで待つわけにはいかない”ということでプレセニリンセッションの最後に特別発表を行いました。このとき、CNNのカメラは回るのはライトを演者に当てるはで聴衆はM. Citron (AMGEN) の話に集中できなかったように思います。彼らは約90万ク

ローンのcDNAexpression libraryを細胞に一過性に発現させてAs量を増大させるクロ?ンを同定したのである。これが膜貫通部位を持つプロテアーゼBASE (beta-site APP-cleavingenzyme)とよばれるs-セクレターゼだったわけです。更に2つのグループ (Smith-Kline, とElan) も同じ配列のs-セクレターゼを同定したことを発表した。特にElan社はこのプロテアーゼの特異的インヒビターを開発したことを同時に発表したのである。また、Upjohn社のグループもこれを同定しており、Nature誌で印刷中だそう。s-セクレターゼは数年前に精製に成功したとの報告があって以来水面下にその情報が隠れていたのですが今年一気にそれが出てきたという感じでした。それにしても外国の薬品会社恐るべし。この調子ではガンマセクレターゼもすでにクロニングされているかもしれないというのが全体の雰囲気でした。ガンマセクレターゼといえばプレセニリンの話題を少し。昨年の学会ではPS1はガンマセクレターゼであるとするセンセーショナルな発表があり大きな論争を起こした。今年はその検証データいくつかのグループから発表され、少なくともPS1のD257A, D385Aの変異はガンマセクレターゼ活性を抑制することがほぼ全体として認められた。ただ、いくつかの研究室からは完全に活性を抑制するものではないことも指摘されている。一方これらの変異はPS1欠失細胞株同様Notchのプロセッシングを抑制することが報告された。しかし、この変異を持ったトランスジェニックマウスが生まれて解析されたという報告とは矛盾することになる。また、PS2エクソン8欠失変異体はNotchのプロセッシングを抑制するがAs産生には影響を与えないことが示された。すなわち、NotchプロセッシングとAs産生はプレセニリンのもつ異なる機能を反映しているのかもしれない。PS1ノックアウトマウスはPS2によってNotchプロセッシングを回復するがAs産生は回復しなかった。このことはPS1, PS2が異なる機能を持つことを示唆している。いくつかのプレセニリン結

合タンパクがこれまでに報告されていたが、プレセニリンの機能はいったい何なのかという疑問に対する解答は今年も出てこなかった。アミロイド細胞死はここ数年低調であったが今年はアミロイド結合タンパクが報告された。最もアミロイド仮説を説明することのできるレセプターとして $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリンレセプターが報告された。このレセプターはAs40よりもAs42に親和性が高く、アルツハイマー病の脳ではAs42と結合した $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリンレセプターが対照の10倍以上存在していることが示された。発現細胞ではAsによる細胞死とタウのリン酸化が観察され、インヒビターであるブンガロトキシンで部分的に細胞死とタウのリン酸化が阻止されたという報告であった。このことはAs42がレセプターを介して直接神経細胞に作用しタウのリン酸化と細胞死機構を家政科し得ることを示している。興味深い報告の1つはコレステロールとアルツハイマー病の関係であった。コレステロールは成人病の原因の一つである。B. WolozinはDATABASEのみを用いて、Lovastatin, やPravastatinといったコレステロールを減少させる治療を受けた患者にアルツハイマー病になった人が有意に少ないこと、またエストロゲンもコレステロールを減少させることからコレステロールの蓄積がアルツハイマー病発症に関係することを述べた。一方コレステロールの多い餌を与えたAPPトランスジェニックマウスは通常の餌のものより早く老人斑が形成されることが示された。これらのことから、コレステロールを介したAsの沈着がアルツハイマー病を引き起こす要因になる可能性が示唆された。今後ApoEとの関係を含めてコレステロールとアルツハイマー病の関係は詳細に調べられていくものと考えられる。

今回も多くの興味深い発表があり、私も最初の気分は吹き飛び刺激に満ちた5日間を過ごすことができました。結局はマイアミビーチのビーチを毎朝見てただけで海辺でのんびり過ごすというのは夢物語だったのですが。

第29回北米神経科学学会見聞記

— 神経可塑性の分子機構 —

福 永 浩 司

(熊本大学医学部第一薬理)

今年は米国では1990年から始まった“Decade of the Brain.”プログラムの最終年度にあたり、北米ニューロサイエンス学会においても節目の学会となった。記憶学習の分子素過程である神経可塑性研究においてもいくつかの特別講演、シンポジウムが企画された。たとえば、スタンフォード大学の R. C. Malenka 博士の“LTP and LTD: A Decade of Progress?”特別講演は、この10年間におけるLTP研究の進展を解説した。哺乳動物の中枢神経系ではNMDA受容体のみを発現するサイレントシナプスが存在すること、海馬シナプスではLTPの発現に伴ってサイレントシナプスがNMDA受容体とAMPA受容体を共に発現する機能的シナプスへの変換することを電気生理学的に証明できたことを最近の研究成果として強調した。これらは、R. Malinow、R. A. Nicoll、R. C. Malenka 博士らの業績である。さらに、T. R. Soderling 博士やR. L. Huganir 博士らによって解析されたAMPA受容体のリン酸化-脱リン酸化反応によるイオンチャネルコンダクタンスの調節がLTP、LTDの発現に重要であること、D. Muller 博士らの研究成果としてLTPに伴うスパインの形態変化が重要であると強調した。最後に海馬CA1領域でのLTPにおいてはCaMキナーゼIIが主役を演じており、LTDではカルシニューリン/インヒビター1/プロテインホスファターゼ1が主役を演じていること、その他のシグナル伝達系に関してはLTP/LTD発現のメディエーターなのかモデュレーターなのか今後、明確にする必要があると締めくくった。海馬LTPの分子機構の中心的課題はAMPA受容体の後シナプス膜への発現機構である。これに関して、R. Malinow のグループが興味ある発表をした。

GFP融合蛋白質として、海馬での主要なAMPA受容体サブユニットであるGluR1とGluR2、さらに活性型CaMキナーゼIIを培養海馬神経細胞に発現してtwo-photon microscopyを用いてスパインでの発現メカニズムを解析した。GluR2は発現に伴ってスパインに自動的に蓄積するのに対して、GluR1のスパインへの蓄積にはCaMキナーゼIIの活性を必要とするということである。このCaMキナーゼII依存性蓄積にはGluR1のC末端のPDZ結合部位が重要であることを種々のミュータントを用いて証明した。同様に注目を集めたのはアクチンをGFP融合蛋白質として発現するトランスジェニックマウスを用いた実験で、A. Matus 博士らは体全体が蛍光を発するマウスと、そのマウスの海馬錐体細胞の樹状突起スパインの早い形態変化をビデオで紹介した。AMPAを投与するとフリーズすることからAMPA受容体がスパインの動きに関与することを示した。シナプス可塑性研究における魅力的なモデルであり、今後の発展が期待できる。“The architecture of the glutamatergic postsynaptic membranes.”と題するM. B. Kennedy 博士による特別講演ではpostsynaptic density (PSD)の構成蛋白質特にNMDA受容体、代謝型グルタミン酸受容体が膜直下においてPSD 95, GKAP, Shank, Homerを介して複合体を形成している可能性を示した。しかし、実験的証拠は示されていない。同様に、PDZドメインを含む蛋白質のシナプス形成での問題はJ. R. Sanes 博士がオーガナイズした“Synaptic organizing molecules.”というシンポジウムでも取り上げられた。シンポジウムではA. M. Craig 博士がNMDA受容体とAMPA受容体の神経活動依存性および非依存性の後シナ

プス膜への集積を解説した。武市雅俊博士(京大)は Cadherin 6B などの細胞接着因子が興奮性シナプス形成に重要であり、さらにノックアウトマウスを用いてシナプス伝達にも関わっていることを報告し、PSD 95 との相互作用の可能性を示唆した。

神経活動依存性の AMPA 受容体のスパインでの発現に関して、もう一つ重要な問題はスパインにおける蛋白質合成のメカニズムである。これに関して“Dendritic protein synthesis: Implications for synaptic development and plasticity.”と題するシンポジウムが開かれた。この分野で先駆的な仕事を行ってきたO.Steward博士が歴史的な背景と樹上突起に存在するCaMキナーゼIIとMAP2のmRNAが活動依存性に樹上突起で上昇することを報告した。すなわち、歯状回への入力、貫通線維を2時間程度刺激した時、入力部位である分子層でCaMキナーゼIIのmRNAが上昇すること、その上昇は細胞体よりも顕著であることを示した。刺激に応じてmRNAが細胞体より輸送されると考えられるが、その輸送にCaMキナーゼIIが関与すると考察した。

この分野はスパインでの蛋白質合成のメカニズムも含めて現在、注目されている領域である。その他にも神経伝達、可塑性におけるアストロサイトの関与を“Astrocytes as active participants in synaptic transmission.”として取り上げたシンポジウムも面白い内容であった。

今回も米国神経科学会の活気と情報量の多さに圧倒された6日間であった。毎年感じることであるが、日本人の特別講演、シンポジストが少なかったのは少し残念である。しかし、多くの日本人がポストドクとして活躍されているのを見て、今後、日本の脳科学の発展に繋がてもらいたいと思う。人だけではなくて学会としての交流も進めて頂きたい。日本国内と外国で活躍する日本人が集う交流会を会期中に開催するのも一案かと思う。北米ニューロサイエンス学会の魅力は何かと聞かれると、やはり若い研究者が自分をアピールする一般口演の熱気であろうと思う。しかし、学会を盛り上げるためには鋭い質問をして、研究内容を評価してくれる多くの著明な研究者が一般口演、ポスター会場で討論に参加してくれることも重要なことであろう。

第10回国際クロマフィン細胞生物学シンポジウムに参加して

板 倉 誠

(東京工業大学・学術振興会特別研究員)

この夏(8月22~27日)、初めて第10回国際クロマフィン細胞生物学シンポジウムに参加した。学会名のとおりの大部分の研究者の方が、副腎髄質クロム親和細胞を用いて実験をされている。私自身は主に神経伝達物質の開口放出機構に興味をもち研究しているが、クロマフィン細胞もカテコールアミンを分泌し、開口放出機構を研究するモデル細胞としてよく使われている。

学会はポスターとシンポジウムの2つで構成されており、朝から晩まで過密なスケジュールでおこなわれた。朝9時から始まっているにも関わら

ず、夜11時ごろまでポスターのディスカッションがあるのには、正直なところちょっと驚いた。また学会は8月に開催されたのだがアブストラクトの締め切りが1月のため、その時点から非常に仕事が進んだ場合はアブストラクトに全く書かれていない話をされる先生もいた。英語が苦手な私としてはアブストラクトの予習が役に立たないときもあり内容を理解するのに大変であった。学会の雰囲気はとても和やかで和気あいあいとしていた。参加者が140名余りの小さい学会なので何回か学会に参加されている方々がみんな知り合いである

ためだと思われる。論文でよく名前を見かける研究者の人たちに会うことができ、日本に帰ってから論文を読むと先生方の顔が浮かび、その論文自体が身近なモノに感じられた。

仕事の発表は、いくつかのセッションに分けられていた。セッションごと精力的な研究が行われており、すべてを紹介するのは無理なので自分のもっともよく関係している開口放出機構の仕事のうち興味を持ったものについてだけ紹介したい。一つはエバーネッセント顕微鏡を用いてエクソサイトーシスを可視化する試みで浜松医大の寺川先生をはじめとした3研究室から発表されていた。ビデオでGFPやRhodamineでラベルされた顆粒が消えていく様子はなかなかすばらしいものである。アルマーズらのラボではクロマフィン細胞だけでなくニューロンにおいても同様の観察結果を示しており、この結果がクロマフィン細胞に限った話ではないことを示していた。今後、この実験方法を用いることで開口放出機構のいろいろな側面が発見されるだろうという感を強くした。もう一つはトリファロラのラボのCortical F-actinと開口放出の関係についての話である。クロマフィン細胞は、その細胞膜直下に厚いF-actinの層が存在している。ファロイジン染色をおこなうと非常に見事なリングを観察することができる。我々がモデル細胞として使っているPC12細胞においてはそれほど強いシグナルを観察することはできずクロマフィン細胞に独特の構造である。普段はこの層に邪魔をされ開口放出が抑制されているがカルシウムやPKCの活性化によりF-actinの脱重合がお

きると開口放出されやすくなるというものであった。ニューロンにおいてもアクチンの役割は非常に重要なことがわかっておりクロマフィン細胞はアクチンの研究においても役に立つツールであろう。

さて仕事の話はこれくらいとして学会の開かれたベルゲンについて紹介すると、ベルゲンは人口約22万人のノルウェー第二の都市である。但し学会の開かれたカンファレンスホールは港の近くであり、港のまわりは歩いて回れる程度の広さの観光地であった。朝、港では観光客相手の市場ができあがり賑わっていた。他にも中世から残る建物や城跡、その当時のものが置かれている博物館などが観光スポットとなっていた。

それ以上に町のきれいさと雰囲気よさに驚かされた。夜、町を歩いていてもそれほど危ないこともなく（日本ほどではないが以外と街灯が多く明るかったせいかもしれない）楽しく散歩ができた。また道は石畳になってはいたが補修が行き届いているためかとても歩きやすかった。あとどこへいって誰と話しをしても非常によく英語が通じるのありがたいかった。いく前は少しは現地の言葉であるノルウェー語も覚えていこうと考えていたのであるが忙しく、何も覚えずじまいで飛行機に飛び乗ってしまったのだが一切必要なかった。ただ英語が通じる割には電車の切符やバスの案内などに英語が並記されていることはなくそれはちょっと困った。とにもかくにも、観光に行くには、有名なフィヨルドを含めとてもいいところであり、機会があればもう一度訪ねたい場所である。



留 学 だ よ り

アメリカ神経科学の若きスーパースター・David Bredt 研究室

(Department of Physiology, University of California, San Francisco)

三 澤 日出巳

(東京都神経科学総合研究所、神経学研究部門)

サンフランシスコ

私は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) のデビット・ブレット (David S. Bredt) 教授の研究室に留学する機会に恵まれ、1998年の春から2年間の予定で滞在しています。霧とゴールデンゲートブリッジで有名なサンフランシスコは、近くを流れる寒流の影響で一年中寒暖の差の少ない、気候温暖なところですよ。海路時代のアメリカの西の玄関口であった歴史的背景からも、中国系、韓国系をはじめアジア系移民が住民のかなりの割合を占めており、日本人にとっても比較的住み易い土地柄です。サンフランシスコ湾を囲むこの一帯はベイエリアと呼ばれ、UCバークレー、スタンフォードなどの有名大学やジェネンテックなどのハイテク企業が集積し、アメリカにおけるバイオサイエンスの1つの中心地となっています。

デビット・ブレット

研究室の主宰者のブレット教授は、筆者と同年の35歳になったばかりの新進気鋭の研究者です。彼はプリンストン大学を卒業後にジョーンズ・ホプキンス大学のM.D. Ph.D.コースに進み、そこでSolomon H. Snyder教授に師事しました。脳のNOの合成がグルタミン酸刺激と共役していることを明らかにした1989年秋の論文以降、NO合成酵素の精製、酵素の反応メカニズムの解明、脳内分布、cDNAクローニングと次々に論文を発表し、科学者としての名声を一気に築きました。

彼は、これらの一連の業績で、アメリカ科学情報研究所 (ISI) の論文被引用回数を基準にした

研究者番付 (1990年から1997年までの全生命科学分野) の16位にランクされています (ちなみに彼のボスだったSnyder教授は3位)。まさしくアメリカ科学界のrising starといったところです。

アメリカでは通常、数年のポストドク期間を経てからではないと、独立して自分の研究室を持つことは出来ません。ところが、ブレット教授はポストドク期間を経ること無く、1994年の1月に29歳の若さでUCSFに迎えられました。

ブレット研究室

現在のラボの構成員はポストドク8名、大学院生2名、テクニシャン2名の総勢12名です。ラボではNOの仕事はすでに主流ではありません。NOに関しては、現時点で解析可能なmajor questionはもう残っていない、というのがブレット教授の持論です。数年前から研究方向を、PDZ proteinを介したシナプスでの機能分子 (レセプターやチャンネルなど) の分子構築とその制御機構にシフトし、現在では殆どのメンバーがこのラインの実験をしています。

ブレット教授は時折、各人の実験ベンチを回っては、実験の進捗状況の説明を求めることがあります。そんな時に、筆者は彼に将棋の達人を見ようという印象を受けます。お祭りとか縁日などで、将棋の有段者がいっぺんに複数の人 (たいていは初級者) を相手に対局することがあります。たくさん将棋盤が並んでる前を、順番にまわりながら、さっと見ては一瞬のうちに情勢を把握分析し、最善の一手を瞬時に指す。ブレット教授のラボで

の様子はまさにそんな感じです。「この人ってかなり強いなー」ということが、こちらにもハッキリ伝わってきます。

Castle of Cards

筆者はこちらに来て、数種類のノックアウトマウスを作製する仕事を始めました。1年ほど経て生まれたノックアウトマウスは外見上は何ら異常が認められず、鬱々とした気分で解析を続けておりました。ところがある時、全くの偶然から、興味深いphenotypeが見つかりました。ブレット教授も筆者も大いに興奮しました。この時に彼が指示した実験は、我々の発見したphenotypeが本当に遺伝子ノックアウトの影響であるのか、それとも単なるgenetic backgroundの影響によるものかをハッキリさせるため、コントロールになるマウスの系統を新たに作製することでした。この実験はまさしくdefinitive experimentではありますが、短く見積もっても4ヶ月の月日のかかるものでした。

翌日、筆者は現時点でも実行可能な実験のアイデアを幾つか携え、ブレット教授の意見を求めました。もちろん4ヶ月後にポジティブな結果が出るものと考えて（都合良く期待して）のことです。この時にブレット教授は「自分ならば何もせずに4ヶ月後の結果を待つ」と言いました。「君はCastle of Cardsという言葉を知っているか？トランプのカードでどんなに立派な城を作ったところで、土台がぐらついたり、風が吹いたりしたら、一瞬のうちに全てが水泡に帰してしまう。」「自分ならば別のプロジェクト（彼は複数のプロジェクトを並行して進めることを好む）に時間を費やすか、なんにもせずに遊んでいる。」

なにか重要な発見があった時には、真っ先に、それがアーチファクトではないということを確認することに集中すべきであり、土台がしっかりと固まっていないうちに、傍証を積み重ねる類の実験をすることを彼は好みません。危ういトランプの城を作るのにも、多くの時間と労力、おまけに

かなりの熟練が必要なことを分かっているからでしょう。彼は「自分は時々、実験結果の全てがアーチファクトではないかと、パラノイアになることがある。NOSの仕事をした時には、自分の発見がアーチファクトである10以上の可能性を考え、それらを1つ1つ潰していくことに多くの時間と労力を費やした。」とも言っていました。

駐車場の強運

ラボでは年に数回、ダウントウンのレストランで会食することがあります。たいがい現地集合ということで、皆が三々五々と集まる訳ですが、サンフランシスコは駐車場事情が極めて悪く、駐車スペースを確保するのにいつも苦労します。ある時、筆者はテクニシャンのJoshの車に同乗させてもらいましたが、この時も駐車スペースがなかなか見つからず、30分近くも店の周りをグルグルと回りました。店に入るとブレット教授はまだ現れていません。Joshが耳元で囁きました。「み



