

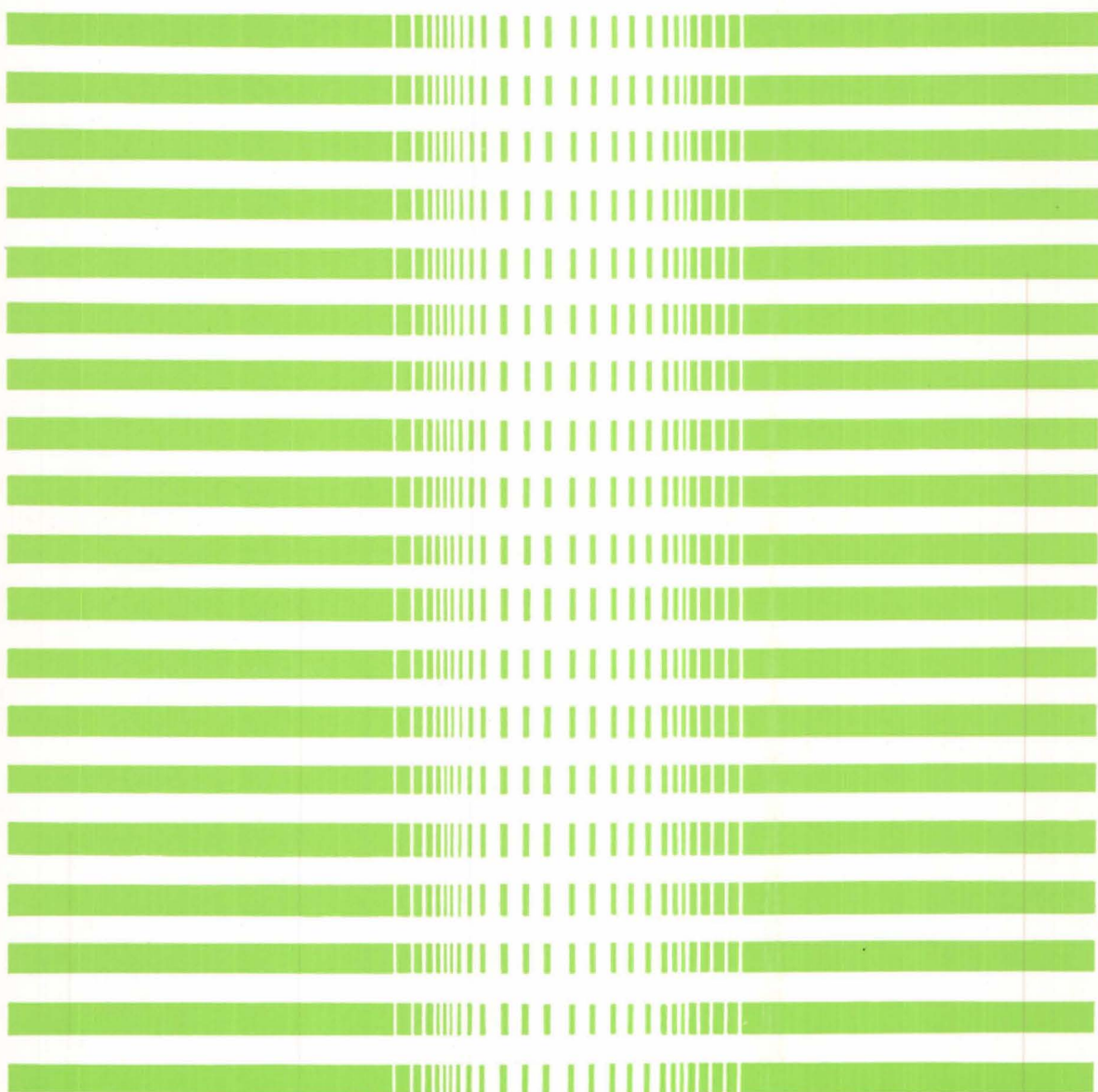
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol. 39 (No. 1), 2000



平成 12 年 4 月

目 次

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

募集要項

日本神経化学会奨励賞規約

第43回日本神経化学会（金沢）演題募集のお知らせ

第43回日本神経化学会（金沢）大会について

会期・会場、大会構成、特別講演の詳細、シンポジウムの詳細

演題応募方法、参加申し込み方法

《郵便振込票》

宿泊のご案内

理事会だより 1

三木直正：日本神経化学会奨励賞について

野村靖幸：神経化学会のさらなる活性化と発展を祈って

理事会議事録

特別寄稿 10

植村慶一：神経化学会をめぐって

矢崎貴仁：植村慶一先生と生理学教室

吉田 明：植村慶一先生と神経化学会のテニス

学会だより 15

山田雅司：日産科学振興財団奨励研究費をいただいて思うこと

留学だより 17

大河内正康：ドイツの新星☆クリスチャン・ハース研紹介

研究室東西南北 20

大阪大学大学院医学系研究科・神経機能解剖学研究部 岡野研究室

ミニレビュー 23

中島 昭：チロシン水酸化酸素の酸素活性調節機構

山田浩司：松果体におけるグルタミン酸を用いた細胞間情報伝達系

奥瀬賢司：痛覚とNa⁺チャネル

塩坂貞夫：海馬シナプス機能とニューロプシン

学会掲示板 63

編集後記

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

日本神経化学会では本年より優秀な神経化学若手研究者を対象に、日本神経化学会奨励賞を贈ることを決定しました。つきましては、下記の事項を注意深く読まれて、奮って応募下さい。

なお、受賞者の発表と授賞式は本年度の第43回日本神経化学会金沢大会の懇親会場にて行われます。受賞者には副賞としてメダルと金十萬円が贈られるほか、「神経化学」誌にご自身が書かれた総説を掲載します。

(1) 候補者の対象

本学会での会員歴3年以上、研究歴3年以上で平成12年4月1日現在で満40歳未満の者。

(2) 奨励賞の応募方法

原則的に自薦とします。申請希望者は以下の書類を、平成12年7月21日（必着）までに、下記事務局へ、必ず簡易書留にて送付して下さい。尚、応募書類は返却致しません。

1) 研究の概要：申請研究の概要を〈背景・目的〉〈結果〉〈学術的意義・特色・独創的な点〉に分けてA4用紙2枚以内に記入すること。

2) 申請者の略歴：大学卒業からの略歴。学位の種類、取得年月日、取得機関も明示すること。

3) 業績目録：英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて、全著者名、発表年、タイトル、雑誌名、巻、開始および最終ページを記入する。申請者名は太字にするか、下線を引く。学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは含めない。業績目録の書き方は“Journal of Neurochemistry”の投稿規定に準じること。

4) 選考に関連する主要論文の別刷り：3編を8部づつ。

(3) 選考方法 本年度の選考委員会による書類審査で数名の候補者を選ぶ。第43回日本神経化学会金沢大会会期中に開催される「日本神経化学会奨励賞選考シンポジウム（10月18日14：00～16：00／一般の参加者にも公開されます）」で研究成果を発表して頂いた後、選考委員会で受賞者を決定します。このため、応募は当日奨励賞選考シンポジウムで発表の出来る方に限らせていただきます。

本年度選考委員

池中 一裕（委員長／国立生理研）

井上 和秀（国立衛生研）

黒田洋一郎（都神経研）

西川 徹（東京医歯大）

御子柴克彦（東京大医科研）

柳澤 勝彦（国立長寿医療センター）

吉川 和明（大阪大蛋白研）

*「選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考委員を辞退すること（奨励賞内規5.）」と定められているため、年度途中で選考委員が変更する場合があります。予めご承知おきください。

(4) 締切期日 平成12年7月21日必着

(5) 応募書類の送付先

113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

（財）日本学会事務センター内

日本神経化学会奨励賞選考委員会

TEL. 03-5814-5801

FAX. 03-5814-5820

日本神経化学会奨励賞規定

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。
- 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。

日本神経化学会奨励賞内規

1 候補者の推薦について

奨励賞募集要項は「神経化学」誌およびホームページに掲載するものとし、申請希望者は本会所定の様式（*）で指定期日内に申請するものとする。原則的に自薦とする。

* 研究の概要：申請研究の概要を〈背景・目的〉〈結果〉〈学術的意義・特色・独創的な点〉に分けてA4用紙2枚以内に記入すること。

【その他の提出書類】

- ・申請者の略歴
- ・業績目録：英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて記入し、学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは記入しない。
- ・選考に関連する主要論文の別刷り。3編を8部ずつ。