ててごらん。Davidはきっと店の真ん前に駐車するよ。いつもそうなんだ。彼って、なぜかツイているんだよ。」

さて、遅れてやって来たブレット教授は、店の真ん前に駐車すると、「Hi!」と手をあげて颯爽と入ってきました。

ブレット教授が若くして世界に冠たる業績を上げ得た理由の1つが、彼の「ツキ」にあったということは紛れもない事実です。しかし、その「ツキ」を引き寄せたのが、研究（や人生）に対する

彼の哲学にあったのだと、次第に感ずるようになりました。あと半年となった残りの留学期間で、彼の成功の秘密にもっと迫れたらと願っています。

後記：UCSFのHotな情報は富永真琴先生（現筑波大学）の玉稿「Hot Experience in A Hot Lab」（実験医学8月号）に詳しく書かれています。これから留学をお考えの方は、たいへん参考になると思います。

研究室東西南北

長崎大学薬学部分子薬理学教室紹介

水 野 恭 伸

(長崎大学薬学部分子薬理学)

長崎大学薬学部は、世界平和を願って造られた平和公園から路面電車で北に4つめの電停にある文教キャンパス内に位置しています。薬学部校舎の5階に我が分子薬理学教室はありますが、節電のため薄暗い廊下とは裏腹に、壁や床がリフォームされた研究室内部はかなり明るい雰囲気です。高さ95cmの自慢の実験台は、アメリカナイズされた雰囲気を醸しだしています。また建物の最上階のため見渡す景色はすばらしく、坂の多い長崎を実感でき、1億ドル(円高で目減りした?)の夜景が一望できることで有名な稲佐山も見渡せます。

そんな研究室にスタッフ3名、博士課程後期の学生1名、博士課程前期の学生4名、学部学生5名、中国からの留学生2名の計15名が日夜研究に励んでいます。今年はじめにはスウェーデンからの素敵な女性留学生Katarina Renbäckさんが滞在していました。

まずはスタッフの紹介をします。植田弘師教授は京都大学薬学部と横浜市立大学医学部を生き来してきた経歴を持ちます。根っからの分子薬理学者で、3年半前に長崎大学教授に就任した際、それまでの薬物学教室から分子薬理学教室へと名称を変更したのも十分にうなずけます。思想が偏らないように助教授、助手は違う分野を歩いてきた人間を採用し、常に新しい方向性を模索している人でもあります。また最近、第21回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(連絡先: opioid@ml.nagasaki-u.ac.jp)の世話人に決まり、記念すべき2000年8月のシンポジウム開催に向けて精

力的に動いています。またジョイントシンポジウムとして第1回アジア・パシフィックオピオイドシンポジウムの開催も計画するなど、大変意欲的です。上記シンポジウムの事務局を担当し、ますます忙しい日々を送ることになりそうです。吉田明助教授は、大阪大学理学部、三菱化成生命科学研究、早稲田大学人間総合研究センターの経歴の持ち主です。当教室の「生物学の知恵袋」として教員全員が日々お世話になっています。助手の私、水野恭伸は金沢大学薬学部から国立精神・神経センター神経研究所を経て、ちょうど1年前に長崎大学に着任しました。日本学術振興会博士研究員の井上誠氏は博士課程最終学年で、痛み関連の実験のとりまとめと実行部隊を兼ねていて、大変質の良い研究論文を稼ぎに稼いでいます。その他、博士課程では長崎大学医学部麻酔科の大学院生、小野剛志氏は痛みのテーマで学位取得を目指して研究に励んでいます。

そんな研究室の主な研究テーマは3つあり、1つめは「神経細胞死から脳を守る生態内物質及び遺伝子の探索と役割解明」です。このテーマでは遺伝子レベルの研究から培養細胞、動物個体の行動解析までの幅広い領域を扱っています。具体的には神経組織から神経細胞保護作用を持つ新しい蛋白質や遺伝子を発見することが中心となっています。教授の横浜市立大学時代からの仕事ですが、すでにいくつかの興味深い因子の発見に成功しており、目下仕上げの研究に打ち込んでいます。また、遺伝子治療の基礎を築くべく、ウイルスベクターへの組み込みと動物への応用も行っています。

2つめのテーマは「遺伝子改変動物を用いた痛みと痛みを抑える生体分子機構の解明」です。植田教授は20年以上もモルヒネや痛みの研究に関わっており、新しい脳内モルヒネ様の作用を示すキョートルフィンの発見やオピオイド受容体の精製、G蛋白質との再構築などの研究を行ってきました。その後、生化学的あるいは電気生理学的手法を用いて受容体情報伝達機構を詳細に解析してきましたが、現在では痛みと痛みを抑える機序解明に向けて、動物個体レベルでの情報伝達の解析を行っています。また、最近ではモルヒネが効かないと言われるニューロパチーの痛みのモデル作製に成功し、その病態像の解析と新しい鎮痛薬開発の基礎を築きつつあります。3つめのテーマは「記憶あるいは精神分裂病に関連する薬物受容体の遺伝子探索」です。残された最も大きな神経科学領域の課題である、精神分裂病と学習、記憶の分子メカニズムを解明することです。手がかりは薬物受容体と言う考え方です。高次の脳機能は複雑なメカニズムの複合であると考えられていますので、そのまま扱ったのでは想像の域をでません。物質的根拠を基礎として病態像に迫ることが重要であると考えています。これまでの薬理学的研究から精神分裂病、あるいは逆に学習、記憶増進に関わ

る薬物とその受容体の候補が上がってきました。こうした受容体を我々が得意とする情報伝達機構解析技術を使って探索（遺伝子クローニング）することが目的です。

研究の進め方としては、スタッフ、学生とも各自に研究テーマを割り振っていますが、その時々において臨時の研究グループを形成できるようにフレキシビリティを持たせています。つまり急ぎで出したい結果があるときなどは、技術的、時間的に向いた人を「テーマ横断的」に集めて、効率よく仕事が進むように考えています。

そんな毎日忙しく、厳しい研究室もレクリエーションの時は全力で遊びます。九州出身の酒豪が多く、宴会はやっぱり焼酎でしめることになります。行事としては、4月には隣町の大村公園で花見をしました。バーベキューやたこ焼きパーティー等の小技をはさみつつ、7月下旬には五島列島の福江島に研究室旅行に行き、エメラルドグリーンの海での海水浴と、巨大な石鯛の刺身を存分に堪能しました。

まだまだ未熟な研究室ですが、最先端の研究をしているという自負を持って長崎から世界に情報を発信できる研究室にしようと日夜頑張っています。



カルシウム遊離の基本単位：“spark & puff”

小 泉 修 一

(国立医薬品食品衛生研究所・薬理)

はじめに

Ca^{2+} は時間的・空間的・濃度的に実に複雑でダイナミックな細胞内変化を呈し、多種多様の生理機能制御に関係している。最近の共焦点レーザー顕微鏡・多光子励起顕微鏡など光学系技術及び画像処理などのコンピュータ関係技術の格段の進歩により、この複雑な細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 変化に対する我々の理解は格段に進んだと言える。この“質の高いイメージング”により、これまで未知もしくは想像上の現象であったものが、実際に“見える”ようになってきたのである。例えば、非常に微細で、局所的、しかも速い応答である、 Ca^{2+} 遊離の基本単位 “spark” 及び “puff”、さらに “quark” 及び “blip” である (Bootman and Berridge, 1995, Berridge, 1997)。これらは当初、非神経細胞で見つかった現象であるが、ごく最近、神経細胞 (Koizumi et al., 1999) でもその存在が認められるようになった。

本稿ではspark及びpuffの性質、その生理的な意義、さらにグローバルな Ca^{2+} 応答への移行メカニズムについて最近の話題を紹介したい

1. Ca^{2+} 遊離の基本単位、spark, puff or quark, blip ?

細胞内の Ca^{2+} 遊離チャンネルには、inositol 1,4,5-trisphosphate受容体 (InsP_3R) 及びryanodine受容体 (RyR) の2種類があり、それぞれがさらに3～4のサブクラスに分類されている。 InsP_3R は InsP_3 を、 RyR はおそらくcyclic ADP ribose (cADPR)をそれぞれ内因性のアゴニスト

として使用するが、同時に細胞質の Ca^{2+} によって非常に強い制御を受けている。一般に、 μM 以下の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ では促進的に、それ以上では抑制的な作用を受ける。 Ca^{2+} 遊離が起きると、遊離された Ca^{2+} は近傍の受容体チャンネルを Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (CICR)の起序で活性化し、これが自己再生的に伝播してグローバルな Ca^{2+} 応答に発展するが、多くの場合、持続的な $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇を呈するのではなく、 Ca^{2+} オシレーションあるいは Ca^{2+} スパイクといった、時間軸上で振幅を繰り返しながら変動する。これには前述した細胞質 Ca^{2+} による両受容体チャンネル活性化の正と負の制御機構が深く関与しているものと思われる。このグローバルな $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 変化を空間的側面から捉えると、 Ca^{2+} ウェーブと言う表現になるが、この Ca^{2+} ウェーブは、単一細胞全体の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が時間経過と共に一様に変化する現象ではなく、応答の起点が一つ以上存在し、そこから伝播していく。アゴニストもしくは細胞質 Ca^{2+} に感受性の高い InsP_3R もしくは RyR が存在し、そこからの Ca^{2+} 遊離が引き金となってグローバルな Ca^{2+} 応答を引き起こすようである。これは、グローバルな応答の前段階にもっと小さな単位の Ca^{2+} の遊離現象があり、その小さなブロックを積み重ねることがグローバルな応答へつながることを想像させる。

このような Ca^{2+} 遊離の小ブロック、elementary Ca^{2+} release event (Ca^{2+} 遊離の基本単位)の存在は、実際にこの現象が可視化される以前から、電気生理的に、平滑筋のSTOC (spontaneous

transient outward current; Benham and Bolton, 1986)、交感神経のSMOC(spontaneous miniature outward current; Marrion and Adams, 1992)などの観察を通して推測されていた。これら小さな外向き電流はおそらく膜直下の小胞体/筋小胞体からの局所的な Ca^{2+} 遊離に起因する応答であると考えられていたのである。1993年になって初めて、この Ca^{2+} 遊離の基本単位が“spark”として心筋で画像化された(Cheng et al., 1993)。これは、単一RyRが開くことによって引き起こされる現象で、心筋RyRからの最小単位の Ca^{2+} 遊離として報告された。後にこれは、“単一”ではなくいくつかの受容体の固まり“RyR群”からの Ca^{2+} 遊離現象であることが明らかとなったが(Cannel et al., 1995)、 Ca^{2+} 遊離の基本単位を初めて画像化した仕事として高く評価できる。1994年になってXenopus oocyteの InsP_3R 群から局所的かつライフタイムの短い Ca^{2+} 遊離応答“puff”が画像化され(Yao and Parker, 1994)、その後現在に至るま

で多くの細胞で、spark及びpuffが観察されるようになった(表1)。同様の現象を捉えた報告の中に、異なる命名法もあるが、RyR受容体群及び InsP_3R 受容体群からの Ca^{2+} 遊離の基本単位を、それぞれspark及びpuffと呼ぶのが現在最も一般的であろう。さらに小さな単位、つまり単一受容体チャネルからの Ca^{2+} 遊離(fundamental Ca^{2+} release event)も画像化された。Xenopus oocyte(Parker and Yao, 1996)及びHela cell(Bootman et al., 1997)の単一 InsP_3R からの Ca^{2+} 遊離“blip”及び心筋の単一RyRからの Ca^{2+} 遊離“quark”(Lipp and Niggli, 1996)である。 Ca^{2+} 遊離の基本単位からグローバルな Ca^{2+} 応答までの一連の序列を、図1に模式的に示した。厳密な意味でのspark及びpuffの定義には、実は曖昧な点が残っている。当初は、その大きさ、時間経過及び空間的な広がり方を考慮した定義であったが、様々なアナログが観察されるようになった現在では、その責任受容体がRyRか InsP_3R によりsparkかpuffかを分類するのが最もスマートで

Table 1 Summary of the distribution and properties of some typical elementary events

Elementary event	Tissue	Calcium channel	Duration at half-maximum (ms)	Reference
Puff	Xenopus oocytes	InsP_3R	250	Yao and Parker (1994)
Blip		InsP_3R	10	Parker and Yao (1996)
Puff	Hela cells	InsP_3R	240	Bootman et al. (1996)
Blip		InsP_3R	15	Bootman et al. (1997)
Spark	Skeletal muscle	RyR1	26	Klein et al. (1996)
Spark	Cardiac muscle	RyR2	40	Cheng et al. (1993)
Quark		RyR2	5	Lipp and Niggli (1996)
Spark	Smooth muscle	RyR(?)	35	Nelson et al. (1995)
Puff	NGF-treated PC12 cells	InsP_3R	240	Koizumi et al. (1999)
Spark		RyR2	210	Koizumi et al. (1999)
Puff	Hippocampal Neurons	InsP_3R	190	Koizumi et al. (1999)
Spark		RyR(?)	220	Koizumi et al. (1999)

Duration at half-maximum, the width of the calcium transient at the point where its concentration is 50%. Abbreviation: InsP_3R 1, type1 ryanodine receptor; RyR 1, type 1 ryanodine receptor, RyR 2, type2 ryanodine receptor.

表 1

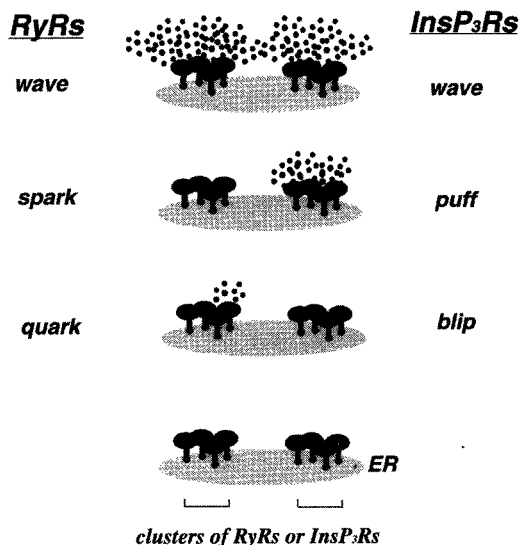


図1 Ca^{2+} 遊離の基本単位からグローバルな Ca^{2+} 応答への序列図下から順に、単一受容体チャネル→受容体群(cluster)→全体の受容体チャネルからの Ca^{2+} 遊離を示す。RyRを介した応答はquark→spark→ Ca^{2+} wave、 InsP_3R を介した応答はblip→puff→ Ca^{2+} waveと移行する。

あると言える。他の要因を前面に押し出して分類すると、例えば同一細胞のpuffでも条件により、大きさ及び時間経過が全く異なるなど (Thomas et al., 1998)、しばしば混乱が生じてくる。しかし、一般的にsparkはpuffに比べてかなり速い応答で (表1)、その空間的広がりもより狭い範囲に限られている (spark: 2-4 μ 、puff: 6-10 μ)。Blipとquarkに関しては、厳密な意味ではまだ可視化されたとは言い難く、またそれが実際に単一受容体チャネルからの応答か否かという点も含めてまだ議論の余地が残っている。

2. 神経細胞のCa²⁺ 遊離の基本単位

神経細胞に於ける[Ca²⁺]_i 研究に関しては、電位依存性及び受容体作動性Ca²⁺ チャネルからのCa²⁺ 流入に重点が置かれ、Ca²⁺ 遊離に関する報告は以外と少ないのが現状であった。最近“小胞体は神経細胞内のもう一つの神経である (a neuron within a neuron)”という興味深い仮説が最近提唱され、神経細胞に於けるCa²⁺ 遊離が注目されるようになってきている (Berridge, Neuron, 21, 13-26, 1998)。これは、小胞体ネットワークが形質膜と平行するように、細胞体、樹状突起、軸索、神経終末、さらにspineに至るまで張り巡らされていること、小胞体上のInsP₃R及びRyRから遊離されたCa²⁺ は、形質膜の活動電位のように自己再生的に細胞全体に伝播し得ることから、Ca²⁺ 遊離もしくはその伝播が、もっと積極的に神経細胞の情報の伝播及び神経細胞間の情報伝達を調節しているという仮説である。そこで神経系細胞のCa²⁺ 遊離、特にCa²⁺ 遊離の基本単位について、以下に述べる。

2-1. 神経細胞のspark及びpuff

Lorenzon et al. (1995) らは、分化させたPC12細胞のCa²⁺ イメージングを行い、刺激の種類によって一定の方向性をもったCa²⁺ ウェーブが神経繊維上を移動することを観察した。これは、神経繊維上にCa²⁺ 遊離の起点が存在し、Ca²⁺ ウェー

ブに先行して局所的なCa²⁺ 遊離が起きている可能性を提起するものである。NGFで分化させたPC12細胞を用いて実験を進めて行くと、caffeineによるRyR及びbradykininによるInsP₃R刺激によりCa²⁺ ウェーブが認められた。刺激強度を出来る限り弱くした条件 (caffeine 0.5-1 mM、bradykinin 3 nM) で観察すると、微細で(80-100 nM)、局所的 (6-10 μ の範囲)、ライフタイムが短く、細胞外Ca²⁺ に依存しない[Ca²⁺]_i 上昇、つまり神経系細胞に於けるCa²⁺ 遊離の基本単位を視覚化することができた (図2)。これらは、以下の特徴を有していた。(1) 同一細胞で、puffもsparkも観察される。Puff及びsparkが観察される条件の一つに、受容体分布が一様でなく、受容体群 (クラスター) を作って適当な間隔を保って点在していることが挙げられる。両受容体ともCICRによる自己再生的なCa²⁺ 伝播機能を有することから、均一に分布した受容体からは、局所的な応答は得られ難いと考えられるからである。実際に分化したPC12細胞をRyR 2 抗体及びInsP₃R 1 抗体を用いて免疫染色すると、両受容体とも神経繊維に沿って数 μ 程度の間隔で非均一に分布していた。他細胞でspark及びpuffが同一細胞内で認められていない理由の一つはおそらくこの受容体分布様式に起因しているものと思われる。(2) 神経sparkは、心筋・骨格筋などのそれと比べて圧倒的に“遅い”。当初、非常に速いCa²⁺ 応答を予想して500Hzの高速ラインスキャンモードで測定を行っていたが、ビデオレート (30Hz) でも十分画像化することが出来た。しかも薬理的にどちらか一方の受容体をブロックすると、多くの場合他方の応答も消失した。これは、神経細胞のsparkがRyRとInsP₃Rの混在した受容体群から惹起されること、つまりspark (またはpuff) 形成には両方の受容体が関与していることを示唆している。RyR及びInsP₃Rの二重染色の結果からも、重複した染色部位が多数観察されている。従って、神経系sparkは、比較的“遅い” 応答であるpuffのタイムコースに近づいた形で観察されたも

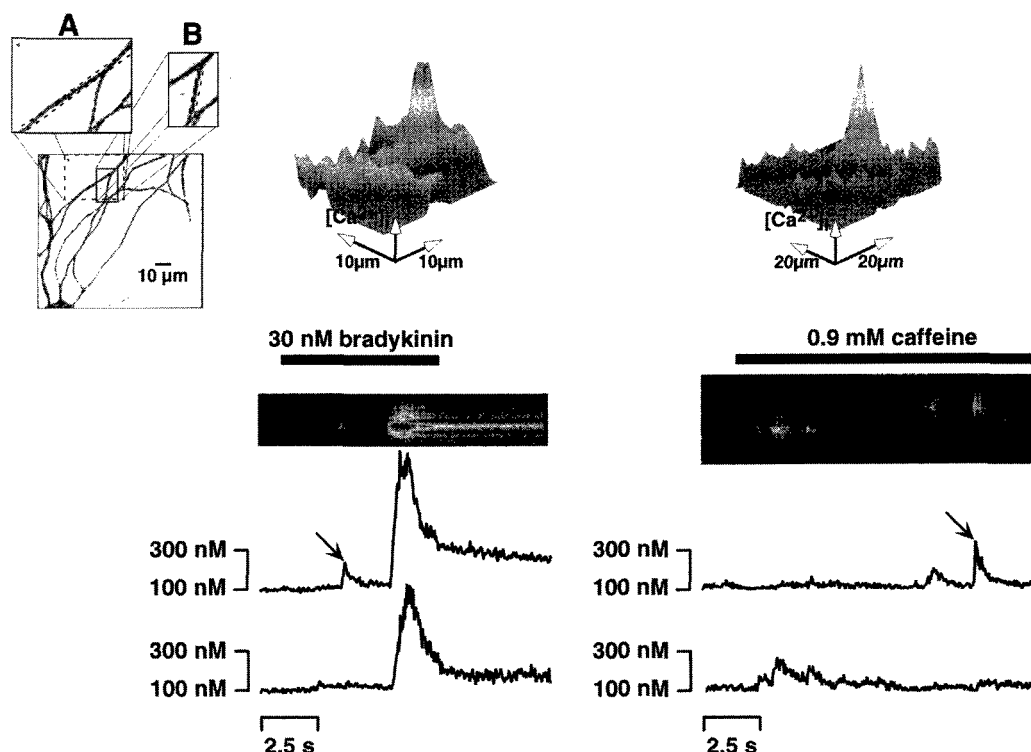


図2 Ca^{2+} 遊離の基本単位の画像化図左上はNGFで分化させたPC12細胞像で、一部分をA及びBとして拡大して示した。Bradykinin刺激によりA部位の点線で示した神経繊維上でpuffが（左下図、矢印）、caffeine刺激によりB部位の点線で示した神経繊維上でspark（右下図、矢印）が観察された。それぞれの3Dイメージも同時に示した。

のと考えられる。このことは、caffeineによる惹起されたこれら神経繊維上での局所的 Ca^{2+} 遊離応答は、厳密な意味ではsparkとは言えないことを意味している（RyRからの Ca^{2+} 遊離のみに依存しているわけではない）。海馬初代培養神経に於いて観察されるsparkも同様に遅い応答であった（図3）。（3）Puff及びsparkの発現部位が神経繊維の分岐点“branch point”に集中していること（全体の70%以上）。前述した免疫染色の結果から、branch pointに比較的多くのRyR及び InsP_3R がクラスタを形成していることが明らかとなった。何故ここに集中しているかは不明だが、これがbranch pointでspark及びpuffが多発する第一の要因と考えられる。しかし興味深いことに Ca^{2+} ウェーブがbranch pointに到達した場合に

は、逆にそこで Ca^{2+} ウェーブが消失したり極度に弱められたりする。動脈平滑筋では、sparkはSTOCを誘発し過分極による筋弛緩を引き起こすが、より広範に広がるグローバルな Ca^{2+} 応答では逆に筋収縮を起こす（Nelson et al., 1995）。これは、spark及びpuffが単にグローバルな Ca^{2+} 遊離を形成するための小ブロックとして存在しているのではなく、それ自身独立した生理的役割を有している可能性を強く示唆するものである。

2-2. 生理的役割

神経細胞におけるこのような局所的かつライフタイムの短い Ca^{2+} 遊離が担う生理的役割、つまり神経伝達物質放出など興奮的に作用するのか、逆にSTOCやSMOCなどによる局所的な過分極に

寄与し抑制的に作用するのか、についてはほとんど知られていない。しかし、注目すべき報告がいくつかある。樹状突起上のシナプス形成部位と考えられている小さい突起部位”spine”及び”branch point”に於ける局所的な Ca^{2+} 遊離である。学習・記憶のモデルの一つである小脳の長期抑圧現象(LTD)にはspineの InsP_3R が必須であり(Inoue et al., 1998)、またspineの Ca^{2+} 遊離によってLTDが誘発される(Finch and Augustine, 1998)。つまり、この直径 $1\ \mu\text{m}$ 程度のspine内 InsP_3R からごく短時間 Ca^{2+} が遊離されただけで、シナプスの伝達効率が変化し得るのである。一方、spineに入力された情報は樹状突起網を介して細胞体に伝わって行くが、その際にbranch pointで統合・取捨選択されると考えられており、事実、膜電位の伝播は、このbranch pointで劇的に変化するし、また枝分かれする際には均等に伝わって行かない(Spruston et al. 1995)。さらに前述したようにbranch pointは、局在した Ca^{2+} 遊離現象が高頻度で認められる部位でもある(Koizumi et al., 1999)。これらの事実は、branch pointに於ける局所的 Ca^{2+} 遊離が、おそらくSTOCやSMOCなどを介して情報の伝播に多大な影響を与え得ることを強く想像させる。Spineがマイクロプロセッサとして入力されてくる情報の最初の調節を行い、そこを通過した情報に対しては、branch pointがインテグレーターもしくはセクターとして第二の調節を行いそれを細胞体へ伝える。これらの機能を直接調節しているのが、それぞれの部位での局所的 Ca^{2+} 遊離なのかもしれない。

3. 局所的 Ca^{2+} 遊離から細胞全体への Ca^{2+} 応答へ

Ca^{2+} 遊離の基本単位からグローバルな Ca^{2+} 遊離への移行に関しては、Hela cell (Bootman et al., 1997) 及びXenopus oocyte (Marchant et al., 1999) のpuffに関する精力的な仕事がある。グローバルな Ca^{2+} 応答への移行には、puffの

(1) 頻度 (2) 大きさ、さらに (3) 発現部位の数が関係している(Xenopus oocyteでは(2)は認められていない)。つまり、あるpuff発現部位に於いて、そこでのpuff発現頻度が増す場合、個々のpuffの大きさ(Ca^{2+} 濃度)が増加する場合、さらにその周囲に新たなpuffが発現するようになった場合のいずれかによって、局所的な応答だったpuffからグローバル Ca^{2+} 応答へのスイッチングが起きるというものである。心筋のsparkもその頻度増加が(Cheng et al., 1993)、PC12細胞でのsparkも(Koizumi et al., 1999) その大きさ及び頻度の増加がグローバルな応答への移行シグナルとなり得る。このスイッチングに影響を与え

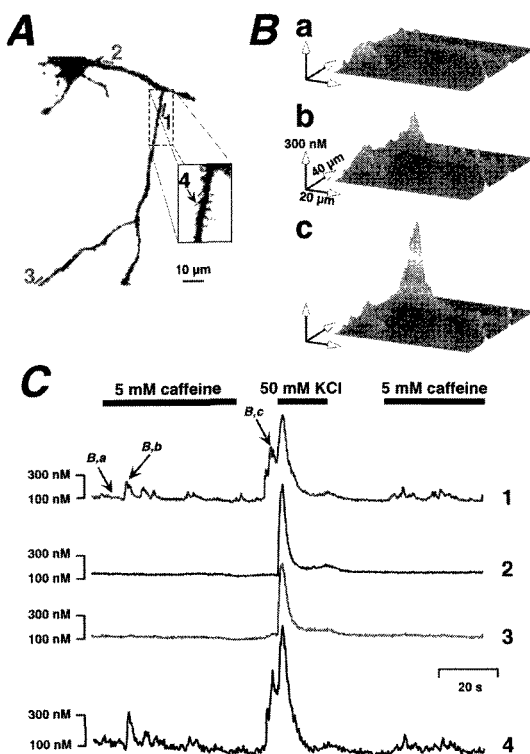


図3 Caffeineにより惹起される海馬初代培養神経細胞に於けるspark Aは海馬初代培養神経細胞像で、それぞれの番号はCの各タイムコースに対応している。BはCの矢印で示した時間に於ける Ca^{2+} 遊離現象の3D像。A-4及びC-4で示すように、樹状突起上のspineに於ける Ca^{2+} 遊離変動をも画像化し観察することができる。

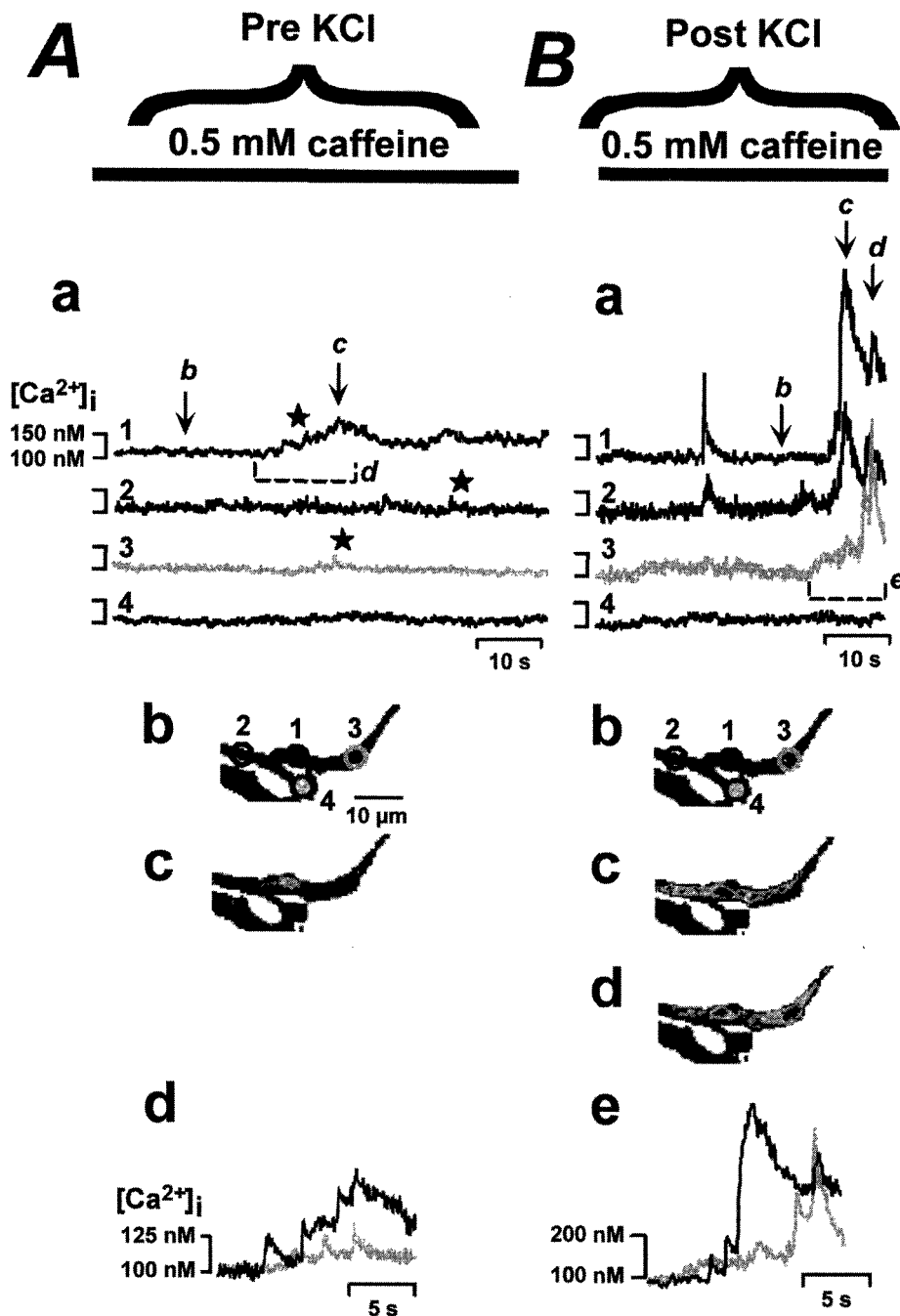


図4 Sparkからグローバルな Ca^{2+} 応答への移行Aは分化させたPC12細胞のコントロール細胞に於いて、低濃度caffeineによって惹起されたsparkのタイムコース(a,e)及びその画像(b,c)を、BはKCl前刺激によって小胞体 Ca^{2+} 量増加させたPC12細胞に於いて、同濃度caffeineにより惹起されたsparkのタイムコース(a,b)及びその画像(b,c,d)を示している。aに示す各トレース番号は、b画像中の番号位置に対応している。小胞体 Ca^{2+} を増加させることにより、個々の Ca^{2+} 遊離の大きさ、頻度が増加し、ついには局所的な応答から (A-c)、グローバルな応答 (B-c, B-d) へと移行していった。

るものとして、現在2つの要因が提唱されている。一つは言うまでもなく刺激の強さ、もう一つは小胞体内の Ca^{2+} 濃度である。InsP₃R及びRyRは、細胞質の Ca^{2+} により強く制御されているだけでなく、小胞体内 Ca^{2+} によっても正の制御を受けている(Berridge, 1997)。実際、ストア Ca^{2+} のオーバーロードにより、PC12細胞ではRyRのcaffeine感受性が10倍以上にもなるし(Koizumi et al., 2000)、心筋(Cheng et al., 1993)及びPC12細胞(図4)のsparkは頻度を増し、やがてグローバルな Ca^{2+} 応答へと移行して行く。このように、細胞は外からの刺激の強弱以外に、自身のRyR及びInsP₃R受容体感受性を調節することにより、局所的あるいはグローバルな Ca^{2+} 応答を使い分けているようである。おわりに Spark及びpuff、さらにもっと小さな Ca^{2+} 遊離ユニットまで見えるようになった。この小さな現象は、グローバルな Ca^{2+} 応答を築き上げるブロックの一つであるばかりではなく、それ自身が局所で生理的役割を担っているようである。特に神経細胞のように複雑な形態を呈する細胞は、同一細胞内でも部位によりその役割が全く異なっている。したがって、細胞全体の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 変化という捉え方はもはやあまり意味を持たず、たとえ小さい応答でも、特定の樹状突起とかspineのみで $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が変化したことに、神経細胞のもつ繊細な情報制御様式が反映されるのだろう。現時点ではsparkもpuffも“微細”で“素早い”応答であるため、それ自身を“見る”ことに主眼が置かれている感があるのだが、これらは早晩、さほど“小さく”も“速く”もない現象として捉えられるようになり、生理機能との関係が益々重要視されていくものと思う。

【参考文献】

- Benham C. D. and Bolton T. B. (1986) J. Physiol., 381, 385-406.
- Bootman M.D. and Berridge M.J.(1995) Cell, 83, 675-678.
- Bootman M.D. et al. (1997) Cell, 91,367-373.
- Bootman M.D. et al. (1997) J. Physiol., 291, 307-314.
- Berridge M.J. (1997) J. Physiol., 499,291-306.
- Berridge M.J. (1998) Neuron, 21, 13-26.
- Cheng H. et al. (1993) Science, 262, 740-744.
- Cannel M.B. et al. (1995) Science, 268, 1045-1049.
- Finch E.A. and Augustine G.J.(1998) Nature, 396, 753-756.
- Inoue T. et al. (1998) J. Neurosci., 18, 5366-5373, 1998
- Koizumi S. et al. (1999) Neuron, 22, 125-137.
- Koizumi S. et al. (2000) J. Biol. Chem., in press
- Lipp P and Niggli E. (1994) Circ. Res., 74, 979-990.
- Lipp P and Niggli E. (1996) J. Physiol., 492, 31-38.
- Lorenzon et al. (1995) J. Cell Biol., 129, 797-804.
- Marchant J. et al. (1999) EMBO J.,18, 5285-5299.
- Marion N.V. and Adams P.R.(1992)J.Physiol., 445, 515-535.
- Nelson M.T. et al. (1995) Science, 270, 633-637.
- Parker I. and Yao Y. (1996) J. Physiol., 491, 663-668.
- Spruston N. et al. (1995) Science,268,297-300.
- Takechi, H. et al. (1998) Nature, 396,757-760.
- Thomas D. et al. (1998) J. Biol. Chem., 273, 27130-27136.
- Yao Y. and Parker I. (1994) J. Physiol., 476, 17-28.



著者紹介

小泉 修一 (こいずみ しゅういち)

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・研究員

薬学博士

■略 歴

九州大学大学院薬学研究科博士課程卒。ヒューマンサイエンス財団博士研究員を経て1995年より現職。その間1996～1998年、英国ケンブリッジの Mike Berridge 研に留学し、主に本稿の elementary Ca^{2+} release eventの仕事に従事した。

■雑 感

共焦点レーザー顕微鏡、二光子励起顕微鏡を使った様々な画像化の世界に魅せられ、質の高いイメージングの重要性を痛感しているところ。

ミニレビュー

ニューロンの生存維持因子はいつ・どの様にして決まるのか？ — ニューロトロフィック仮説の新展開 —

榎 戸 靖

(大阪大学蛋白質研究所蛋白質生成部門)

はじめに

これまでの研究により、ニューロンは発生の極めて早い時期から内因性あるいは外因性の様々な生存維持因子によって支えられ、その寿命(?)を全うすることが「可能とされている」ことが明らかとなっている。こうした因子の多くはニューロンの標的細胞やそれらを取り巻く非神経細胞から供給され、ニューロン内に備わる生存維持シグナルを活性化あるいは細胞死シグナルを不活性化することによりそれらの生存を可能にしている。すなわち、「ニューロンとは、自身に備わる自殺プログラムというべきものを何らかの生存維持因子が阻止することによって生存し続けている細胞である」ということになる¹⁾。では、こうした考えがニューロンの一生を通じておおよそ当てはまるのならば、その最も初期の段階である発生期においてそれら“生存維持因子”は一体いつ・どの様に決定されるのだろうか？こうした生存維持因子の決定機構は、神経系の分化・発達段階に合わせて極めて正確にプログラムされ、階層的な脳・神経系のネットワーク形成に重要な役割を演じているはずである。事実、これまで行われた数多くの研究結果は、発生期における生存維持因子の役割が、単にニューロンの生存を維持するためだけでなく、ニューロンネットワーク形成において因子を受け取る側のニューロンとそれを供給する側の標的細胞との密接な相互依存関係を確立するためのシグナル分子として機能していることを支持している²⁾。

本稿では、発生期におけるニューロン数の調節

メカニズムとして広く受け入れられてきたニューロトロフィック仮説について、これまでに得られた知見と現在明らかになりつつある新たな研究成果とを交えながら概説していきたい。

ニューロトロフィック仮説とニューロトロフィン蛋白質

発生期において、ニューロンとその標的細胞(他のニューロンまたはニューロン以外の細胞)との長期的な相互依存関係の構築メカニズムを説明するために提唱された仮説の一つが、ニューロトロフィック仮説(neurotrophic hypothesis)と呼ばれるものである(図1)。これは発生過程において過剰に作られるニューロン(成熟時に必

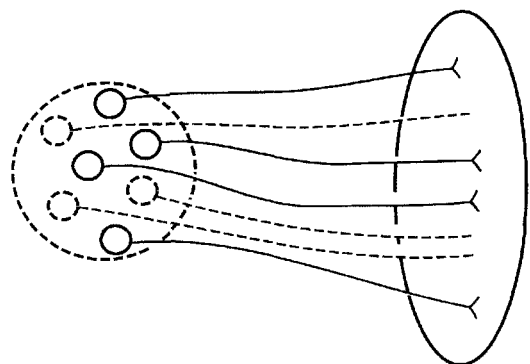


図1. 古典的ニューロトロフィック仮説(Classic Neurotrophic Hypothesis)。発生過程において、シナプス前ニューロンと標的組織との数的バランスが生存維持因子の需要および供給量によって決定されるという考え方。ここで対象とされるプログラムニューロン死は内因性の欠陥や標的に正しく到達できなかったために起こるのではないことが明らかになっている。