2 奨励賞の選考に関しては日本神経化学会奨励賞選考委員会がこれにあたる。

- (1) 選考委員は7名とし、理事会において研究分野、地域性、所属等に偏りが無いことを考慮して評議員から委員を選出し、理事長が委嘱する。選考委員の名前は公表する。
- (2) 委員の任期は2年とし、連続2期までとする。
- (3) 委員は互選により委員長を選出し、理事長がこれを委嘱する。
- (4) 委員会は理事長の諮問に応じて受賞者の選考を行う。
- (5) 選考委員長は選考の経過並びに結果について理事長に報告する。

3 選考方法

選考委員会にて書類審査の上、数名の候補者を選ぶ。日本神経化学会奨励賞選考会で業績を発表して頂いた後、選考委員会で受賞者を決定する。

4 日本神経化学会奨励賞の英文名

The Award for Young Investigator of Japanese Society for Neurochemistryとする。

5 その他の申し合わせ事項

選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考委員を辞退すること。

神経化学会演題募集のお知らせ

第 43 回日本神経化学会（金沢）大会

会 期 2000年10月18～20日

会 場 金沢市観光会館



第43回日本神経化学会（金沢）大会

大会長 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

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

ご案内と演題募集

◆ 第43回日本神経化学会（金沢）大会について

大会理念：神経化学の原点から2000年代を展望する－A Perspective on the 21st Century's Science in Neurochemistry from Pure Basic Research－

2000年の第43回日本神経化学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。

ご存じのように神経化学は脳の構造と機能を生化学的に理解することです。現在では、狭義の神経生化学のみならず、分子や細胞生物学的側面、神経系の病理・病気を含めた広い医学・生物学分野を扱う学問領域となります。こういったことに関心を持つ人々が金沢に集まり、研究の先端を披露し、また情報を交換し、自身の研究に新しい展開をしてゆける会にしたいと思います。

しかも時まさに2000年という節目にあたり、Elliot、Dixon、Dale、LoewiやTakamineによる神経伝達物質同定にはじまる1900年代の神経化学研究を総括し、これから21世紀の神経化学がどうあるべきか、ターゲットが何であるか、また情報発信源としての日本神経化学会を考える意義深い機会にしたいと思います。すなわち、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。

以上の主旨をご理解いただき、演題の申し込み方法をよくお読みの上お申し込み下さい。この機を逃さず是非とも多くの皆様に金沢にご参集いただきたいと思います。そして実り豊かな大会となりますよう念願する次第です。

◆ 会期・会場

会 期：2000年10月18日（水）、19日（木）、20日（金）

会 場：金沢市観光会館（石川県金沢市下本多町 6－27）

◆ 大会構成

1. 特別講演

Dr. Claude Klee (NIH)

Dr. David Stern (Columbia University)

永津 俊治博士（藤田保健衛生大学）

2. 口演発表（一般演題）

3. ポスター発表（一般演題）

4. シンポジウム

公募シンポジウム：12テーマ

5. 若手研究者によるシンポジウム

若くして優れた研究者に日本神経化学会より今年から授与される奨励賞に関係します。

6. 公開シンポジウム

日本生物学的精神医学会との合同企画シンポジウム

7. ランチョン・テクニカルセミナー

8. 懇親会

奨励賞贈呈式もこの時に行われる予定です。

9. 機器・図書展示

第43回日本神経化学会（金沢）大会 展示運営事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目40番3号 文栄社内

TEL 03-3814-8541 FAX 03-3816-0415

E-mail ozeki@bunneisya.co.jp

◆ 特別講演の詳細

「カルチニューリン：Ca/CaM依存性脱リン酸化酵素の最先端」（仮題）

Claude Klee (NIH)

「アルツハイマー病の神経化学的アプローチ」（仮題）

David Stern (Columbia University)

「パーキンソン病の神経化学的解明」（仮題）

永津 俊治（藤田保健衛生大学）

◆ シンポジウムの詳細

シンポジウム「シナプス機能とホスファチジルイノシトール代謝」

オーガナイザー：阿部輝雄（新潟大・脳研）、高橋正身（三菱化学生命科学研）

1. 「はじめに」 阿部輝雄（新潟大・脳研）
2. 「細胞膜リン脂質代謝と細胞運動」 金保安則（都臨床医学総合研）
3. 「神経伝達物質放出に關与するホスファチジルイノシトール5キナーゼ」
有岡 学（東京大・院・農）
4. 「ホスファチジルイノシトール代謝のシナプス小胞再生過程における役割」
根本康夫（理化学研）
5. 「イノシトールリン酸とcADP ribose によるCa²⁺動員」
橋井美奈子（金沢大・院・医）
6. 「討 論」
7. 「まとめ」 高橋正身（三菱化学生命科学研）

内容：最近の研究によって、ホスファチジルイノシトール代謝がシナプス機能に重要な役割をはたしていることが明らかになった。本シンポジウムではホスファチジルイノシトール代謝のシナプス伝達、特に神経伝達物質放出機構における機能に関して、アクティブに研究している人達による講演、それに基づく討論によって、現時点における総括と今後の展望を示したい。

シンポジウム「現在のグリア細胞系譜でその多様性を説明できるか？」

オーガナイザー：池田一裕（岡崎国立生理学研）

1. 「グリア細胞の機能と起源の多様性」 池田一裕（岡崎国立生理学研）
2. 「グリア細胞系譜の機能形態学的解析」 藤田哲也（ルイ・パスツール医学研究センター）

3. 「ミクログリアの多様性とその細胞系譜」 澤田 誠 (藤田保衛大・総合医研)
4. 「ニワトリ胚の中樞神経系を用いたオリゴデンドロサイトの出現様式の解析」
小野勝彦 (島根医科大)
5. 「アミノ酸合成・輸送系からみたグリアの多様性」
渡辺雅彦 (北海道大・院・医)
6. 「討 論」

シンポジウム「ATP受容体の脳内生理機能」

オーガナイザー：高坂新一 (国立精神神経センター・研)、井上和秀 (国立医薬品食品衛生研)

1. 「オーバービュー」 井上和秀 (国立医薬品食品衛生研)
2. 「ミクログリアでのラフリングに至る情報伝達」
高坂新一 (国立精神神経センター)
3. 「ATPによるミクログリアからのTNFアルファ放出機構」
仲田義啓 (広島大・医)
4. 「ATP受容体の脳内生理機能とCa²⁺動態」
小泉修一 (国立医薬品食品衛生研)
5. 「ATP受容体の脳虚血に対する防御作用」
西崎知之 (神戸大・医)
6. 「未 定」 未 定
7. 「討 論」

主旨：ATP受容体はイオンチャネル内蔵型P2X群とG蛋白共役型P2Y群に分類され脳内にも広く分布することが知られている。最近になって脳内においてどのような機能を担っているかが次第に明らかになりつつある。特にATPが、ミクログリアにおいては既知のメカニズムとは異なる情報伝達系を介してMAPK活性制御、ラフリングやサイトカイン放出などの著明な生理反応を引き起こすこと、海馬神経系では強力な抑制作用と虚血状態からの機能回復促進作用を示すことなどが明らかになった。これらはシナプス回路網の機能制御・維持と障害からの回復にATP受容体が深く関与する可能性を示唆しており、今後の研究の進展が待たれる。今回のシンポジウムでは、そのような大きなポテンシャルを秘めた研究テーマを選び、演者には最先端の情報を提供していただき、フロアからは21世紀への臨床応用を目指して個別の研究が促進されるようなアイデアと指摘をいただきたいと願っている。

シンポジウム「神経発生の分子・細胞メカニズム」

オーガナイザー：岡野栄之 (大阪大・院・医)、中福雅人 (東京大・院・医)

1. 「哺乳類中樞神経系の領域特異性の確立と神経幹細胞」
中福雅人 (東京大・院・医)
2. 「神経系前駆細胞の分化と自己複製能の制御機構」
岡野栄之 (大阪大・院・医)
3. 「Pax-6 による神経細胞の個性獲得機構」

大隅典子（東北大・院）

4. 「アストロサイトの発生のシグナル機構」 田賀哲也（東京医科歯科大・院）

5. 「哺乳類大脳皮質形成機構」 小川正晴（理化学研・BSI）

6. 「総合討論」

シンポジウム理念：神経発生は、1. 神経上皮の誘導とパターン形成； 2. ニューロン・グリアの分化； 3. 細胞移動； 4. 神経回路網の形成； 5. 神経活動に依存した機能的refinementというようにstep-wiseに進行していく。これらの素過程を分子・細胞生物学的に解析することは、神経系の構築のみならず、それに立脚した高次機能や神経疾患の分子病態の理解や治療法の開発に至るまで幅広い応用価値があることが明らかになってきている。そのため、神経発生に関するシンポジウムを本学会で取り上げることは、非常に重要なことであると考えられる。

本シンポジウムでは、神経発生の初期過程（上記1～3に相当）にフォーカスしたテーマにつき、最先端の研究成果を演者に紹介してもらい、フロアーを交えた活発なdiscussionを行い、21世紀におけるこの研究分野の方向性について論じたい。

シンポジウム「細胞接着による生理機能の制御とその異常ーダウン症からガン転移機構までー」（仮題）

オーガナイザー：五嶋良郎（横浜市立大・医）、平 英一（大阪大・院・医）

1. 「膜貫通型セマフォリンの生理機能」 木村 徹（住友製薬創薬研）、五嶋良郎（横浜市立大・医）

2. 「L1を巡る情報伝達と生理機能」 上口裕之（理化学研・脳科学研）

3. 「新規細胞接着因子nectinの機能解析」 萬代研二（大阪大・院・医）

4. 「新規カドヘリンファミリー分子アーカドリンとシナプスの可塑性」

山形要人（都立神経研）

5. 「ニューロプシンと神経機能」 吉田成孝（奈良先端大学院大）

6. 「gmp66の機能解析」 桑野良三（新潟大・遺伝子実験）

7. 「細胞接着因子RAGEによる腫瘍の転移制御」

田口明彦（大阪大・院・医）

8. 「ギセリンとLUの成熟神経系における機能解析」

平 英一（大阪大・院・医）

9. 「ダウン症関連遺伝子DSCAMの機能解析」

山川和宏（理化学研・脳科学総合研）

10. 「討 論」

シンポジウム「食欲調節の分子メカニズム」（仮題）

オーガナイザー：樋口宗史（新潟大・医）、仙波恵美子（和歌山医大）

1. 「イントロダクションー及び、NPY遺伝子発現と食欲調節」

樋口宗史（新潟大・医）

2. 「オレキシンと食欲調節」

中里雅光（宮崎医大）

3. 「ボンベシン受容体と食欲調節」 和田圭司（国立精神神経センター）
4. 「レプチン下流の遺伝子の検索ー及び、シンボの総括」
仙波恵美子（和歌山医大）
5. 「討 論」

シンポジウム「脳のホメオスタシスとミクログリアの機能」

- オーガナイザー：野田百美（九州大・院・薬）、中西 博（九州大・歯）
1. 「Overview」 錫村明生（奈良県立医大）
 2. 「グルタミン酸を介した神経ーミクログリア連関」
野田百美（九州大・院・薬）
 3. 「プロテオリシスを介したミクログリアの多彩な機能」
中西 博（九州大・歯）
 4. 「ミクログリアにおけるアミロイドベータ蛋白のシグナル伝達系」
中井真道、長谷川浩史、田中千賀子（高齢者脳機能研）
 5. 「神経ーミクログリア相互作用における脳内ケモカイン類の役割」
南 雅文、佐藤公道（京都大・院・薬）
 6. 「ミクログリアの数と活性を決める因子」田中潤也（愛媛大・医）
 7. 「脳障害時におけるミクログリアでのヘムオキシゲナーゼー1 誘導」
北村佳久（京都薬科大）
 8. 「H⁺チャンネル：ミクログリアのユニークなpH調節メカニズム」
久野みゆき（大阪市立大・医）
 9. 「総合討論」
 10. 「まとめ」 中西 博（九州大・歯）

主旨：近年、脳の免疫系を担うミクログリアについて、さまざまな機能と情報伝達系が明らかになってきた。病態時のみならず、正常時における神経細胞とミクログリアの機能連関について理解することは、脳の機能解明に大きく寄与すると期待される。今回のシンポジウムでは、最近、明らかになったミクログリアのイオンチャンネル、受容体、トランスポーター、および各種因子の及ぼす作用とそのメカニズムを明らかにし、特に脳のホメオスタシスという観点からニューロンや他のグリア細胞との機能的相関について討論する。そして、21世紀のグリア研究に向けて、その方向性と多様性を探りたい。

シンポジウム「中枢神経軸索再生の分子機構」

- オーガナイザー：木山博資（旭川医大）、加藤 聖（金沢大・院・医）
1. 「再生軸索伸展の分子基盤」 木山博資（旭川医大）
 2. 「未 定」 貝淵弘三（奈良先端大学院大／名古屋大・医）
 3. 「Regenerating and non-regenerating axons in the CNS」
M. Schwartz（イスラエル、ワイズマン研）
 4. 「金魚視神経再生の分子・細胞・行動学的研究」

加藤 聖（金沢大・院・医）

5. 「討 論」

主旨：魚類では中枢神経軸索例えば視神経は損傷を受けても完全に再生する。他方哺乳類においても脊髄運動神経の神経軸索は再生することが知られている。これらの神経系は、一般に再生しにくいとされている哺乳類中枢神経とどこが違うのであろうか。近年、軸索の再生に関わる分子群が数多く明らかになり、軸索再生の分子基盤がおぼろげながらに浮かび上がりつつある。そこで本シンポジウムでは中枢神経軸索再生に関与する遺伝子や分子を総括すると共に本研究領域の新発展に向けての具体的な方策についても提案したい。

シンポジウム「バイオインフォマティクス」

オーガナイザー：横山 茂（金沢大・院・医）

1. 「バイオインフォマティクスの現状と展望」（仮題）

金久 實（京都大・化学研）

2. 「Fundamentals of database searching」（仮題）

Stephen Altschul (NIH, USA)

3. 「長鎖cDNA解析による脳内発現遺伝子の系統的探索と機能予測」（仮題）

小原 収（かずさDNA研）

4. 「未 定」

未定（インテック社）

5. 「討 論」

主旨：バイオテクノロジーと情報工学の発達によって、ゲノム解読をはじめとする生体情報の分析が容易になった。これにともなって、コンピューター技術を駆使して生体システムの原理・全体像を解明するバイオインフォマティクスという学術分野が確立されつつある。この潮流は神経研究にも多大な貢献をもたらすことが期待される。本シンポジウムではバイオインフォマティクスの第一線で活躍する研究者を招き、今後の神経化学への応用を考える機会としたい。

シンポジウム「脳虚血」

オーガナイザー：小川 智（金沢大・医）、遠山正彌（大阪大・院・医）

1. 「虚血後の炎症類似反応と新規サイトカインEMAP-2」

堀 修（金沢大・医）

2. 「小胞体機能の制御による虚血性神経細胞死の抑制」

玉谷実智夫（大阪大・院・医）

3. 「ニューロブシン欠損マウスと海馬虚血性神経細胞死」

松山知弘（兵庫医大）

4. 「霊長類に特異的な虚血性神経細胞死－アポトーシスとネクローシスの相関－」

山嶋哲盛（金沢大・医）

5. 「虚血とDNA修復」

中別府雄作（九州大・生体防御医研）

6. 「脳虚血とトランスポーター」

山田和雄（名古屋市立大・医）

7. 「討 論」

シンポジウム「選択的シナプス強化・除去の分子機構」

オーガナイザー：井ノ口馨（三菱化学生命科学研）、狩野方伸（金沢大・医）

1. 「はじめに」

2. 「遺伝子産物のシナプス選択的な機能発現の機構」

井ノ口馨（三菱化学生命科学研）

3. 「発達期小脳シナプスの選択的除去機構」 狩野方伸（金沢大・医）

4. 「海馬シナプス伝達可塑性の分子機構」 真鍋俊也（神戸大・医）

5. 「神経シナプス足場蛋白質S-SCAMによる分子集積機構」

畑 裕（東京医科歯科大・医）

6. 「シナプスにおける足場蛋白質と細胞間接着機構」

溝口 明（京都大・院・医）

7. 「開口放出を介した選択的シナプス可塑性の機構」

高橋正身（三菱化学生命科学研）

8. 「総合討論・まとめ」

主旨：脳は経験に依存してシナプスの機能や構造を変化させ、適切な応答を生み出す柔軟性を持っている。発達期および成熟期を通じて、必要なシナプスの強化と不必要なシナプスの除去がおきる。1個のニューロンには数多くのシナプスが存在するが、このような可塑的变化は同じニューロンが持つシナプスの中でも特別な活動を経験したシナプスにのみ生じる。このシナプス選択性こそ、神経系の多様性と柔軟性を支える重要な性質であると思われる。本シンポジウムでは、選択的シナプス強化・除去の分子機構を遺伝子調節・シナプス構築分子群・シグナル伝達系などの視点から概括する。特に、学習・記憶など脳が高次機能を発揮する上で選択的シナプス可塑性が果たす役割について、フロアをまじえた積極的な検討を期待する。