要となる数の約2倍におよぶ)が、あるステージになるとあたかも生体内でプログラムされていたかのように一斉に死んでいく現象を説明するために提出されたものであり、その原因が「標的から供給される限られた量の生存維持因子(ニューロトロフィック因子)を軸索投射側のニューロンが奪い合う結果、それを受け取ることが出来なかったニューロンが細胞死によって除かれることにある」とするものである³⁾。現在まで、こうした仮説を直接支持するニューロトロフィック因子の実体として、ニューロトロフィンと呼ばれる一群の蛋白質が発生期の脳・神経系ネットワーク形成に深く関与していることが明らかとなっている。ニューロトロフィンとは、1950年代にR. Levi-Montarchini らによって発見された神経成長因子(NGF)に代表されるファミリー蛋白質の総称であり⁴⁾、NGF 以外に脳由来神経栄養因子(BDNF)、NT-3、NT-4/5 が知られ、それぞれ高親和性レセプターとして trkA、B、C、また低親和性レセプターとして p75NTR が同定されている。ニューロトロフィンは末梢のみならず中枢神経系にも広く分布し、ニューロンの突起伸展や生存維持因子としての働きを持つことが知られている。

これらニューロトロフィンがニューロトロフィック因子の実体であることを証明する一連の実験結果としては、発生過程にある末梢神経節(上頸神経節や知覚神経節)の標的組織に抗NGF抗体を注入したり、外部から過剰のNGFを投与してその量を増減させると、それに応じて細胞死を起こすニューロンの数も変化することが挙げられる^{3, 5)}。この結果は、組織移植実験等によって標的組織の大きさを変えてやると、生き残るニューロン数もそれに合わせて変化するという実験結果とも一致する³⁾。さらに近年、遺伝子工学の手法によってニューロトロフィンならびにそのレセプター蛋白質のノックアウトマウスが作製され、それぞれのマウスの発生過程においてプログラムニューロン死が起こる時期と同じくし、ニューロン死の

増減が観察されることが確認されている。例えば、NGFやそのレセプターである trkAノックアウトマウスの上頸神経節ニューロンでは、軸索投射が行われる胎生17.5日頃から生後1週目までの間にプログラムニューロン死が亢進されることによりその殆どが死滅する⁶⁾。

さて、この様にニューロトロフィンがニューロトロフィック仮説の実体分子として発生期の神経系構築に極めて重要な役割を担っていることは既に定説として受け入れられているが、それらの生理機能がどのような整合性を備えたプログラムによって制御されているのかについては未だ明らかでない点が多い。例えば、標的細胞におけるニューロトロフィンの産生やニューロン側での trk レセプターの発現タイミングは発生過程でどのように調節されているのであろうか? また、その前段階として、ニューロトロフィン応答性ニューロンはいつ・どのようにして生み出されているのだろうか? こうした問いに対する手がかりを得るための有効な実験系として、これまで発生期のマウス三叉神経節知覚ニューロンが用いられている。

マウス三叉神経節知覚ニューロンとニューロトロフィン変換説

マウス三叉神経節は、発生期における単一知覚神経節としては最大のものであり、形態形成の各ステージごとにそれらを構成するニューロンの神経発生、標的組織(顔面表皮と後脳)への軸索投射ならびにプログラムニューロン死について詳細な解析がなされている数少ないニューロン群の一つである(図2)。これらは生理条件下での生存維持因子としてニューロトロフィンを要求する。さらに、後根神経節や上頸神経節ニューロンとは異なり、神経発生の比較的早い時期(胎生9.5日)から組織培養や低密度(1平方センチ当たり100個以下)での分散培養が可能であるため、個々の未分化な細胞の動態を *in vitro* で解析できるという大きな利点がある。こうした特徴を活かし、異なる発生ステージにある三叉神経節ニューロン

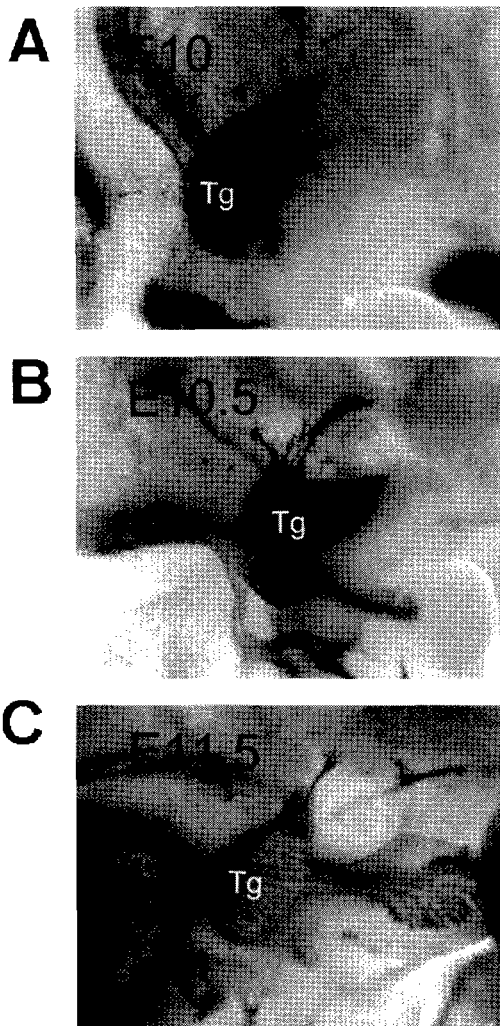


図2. 三叉神経節ニューロンの標的細胞への軸索投射の様子。胎生10日～11.5日までのマウス胚を抗ニューロフィラメント2H3抗体でホルマウント染色した。三叉神経節ニューロンの末梢顔面表皮細胞への軸索投射は胎生10日頃に始まり（A）、10.5日目に最初の軸索が標的細胞へと到達する（B）。その後、プログラムニューロン死がみられる胎生15日目頃まで続く。

でのニューロトロフィンレセプターの発現変動およびそれらに対するニューロトロフィンの生存維持効果が詳細に解析され、いくつかの興味深い事実が明らかにされた⁷⁾。

まず、三叉神経節内に存在するニューロンでの *trkA* と標的組織における *NGF* の発現調節の

タイミングを調べたところ、*trkA* ならびに *p75 NTR* mRNA の発現は胎生9.5日までは全く検出されないが、その後標的組織に最初の軸索が到達する胎生10.5日頃から増加が見られ、胎生14日目にピークに達する様子が観察された^{8, 9)}。一方、標的側の顔面表皮細胞での *NGF* mRNA 発現はシナプス結合が形成され始める胎生11日頃から上昇し、15日目には最大に達していた¹⁰⁾。これらの結果は、形態形成のスケジュールに合わせ、標的細胞由来のニューロトロフィック因子とニューロン側のレセプターの発現調節が極めてタイミング良くプログラムされていることを思わせる。次に、軸索伸展開始から標的細胞に到達するまでの時期について調べたところ、驚いたことに、この時期神経節内に存在するニューロンでは *BDNF* レセプターである *trkB* がドミナントに発現しており、これはその後の *trkA* の発現上昇に反比例して減少していく様子が観察された¹⁰⁾。またさらに、異なる発生ステージごとに *NGF*、*BDNF* および *NT-3* のニューロンに対する生存維持効果を培養系を使って調べたところ、胎生10～11.5日目までは *BDNF* と *NT-3*、胎生11日目から *NGF* の生存維持活性が上昇してくるという結果が得られた（図3）。また、注目すべき点として（1）*BDNF* から *NGF* への変換は外因性の未知のシグナルによって誘導されていること、（2）ニューロトロフィン要求性が *BDNF* から *NGF* へと変化する中間の時期では *NGF* と *BDNF* の生存維持活性は相加性を示さないこと、などがその後の実験により明らかとされた^{10, 11)}。

こうした一連の結果をもとに A. M. Davies らは、「発生初期にある三叉神経節ニューロンは、軸索投射期には *BDNF* や *NT-3* を生存維持因子として要求するが、その後標的に到達すると標的由来の生存維持因子である *NGF* へと要求性を変換させる」というニューロトロフィン変換説を提唱した（図4A）¹¹⁾。これによれば、*BDNF* や *NT-3* は標的細胞以外の軸索投射経路上に存在する細胞から供給される生存維持因子として、当初

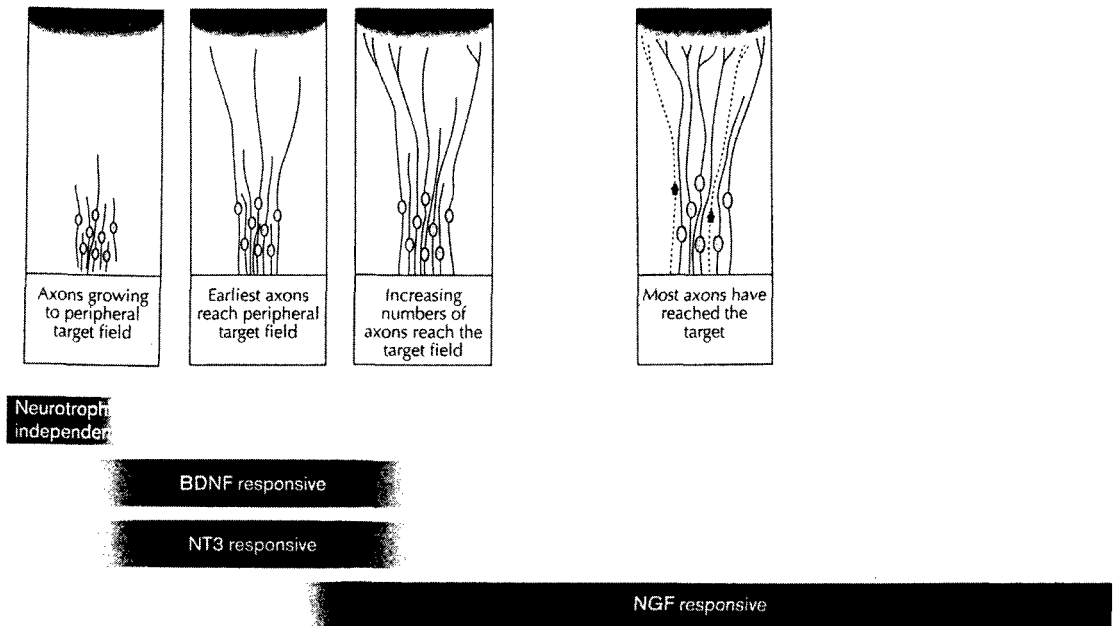


図3. 発生過程における三叉神経節ニューロンの標的細胞への軸索投射とそれぞれの発達ステージごとに神経節から得られたニューロンのニューロトロフィン要求性の様子。

のニューロトロフィック仮説には無かった新たな生理的役割を担うことになる。この興味深い説はその後、後根神経節や上頸神経節ニューロンの発生・分化のメカニズムを解析する上で重要な示唆を与えることになった¹²⁾。また最近、発生期の脊索交連ニューロンの軸索投射の過程において、中間標的である脊索底板から最終標的に軸索が到達する過程で同様の生存因子要求性の変換が見られることが報告されている¹³⁾。

紙面の都合上詳細は省くが、三叉神経節ニューロンなど発生初期のニューロンを用いた一連の研究は、上記以外にも形態形成期におけるニューロトロフィンの生理作用について新たな知見を付け加え続け、当初のニューロトロフィック仮説を“Classic” neurotrophic hypothesis と呼ばれるものに変えつつある（ここで言う“Classic”とは日本語の“古くさい”という意味では決していない。）^{14, 15)}。

話を戻そう。さて、これら一連の実験結果から導き出されたニューロトロフィン変換説ではある

が、ここでまた新たな疑問が生じることになる。一体、ニューロトロフィン要求性の変換シグナルとはどのようなものなのだろうか？もし予想されるようにニューロンが標的細胞へ到達するタイミングに合わせ生存維持因子要求性を BDNF や NT-3 から NGF へと変化させるのであれば、標的細胞との直接の相互作用が変換シグナルとして重要な役割を担っている可能性がまず第一に思い浮かぶ。これは一見したところ、ニューロンネットワークの形成機構として非常に魅力的なものに思われる。事実、標的細胞との接触がニューロンの形質変換や生存に重要な役割を担っているという知見も多数ある。しかし、・・・である。ニューロトロフィン変換説が導かれた上述の実験結果には全く違った解釈も出来るのである。つまり、異なる発生ステージにある神経節内において、それぞれ異なるニューロトロフィン要求性を持つニューロンが順次生み出されるのだとする考え方（まず、BDNF/NT-3 要求性ニューロンが生み出され、その後 BDNF/NGF、NGF 応答性ニューロン

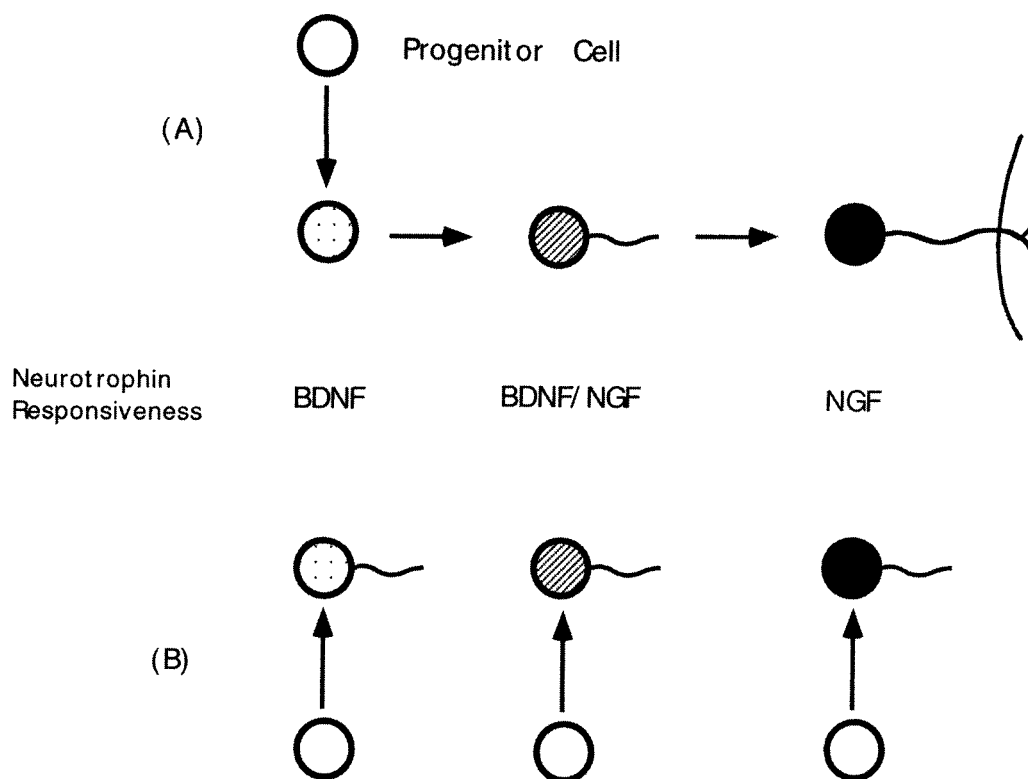


図4. 三叉神経節ニューロンの神経発生とニューロトロフィン要求性の変化に対する解釈の違い。(A) 一旦、神経前駆体細胞から生み出されたニューロンが、発達段階と神経軸索の標的細胞への到達時期にあわせ、ニューロトロフィン要求性を BDNF から NGF へと変換させるというもの。(B) 異なる発生ステージごとに異なるニューロトロフィン要求性を示すニューロンが神経前駆体細胞から生み出されるというもの。

が順次生み出される)も成り立つ(図4B)。この場合、ニューロトロフィン要求性の変換には標的細胞との直接の相互作用は必ずしも必要ではない。また、変換シグナルは三叉神経節側に存在することもあり得る。

果たして、ニューロトロフィン要求性の変換スイッチは標的組織あるいは神経節のどちら側にあるのだろうか？また、三叉神経節ニューロンの神経発生はどのような経過を経て起こっているのだろうか？

これらの問題を解決すべく、まず我々は胎生10.5日目のマウスから上顎と後脳組織を含む三叉神経節組織切片を作製し、*in vitro*での組織培養を行った。24時間後、三叉神経節を切り出し、分散培養によってニューロンの生存維因子要求性を

調べたところ、予想通りそれらは NGF 要求性を獲得していた。次に、組織切片から標的組織を順次取り除き、どの部分が欠失すると NGF 応答性が見られなくなるかを調べた結果、驚いたことに標的組織を全く含まない三叉神経節のみでも、ニューロンは NGF 要求性を獲得出来ることが明らかになった¹⁶⁾。さらに、標的組織の培養上清を低密度に分散した幼若な BDNF 要求性ニューロンに与えても、あるいはそれらと標的細胞との共培養を行っても、NGF 応答性は全く獲得されなかった(榎戸ら未発表データ)。これらの結果は、標的組織との相互作用が全く無い状態でも、神経節内に存在する何らかのシグナルによってニューロトロフィン要求性の変換が起こりうることを意味している。では、*in vivo*での BDNF および

NGF 応答性ニューロンの神経発生は一体どうなっているのだろうか？

この問いに対する手がかりを得るために、まず我々はプロモデオキシウリジン (BrdU) を妊娠マウスに腹腔内投与することによって異なる発生ステージごとに生み出される三叉神経節ニューロンをラベルし、それらのニューロトロフィン要求性を観察した (図5)。もし、*in vivo* においてニューロンが標的との相互作用に依存して生存維持因子要求性を BDNF から NGF に変換させるのであれば、神経発生の早い時期に生まれて来るニューロン (胎生10日にラベルされたニューロン) と遅れて生まれてくるニューロン (胎生11.5日にラベルされたニューロン) とを比較した場合、どちらも BDNF によって生存が維持されるはずである。

得られた結果は実に興味深いものであった。まず、胎生10日の時点でラベルされる三叉神経節ニューロンは予想どおり全て BDNF を要求した。ところが驚いたことに、さらに発生の進んだ胎生11.5

日目の胚から得たニューロンでは、ラベルされたものの殆どが NGF を要求した。これらの結果は、当初の予想とは異なり、少なくとも三叉神経節内で遅れて生み出されるニューロンは BDNF 要求性を示すことなく、NGF 要求性を示すように運命付けられていることを意味している。一方、BDNF と NGF の生存維持効果に相加性が見られなかった胎生10.5日目のニューロンでは、BrdU によってラベルされるニューロンは BDNF と NGF 双方にตอบสนองすることがわかった。また、上述の組織切片を使った実験により、これらのニューロンは神経節内に存在する何らかの刺激によって、最終的には NGF 要求性を示すように変化していくことが示された¹⁶⁾。

以上の結果は、標的細胞との直接の相互作用が起る以前、すなわち神経節内において神経前駆体細胞からニューロンが生み出される時期に将来どのニューロトロフィン (生存維持因子) を要求するかが既に決定されていることを示すものであった。と同時に、このことは発生の各ステージごとにニューロンを生み出す神経前駆体細胞において何らかの遺伝子のスイッチが ON/OFF となることがその形質獲得に重要であることを示唆している。では、これらニューロトロフィンを要求するニューロンの神経発生にはどのような遺伝子が関与しているのだろうか？

ニューロトロフィン応答性ニューロンの神経発生を司る遺伝子群

現在までのところ、この問いに答えるものとしてカリフォルニア工科大学の David J. Anderson らのグループは、後根神経節における *trk* 発現ニューロンの神経発生に basic helix-loop-helix ファミリー蛋白質の一つである neurogenin 1 および 2 が関与していることを報告している¹⁷⁾。neurogenin (*ngn*) はショウジョウバエ *proneuro gene* の一つである *atonal* の脊椎動物ホモログとして単離された転写因子であり、神経分化の運命決定因子として *neuroD* に代表される遺伝子群の発現調節