シンポジウム「コリン作動性神経の神経生物学：最近の話題」

オーガナイザー：芳賀達也（東京大・院・医）

1. 「Introduction」

2. 「高親和性コリン取り込みとアセチルコリン合成」

奥田隆志（東京大・院・医）

3. 「ムスカリン性アセチルコリン受容体のノックアウトマウス」

松井 稔（東京大・院・薬）

4. 「大脳皮質におけるアセチルコリンによる制御作用」

木村文隆（大阪大・院・医）

5. 「アセチルコリン作動性ニューロンと睡眠」

小山純正（福島医大）

6. 「アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルの神経化学的特性および臨床効果」

小笹貴史（エーザイ(株)・筑波研）

7. 「総合討論」

若手研究者によるシンポジウム

若くして優れた研究者に日本神経化学会から授与される奨励賞に関係します。

公開シンポジウム —— 日本生物学的精神医学会合同企画シンポジウム ——

「神経ステロイドーその脳機能調節作用と分子基盤」

10月18日 17時00分－19時30分（予定）

世話人：植田弘師（長崎大学薬学部分子薬理学教授）

山脇成人（広島大学医学部神経精神医学教授）

予定講演者

鍋島俊隆（名古屋大学医学部附属病院薬剤部教授）

名和田新（九州大学大学院・医・病態制御（第三）内科学教授）

川戸 佳（東京大学大学院総合文化研究科教授）

植田弘師（長崎大学薬学部分子薬理学教授）

演題応募方法

一般演題は神経生物学や臨床医学に繋がる領域も含み、また現在進行中の研究、新しい技術の紹介、さらに症例報告的な発表も含め、会員相互の意見交換を促進し、神経化学の発展に寄与するものを広く募集します。一般演題の発表は口演あるいはポスター形式で行います。それぞれの発表形式はプログラム委員会が決めます。シンポジウムは、すでに公募を〆切り、大会理念にふさわしい内容のものを決定いたしました。(今回一般演題からシンポジウムでの発表を選ぶことがないかわり、各シンポジウムで最後にフロアーを交えた総合討論を必ずしてもらいます。そして21世紀の神経化学研究の方向をさぐっていただきます。)

1. 投稿方法

今回、原則として演題抄録募集はインターネットを使用して行います。(英文抄録も含みます。)

発表形式：一般演題(1.口演、2.ポスター)、3.シンポジウムのいずれの場合にも、インターネットによる申込みとなります。また、受領書、採択通知も電子メールにて行う予定です。その為、以下の環境・条件と事前の準備が必要となります。生化学方式に似ています。

1. インターネットに接続可能なコンピューター。
2. Microsoft Internet Explorer 4.x以降、またはNetscape Navigator 4.x以降を推奨します。必ず日本語版を使用して下さい。
3. 発表者(連名者も含む)の会員番号(日本神経化学会会誌「神経化学」郵送時のラベルの右下に記載されています10桁の番号)

また、筆頭発表者は日本神経化学会の会員でなければなりません、発表を予定されている筆頭発表者で非会員の方は以下のご連絡先にて入会申込手続きを行ってください。

入会申込連絡先

(財)日本学会事務センター 会員業務部

電話:03-5814-5810/Fax:03-5814-5825

wwwによる演題申込みの詳細および抄録受付けについては、第43回日本神経化学会 金沢大会ホームページ

<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med2/37/43JSN/> (JSN大文字)
に順次掲載されますのでご覧ください。

インターネット以外による応募方法

インターネットによる申込みが難しい場合は、フロッピーディスク(FD)を用いる方法でお送り下さい。ただし、締切が早くなります。また、応募FDと原稿を基に大会側でインターネット上に代理投稿をおこないます。したがって、実行費用 3,000円を別途申し受けます。

抄録本文の字数制限をお守りください。制限字数を越える場合は、抄録が完全な形で掲載されない場合があります。予めご了承ください。

FDによる演題抄録応募送付物一覧(インターネットで申し込まれた方は必要ありません)

(1) 和文抄録紙原稿とそのコピー 3部

抄録本文文字数制限：1行を全角23字換算とする40行以内

(2) 英文抄録紙原稿とそのコピー 3部

抄録本文文字数制限：1行を半角46字換算とする40行以内

(3) フロッピーディスク(FD)：ラベルに使用したコンピュータのOS (Windows または Macintoshのいずれかでお願いします)。筆頭著者の氏名、所属、連絡先をご記入ください。

FDの内容

全ての項目共、テキスト形式でお願いします。

- 1) 申込者氏名(和文または欧文)、2)申込者電話番号、3)同Fax、4)同郵便番号、5)同住所または所属所在地 (和文または欧文)、6)所属名 (和文または欧文)、7)筆頭発表者氏名(欧文、Family, First Nameの順)、所属(欧文)と会員番号、8)全共同発表者氏名(欧文、Family, First Nameの順)、所属(欧文)と会員番号、9)演題名(欧文)、10)抄録本文 (欧文)、11)発表形式名、12)演題分類番号 (1～39)と分類名、13)キーワード(5個まで選択可能)、14)インターネットでの抄録公開を希望するorしない、15)筆頭発表者氏名 (和文) と所属 (和文)、16)全共同発表者氏名(和文)と所属 (和文)、17)演題名 (和文)、18)抄録本文 (和文)

19) FD&抄録原稿送付先(お問合せ)

〒113-0033 東京都文京区本郷6-17-9 本郷綱ビル2F

(財)日本学会事務センター内

第43回日本神経化学会(金沢)大会 抄録応募係

電話：03-3814-9006/Fax：03-3814-5884

2. 投稿期間

インターネットによる申し込み

2000年7月3日(月)～7月24日(月) 24:00(=25日(火)0:00)

FDによる申し込み

2000年7月12日(水) 締切(必着)

筆頭発表者1名につき、1演題(和文と英文)の申し込みとなります。また、インターネットとフロッピーディスクによって同一演題を二重に申込むことはできませんので、くれぐれもご注意ください。

3. 演題分類項目

以下の演題区分の中から、演題内容に最もふさわしいと考えられるものを一つ選んで下さい。

この区分によりプログラム委員会によるプログラム編成を行います。

- 1 Ion Channels and Excitable Membranes (イオンチャネル、興奮膜)
- 2 Neurotransmitters and Modulators (Function, Release, Uptake and Metabolism)
(神経伝達物質、修飾物質)
- 3 Receptors and Transporters (受容体、輸送体)
- 4 Synapse (シナプス)
- 5 Signal Transduction and Modulation (情報伝達、変換、修飾)
- 6 Axonal Transport, Cell Motility and Cytoskeleton(軸索輸送、細胞運動、細胞骨格)
- 7 Neuron and Glia(ニューロン、グリア)
- 8 Myelin (ミエリン)
- 9 Blood-Brain Barrier (血液脳関門)
- 10 Neuroimmunology (神経免疫)
- 11 Pattern Formation (パターン形成)
- 12 Cellular Differentiation (細胞分化)
- 13 Axonal Outgrowth and Network Formation (突起伸展、回路網形成)
- 14 Trophic Factor (栄養因子)
- 15 Cell Adhesion Molecules (細胞接着因子)
- 16 Regeneration, Transplantation (再生、移植)
- 17 Plasticity (可塑性)
- 18 Apoptosis (プログラム細胞死)
- 19 Sleep and Biological Rhythms (睡眠、生体リズム)
- 20 Memory and Learning (学習、記憶)
- 21 Neuroendocrine System (神経内分泌)
- 22 Autonomic Nervous System (自律神経系)
- 23 Aging (老化)
- 24 Cerebral Blood Flow and Metabolism (脳血流、代謝)
- 25 Imaging (イメージング)
- 26 Animal Models (疾患モデル)
- 27 Developmental Disorders (発育、発達障害)
- 28 Neurodegenerative Diseases (Parkinson's Disease and Others) (変性疾患)
- 29 Psychiatric Diseases (精神疾患)
- 30 Muscle Disorders (筋疾患)
- 31 Ischemia (虚血)
- 32 Trauma (外傷)
- 33 Dementia and Alzheimer's Disease (痴呆、アルツハイマー病)
- 34 Drug Abuse and Psychopharmacology (Intoxication, Addiction) (薬物依存、精神薬理)
- 35 Neurotoxicity (中毒症)
- 36 Neuro-oncology (脳腫瘍)

- 37 Epilepsy (てんかん)
- 38 Infection (感染症)
- 39 Others (その他)

4. キーワード一覧

別ページの一覧をご覧ください。(Society for Neuroscience of North America に準拠)

5. 英文抄録の取扱い

英文抄録は従来通りNeurochemical Research(Plenum Press)に掲載されますが、学会としての英文校閲はおこないません。演題申込者ご自身で責任を持って専門家に依頼するなどして校閲してください。また、英文抄録がない場合は受理されませんのでご注意ください。