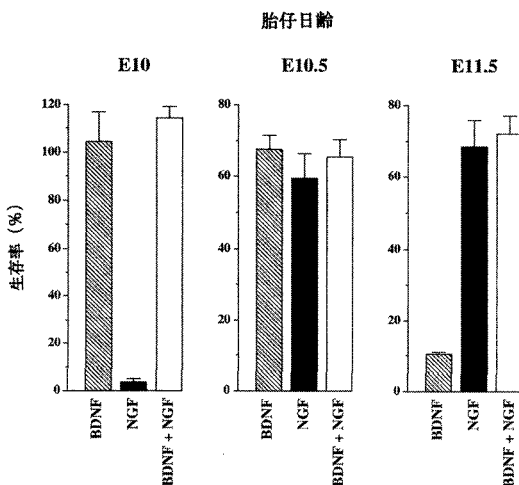


図5. 発生過程の異なるステージで新たに生み出される三叉神経節ニューロンの栄養因子要求性の違い。妊娠マウス腹腔内にプロモデオキシウリジン (BrdU) を投与し、4時間後、胎仔の三叉神経節ニューロンを取り出す。その後、NGF や BDNF 存在下で48時間培養後 BrdU 抗体で染色される生存細胞の割合を求めた。

を行っている^{18, 19)}。彼らはそれぞれの遺伝子ノックアウトマウスを作製し、後根神経節における trk 発現ニューロンの神経発生を正常マウスのそれと比較した。その結果、三叉神経節同様、後根神経節においても trkB または trkC (trkB/trkC) 発現ニューロンと trkA 発現ニューロンとで神経発生の起こる時期に波があることが明らかとなった。つまり、まずはじめに *ngn 2* によって神経発生が調節される前駆体細胞から trkB/trkC 発現ニューロンが生み出され (胎生 9.5~11.5 日)、次いで *ngn 1* を発現する別のサブタイプの前駆体細胞から trkB/trkC 発現ニューロンの一部と trkA 発現ニューロンが生み出されている (胎生 10.5~13.5 日) ことが示唆された。また、*ngn 2* ノックアウトマウスで生じる trkB/trkC 発現ニューロンの神経発生低下は、時間的な遅延はあるものの *ngn 1* を発現している神経前駆体細胞によってほぼ完全に補償されることから、それぞれの神経前駆体細胞同士で神経節内に存在する trk 発現ニューロン数の割合を調節する何らかのフィードバックあるいは競合的な相互作用があることが予想された。

以上の結果は、ニューロトロフィン要求性を決定する trk レセプターの発現形質が神経前駆体細胞の段階で既に遺伝子レベルの制御を受けていることを示すと同時に、神経節内で前駆体細胞から生み出される trkB/trkC 発現ニューロンと trkA 発現ニューロンの割合が一定になるような何らかの調節機構が働いていることを示唆している。実体は不明であるが、これもプログラムニューロン死が起こる前段階のステージで行われるニューロン数の調節機構として重要な役割を担っているものと考えられる。

化学親和性軸索誘導因子としてのニューロトロフィンの役割

最近、M. Tessier-Lavigne らのグループはアガロースゲル内に三叉神経節と上顎組織を共培養することによって、三叉神経節ニューロンの上顎

側への軸索誘導因子が BDNF と NT-3 であることを報告した²⁰⁾。実は、この結果と上述の我々の結果を照らし合わせてみると、三叉神経節で最初に生み出されるニューロンの軸索誘導因子は BDNF や NT-3 であり、遅れて生み出されるニューロンのそれは NGF であるという図式も成り立つことに気付く。このことは、過去において Davies や Tessier-Lavigne ら自身が否定した^{21, 22)}「化学親和性の軸索誘導因子としてのニューロトロフィンの役割」が再び表舞台へと呼び戻される可能性を示唆するものであり、今後神経生物学の分野において再検討されるべき重要な研究テーマとなることが予想される。

おわりに

発生期の脳・神経系におけるニューロンとその標的細胞との相互依存関係を説明するために考え出されたニューロトロフィック仮説は、その基本的な概念が提唱され既に半世紀を経た現在でも神経生物学の主要な研究テーマとして常に新たな問題を我々の前に提示してくれる。特に興味深いのは、ニューロトロフィック仮説それ自身が多くの研究者の興味を引きつけるに価する、すなわち「優れた仮説と優れた研究成果との相互依存関係」を成り立たせる原動力となっている点である。このことこそが、今日、ニューロトロフィック仮説が決して“古くさいもの”ではなく“Classic”と呼ばれるに価するものとして生き続けている最大の理由であろう。

今回紹介した研究では、(1) 三叉神経節で生み出された NGF/BDNF 応答性ニューロンのニューロトロフィン要求性の変換シグナルの実体は何なのか？ (2) 神経前駆体細胞からそれぞれのサブタイプのニューロンが生み出されるタイミングはどのようにして決まっているのか？ (3) 神経前駆体細胞における neurogenin の発現調節はどのようにして行われているのか？ (4) 異なるサブタイプの神経前駆体細胞同士で行われるニューロン数の調節機構とは一体どの様なものなのか？な

どが当面明らかにされるべき新たな問題として示された。一方これとは別に、発生期におけるニューロトロフィンの生理作用を実際に担うシグナル伝達分子が一体何であるのかなどは現在でも殆ど明らかにされておらず、今後有効な実験系を用いて解明するべき重要な問題だと思われる。最後に。今回の総説では発生期の末梢神経系で得られた結果を中心に話を進めてきたが、同様のメカニズムは中枢神経系のネットワーク形成過程においてもあてはまると考えられている。ただし、中枢神経系でみられるプログラムニューロン死では、ニューロトロフィック仮説が対象としている「軸索投射を行う postmitotic なニューロンの死」のみならず、ventricular zone に存在する未分化な神経芽細胞でもかなりの数の細胞死が観察される²³⁾。現在でもこの分野の研究は殆ど進んでいない状況であるが、もしかすると末梢神経系とは異なるプログラムニューロン死の生理的意義が存在しているのかもしれない。

参考文献

- (1) Raff, M. C., Barres, B. A., Burne, J. F., Coles, H.S., Ishizaki, Y., and Jacobson, M. D. (1993) Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science*, 262:695-700.
- (2) Purves, D. (1988) "Body and Brain" Harverd University Press.
- (3) Levi-Montalcini, R. And Angeletti, P. (1968) Nerve growth factor, *Pysiol. Rev.*, 48:534-569.
- (4) Cohen, S. And Levi-Montalcini, R. (1956) A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 42:571-574.
- (5) Johnson, E. M., Gorin, P. D., Brandeis, L. D. And Pearson, J. (1980) *Science*, 210:916-918.
- (6) Smeyne, R. J., Klein, R., Schnapp, A., Long, L. K., Bryant, S., Lewin, S. A. and Barbacid, M. (1994) Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF. *Nature*, 368:246-248.
- (7) Davies, A. M., Enokido, Y. and Wyatt, S. (1999) Paradigms of neurotrophic factor action in regulating neuronal survival in the developing nervous system. Taniguchi Symposium, in press.
- (8) Davies, A. M., Bandtlow, C., Heumann, R., Korsching, S., Rohrer, H. And Thoenen, H. (1988) Timing and site of nerve growth factor synthesis in developing skin in relation to innervation and expression of the receptor. *Nature*, 326:353-358.
- (9) Wyatt, S. And Davies, A. M. (1993) Regulation of expression of mRNAs encoding the nerve growth factor receptors p75 and trkA in developing sensory neurons. *Development*, 119:635-648.
- (10) Buchman, V. L., and Davies, A. M. (1993) Different neurotrophins are expressed and act in a developmental sequence to promote the survival of embryonic sensory neurons. *Development*, 118: 989-1001.
- (11) Davies, A. M. (1997) Neurotrophin switching: where does it stand? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 7:110-118.
- (12) Verdi, J. M. And Anderson, D. J. (1994) Neurotrophins regulate sequential changes in neurotrophin receptor expression by sympathetic neuroblasts. *Neuron*, 13:1359-1372.
- (13) Wang, H. And Tessier-Lavigne, M. (1999) En passant neurotrophic action of and intermediate axonal target in the

- developing mammalian CNS. *Nature*, 401: 765-769.
- (14) Davies, A.M. and Wright, E.M. (1995) Neurotrophin autocrine loops. *Curr. Biol.*, 5:723-726.
- (15) ElShamy, W. M., Fridvall, L. K. and Ernfors, P. (1998) Growth arrest failure, G1 restriction point override, and S phase death of sensory precursor cells in the absence of neurotrophin-3. *Neuron*, 21: 1003-15
- (16) Enokido, Y., Wyatt, S. and Davies, A. M. (1999) Developmental changes in the response of trigeminal neurons to neurotrophins: influence of birthdate and the ganglion environment. *Development*, 126: 4365-4373.
- (17) Ma, Q., Fode, C., Guillemot, F. and Anderson, D. J. (1999) NEUROGENIN1 and NEUROGENIN2 control two distinct waves of neurogenesis in developing dorsal root ganglia. *Genes & Dev.*, 13:1717-1728.
- (18) Ma, Q., Chen, Z., del Barco Barrantes, I., de la Pompa, J. L. and Anderson, D. J. (1998) Neurogenin1 is essential for the determination of neuronal precursors for proximal cranial sensory ganglia. *Neuron*, 20:469-82
- (19) Fode, C., Gradwohl, G., Morin, X., Dierich, A., LeMeur, M., Goridis, C. and Guillemot, F. (1998) The β HLH protein NEUROGENIN 2 is a determination factor for epibranchial placode-derived sensory neurons. *Neuron*, 20:483-94
- (20) O'Connor, R. and Tessier-Lavigne, M. (1999) Identification of maxillary factor, a maxillary process-derived chemoattractant for developing trigeminal sensory axons. *Neuron*, 24:165-178.
- (21) Lumsden, A.G., and Davies, A.M. (1983) Earliest sensory nerve fibers are guided to peripheral targets by attractants other than nerve growth factor. *Nature*, 306:786-788.
- (22) Tessier-Lavigne, M., and Placzek, M. (1991) Target attraction: are developing axons guided by chemotropism? *Trends Neurosci.*, 14:303-310.
- (23) Blasschke, A. J., Staley, K. and Chun, J. (1996) Widespread programmed cell death in proliferative and postmitotic regions of the fetal cerebral cortex. *Development*, 122:1165-1174.



著者紹介

榎戸 靖 (えのきど やすし)

大阪大学蛋白質研究所・蛋白質生合成部門・助手

理学博士

■略 歴

1965年、茨城県生まれ。1989年3月、大阪大学理学部生物学科卒業。1994年3月、大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。1994年4月より大阪大学蛋白質研究所・助手。現在に至る。この間、日本学術振興会特別研究員(DC)(1993. 10~1994. 3)、日本学術振興会特定国派遣研究員(1997. 4~1997. 9)、ヒューマンフロンティア・サイエンスプログラム長期フェロー(1997. 10~1999. 3、イギリス、St. Andrews 大学、Prof. Alun M. Davies)として、脳・神経系におけるニューロン死およびマウス初期胚におけるニューロトロフィン応答性ニューロンの神経発生メカニズムについて研究を行ってきた。

現在、DNA 修復遺伝子欠損マウスで見られる神経系の形態形成異常および神経芽細胞死のメカニズムならびに発生初期脳における神経分化のメカニズムについて研究を行っている。

ミニレビュー

アルツハイマー病と神経細胞死メカニズム —プレセニリン1変異体による小胞体ストレス応答性の障害—

今 泉 和 則

(田辺製薬株式会社創薬研究所, 大阪大学医学部機能形態学講座)

【はじめに】

高齢化社会を迎え、痴呆患者数は激増している。なかでもアルツハイマー型痴呆症は増加の一途をたどっている。しかし、その病態発症の分子機構は未だ明らかにされておらず、有効な治療法が見い出されていない。アルツハイマー病の原因を究明することは、痴呆症の予防や治療法の開発に向けての第一歩であり、基礎および臨床医学の両面からみて可及的速やかに取り組まれるべき大きな課題である。

【背景】

アルツハイマー病(AD)は神経細胞の顕著な脱落を伴う進行性の神経変性疾患の代表である。ADの一部は遺伝子変異のある家族性AD(FAD)であるが、大多数は家族歴の無い孤発性AD(SAD)である。いずれも脳内に沈着するアミロイドβ蛋白(Aβ)からなる老人斑とタウ蛋白質の異常なリン酸化によっておこる神経原線維変化を特徴的な病理所見とする。近年の分子遺伝学の進歩により、FADの原因遺伝子が3種同定された。まず1991年に第21番染色体上のアミロイド前駆体蛋白(APP)の変異が見い出され¹⁾、その後、第14番染色体上のプレセニリン1(PS1)²⁾および第1番染色体上のプレセニリン2(PS2)³⁾が同定された。この内、PS1が原因となるケースが最も多い。本稿ではPS1がAD発症にどのようなメカニズムで関与しているのかこれまでの報告をいくつか紹介したあと、最近我々が得たPS1変異体による神経細胞死メカニズムについて述べることにする。

1. プレセニリン1の構造と機能

PS1は467個のアミノ酸からなる多数回膜貫通型の蛋白質である(図1)。全長蛋白質は主に小胞体(ER)に存在するが、不安定であり生理的条件下で限定分解を受ける。断片化したN-およびC-terminal fragment (NTF、CTF)はゴルジ体で安定化して存在する。この分子は特に脳細胞に多く発現しているわけではなく、各種細胞に偏在する。PS1の変異はこれまでに43カ所発見されている。変異の見い出されている領域は主に2つに大別される。ひとつは膜貫通部分で、もうひとつは限定分解近辺である。従って、膜構造の変化や断片化障害がAD発症の引き金になっているのかもしれない。

PS1変異体がどのようなメカニズムで病態形成に関与しているかを明らかにすれば、ADの新しい治療方法が確立できるというコンセプトのもと、内外の研究者が競ってそのメカニズムの解明に挑んでいる。その結果、以下に示すような事実が明らかにされてきている。

1) PS1の変異はAβ42の分泌を増加させる。

変異PS1遺伝子を導入した培養細胞では、培養上清中に分泌されるAβ42が増加すること⁴⁾、トランスジェニックマウスの脳内Aβ42量が増加することが良く知られている⁵⁾。我々も最近、Cre-loxP systemを用いてPS1変異体“ノックイン”マウスを作成して脳内Aβ量を測定したところ、Aβ42が特異的に増加し、それがgene-dosage dependentであることを確認した⁶⁾。すなわち、Aβ42の産生

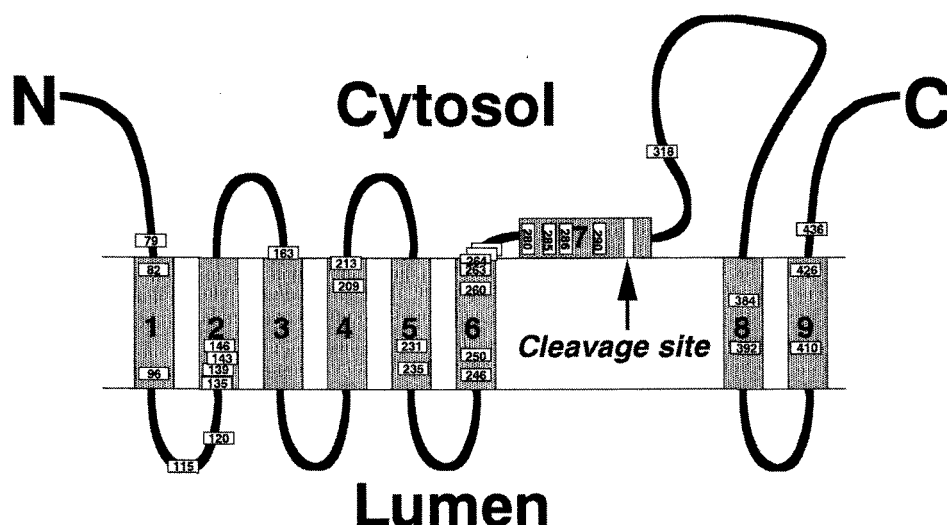


図1. プレセニリン1 (PS1) の構造と変異

PS1は主にERおよびゴルジに存在する。矢印で示す部位で切断され、NTFとCTFに断片化する。数字はこれまで見出されたミスセンス変異の場所を示す。

増加がADの発症に直結している可能性が極めて高いといえる。実際にそれをサポートする証拠として、AD患者脳の初期に沈着するA β 分子種は主にA β 42であること⁷⁾、FAD患者皮膚培養線維芽細胞からのA β 42の分泌増加⁸⁾などが挙げられる。

2) PS1のノックアウトマウスはembryonic lethalである。

PS1ノックアウトマウスでは、骨形成の不全や脳内出血によって胎生致死のphenotypeを示す⁹⁾。このphenotypeはFADにリンクしたPS1変異体をもどすことによってrecoverできるが、変異体を導入することによってA β 42の産生が増加する¹⁰⁾。すなわち、PS1変異によるADの病態は、PS1のloss-of-functionによって起こるのではなく、PS1分子にミスセンス変異が入ることによって新たに機能が獲得された結果生じるものと予想できる。DeStrooperらは胎生期のPS1ノックアウトマウスから脳を摘出し、初代培養した神経細胞でのA β 産生メカニズムを解析している¹¹⁾。その結果、PS1欠損細胞ではAPPの γ -セクレターゼによる切断が強く抑制されていることが明らかとなり、APPの γ -切断にPS1が直接的あるいは間接的に

関係していることを証明した。

3) PS1は γ -セクレターゼ活性を持つプロテアーゼである？

PS1のノックアウトマウスの解析結果などから、WolfeらはPS1は膜内にあるふたつのAsp残基を活性基とするアスパラギン酸プロテアーゼであると仮定した¹²⁾。そこでAspをAlaに置換したmutantPS1を発現させたところ、APPの γ -切断が抑制されA β 40およびA β 42とも分泌が低下した。この作用はAsp変異PS1がAPPの γ -切断活性に対して内在性PS1のドミナント・ネガティブに働くことを示し、また、PS1が γ -セクレターゼ活性に必要なコファクターか、あるいはプロテアーゼそのものである可能性を示唆する。

4) 神経細胞死とPS1変異

AD脳では神経細胞が極度に脱落している。しかし、神経細胞死が生じるメカニズムについては全く分かっていない。MattsonらのグループはPS1変異体を発現する細胞がアポトーシス刺激に対して脆弱になることを報告している^{13,14)}。この細胞死が小胞体からのカルシウム放出を阻害する

ような薬剤や、抗酸化剤の処理により抑制されることから、変異PS1は細胞ストレスが負荷されたときカルシウムホメオスタシスの攪乱や活性酸素によるストレスに対して生体がもつ防御機構に障害を与えている可能性がある。

2. 小胞体ストレスおよびその防御機構

我々はPS1変異体の発現によって生じる細胞死に興味を持ち、その分子機構の解明を目的に研究を進めてきた。特にMattsonらの報告はひとつの可能性を示唆すると考えた。すなわち、カルシウムホメオスタシスの攪乱や活性酸素はいずれも強い小胞体ストレスを誘発する。PS1が主に小胞体に局在することから両者に何らかの関連性があるのではないかと。

この研究の結果を示す前に、小胞体ストレスとはどのようなもので、それが生じたとき生体がどのような防御機構を作動させるのかを簡単に示すことにする。

小胞体 (ER) は、リボゾームで合成された蛋白質の正常な折り畳み、すなわち糖鎖修飾や立体構造を形成させる場である。各種の細胞ストレスが負荷されたときこの折り畳みに障害が生じ、折り畳みが不完全な蛋白質 (unfolded protein) がERに蓄積するようになる。この状態が長く持続すれば細胞は死滅する。ERストレスを引き起こす条件には、1) グルコースの飢餓、グリコシルーション阻害剤であるツンカマイシンなど蛋白質糖鎖負荷の過程を阻害するもの。2) A23187やthapsigarginなどのER内のカルシウムホメオスタシスを攪乱するもの。3) β -メルカプトエタノールのような還元剤でER内で起こるジスルフィド結合の形成を阻害するもの。4) brefeldin AのようなERとゴルジ装置の間の輸送を阻害するもの。5) 低酸素条件。6) 栄養因子の除去によるアポトーシス誘導など。

上に示すようなストレスが負荷されたときERではunfolded proteinをrefoldingさせるような機構を活性化する。これをunfolded protein response (UPR)

と呼ぶ¹⁵⁾。ERの膜上にはストレスセンサー分子Ire1が存在する^{16,17)}。Ire1はERストレスが負荷されるとダイマーを形成し、自己リン酸化によりリン酸化されて下流にシグナルを伝達する。シグナルは最終的にER分子シャペロン群 (GRP78やGRP94等) の遺伝子上流に存在する特徴的なエンハンサーエレメント (UPRE) に転写因子群を結合させ、分子シャペロン群の転写活性を促進させる。このようにして合成された分子シャペロンはERに運ばれてunfolded proteinのrefoldingを行う。UPRに関わる分子群とそれらの活性化機構を図2にまとめた。

Unfolded protein response (UPR)

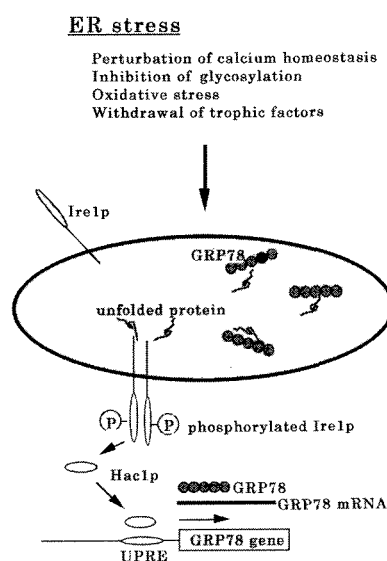


図2. Unfolded protein response (UPR) の模式図
酵母ではIre1は転写因子Hac1を活性化させ、UPRエレメント (UPRE) に結合してシャペロン分子の転写活性を促進する。↘はunfolded proteinを示す。Ⓢはリン酸化されたIre1。なお、Hac1に相当する分子は哺乳類ではまだクローニングされていない。

【実験結果と考察】

さて、ここから我々が最近明らかにしたPS1変異体の細胞障害機構についてその概略を示すことにする¹⁸⁾。

1) PS1変異体はER分子シャペロンGRP78遺伝子発現を抑制する。

PS1変異体を発現する細胞では、ERストレスが負荷されると、正常細胞あるいはワイルドタイプPS1を発現する細胞に比べて脆弱になる（図3-a）。この分子機構を明らかにする目的で、まずERの分子シャペロン群の発現レベルをノーザンブロッティングにより検討した。各種のFADにリンクしたPS1変異体を発現する神経芽細胞腫SK-N-SH細胞やHEK293T細胞ではERストレス負荷の際に、いずれもコントロール細胞あるいはワイルドタイプPS1を発現する細胞に比べGRP78の発現誘導が減弱していた（図3-b）。同様な現象がPS1変異体ノックインマウスから摘出した初代培養神経細胞でも確認された（図3-c）。従って、GRP78発現誘導の減弱はPS1の過剰発現によってもたらさ

れる効果ではなく、endogenousレベルでも起こりうる現象であると考えられる。また、UPRエレメントを用いたゲルシフトアッセイでも、その発現の減弱が転写レベルで起こっている可能性のあることを確認できた（data not shown）。

2) ER分子シャペロンはPS1変異体による神経細胞死をレスキューする。

PS1変異体によって起こる神経細胞死がGRP78の転写翻訳障害であることを証明するため、PS1変異体を発現するSK-N-SH細胞にウイルスベクターを用いてGRP78を導入しておき、その後にERストレスを負荷し、細胞死から救済できるか否かを検討した。GRP78を細胞にあらかじめ発現させておくと、明らかにERストレスに対して抵抗性を示すようになり、ワイルドタイプのPS1を発現する

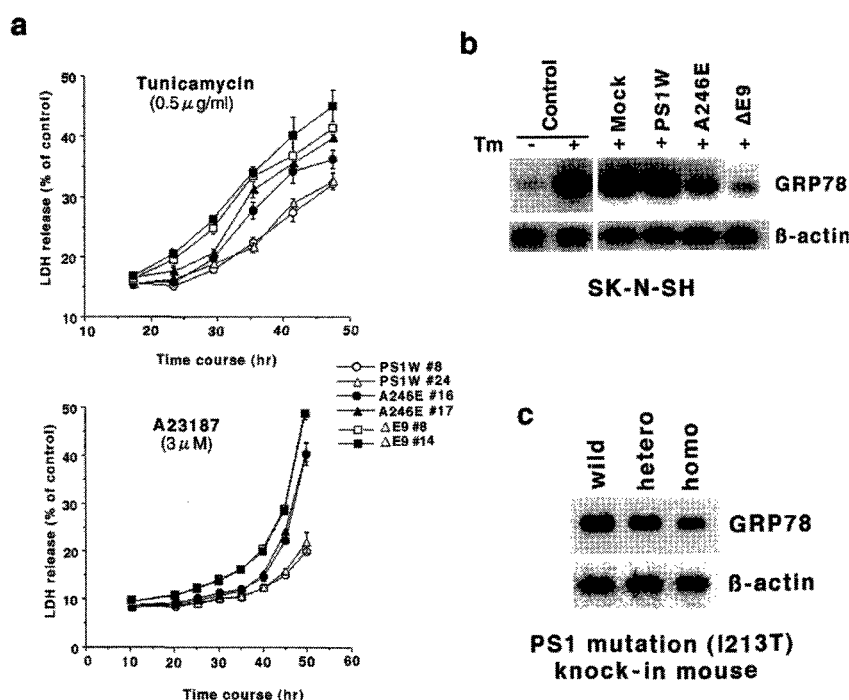


図3. ERストレスとGRP78mRNA発現

a) ERストレス感受性。ERストレスを負荷したときのviabilityをLDH releaseを指標に観察した。PS1のワイルド(PS1W #8, #24)あるいは変異体(A246E #16, #17, Δ E9 #8, #14)を構成的に発現するSK-N-SH細胞を用いた。刺激は0.5 μ g/ml Tunicamycinあるいは3 μ Mカルシウムイオノフォア(A23187)の添加により行った。b) 3 μ g/mlのTunicamycin (Tm)を6時間処理した各細胞のGRP78mRNA発現レベル。内標として β -actinを用いた。controlは何も遺伝子導入していないSK-N-SH細胞。c) PS1ノックインマウスから摘出した初代培養神経細胞のGRP78mRNAノーザンブロッティング。1 μ g/ml Tm処理後、ワイルド(Wild)、ヘテロ(Hetero)およびホモタイプ(Homo)の神経細胞からトータルRNAを抽出した。内標には β -actinを用いた。

細胞と同等の抵抗性にまで回復した。すなわち、PS1変異体によって起こる細胞死はERの分子シャペロンを発現させると完全にブロックできることが証明されたわけである (data not shown)。

3) PS1変異体はERストレスセンサーの機能障害を引き起こす。

PS1変異体がどのようなメカニズムでGRP78発現誘導機構に障害を引き起こしているのかを明らかにする必要がある。そこで我々はERに局在するERストレスセンサーに着目した。前項で示したようにUPRの活性化はストレスセンサーであるIre1の自己リン酸化が引き金になる。PS1の各コンストラクトを発現する細胞にIre1のC末端側にflagエピトープタグしたcDNAを導入し、リン酸化されたIre1分子の量を 32 Pで細胞ラベルすることにより検討した。その結果、PS1変異体を発現する細胞ではIre1のリン酸化レベルが有意に低下することが明らかになった (図4)。一方、これら細胞においてtauあるいはGSK3 β などのリン酸化レベルには違いが見い出せないことから、PS1変異体はIre1のリン酸化障害を特異的に誘発する機能があると推測される。

Ire1およびPS1の細胞内局在を免疫染色により検討してみると、両者はERで共存していた (図5-a)。ERの膜上で両者が直接結合している可能性が示唆されたことから、免疫沈降法により結合の有無を調べた。Ire1-flagを構成的に発現するSK-N-SH細胞を0.5%NP-40を含むバッファーで可溶化し、抗flag抗体で免疫沈降後、抗PS1抗体でウェスタンブロットングを行った。Ire1-flagを発現する細胞ではIre1はPS1と共沈した (図5-b) が、共沈するのはfull-lengthタイプのPS1分子だけで、限定分解したPS1の断片は検出できなかった。PS1の細胞内代謝に関しては数多くの研究がなされ、full-lengthタイプのPS1は主にER膜上に、断片化したNTFとCTFは主にゴルジに存在すると考えられている。従って、免疫染色で確認されたようにPS1とIre1はERの膜上で直接結合している

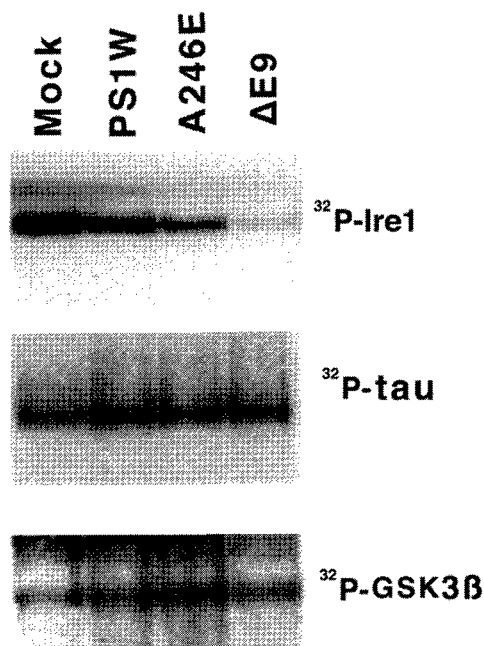


図4 各PS1コンストラクトがIre1のリン酸化レベルに及ぼす影響

293T細胞に各種PS1コンストラクトとIre1をco-transfectし、細胞を 32 Pでラベルした後、Ire1のリン酸化レベルをみるために抗flag抗体で免疫沈降した。変異PS1を発現する細胞ではIre1のリン酸化レベルが低下している。一方、tauやGSK3 β を同様にしてtransfectし検討したが、いずれもIre1のリン酸化レベルには違いはみられない。

可能性が強く示唆された。なお、リバーサル実験として、抗PS1抗体で免疫沈降した後、抗flag抗体でプロットしてみてもやはり、Ire1-flagを発現する細胞に特異的にPS1と共沈するIre1のバンドを検出することができた。

次にPS1変異体がIre1のリン酸化レベルを減弱させる原因が両者の結合量の違いに基づくのではないかと考え、ワイルドタイプあるいは変異体PS1に結合するIre1の量を比較した。しかし、いずれのコンストラクトともほぼ同レベルでIre1と結合しており、単純に結合量だけではIre1のリン酸化レベルの違いを証明できなかった。現在、Ire1のリン酸化を制御する脱リン酸化酵素の同定を試みている。変異PS1がIre1のリン酸化障害を誘発するメカニズムを明らかにするには、Ire1を特異的に脱リン酸化する酵素との関連についても視野にい

れて解析する必要があると思われる。

今回得られた結果から、図6に変異PS1を発現する細胞のUPRに及ぼす影響をまとめた。

以上のように、PS1変異体はUPR活性化機構を負に制御し、分子シャペロンGRP78/Bipの発現誘導を抑制することによって各種の細胞ストレスに対して感受性を増すことが明らかになった。Ire1の自己リン酸化レベルの低下がどのような機構によって生じるかは今後の課題ではあるが、Ire1などのERストレスセンサーの機能を活性化し、分

子シャペロン群の発現を促進させるようなストラテジーは、新しいアルツハイマー病治療法の開発に結び付く可能性がある。また、他の難治性の神経変性疾患においても、その原因となる蛋白質が過剰に神経細胞内に蓄積することが報告されている^(19,20)。これらも蛋白のfolding障害を生じ、それが引き金となって神経細胞死を誘発している可能性もある。今後ERストレスとその防御機構に関する分子メカニズムの解析が進み、神経細胞を死から救済する方法が開発されることを期待したい。

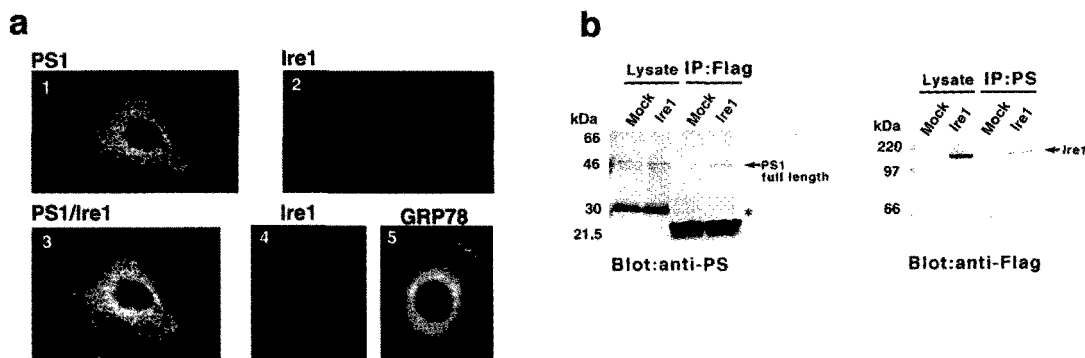


図5 PS1とIre1の細胞内結合a)

PS1とIre1の細胞内局在。1) PS1 (赤)、2) Ire1 (緑)、3) PS1とIre1のオーバーラップ (黄色)。PS1とIre1は核周辺でオーバーラップする。4) Ire1 (緑)、5) GRP78 (赤)。GRP78はERに局在する蛋白マーカー。Ire1はGRP78と完全に局在が一致し、ERに存在する。b) 免疫沈降法によるPS1とIre1の結合解析。Ire1のC末端側にFlagタグをしたIre1cDNAを構成的に発現する細胞および空ベクターのみを導入した細胞の抽出液を用いて抗Flag抗体 (左) あるいは抗PS1抗体 (右) で免疫沈降した後、各々抗PS1抗体あるいは抗Flag抗体でプロットした。Ire1-Flagを構成的に発現する細胞のみに、両者の結合した特異的バンドが検出された。なお、Ire1と共沈してくるPS1分子はfull-lengthタイプのみである。NTF (*) はIre1とは結合していない。

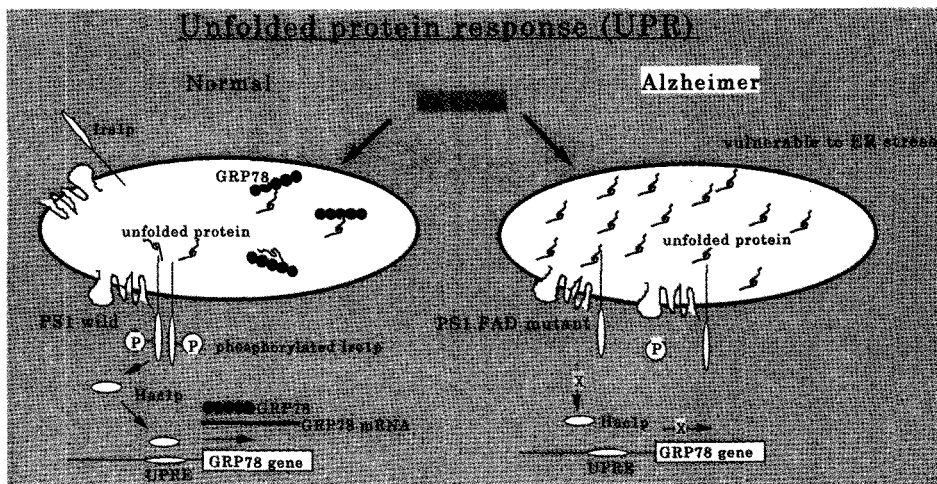


図6 変異PS1を発現する細胞におけるunfolded protein response (UPR)

変異PS1を発現する細胞では小胞体ストレスセンサーIre1のリン酸化レベルが減少し、下流シグナルが活性化しない。そのため分子シャペロンの発現が抑制されストレスに対し脆弱になる。↘はunfolded proteinを示す。

[文献]

1. Chartier-Harlin, M. C. et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon precursor protein gene. *Nature* 353, 844-846 (1991).
2. Sherrington, R. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375, 754-760 (1995).
3. Rogaev, E. I. et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376, 775-778 (1995).
4. Borchelt, D. R. et al. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 17, 1005-1013 (1996).
5. Duff, K. et al. Increased amyloid β 42 (43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature* 383, 710-713 (1996).
6. Nakano, Y. et al. Accumulation of murine amyloid β 42 with a gene-dosage dependent manner in PS1 'knock-in' mice. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2577-2581 (1999).
7. Iwatsubo, T. et al. Visualization of A β 42 (43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: evidence that an initially deposited species is A β 42 (43). *Neuron* 13, 45-53 (1994).
8. Scheuner, D. et al. Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med.* 2, 864-870 (1996).
9. Wong, P. C. et al. Presenilin 1 is required for Notch and Dll1 expression in the paraxial mesoderm. *Nature* 387, 288-292 (1997).
10. Davis, J. A. et al. An Alzheimer's disease-linked PS1 variant rescues the developmental abnormalities of PS1-deficient embryos. *Neuron* 20, 603-609 (1998).
11. De Strooper, B. et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* 391, 387-390 (1998).
12. Wolfe, M. S. et al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature* 398, 513-517 (1999).
13. Guo, Q. et al. Alzheimer's presenilin mutation sensitizes neural cells to apoptosis induced by trophic factor withdrawal and amyloid β -peptide: involvement of calcium and oxyradicals. *J. Neurosci.* 17, 4212-4222 (1997).
14. Guo, Q. et al. Increased vulnerability of hippocampal neurons to excitotoxic necrosis in presenilin-1 mutant knock-in mice. *Nature Med.* 5, 101-106 (1999).
15. Sidrauski, C. et al. The unfolded protein response: an intracellular signalling pathway with many surprising features. *Trends in Cell Biol.* 8, 245-249 (1998).
16. Tirasophon, W. et al. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endonuclease (Ire1) in mammalian cells. *Genes Dev.* 12, 1812-1824 (1998).
17. Wang, X.-Z. et al. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. *EMBO J.* 17, 5708-5717 (1998).
18. Katayama, T. et al. Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of unfolded protein response. *Nature Cell Biol.* in press (1999).
19. Iwatsubo, T. et al. Purification and characterization of Lewy bodies from the brains of patients with diffuse Lewy body disease. *Am. J. Pathol.* 148, 1517-1529 (1996).
20. DiFiglia, M. et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277, 1990-1993 (1997).