6. 和文抄録とプログラムのホームページ上の公開

プログラムは、学会期日前に公開する予定です。

7. プログラム編成

プログラム編成は大会会長が委嘱する委員会でおこないます。演題の採否、発表セッション等は御一任ください。本会での発表が不適當と思われるものなどは御遠慮願うことがあります。患者の症例発表やその体組織などを用いた実験では、患者に対して説明と同意を得ていただくとともに秘密保持に細心の注意を払ってください。同様に、動物実験についても倫理面に配慮した内容としてください。

キーワード一覧

1	ABDOMINAL	67	ANISOMYCIN	132	BATRACHOTOXIN	199	CIRCUMVENTRICULAR
2	ABDUCENS	68	ANKLE	133	BEHAVIOR	200	CLIMBING FIBER
3	ABLATION	69	ANOREXIA	134	BENZODIAZEPINE	201	CLONE
4	ABSORPTION	70	ANOXIA	135	BETA	202	CLONIDINE
5	ABSTINENCE	71	ANTAGONIST	136	BICUCULLINE	203	COCAINE
6	ABUSE	72	ANTENNA	137	BINAURAL	204	COCHLEA
7	ACCESSORY	73	ANTERIOR	138	BINDING	205	COERULEUS [CERULEUS]
8	ACCOMMODATION	74	ANTEROGRADE	139	BINOCULAR	206	COGNITIVE
9	ACCUMBENS	75	ANTIBODY	140	BIOGENIC AMINE	207	COLD
10	ACETYLCHOLINE [ACH]	76	ANTICHOLINERGIC	141	BIOSYNTHESIS	208	COLLAGEN
11	ACETYLCHOLINESTERASE [ACHE]	77	ANTICHOLINESTERASE	142	BLADDER	209	COLLATERAL
12	ACETYL-L-CARNITINE	78	ANTICONVULSANT	143	BLINDNESS	210	COLLICULUS
13	ACETYLTRANSFERASE	79	ANTIDEPRESSANT	144	BLOCK	211	COLUMN
14	ACID	80	ANTIGEN	145	BLOOD	212	COMMISSURE
15	ACOUSTIC	81	ANTIpsychOTIC	146	BLOOD FLOW	213	COMMAND
16	ACQUISITION	82	ANTISERUM	147	BLOOD PRESSURE	214	COMPUTER
17	ACRYLAMIDE	83	ANXIETY	148	BLOOD-BRAIN	215	CONDITIONED [CONDITIONING]
18	ACTH	84	ANXIOLYTIC	149	BODY WEIGHT	216	CONDUCTANCE
19	ACTIN	85	APHASIA	150	BOMBESIN	217	CONDUCTION
20	ACTION POTENTIAL	86	APLYSIA	151	BOTULINUM	218	CONE
21	ACTIVATION	87	APOMORPHINE	152	BOVINE	219	CONNECTION
22	ACTIVITY	88	APPETITE	153	BRACHIUM	220	CONSCIOUSNESS
23	ACUITY	89	ARACHIDONIC	154	BRADYKININ	221	CONSUMPTION
24	ADAPTATION	90	ARCUATE	155	BRAINSTEM	222	CONTRACTILE
25	ADDICTION	91	ARGININE	156	BROWN	223	CONTRAST
26	ADENOSINE	92	ARM	157	BUCCAL	224	CONTROL
27	ADENYLATE CYCLASE	93	AROUSAL	158	BUNGAROTOXIN	225	CONTUSION
28	ADENYLIC ACID	94	ARRHYTHMIA	159	BURST	226	CONVERGENCE
29	ADHESION	95	ARTERY	160	CAFFEINE	227	CONVULSION
30	ADIPOSE	96	ARTIFICIAL INTELLIGENCE	161	CALCITONIN	228	CORD
31	ADRENAL	97	ASCORBIC	162	CALCIUM [CA]	229	CORTEX
32	ADRENALECTOMY	98	ASPARTATE	163	CALLOSUM	230	CORTICOSTERONE
33	ADRENERGIC	99	ASSOCIATION	164	CALMODULIN	231	CORTICOTROPIN
34	AFFERENT	100	ASTROCYTE [ASTROGLIA]	165	CANNABINOIDS	232	CRANIAL
35	AFFINITY	101	ATPASE	166	CAPILLARY	233	CRF
36	AFTERDISCHARGE	102	ATRIUM	167	CAPSAICIN	234	CRUSTACEA
37	AGGLUTININ	103	ATROPHY	168	CARBACHOL	235	CSF [CEREBROSPINAL FLUID]
38	AGGRESSION	104	ATROPINE	169	CARDIAC [HEART]	236	CULTURE
39	AGING [AGEING]	105	ATTENTION	170	CARDIOVASCULAR	237	CUNEATE
40	AGONIST	106	AUDITORY	171	CAROTID	238	CURRENT
41	ALCOHOL	107	AUTOIMMUNITY	172	CASTRATION	239	CUTANEOUS
42	ALERTING	108	AUTONOMIC	173	CATECHOLAMINE	240	CYCLIC ADP RIBOSE
43	ALKALOID	109	AUTORADIOGRAPHY	174	CATION	241	CYCLIC AMP [CAMP, C-AMP]
44	ALLELE	110	AUTORECEPTOR	175	CAUDAL	242	CYCLIC GMP [CGMP, C-GMP]
45	ALLERGIC	111	AVERSION	176	CAUDATE	243	CYSTEAMINE
46	ALLOGRAFT	112	AVOIDANCE	177	CAM	244	CYTOARCHITECTURE
47	ALPHA	113	AXON	178	CA1	245	CYTOCHROME OXIDASE
48	ALS [AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS]	114	AXON TERMINAL	179	CA3	246	CYTOPLASM
49	ALTERNATION	115	AXONAL TRANSPORT [AXOPLASMIC TRANSPORT]	180	CCK [CHOLECYSTOKININ]	247	CYTOSKELETON
50	ALUMINUM	116	AXOPLASM	181	CDNA	248	CYTOSOL
51	ALZHEIMER	117	AXOTOMY	182	CENTRAL GRAY	249	DARK
52	AMACRINE	118	BACLOFEN	183	CENTRAL PATTERN GENERATOR	250	DARK REARING
53	AMBIGUOUS	119	BAG CELL	184	CEREBELLUM	251	DBH
54	AMINE	120	BARBITURATE	185	C-FIBER	252	DEAFFERENTATION
55	AMINERGIC	121	BARIUM	186	CHANNEL	253	DEAFNESS
56	AMINO ACID	122	BARORECEPTOR	187	CHEMORECEPTOR	254	DEATH
57	AMNESIA	123	BARREL	188	CHIASM	255	DECARBOXYLASE
58	AMPA	124	BARRIER	189	CHLORAMPHENICOL	256	DECEREBRATE
59	AMPHETAMINE	125	BASAL	190	CHLORIDE	257	DEEP CEREBELLAR NUCLEI
60	AMPLITUDE	126	BASAL FOREBRAIN	191	CHLORPROMAZINE	258	DEFENSE
61	AMYGDALA	127	BASAL GANGLIA	192	CHOLINERGIC	259	DEGENERATION
62	ANALGESIA	128	BASAL LAMINA	193	CHOROID	260	DEHYDROGENASE
63	ANDROGEN [TESTOSTERONE]	129	BASALIS	194	CHROMAFFIN	261	DELAYED RESPONSE
64	ANESTHESIA	130	BASILAR	195	CILIARY		
65	ANGIOTENSIN	131	BASKET CELL	196	CINGULATE		
66	ANION			197	CIRCADIAN		
				198	CIRCULATION		