著者紹介

今泉 和則（いまいずみ かずのり）

田辺製薬株式会社 創薬研究所
大阪大学大学院医学研究科機能形態学講座
医学博士

■略 歴

昭和34年9月30日生まれ 1985年 東京農工大学農学部獣医学科修士課程修了。1985年 田辺製薬株式会社入社（現在創薬研究所グループリーダー）。1997年から大阪大学医学部機能形態学講座（遠山正彌教授）非常勤講師。

■研究分野・趣味 神経細胞死、神経変性疾患、特にアルツハイマー病。野球、キャンプ

ミニレビュー

当帰芍薬散のアルツハイマー病の抗痴呆薬としての可能性について

小 松 真紀子

(財)山形県テクノポリス財団 生物ラジカル研究所)

1. はじめに

高齢化社会を迎え、脳神経疾患が増加すると共に、アルツハイマー型痴呆や血管性痴呆に関心がよせられている。これらの疾患は特にコリン作動性神経を中心とした神経細胞死を伴うが、その原因の一つにフリーラジカルの関与が示唆されている。

抗痴呆薬としては、今まではタクリンが主流であったが、肝臓への副作用が多いことから現在は発売が禁止されている。それに変わりドネペジルがエーザイ株式会社により開発され、ファイザー社から売り出されている。タクリンより少ないが副作用がある。日本では来年の3月に厚生省の認可により発売される予定である。これら両者薬剤の作用は、コリンエステラーゼの抑制作用である。

当帰芍薬散は、芍薬（シャクヤク）、蒼朮（ソウジュツ）、沢瀉（タクシャ）、茯苓（ブクリョウ）、川芎（センキュウ）、当帰（トウキ）の6種類の生薬を熱水抽出し、乾燥、混合した漢方薬である。当帰芍薬散はエストロジェンの分泌を促進することから、卵巣機能不全、不妊症、生理不順、更年期障害といった婦人科領域で広く使われている。更年期障害時にはエストロジェンの分泌が減少し、その時期に一致してアルツハイマー病の発症頻度が高いことから、エストロジェンと痴呆との関係が指摘され、米国ではエストロジェン療法が試みられている。エストロジェンの分泌を促進する当帰芍薬散には、タクリンやドネペジルに比べて副作用が少ないことが利点である。当帰芍薬散のアルツハイマー型痴呆の治療薬もしくは予防薬とし

ての可能性について述べる。

2. コリン作動性神経

アルツハイマー病患者の剖検脳においては、コリン作動性神経の起始核であるマイネルト核の大型神経細胞に、80%の消失が認められている¹⁾。またアルツハイマー病患者の剖検脳では、アセチルコリンを合成するコリンアセチルトランスフェラーゼ（CAT）活性の低下やコリンの取り込みの低下²⁾、アルツハイマー病患者の髄液ではアセチルコリンエステラーゼ活性の低下が認められている³⁾。これらの知見はアルツハイマー病におけるコリン作動性神経系の変性を明示している。

小山、萩野ら^{4,5)}は、閉経期のラットに当帰芍薬散を投与すると脳内コリン作動性ニューロン、カテコールアミン作動性ニューロンおよびニコチン性アセチルコリン受容体などの活性が高まり、ニコチン親和性レセプターやアセチルコリン自体を増加させる作用のあることを報告している。また3週齢のラットに当帰芍薬散を1週間投与すると、大脳皮質のニコチン性アセチルコリンレセプター結合能は増加すること⁶⁾、及び5ヶ月齢の雌性ラットに当帰芍薬散を2週間投与すると、脳内のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性は増加することが認められている⁷⁾。われわれは老齢ラットに当帰芍薬散を4週間投与し、脳内のCAT活性、アセチルコリンエステラーゼ活性及びムスカリンレセプター結合能を測定した結果、線条体においてこれらの活性が上昇したことを認めた⁸⁾（表1, 2, 3）。これらの実験成績を勘案すると、

表 1. 成熟及び老齢ラット脳のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性に対する当帰芍薬散の効果

	(nmol/min/mg protein)					
	cortex	hippocampus	striatum	midbrain	pons-medulla ob.	cerebellum
adult control	2.25±0.05	2.31±0.05	5.86±0.15	1.58±0.06	3.10±0.11	0.31±0.04
adult treated	2.12±0.07	2.31±0.09	5.94±0.10	1.61±0.04	3.16±0.13	0.29±0.08
adult control	2.06±0.05*	2.31±0.05	4.86±0.24*	1.42±0.03	2.88±0.05	0.25±0.06
adult treated	2.10±0.05	2.27±0.08	6.10±0.33**	1.43±0.03	2.94±0.34	0.16±0.03

* : p<0.05 vs adult control, **p<0.05 vs aged control.

表 2. 成熟及び老齢ラット脳のアセチルコリンエステラーゼ活性に対する当帰芍薬散の効果

	(nmol/min/mg protein)					
	cortex	hippocampus	striatum	midbrain	pons-medulla ob.	cerebellum
adult control	44.99±1.63	52.96±1.62	157.09±2.99	51.62±1.19	44.20±1.83	18.83±0.85
adult treated	40.64±1.69	48.83±1.48	171.30±3.35*	50.26±0.94	41.24±1.30	17.36±0.79
adult control	51.29±1.16	45.15±1.14*	184.27±9.56	46.68±0.55*	33.68±0.77*	18.36±0.75
adult treated	46.25±1.55	43.45±1.03	222.49±8.71**	45.99±0.68	33.70±1.94	19.82±0.77

* : p<0.05 vs adult control, **p<0.05 vs aged control.

表 3. 成熟及び老齢ラット脳のムスカリンレセプター結合脳 (QNB) に対する当帰芍薬散の効果

	(fmol/min/mg protein)					
	cortex	hippocampus	striatum	midbrain	pons-medulla ob.	cerebellum
adult control	231.11±9.05	330.39±10.1	235.25±5.72	149.28±3.25	105.09±1.76	58.33±1.57
adult treated	225.34±6.07	298.30±7.20*	224.72±4.76	152.21±4.43	110.74±2.06	63.19±1.93
adult control	271.48±8.86*	303.92±9.49	287.90±18.6*	158.58±4.57	107.40±2.36	63.91±1.82
adult treated	259.82±5.17	315.21±11.5	349.71±19.1**	163.19±2.23	111.20±6.00	65.22±1.73

* : p<0.05 vs adult control, **p<0.05 vs aged control.

当帰芍薬散はコリン作動性神経を賦活することが明らかとなった (図1)。

3. 抗酸化作用

癌、老化に伴う諸疾患、動脈硬化、糖尿病など様々な疾患及びパーキンソン病などの神経変性疾患にフリーラジカルが関与するという報告が集積されている。アルツハイマー病患者の剖検脳においては、過酸化脂質の増加及びスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の増加⁹⁾、並びにミトコンドリアにおける電子伝達系のチトクロームオキシダーゼ活性の低下¹⁰⁾が認められているが、これらの現象は、アルツハイマー病の発症のメカニズムにフリーラジカルが関与していることを示唆している。われわれは当帰芍薬散の懸濁液を用いて、抗酸化作用を電子スピン共鳴装置 (ESR) を用いて分析した。その結果当帰芍薬散は、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系により発生するスーパーオキシド、鉄-過酸化水素のフェントン反応により発生するヒドロキシルラジカル、

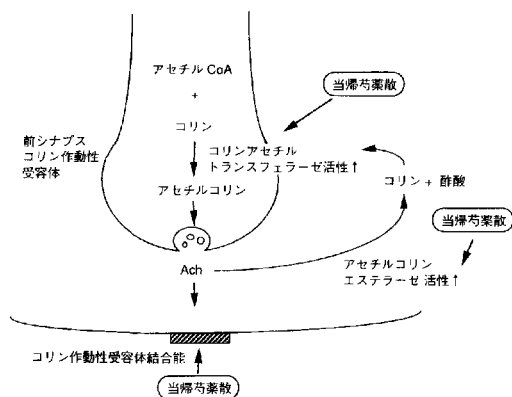


図 1. コリン作動性神経系における当帰芍薬散の作用部位

及びエタノールに溶解した1,1'-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカルを濃度依存性に消去することを見いだした¹¹⁾。また当帰芍薬散は、ラット脳ホモジェネート液に鉄とアスコルビン酸を加えて誘導される過酸化脂質の生成を抑制することを明らかにした¹¹⁾。さらに老齢ラットの大脳皮質、海馬及び線条体の過酸化脂質の生成を抑制するこ

表 4. 老齢ラット脳各部位のチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) 生成に対する当帰芍薬散の効果

	(μM)		
	cortex	hippocampus	striatum
Control	42.74±4.545	34.19±1.282	41.88±2.564
Toki-shakuyaku-san	17.95±5.13**	27.78±1.709**	27.78±4.274**

*: $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ vs control.

と (表 4)、及びミトコンドリア分画のSOD活性を上昇させることをわれわれは報告している¹²⁾。このように当帰芍薬散には、抗酸化作用のあることを明らかにした。

アルツハイマー病の脳においては、アミロイドβ-ペプチドの蓄積が報告されているが、アミロイドβ-ペプチドはフリーラジカルを産生することが明らかにされている¹³⁾。当帰芍薬散のフリーラジカル消去作用や過酸化脂質生成の抑制作用は、アルツハイマー病の進展を抑えるのに有益であることが想定される。

4. DNA障害

DNAは活性酸素種などの酸化ストレスを受けると、グアニンのヌクレオシドである2'-デオキシグアニシンの8位が水酸化され、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアニシン (8-OHdG) を生成する¹⁴⁾。8-OHdGは老化、細胞の突然変異及び癌化などを引き起こすことから、DNA損傷のマーカーとして用いられている。8-OHdGを含むDNAは、DNA合成中にGC (グアニン-シトシン) → TA (チミン-アデニン) のトランスバージョンを引き起こし、遺伝子変異の頻度を増加させることが明らかにされている^{15, 16)}。アルツハイマー病患者の剖検脳においては、8-OHdG生成の増加およびその他のDNAの塩基の変異が認められている¹⁷⁾。また、8-OHdGは老化に伴い増加することが報告されている¹⁸⁻²¹⁾。われわれは6ヶ月齢の成熟ラットと24ヶ月齢の老齢ラット脳の8-OHdGを比較すると、老齢ラット脳の8-OHdGは成熟ラットに比べて増加していることを認め、8-OHdGの生成は加齢とともに促進されることを明らかにした。また当帰芍薬散を1ヶ月間投与する

と、老齢ラット脳の8-OHdGの生成は抑制されたが、成熟ラットにおいては変化は認められなかった。雌雄老化促進モデルマウス(SAMP8)の3~4ヶ月齢と7~12ヶ月齢の脳内8-OHdGの生成を調べたところ、3~4ヶ月齢に比べ7~12ヶ月齢の8-OHdG生成は雌雄ともに増加していた。当帰芍薬散を1ヶ月間投与すると雄群の3~4ヶ月齢の8-OHdG生成は減少していたが、雌群では変化は認められなかった。老齢ラット脳及びSAMP8雄群の脳内の8-OHdG生成の抑制作用は、当帰芍薬散のフリーラジカル消去作用によるものと推定される。

5. 神経細胞死

神経細胞死にはネクロシスとアポトーシスとがあるが、いずれもフリーラジカルが関係していることが明らかにされている²²⁾。すなわちヒドロキシルラジカルやスーパーオキシドにより細胞外のグルタミン酸の放出が促進され、さらにグルタミン合成酵素が失活すると、細胞外のグルタミン酸濃度は上昇する。次いでN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) レセプターはグルタミン酸が結合すると活性化し、細胞内にカルシウムの取り込みが促進される。NO合成酵素が活性化され、アルギニンからNOラジカルが発生する。NOラジカルはスーパーオキシドと反応してペルオキシナイトレートイオン (ONOO⁻) を生成し、細胞障害を引き起こすという説が支持されている²³⁾。

当帰芍薬散を雄性老齢ラットに1ヶ月間投与すると、大脳皮質、海馬、線条体のグルタミン酸量は低下することを見いだした¹²⁾。また、雌雄老化促進モデルマウス (SAMP8) の3ヶ月齢に当帰芍薬散を3ヶ月間投与すると、大脳皮質、海馬、

表5. 雌雄老化促進モデルマウス (SAMP8) およびddYマウスの大脳皮質、海馬、線条体におけるアミノ酸濃度に対する当帰芍薬散の効果

(% of control)						
	Cortex		Striatum		Hippocampus	
	ddY	SAMP8	ddY	SAMP8	ddY	SAMP8
Glutamate	110.7 *	80.94 *	106.0	72.68 *	107.6	83.36 *
Glutamine	102.4	98.89	98.90	110.8	102.9	100.8
Glycine	92.76	127.2 **	94.18	143.2 *	107.5 *	182.8 **
Taurine	116.2 **	91.31	99.44	104.2	110.7 **	107.5
Alanine	104.9	114.3 *	96.39	134.2 **	107.6	136.7 *
GABA	106.3	141.1 **	96.52	119.9 *	112.2 *	165.3 **

	Cortex		Striatum		Hippocampus	
	ddY	SAMP8	ddY	SAMP8	ddY	SAMP8
Glutamate	94.69	62.22 *	85.86 *	74.42 *	96.31	66.45
Glutamine	98.04	53.63 *	93.29	65.56 *	93.83	59.05
Glycine	99.76	116.8	116.3 *	105.6	95.60	92.55
Taurine	105.4	92.41	100.4	107.2	104.9	99.70
Alanine	88.74	106.8	87.22	108.3	99.90	103.5
GABA	98.14	67.13 *	106.9	117.7	96.59	90.19

* : p<0.05, **p<0.01 vs control.

線条体のグルタミン酸量は雌雄ともに低下していた²⁴⁾ (表5)。これらの実験成績から、当帰芍薬散は脳内のグルタミン酸量を低下させることが明らかとなった。細胞外の過剰なグルタミン酸による神経細胞死に対して、当帰芍薬散がグルタミン酸量を低下させることは非常に興味深い。ラットグリア腫瘍細胞 (C6) にグルタミン酸を加えると、細胞死が誘発される。しかし当帰芍薬散はグルタミン酸による細胞死を抑制することをわれわれは明らかにした (表6)。この抑制作用は当帰芍薬散のフリーラジカル消去作用によるものと想定している。またアルツハイマー病において脳内にアミロイドβ-ペプチドが蓄積するが、アミロイドβ-ペプチドはフリーラジカルを産生し¹³⁾、神経細胞死を引き起こす²⁵⁾ことが報告されている。これらの知見から、当帰芍薬散にはアルツハイマー病に関係した神経細胞死を抑制することが大いに期待される。

6. 記憶障害

痴呆の病態モデルとして、アセチルコリン拮抗薬であるスコポラミンを投与するモデルがある。アルツハイマー型痴呆では、脳内のアセチルコリンの低下が認められているが、スコポラミンを投与したラットは空間認知障害、学習・記憶障害を

示す。予め当帰芍薬散を投与すると、スコポラミン投与ラットの空間認知障害は有意に改善することが報告されている²⁶⁾。また、受動的回避反応を学習したラットにスコポラミンを投与すると学習能力が低下するが、当帰芍薬散の投与により学習能力は回復していることが認められている。痴呆の病態モデルを用いたこれらの実験成績から、当帰芍薬散は記憶障害を改善することが想定された。

表6. グルタミン酸誘導細胞死に対する当帰芍薬散の効果

Toki-shakuyakusan Conc. (μg/ml)	LDH method (1) Cell death (%)	MTT method(2) Cell viability (%)
0	99.99±5.68 **	16.10±6.70 *
3.125	101.7±13.1 **	9.16±0.90
6.25	89.93±22.0	3.96±6.12
12.5	109.7±4.81	13.23±3.88
25	102.8±2.32	12.81±0.85
50	98.78±4.92	11.26±2.52
100	92.42±9.60	17.51±6.12
200	75.21±2.37	27.79±0.90
400	16.45±1.28	31.40±1.89

(1) Lactate dehydrogenase (LDH) 法

(2) 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 法

* : p<0.05, **p<0.01 vs with glutamate treated in absence of Toki-shakuyakusan

7. 臨床成績

水島²⁷⁾は、老年痴呆に8週間当帰芍薬散を投与したところ、運動機能などの軽度改善以上は74%であったことを認めた。稲永ら²⁸⁾は、認知障害のある患者に当帰芍薬散を投与し、改善傾向のあることを報告している。福島²⁹⁾らは、脳血管障害後遺症に対して当帰芍薬散を8週間投与したところ、全体の87.5%から62.5%に改善傾向がみられたことを報告している。十束ら³⁰⁾は、アルツハイマー病患者に当帰芍薬散を投与し、効果を認めている。このように臨床領域においては、運動機能、知的機能、感情機能、及びその他の精神病状において改善が示されている。

8. おわりに

老化促進モデルマウス(SAMP8)は、学習・記憶障害が特徴的に見られ、主に中枢系の実験に用いられている。3ヶ月齢の雌雄老化促進モデルマウスに当帰芍薬散を3ヶ月間投与すると、雌群において大脳皮質、海馬及び線条体の β -アミノ酪酸(GABA)は増加することを明らかにした²⁴⁾。当帰芍薬散は脳下垂体前葉に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させ、エストロジェンの分泌を促進する(図2)。エストロジェンはGABA量を増加

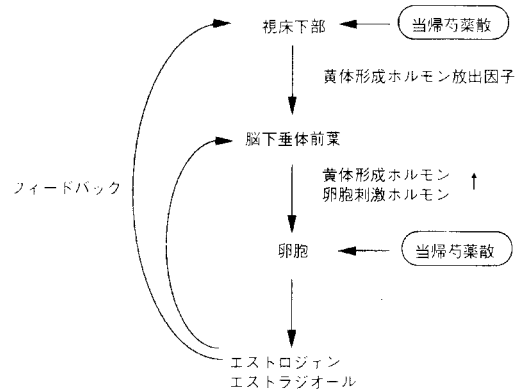


図2. 当帰芍薬散によるエストロジェンの分泌作用

させることが報告されている³¹⁾ので、われわれの結果は当帰芍薬散によりエストロジェンの分泌が促進していることを示していると思われる。

単一成分ではない漢方薬はその作用機序が複雑であるが、それゆえに多くの薬理作用を有している(図3)。ドネベジルなどのコリンエステラーゼ活性を抑制する単一の薬理作用に比べて、当帰芍薬散にはフリーラジカル消去作用、コリン作動性神経機能の賦活及び行動実験による空間認知障害の改善作用があり、臨床成績にも効果がみられ、また副作用の少ないことを考え合わせると当帰芍薬散は国際的にアルツハイマー型痴呆の治療薬も

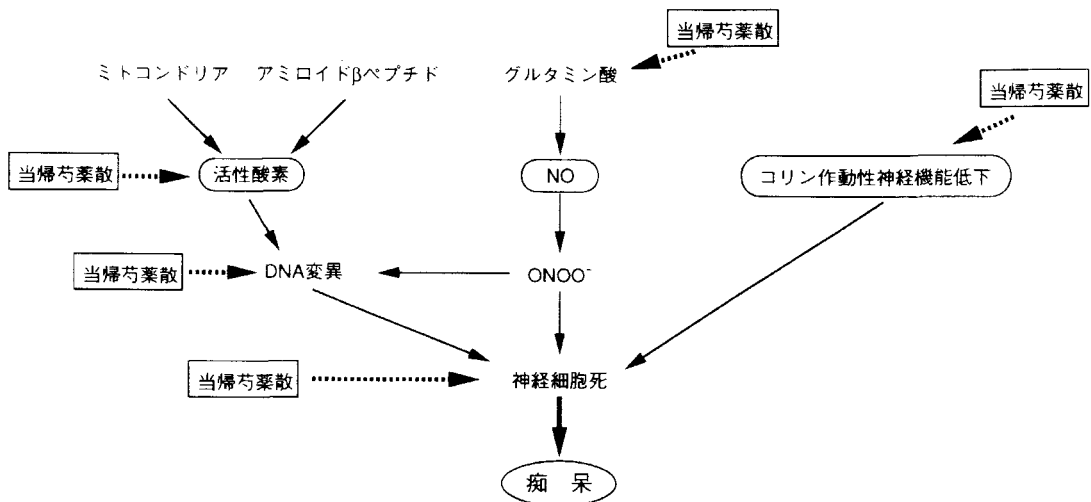


図3. 痴呆の発症と当帰芍薬(3)の作用

しくは予防薬となりうることが大いに期待される。

文 献

- (1) Whitehouse P.J., Price D.L. and Struble R.G. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237-1239, 1982.
- (2) Price D.L., Whitehouse P.J. and Struble R.G. Alzheimer's diseases. *Ann. Rev. Med.* 36, 349-356, 1985.
- (3) Appleyard M.E., Smith A.D., Wilcock G.K and Esiri M.M. Decreased CSF acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease. *Lancet* 20, 452, 1983
- (4) 荻野信義. 脳に対する当帰芍薬散 (TJ-23) の作用様式—特にアルツハイマー病について—. *神経情報薬理* 21 (3,4), 229-234, 1990.
- (5) 小山嵩夫, 荻野信義. アルツハイマー型痴呆、脳内ニコチン・アセチルコリン・レセプターに対する当帰芍薬散の作用. *JAMA* 4, 22-23, 1998.
- (6) Hagino N. and Koyama T. Stimulation of nicotine acetylcholine receptor synthesis in the brain of Toki-shakuyaku-san (TJ-23). *Recent Advances in the Pharmacology of KAMPO MEDICINES*, Hosoya E. and Yamamura Y. eds. *Excerpta Medica*, Tokyo, 144-149, 1988.
- (7) Yoshida M., Fujimoto K. and Ikeguchi K. Effects of Toki-shakuyaku-san (TJ-23) on the brain cholinergic system in rats. *Oxford Clinical Commun.* 58-59, 1990.
- (8) Hiramatsu M., Komatsu M., Yuzurihara T., Saitoh K., Ishige A. and Komatsu Y. Enhanced cholinergic function in aged rats treated with TJ-23. *J. Anti-Aging Med.* 2, 51-57, 1999.
- (9) Lovell M.A., Ehmman W.D., Butler S. M. and Markesbery W. R. Elevated thiobarbituric acid reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 45, 1594-1601, 1995.
- (10) Mutisya E.M., Bowling A.B. and Beal M.F. Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 63, 2179-2184, 1994.
- (11) Ueda Y., Komatsu M. and Hiramatsu M. Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine, Toki-shyakuyaku-san (TJ-23). *Neurosciences* 21, 75-79, 1995.
- (12) Ueda Y., Komatsu M. and Hiramatsu M. Free radical scavenging action of the Japanese herbal medicine, Toki-shyakuyaku-san (TJ-23), and its effect on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem. Res.* 21, 909-914, 1996.
- (13) Hensley K., Carney J.M., Mattson M. P., Aksenova M., Harris M., Wu J.F. and Floud R.A. A model for β -amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: Relevance to Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 3270-3274, 1994.
- (14) Kasai H. and Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Res.* 12, 2137-2145, 1984.
- (15) Shibutani S., Takeshita M. and Grollman A.P. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation damage base 8-oxodG. *Nature* 349, 431-434, 1991.
- (16) Cheng K.C., Cahill D. S., Kasai H., Nishimura S. and Loeb L.A. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative

- DNA damage, causes G→T and A→C substitutions. *J. Biol. Chem.* 267, 166-172, 1992.
- (17) Prasad G. S., Lovell M. A. and Markesbery W.R. Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's diseases. *J. Neurochem.* 71, 2034-2040, 1998.
- (18) Sohal R.S., Agarwal S. and Sohal B.H. Oxidative stress and aging in the Mongolian gerbil (*Meriones unquiculatus*). *Mech. Ageing and Dev.* 81, 15-25, 1995.
- (19) Asuncion J.G., Millan A., Pla R., Bruseghini L., Esteras A., Pallardo F.V., Sastre J. and Vina J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *FASEB J.* 10, 333-338, 1996.
- (20) Sastre J., Millan A., Asuncion J.G., Pla R., Juan G., Pallardo F., O'Conner E., Martin J.A., Droy-Refaix M.T. and Vina J. A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Rad. Biol. Med.* 24, 298-304, 1998.
- (21) Mecocci P., Fano G., Fulle S., MacGarvey U., Shinobu L., Polidori M.C., Cherubini A., Vecchiet J., Senin U. and Beal M.F. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Rad. Biol. Med.* 26, 303-308, 1999.
- (22) Ciani E., Groneng L., Voltattorni M., et al. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res.* 728, 1-6, 1996.
- (23) Dawson V.L. and Dawson T.M. Free radicals and neuronal cell death. *Cell Death and Differentiation* 3, 71-78, 1996.
- (24) Komatsu M., Ueda Y. and Hiramatsu M. Different changes in concentrations of monoamines and their metabolites and amino acids in various brain regions by the herbal medicine/Toki-shakuyaku-san between female and male senescence-accelerated mice (SAMP8). *Neurochem. Res.* 24, 825-831, 1999.
- (25) Pillot T., Drouet B., Queille S., Labeur C., Vandekerckhove J., Rosseneu M., Pincon-Raymond M. and Chambaz J. The nonfibrillar amyloid β -peptide induces apoptotic neuronal cell death: Involvement of its c-terminal fusogenic domain. *J. Neurochem.* 73, 1626-1634, 1999.
- (26) 藤原道弘. 実験的記憶障害に対する当帰芍薬散の改善作用. *神経精神薬理* 12, 217-278, 1990.
- (27) 水島宣昭. 老年痴呆に継続治療薬としての当帰芍薬散. *現代東洋医学* 13, 384-386, 1992.
- (28) 稲永和豊、台之尊啓次郎、二宮嘉正ら. 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果. *Progress in Medicine* 16, 293-300, 1996.
- (29) 福島武雄、朝長正道、田中 彰ら. 脳血管障害後遺症に対するツムラ当帰芍薬散の臨床効果. *臨床と研究* 71, 1065-1070, 1994.
- (30) 十束支郎、川勝 忍. 老年痴呆に対する漢方療法の経験. *現代東洋医学* 12, 315-317, 1991.
- (31) Herbison A.E., Augood S.J. and Slmonian S.X. Regulation of GABA transport activity and mRNA expression by estrogen in rat preoptic ares. *J. Neurosci.* 15, 8302-8309, 1995.



著者紹介

小松 真紀子 (こまつ まきこ)

(財) 山形県テクノポリス財団生物ラジカル
研究所・医学薬学研究部・研究員

工学博士

■略 歴

山形大学工学部卒。ソニーケミカル株式
会社を経て1993年より現職。1999年工学博
士(山形大)

■研究分野

老化や外傷性てんかんなどの脳神経疾患
とフリーラジカルとの関係を研究。L-バン
ド電子スピン共鳴装置を研究所で開発して
おり、その装置を用いてラット・マウスの
脳内ラジカルの分布を生きたままの状態
で測定する試みなども行っている。

学 会 掲 示 板

学会掲示板千里ライフサイエンス技術講習会 第22回 「DNAチップの最新技術(Ⅱ)ー スポッティングによる DNAチップ作製技術と遺伝子発現解析」

- 日 時**：平成12年2月17日（木）午後1時～午後5時
- 場 所**：千里ライフサイエンスセンタービル5階
（地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ）
- 主 催**：財団法人千里ライフサイエンス振興財団
- 協 賛**：宝酒造株式会社
株式会社千里ライフサイエンスセンター
- 内 容**：1. スポッティングによるDNAチップ作製方法の概要説明
2. DNAチップを用いた実験方法の概要説明
3. DNAチップを用いた実験例の紹介
4. GMS 417 Arrayerを用いたDNAチップ作製、GMS 418 Scannerを用いたDNAチップ読みとりおよびImaGeneを用いたデータ解析の実演
- 定 員**：30名
- 参 加 費**：3,000円
- 申込締切**：平成12年2月3日（財団必着）
- 申込方法**：氏名、勤務先、所属、役職名、所在地、〒、電話、FAX番号を明記の上、郵便、FAXまたは電子メールで下記宛お申込下さい。受付後、参加費振込先をお知らせ致します。
なお、ご送金確認次第、領収書兼参加証をお送り致します。
- 申 込 先**：(財)千里ライフサイエンス振興財団技術講習会係
〒565-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル8階
TEL 06-6873-2001 FAX 06-6873-2002
E-mail senrilsf@commercecity.or.jp
URL http://www.commercecity.or.jp/senri_lsf

第15回 日本生体磁気学会大会<http://www.etl.go.jp/~biomag20/>

テーマ：生体磁気計測、磁気の生体作用、MRI等

会期：2000年5月26日(金)、27日(土)

会場：工業技術院 共用講堂

〒305-0046 茨城県つくば市東1-1-S

参加費：会員 9,000円

非会員 12,000円

学生会員 3,000円

(すべて懇親会費を含む)

大会事務局：東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 医用生体工学講座

伊良皆 啓治

住所：〒113-0033 文京区本郷7-3-1

TEL. 03-5841-3587

FAX. 03-5841-3587

iramina@medes.m.u-tokyo.ac.jp

**American Society for Neurochemistry
31st Annual Meeting.**

March 26-29, 2000

Hyatt Regency Chicago, Chicago Illinois, USA

Abstract deadline Nov 15, 1999.

Preregistration deadline Mar 1, 2000.

PRE-MEETING SYMPOSIUM, March 25

Molecular Analysis of Nervous System Function and Dysfunction :
organized by Sangram Sisodia..

For information contact:

CME, THE UNIVERSITY OF CHICAGO, 950 E 61ST, CHICAGO, IL 60637.

PHONE 773-702-1056; FAX; 773-701-1736;

E-MAIL marlene@delphi.bsd.uchicago.edu

Visit the ASN Website: <http://www.tmc.edu/asn/2000asn.htm>

ステロイドホルモンと脳科学：性・ストレス・脳をめぐって

平成12年1月22日（土）～23日（日）

イムズホール

福岡市中央区天神 1 - 7 - 11

第1日 平成12年1月22日（土） 10：00～17：10

A. 挨拶 10：00～10：10

第14回「大学と科学」公開シンポジウム組織委員会
文部省

B. 基調講演 10：10～10：50

司 会 京都府立医科大学医学部教授 河田 光博
ステロイドホルモンによる細胞制御のメカニズム
埼玉医科大学医学部教授 村松 正實

C. レセプターからステロイドホルモンの作用をみる 10：50～11：50

司 会 東京都神経科学総合研究所解剖発生学研究部門参事研究員・技術部長 林 治
1. 分子生物学からみた核内レセプターの働き
東京大学分子細胞生物学研究所教授 加藤 茂明
2. 顕微鏡でみるステロイドホルモンレセプターの動き
京都府立医科大学医学部教授 河田 光博

D. 性ホルモンと脳のハードウェア 13：00～14：30

司 会 日本医科大学医学部教授 佐久間康夫
1. エストロゲンと脳の発生・発達
東京都神経科学総合研究所解剖発生学研究部門参事研究員・技術部長 林治
2. 男の脳・女の脳を形づくる神経回路
順天堂大学医学部客員教授 新井 康允
3. 男の脳・女の脳の違いをMRIでみる
亀田総合病院放射線科専任顧問 久留 裕

E. 性ホルモンと脳のソフトウェア 14：50～17：10

司 会 順天堂大学医学部客員教授 新井 康允
1. 性ホルモンと脳活動
横浜市立大学医学部教授 貴邑富久子

2. ホルモンとフェロモンをつなぐ脳機構
東京大学大学院農学生命科学研究科教授 森 裕司
3. 性行動を支える神経回路
日本医科大学医学部教授 佐久間康夫
4. エストロゲンがアルツハイマー病に及ぼす作用
京都府立医科大学医学部教授 本庄 英雄

第2日 平成12年1月23日(日) 10:00~16:10

F. 脳でつくられるステロイドホルモン 10:00~11:50

司 会 東京大学医科学研究所ウイルス疾患診療部助教授 田中 廣壽

1. 神経ステロイドの生体調節機能
九州大学大学院医学系研究科教授 名和田 新
2. 海馬における神経ステロイドの合成と作用
東京大学大学院総合文化研究科教授 川戸 佳
3. 小脳における神経ステロイドの合成と作用
広島大学総合科学部教授 筒井 和義

G. ストレスが神経細胞とホルモン分泌に与える作用 13:00~14:00

司 会 東京大学大学院医学系研究科教授 加藤 進昌

1. グルココルチコイドレセプターの細胞内での動き
東京大学医科学研究所ウイルス疾患診療部助教授 田中 廣壽
2. ストレスの神経内分泌応答
高知医科大学医学部教授 橋本 浩三

H. 精神神経機能とグルココルチコイド 14:20~16:10

司 会 高知医科大学医学部教授 橋本 浩三

1. うつ病とグルココルチコイド
群馬大学医学部教授 三國 雅彦
2. ストレス障害(PTSD)と海馬
東京大学大学院医学系研究科教授 加藤 進昌
3. 脳内のストレス応答とは
山口大学医学部教授 渡辺 義文

- 申込方法 1. 参加希望セッション名 2. 参加日時 3. 氏名 4. 電話番号 5. 郵便番号・住所（勤務先／自宅）6. 職業（勤務先） 以上をご記入のうえ、はがき、FAX、E-mailにて事務局までお申込みください。参加費は無料。申込者には資料引換券を郵送いたします。希望者多数の場合は抽選となります。

- 申 込 先 (株)クバプロ 〒102-0072 千代田区飯田橋4-6-5 TH第4ビル4F
TEL 03-3238-1689 FAX 03-3238-1837 E-mail : kubapro@mtb.biglobe.ne.jp
(郵送でのお申し込みと同様、参加セッション名、住所、氏名、電話番号の入力をお願い致します)

<http://www1g.mesh.ne.jp/kuba/stehoru.html>

4th International Conference on Biological Physics (ICBP2001)

- 共催:** IUPAP、日本学術会議(予定)、日本物理学会、日本生物物理学会
- 日時:** 2001年7月30日(月)～8月3日(金)
- 場所:** 国立京都国際会館(〒606-0001 京都市左京区宝ヶ池、電話 075-705-1234)
- 内容:** 国際純粋・応用物理連合(IUPAP)が3年ごとに開催する会議で、生物物理学(Biological Physics)の最新の研究成果を討議する。生物物理学は、生命現象の基本過程を物理学の立場から解明することと、解明された概念の物理学並びに諸科学への応用を研究課題とする。主な研究テーマは、分子モーターなどの生体高分子とその集合体の構造と機能及びゲノム情報と進化、脳の物理、非線形非平衡系としての生命現象、複雑系に関する研究である。
- 定員:** 700名(国内 450名、海外 250名)
- 参加費:** 早期登録の場合 40,000円、早期登録学生 20,000円
- 講演申込抄録締切:** 2001年4月9日(月)
- 早期参加登録締切:** 2001年5月28日(月)
- 連絡先:** 〒338-8570 浦和市下大久保255 埼玉大学工学部 伏見 譲
- 電話:** 048-858-3531 : Fax 048-858-3531 : icbp2001@kokusai.phys.nagoya-u.ac.jp

詳細は URL <http://kokusai.phys.nagoya-u.ac.jp>

平成12年度宇宙環境利用に関する地上研究公募

- 応募資格:** 応募者の国籍、所属機関の所在地(国内外)は不問。
但し、日本語による応募及び面接に対応できる語学力が必要。
- 対象研究分野:** バイオメディカル、宇宙医学、微小重力科学、生物科学、宇宙科学、宇宙利用技術開発の7分野
- 研究形態:** 委託研究(大学、企業)、共同研究(国立研究所)、招聘研究の形態
- 応募受付締切:** 平成12年2月1日(消印有効)
- 研究開始:** 平成12年7月以降
- 説明会の開催:** 東京(TFTホール)、仙台(東北大学)、大阪(大阪科学技術センター)、福岡(九州大学)で開催。詳細はホームページをご覧ください。

問合せ先

財団法人 日本宇宙フォーラム

〒105-0013 東京都港区浜松町1丁目29番地6号

浜松町セントラルビル8階

TEL:03-3459-1653

FAX:03-5470-8426

E-mail:koubo@jsforum.or.jp

<http://www.homepage.co.jp/jsforum/index.htm>

編集後記

学会を活性化の一環として広報活動を強化しようとの方針が三木理事長より出されました。このことを受け、今回は次のような方針で編集を行いました。執行部の考えを学会員に知ってもらうため、理事長および理事の方々に寄稿をお願いしました。今後も積極的に理事の方々へ寄稿をお願いし、一年に一度は全員のご意見を掲載したいと考えています。大会のシンポジウムで取り上げられたテーマは神経化学の最もホットな話題であり、その概要を知ることは今後の研究の方向性を探る上で極めて貴重な手がかりになると思われます。全員が全てのシンポジウムに参加することは出来ませんので、シンポジウムのオーガナイザーに、シンポジウムの背景、意義、概要、今後の展望などを寄稿していただこうと考えてました。今年の広島大会では、組織委員会が中心となりシンポジウムが組まれたので、今回は司会をされた先生に自由な形式でご寄稿をお願いすることにしました。科研費の申請時期とも重なる大変にお忙しい時期であったのですが、全員の先生が執筆を快諾され、非常に熱のこもった原稿を送って下さいました。これも神経化学会を活性化しようという先生方の熱意のあらわれと、大変感激いたしましたと共に、御執筆頂きました先生方には厚くお礼申し上げます。北米神経科学会の学会見聞記は神経発生、シナプス可塑性、神経疾患に関わりの深そうな方を編集員の間で選び執筆をお願いいたしました。また国際クロマフィン細胞生物学シンポジウムの見聞記をお願いしました。今後も、特にあまり多くの方が参加されない学会も積極的に紹介していきたいと考えています。ミニレビューはこれから伸びるであろう若手の方の活動を、広く知っていただくため選考に工夫を凝らしました。メールを通じて評議員の先生に、40歳以下あるいは学位修得後5年以内の若手の方で顕著な成果を出されている方を推薦していただきました。今回7名の推薦を頂き、編集委員の間で投票による選考を行い、4名の方に執筆をお願いいたしました。執筆者をより良く知っていただくために、著者紹介と写真も掲載することにいたしました。誌面の都合上、全員に執筆をお願いできなかったことは残念ですが、ご推薦頂きましたことを厚くお礼申し上げますと共に、今後も積極的なご推薦を頂けますようお願いいたします。さらに今年度、若手奨励賞の設置が決まりましたが、受賞者にはレビューの執筆をお願いすることを考えております。

学会ホームページに名簿を公開することに関し、あらかじめ評議員の方からメールでご意見をお寄せ頂きました。ご意見を集計したものを何度かお送りし直すうちに、問題点が絞り込まれてきた様に思います。学会運営のために各種委員会が設けられていますが、全員が集まって討議する機会を持つことはなかなか困難です。この点電子メールを使いますと、多くの方からの意見を集められるだけでなく、予め問題点を整理し実際の会議での討論をより効率的に行うことができると思います。またホットなトピックスについてのネットワーク上での討論会を開くことも可能です。この様にリターンキー一つで、多くの方にメールを送れる機能は非常に有効で、電子化時代に即した新しい学会運営の方法になる可能性を秘めています。その一方で、その運用に際しては十分な配慮も必要と思われます。この様な点に関しましてもメールを通じてご意見を頂きましたら随時整理し、学会誌や、ホームページ、電子メールなどを介して皆様にお伝えし、より良い学会運営に役立てていきたいと考えております。

(文責：高橋正身)

神経化学 38巻 第4号

平成11年12月25日

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 三木 直正

発行所 日本神経化学会

〒113-8622 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 (株)六甲出版