262	DELTA	331	EEG	394	FEEDING	459	GRANULE CELL
263	DEMENTIA		[ELECTROENCEPHALO	395	FEMALE	460	GRAY
264	DEMYELINATION		GRAM]	396	FEVER	461	GROOMING
265	DENDRITE	332	EFFERENT	397	FIBROBLAST	462	GROWTH
266	DENERVATION	333	EGG LAYING	398	FIBRONECTIN	463	GROWTH CONE
267	DENTATE	334	ELASMOBRANCH	399	FIELD	464	GROWTH FACTOR
268	DEOXYGLUCOSE	335	ELECTRIC ORGAN	400	FILAMENT	465	GROWTH HORMONE
269	DEPOLARIZATION	336	ELECTROCONVULSIVE	401	FILOPODIA	466	GTP
270	DEPRESSION		SHOCK	402	FIMBRIA	467	GUANINE
271	DEPRIVATION	337	ELECTRORECEPTOR	403	FINGER	468	GUIDANCE
272	DESCENDING	338	ELECTROTONIC	404	FIXATION	469	GUSTATORY
273	DESENSITIZATION	339	EMBRYO	405	FLASH	470	GYRUS
274	DESIPRAMINE	340	EMG	406	FLEXION	471	H-REFLEX
275	DESYNCHRONIZATION		[ELECTROMYOGRAM]	407	FLEXOR	472	HABENULA
276	DEVELOPMENT	341	EMOTION	408	FLIGHT	473	HABITUATION
277	DEXAMETHASONE	342	ENCEPHALOMYELITIS	409	FLUORESCENCE	474	HAIR CELL
278	DFP	343	ENDPLATE	410	FLUORIDE	475	HALOPERIDOL
279	DIABETES	344	ENDOCRINE	411	FMRFAMIDE	476	HALOTHANE
280	DIAGONAL BAND	345	ENDORPHIN		[FMRF-AMIDE]	477	HAND
281	DIALYSIS	346	ENDOTHELIAL	412	FOOD	478	HEAD
282	DIAPHRAGM	347	ENERGY	413	FORCE	479	HEARING
283	DIAZEPAM	348	ENKEPHALIN	414	FOREBRAIN	480	HEAT
284	DIENCEPHALON	349	ENOLASE	415	FORELIMB	481	HEMISPHERE
285	DIET	350	ENTERIC	416	FORGETTING	482	HEMORRHAGE
286	DIFFERENTIATION	351	ENTOPEDUNCULAR	417	FORNIX	483	HEPATIC
287	DIFFUSION	352	ENTRAINMENT	418	FORSKOLIN	484	HEROIN
288	DIGESTION	353	ENTORHINAL	419	FOVEAL	485	HERPES
289	DIGITAL	354	ENUCLEATION	420	FREEZE FRACTURE	486	HINDBRAIN
290	DIGITONIN	355	ENVIRONMENTAL	421	FREQUENCY	487	HINDLIMB [LEG]
291	DIMORPHIC	356	ENZYME	422	FRONTAL	488	HIPPOCAMPUS
292	DIPHTHERIA	357	EPILEPSY	423	GABA [GAMMA-	489	HISTAMINE
293	DIRECTIONAL	358	EPILEPTIFORM		AMINOBUTYRIC]	490	HISTOCHEMISTRY
294	DISCRIMINATION	359	EPINEPHRINE	424	GABAERGIC	491	HISTOCOMPATIBILITY
295	DISSOCIATION		[ADRENALINE]	425	GAD	492	HISTORY
296	DISUSE	360	EPITHELIUM	426	GAMMA	493	HORIZONTAL CELL
297	DMSO	361	EPP [ENDPLATE	427	GANGLION	494	HORMONE
	[DIMETHYLSULFOXIDE]		POTENTIAL]	428	GANGLIOSIDE	495	HPLC
298	DNA	362	EPSP [EXCITATORY	429	GAP JUNCTION	496	HRP [HORSERADISH
299	DOLICHOL		POSTSYNAPTIC]	430	GASTRIC		PEROXIDASE]
300	DOLPHIN	363	ERG		[GASTROINTESTINAL]	497	HUNTINGTON
301	DOMINANCE		[ELECTRORETINO	431	GASTROINTESTINAL	498	HYBRIDIZATION
302	DOPA		GRAM]	432	GATING	499	HYDROCEPHALUS
303	DOPAMINE	364	ESCAPE	433	GENE	500	HYPERACTIVITY
304	DOPAMINERGIC	365	ESTERASE	434	GFA [GLIAL	501	HYPERALGESIA
305	DORSAL	366	ESTROGEN		FIBRILLARY ACIDIC	502	HYPERGLYCEMIA
306	DORSAL COLUMN		[ESTRADIOL]		PROTEIN]	503	HYPOPOLARIZATION
	[DORSAL FUNICULUS]	367	ESTROUS	435	GILL	504	HYPERSENSITIVITY
307	DORSAL HORN	368	ETHANOL	436	GLAND	505	HYPERTENSION
308	DORSAL MOTOR	369	EVOKED	437	GLIA	506	HYPERTHERMIA
	NUCLEUS	370	EVOLUTION	438	GLIOMA	507	HYPOGLYCEMIA
309	DORSAL ROOT	371	EXCITABILITY	439	GLOBUS PALLIDUS	508	HYPOPHYSECTOMY
310	DORSAL ROOT	372	EXERCISE		[PALLIDIUM]	509	HYPOTENSION
	GANGLION [DRG]	373	EXOCYTOSIS	440	GLOMERULUS	510	HYPOTHALAMUS
311	DORSOLATERAL	374	EXPLANT	441	GLUCAGON	511	HYPOTHERMIA
312	DORSOMEDIAL	375	EXPLORATION	442	GLUCOCORTICOID	512	HYPOTHYROID
313	DOSE-RESPONSE	376	EXTINCTION	443	GLUCOSE	513	HYPOVOLEMIC
314	DOWN SYNDROME	377	EXTRACELLULAR	444	GLUCOSE 6-PHOSPHATE	514	HYPOXIA
315	DRINKING	378	EXTRAOCULAR	445	GLUTAMATE	515	IA
316	DRIVE	379	EXTRASTRIATE	446	GLUTAMATE	516	IB
317	DROSOPHILA	380	EYE		DECARBOXYLASE	517	IBOTENIC ACID
318	DRUG	381	EYE FIELD	447	GLYCINE	518	ILLUSION
319	DURA	382	EYE MOVEMENT	448	GLYCOGEN	519	IMAGING
320	DYE	383	EYE POSITION	449	GLYCOLIPID	520	IMIPRAMINE
321	DYNORPHIN	384	FACIAL	450	GLYCOPROTEIN	521	IMMUNITY
322	DYSLEXIA	385	FACILITATION	451	GLYCOSYLTRANSFERA	522	IMMUNOREACTIVITY
323	DYSTONIA	386	FASCIA DENTATA		SE	523	IMMUNOSUPPRESSION
324	DYSTROPHIC	387	FASCICULATION	452	GM1	524	IMPLANT
325	D1 [D-1]	388	FAST	453	GNRH	525	INACTIVATION
326	D2 [D-2]	389	FASTIGIAL	454	GOLGI	526	INCERTA
327	EAR	390	FATIGUE	455	GONAD	527	INDOLEAMINE
328	EATING	391	FATTY ACID	456	GONADOTROPIN	528	INDUCTION
329	ECTODERM	392	FEAR	457	GRACILIS	529	INFERIOR
330	EDINGER WESTPHAL	393	FEEDBACK	458	GRAFT	530	INFERIOR COLLICULUS

531	INFERIOR OLIVE	600	LIVER		734	NOXIOUS	
532	INFRAORBITAL	601	LOCALIZATION	668	MPTP	735	NUCLEOLUS
533	INHIBITION	602	LOCOMOTION	669	MRNA	736	NUCLEOTIDE
534	INJURY	603	LORDOSIS	670	MSG [MONOSODIUM	737	NUCLEUS
535	INNOMINATA	604	LSD		GLUTAMATE]	738	NYSTAGMUS
536	INOSITOL	605	LTP [LONG-	671	MU	739	OBESITY
537	INPUT		TERM POTENTIATION]	672	MULTIPLE SCLEROSIS	740	OCCIPITAL
538	INSECTICIDE	606	LURCHER	673	MULTISENSORY	741	OCTAPEPTIDE
539	INSULA	607	LYSOSOME	674	MUSCARINIC	742	OCTOPAMINE
540	INSULIN	608	MACROPHAGE	675	MUSCIMOL	743	OCULAR
541	INTERHEMISPHERIC	609	MACULA	676	MUSCLE	744	OCULOMOTOR
542	INTERLEUKIN	610	MAGNESIUM [MG]	677	MUSCLE SPINDLE	745	ODOR
543	INTERMEDIOLATERAL	611	MAGNETIC	678	MUTANT	746	OFF
544	INTERNEURON	612	MAGNOCELLULARIS	679	MYASTHENIA	747	OLFACTORY
545	INTEROCULAR	613	MAGNUS	680	MYELIN	748	OLIGODENDROCYTE
546	INTERPEDUNCULAR	614	MALE	681	MYENTERIC		[OLIGODENDROGLIA]
547	INTERPOSITUS	615	MALNUTRITION	682	MYOCARDIAL	749	OLIVARY
548	INTRACELLULAR	616	MAO [MONOAMINE	683	MYOCLONUS	750	OLIVE
549	INTRACISTERNAL		OXIDASE]	684	MYOSIN	751	ON
550	INTRATHECAL	617	MAPPING	685	MYOTATIC	752	OOCYTE
551	ION	618	MATERNAL	686	MYOTUBE	753	OPERANT
552	IPSP [INHIBITORY	619	MATING	687	NADPH	754	OPIATE [MORPHINE]
	POTENTIAL]	620	MATRIX	688	NA-K ATPASE	755	OPIOID
553	IRIS	621	MATURATION	689	NALOXONE	756	OPTIC
554	ISCHEMIA	622	MAUTHNER	690	NARCOTIC	757	OPTOKINETIC
555	ISOLATION	623	MAZE	691	NASAL	758	ORAL
556	ISTHMI	624	MECHANOSENSORY	692	NATRIURETIC	759	ORGANOPHOSPHATE
557	JAW	625	MEDIAL	693	NAUSEA	760	ORIENTATION
558	JIMPY	626	MEDIAL GENICULATE	694	NECK	761	ORNITHINE
559	JOINT	627	MEDIAN EMINENCE	695	NECROSIS	762	OSCILLATOR
560	KAINIC ACID	628	MEDIAN NERVE	696	NEONATAL	763	OSMOTIC PRESSURE
561	KAPPA	629	MEDULLA	697	NERVE	764	OUABAIN
562	KETAMINE	630	MELATONIN	698	NETWORK	765	OUTPUT
563	KIDNEY	631	MEMBRANE	699	NEURAL TUBE	766	OVARY
564	KINASE	632	MEMBRANE POTENTIAL		[NEURAL	767	OXIDATION
565	KINDLING	633	MEMORY		CREST, NEURAL PLATE]	768	OXOTREMORINE
566	KINETIC [KINETICS]	634	MEPP	700	NEURITE	769	OXYGENE
567	KOLLIKER-FUSE	635	MESENCEPHALIC	701	NEUROBLASTOMA	770	OXYGENASE
568	KORSAKOFF	636	METABOLISM	702	NEUROCHEMICAL	771	OXYTOCIN
569	LABYRINTH	637	METHAMPHETAMINE	703	NEUROENDOCRINE	772	PACEMAKER
570	LACTATION	638	METHIONINE	704	NEUROFILAMENT	773	PACINIAN
571	LAMINA	639	METHYLATION	705	NEUROHYPOPHYSIS	774	PAIN
572	LAMININ	640	MEYNERT	706	NEUROLEPTIC	775	PALMITATE
573	LANGUAGE	641	MICROELECTRODE	707	NEUROMODULATION	776	PANCREAS
574	LARYNGEAL	642	MICROFILAMENT	708	NEUROMUSCULAR	777	PARA-
575	LATERAL	643	MICROGLIA	709	NEURON		CHLOROPHENYLALANINE
576	LATERAL GENICULATE	644	MICROTUBULE	710	NEUROPATHOLOGY		
	[LGB, LGN]	645	MICROVESSEL	711	NEUROPATHY	778	PARABRACHIAL
577	LATERAL LEMNISCUS	646	MICTURITION	712	NEUROPEPTIDE	779	PARAFASCICULAR
578	LATERAL LINE	647	MIDBRAIN	713	NEUROPHYSIN	780	PARAHIPPOCAMPAL
579	LATERAL POSTERIOR	648	MIGRATION	714	NEUROFIL	781	PARALYSIS
	[LP]	649	MIMICKRY	715	NEUROSECRETION	782	PARALLEL
580	LATERALIZATION	650	MINERALOCORTICOID	716	NEUROTENSIN	783	PARAMECIUM
581	LEAD		[ALDOSTERONE]	717	NEUROTOXICITY	784	PARASYMPATHETIC
582	LEARNING	651	MITOCHONDRIA	718	NEUROTRANSMITTER	785	PARAVENTRICULAR
583	LECTIN	652	MITOSIS	719	NEUROTROPHIC	786	PARIENTAL
584	LEG	653	MOLLUSC	720	NEUROTROPIC	787	PARKINSON
585	LEMNISCUS	654	MONOAMINE	721	NGF [NERVE	788	PASSIVE AVOIDANCE
586	LEUKEMIA	655	MONOAMINE OXIDASE		GROWTH FACTOR]	789	PATCH CLAMP
587	LH [LUTEINIZING	656	MONOCLONAL	722	NICOTINE	790	PAVLOV
	HORMONE]	657	MONOCULAR	723	NICOTINIC	791	PEDUNCLE
588	LHRH	658	MONOSYNAPTIC	724	NICTITATING	792	PENICILLIN
589	LIGHT	659	MORPHOMETRY	725	NIGROSTRIATAL	793	PENIS
590	LIMB	660	MOSSY FIBER	726	NMDA [N-METHYL-	794	PENTOBARBITAL
591	LIMBIC	661	MOTILITY		D-ASPARTATE]	795	PEPTIDE
592	LIMULUS	662	MOTIVATION	727	NMR	796	PEPTIDERGIC
593	LINEAGE	663	MOTONEURON	728	NOCICEPTION	797	PERFORANT
594	LIPASE		[MOTOR NEURON]	729	NODOSE	798	PERFUSION
595	LIPID	664	MOTOR	730	NODE	799	PERIAQUEDUCTAL
596	LIPOPROTEIN	665	MOTOR CORTEX	731	NOISE		GRAY
597	LIPOSOME	666	MOTOR UNIT	732	NORADRENERGIC	800	PERIARCUATE
598	LISSAUER	667	MOVEMENT	733	NOREPINEPHRINE	801	PERISTRIATE CORTEX
599	LITHIUM		[MOTION, MOTOR		[NORADRENALINE]	802	PERIVENTRICULAR

803	PERMEABILITY	867	PROCTOLIN	938	SALT	1008	SUCKLING
804	PEROXIDATION	868	PROGESTERONE	939	SATIETY	1009	SUCROSE
805	PESTICIDE	869	PROJECTION	940	SCAN	1010	SUICIDE
806	PET [POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY]	870	PROLACTIN	941	SCHIZOPHRENIA	1011	SULCUS
807	PHARMACODYNAMICS	871	PROLIFERATION	942	SCHWANN CELL	1012	SUMMATION
808	PHENCYCLIDINE	872	PROPRIOCEPTIVE [MYOTATIC]	943	SCIATIC	1013	SUPERIOR
809	PHENOBARBITAL	873	PROPRIOSPINAL	944	SCOPOLAMINE	1014	SUPERSENSITIVITY
810	PHENOTYPE	874	PROSTAGLANDIN	945	SCRAPIE	1015	SUPRACHIASMATIC
811	PHENYLETHANO LAMINE	875	PROTEASE	946	SECRETION	1016	SUPPRESSION
812	PHENYTOIN	876	PROTEIN	947	SEDATION	1017	SUPRAOPTIC
813	PHEOCHROMOCYTOMA [PC12, PC-12]	877	PROTEIN KINASE	948	SEIZURE	1018	SURAL
814	PHORBOL	878	PROTEIN SYNTHESIS	949	SELF-ADMINISTRATION	1019	SURFACE
815	PHOSPHATASE	879	PROTEOLYCAN	950	SELF-STIMULATION	1020	SWEAT
816	PHOSPHATIDYLINOSI TOL	880	PROTEOLIPID	951	SEMICIRCULAR CANAL	1021	SWIMMING
817	PHOSPHODIESTERASE	881	PROTEOLYSIS	952	SENILITY	1022	SYMPATHETIC
818	PHOSPHOINOSITIDE	882	PSYCHOPHYSICS	953	SENSITIZATION	1023	SYNAPSE
819	PHOSPHOLIPASE	883	PULVINAR	954	SENSORIMOTOR	1024	SYNAPSIN
820	PHOSPHOLIPID	884	PUMP	955	SENSORY NEURONS	1025	SYNAPTIC
821	PHOSPHORYLATION	885	PUNISHMENT	956	SEPTAL AREA	1026	SYNAPTOGENESIS
822	PHOTO-LABELLING	886	PUPIL	957	SEROTONERGIC	1027	SYNAPTOSOME
823	PHOTORECEPTOR	887	PURIFY	958	SEROTONIN	1028	SYNCHRONY
824	PHRENIC	888	PURINERGIC	959	SERUM	1029	SYNTHESIS
825	PHYSOSTIGMINE	889	PURKINJE CELL	960	SEX	1030	TACTILE
826	PIA	890	PURSUIT	961	SHAKER	1031	TAIL
827	PICROTOXIN	891	PUTAMEN	962	SHOCK	1032	TAIL-FLICK
828	PIGMENT	892	PYLORUS	963	SIGMA	1033	TASTE
829	PIMOZIDE	893	PYRAMIDAL	964	SKELETAL	1034	TAURINE
830	PINEAL	894	QUAKING	965	SKIN	1035	TAXOL
831	PIPERAZINE	895	QUANTAL	966	SLEEP	1036	TEGMENTUM
832	PIRIFORM [PYRIFORM]	896	QUINOLINIC	967	SLICE	1037	TELENCEPHALON
833	PITUITARY	897	QUISQUALATE	968	SLOW	1038	TEMPERATURE
834	PLACODE	898	RADIOIMMUNOASSAY	969	SMOOTH	1039	TEMPORAL
835	PLASMA	899	RAPHE	970	SODIUM [NA]	1040	TENDON
836	PLASMA MEMBRANE [AXOLEMMA]	900	REARING	971	SOLEUS	1041	TESTOSTERONE
837	PLASMINOGEN	901	RECEPTIVE FIELD	972	SOLITARY [SOLITARIUS]	1042	TETANUS
838	PLATELET	902	RECEPTOR	973	SOMATOSENSORY	1043	THALAMUS
839	PLEXUS	903	RECOGNITION	974	SOMATOSTATIN	1044	THC
840	PNMT [PHENYLETHANO LAMINE-N-METHYL TRANSFERASE]	904	RECRUITMENT	975	SONG	1045	THEOPHYLLINE
841	POLYAMINE	905	RECTIFICATION	976	SOUND	1046	THIAMINE
842	POLYDIPSIA	906	RED NUCLEUS	977	SPASTICITY	1047	THY-1
843	POLYPEPTIDE	907	REFLEX	978	SPATIAL	1048	THYMUS
844	POMC [PROOPIOMELAN OCORTIN]	908	REFRACTORY	979	SPEECH	1049	THYROXINE
845	PONS	909	REGENERATION	980	SPINAL	1050	TISSUE CULTURE
846	PORPHYRIA	910	REINFORCEMENT	981	SPINOTHALAMIC	1051	TOLERANCE
847	POSTERIOR	911	REINNERVATION	982	SPLEEN	1052	TONGUE
848	POSTMORTEM	912	RELEASE	983	SPREADING DEPRESSION	1053	TOOTH
849	POSTNATAL	913	REM	984	SPROUTING	1054	TOPOGRAPHY
850	POSTREMA	914	RENAL	985	STAIN	1055	TOUCH
851	POSTSYNAPTIC	915	RENIN	986	STARTLE	1056	TOURETTE
852	POSTTETANIC	916	RENSHAW CELL	987	STATUS EPILEPTICUS	1057	TOXICITY
853	POSTURE	917	REPRODUCTION	988	STEROID	1058	TOXIN
854	POTASSIUM [K]	918	RESERPINE	989	STIFFNESS	1059	TRACT
855	POTENTIAL	919	RESONANCE	990	STIMULATION	1060	TRAINING
856	POTENTIATION	920	RESPIRATION	991	STOMATOGASTRIC	1061	TRANSCRIPTION
857	PREFERENCE	921	RESPONSE	992	STORAGE	1062	TRANSDUCTION
858	PREFRONTAL	922	RETENTION	993	STRABISMUS	1063	TRANSFERRIN
859	PREGANGLIONIC	923	RETICULAR	994	STRESS	1064	TRANSMISSION
860	PREMOTOR	924	RETICULUM	995	STRETCH REFLEX	1065	TRANSPLANT
861	PRENATAL	925	RETINA	996	STRIA TERMINALIS	1066	TRANSPORT
862	PREOPTIC	926	RETINAL GANGLION CELL	997	STRIATE CORTEX	1067	TRAPEZOID BODY
863	PREPYRIFORM	927	RETINOGENICULATE	998	STROKE	1068	TRAUMA
864	PRESTRIATE	928	RETINOTECTAL	999	STRUCTURE	1069	TREADMILL
865	PRESYNAPTIC	929	RETROGRADE	1000	SUBCELLULAR	1070	TREMOR
866	PRETECTUM	930	REWARD	1001	SUBCORTICAL	1071	TRH
		931	RHYTHM	1002	SUBFORNICAL	1072	TRIFLUOPERAZINE
		932	RNA	1003	SUBCULUM	1073	TRIGEMINAL
		933	ROD	1004	SUBSTANCE K	1074	TRIMETHYLTIN
		934	ROTATION	1005	SUBSTANCE P	1075	TROPHIC
		935	SACCADE	1006	SUBSTANTIA GELATINOSA	1076	TROPIC
		936	SACCULUS	1007	SUBSTANTIA NIGRA	1077	TRYPTOPHAN
		937	SALIVARY GLAND			1078	TTX [TETRODOTOXIN]
						1079	TUBULIN
						1080	TUMOR

1081 TUNING	1094 VASCULAR	1108 VISION	AGGLUTININ]
1082 TURNOVER	1095 VASOACTIVITY	1109 VISUAL	1122 WING
1083 TWITCH	1096 VASOPRESSIN	1110 VITAMIN	1123 WITHDRAWAL
1084 TYMPANIC	1097 VELOCITY	1111 VOCALIZATION	1124 WORK
1085 TYROSINE	1098 VENOM	1112 VOLITION	1125 WRIST
1086 TYROSINE	1099 VENTRAL	1113 VOLTAGE	1126 X-CELL
HYDROXYLASE	1100 VENTROMEDIAL	1114 VOLTAGE CLAMP	1127 X-IRRADIATION
1087 ULTRASTRUCTURE	1101 VENTRICLE	1115 W-CELL	[X-RAY]
1088 UNIT	1102 VERMIS	1116 WAKING	1128 Y
1089 UPTAKE	1103 VESTIBULAR	1117 WALKING	1129 Y-CELL
1090 URINARY	1104 VIBRATION	1118 WATER	1130 YAWNING
1091 UTERUS	1105 VIBRISSA [WHISKER]	1119 WEAVER	1131 YOHIMBINE
1092 VAGINA	1106 VIP	1120 WEIGHT	1132 ZINC
1093 VAGUS	1107 VIRUS	1121 WGA [WHEAT GERM	1133 ZONA INCERTA

参加申し込み方法

- (1) 学会当日は混雑が予想されますので、学会参加者は参加費(下表)をなるべく前納していただくようお願いいたします。
- (2) 前納される参加者は、必ず「神経化学Vol.39, No.1」(本誌)に綴じ込まれた青色の専用払い込み取り扱い票を用い、郵便振替で9月19日までに支払ってください。参加者1名につき1枚をご使用ください。
- (3) 参加登録の申し込みをされた方には参加登録証(名札)を後日お送りいたします。参加登録証は当日必ずお持ちください。
- (4) 9月19日までに参加登録されなかった方は、会期中会場受付で参加登録をしてください。
- (5) 本学会への参加は、日本神経学会、日本小児神経学会および日本良導絡自律神経学会の認定医研修単位の対象となります。
- (6) 第43回大会に限り、日本生物学的精神医学会の会員は5,000円にて参加が可能です。ただし、日本神経化学会の会員でもある場合は日本神経化学会の会員参加費が適用されます。
- (7) 学生の方は、身分証明書をお送りいただく必要はありませんが、参加登録証(名札)には学生であることを明記する予定です。

区 分	会 員	非会員	学生会員	学 生 非会員	日 本 生 物 学 的 精 神 医 学 会 会 員	懇親会費	納入方法
前納 (9月19日まで)	9,000円	10,000円	4,000円	4,500円	5,000円	5,000円	郵便振替
当日 (会場受付)	10,000円	11,000円	4,500円	5,000円	5,000円	6,000円	会場受付

第43回 日本神経化学会金沢大会 宿泊のご案内

■期 日：平成12年10月18日(水) (大会)・19日(木) (大会)・20日(金) (大会)

■会 場：金沢市観光会館

謹啓 皆様におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

この度、城下町金沢にて平成12年10月18日より第43回日本神経化学会金沢大会が開催され、多くの皆様方がお越しくださることを心より歓迎申し上げます。

さて皆様方の宿泊等のお世話を近畿日本ツーリスト金沢支店が担当させていただくことになりました。下記のとおりご案内申し上げます。

皆様のご利用を心よりお待ちしております。

敬 具

近畿日本ツーリスト

支店長 中村 勝昭

1) 宿泊のご案内

1. 宿泊期間：平成12年10月17日(火)・18日(水)・19日(木)

2. 宿 泊 地：金沢市

3. 宿泊料金：1泊朝食付（税金サービス料込み）の一人当たりの料金です。

種 別	予 定 ホ テ ル	部 屋 タ イ プ	宿 泊 料 金
1	金沢東急ホテル	シ ン グ ル	13,500
2	金沢東急ホテル	ツ イ ン	11,500
3	金沢都ホテル	シ ン グ ル	10,500
4	金沢ニューグランドホテル（本館）	シ ン グ ル	10,000
5	金沢ニューグランドホテル（アネックス）	シ ン グ ル	10,000
6	金沢ニューグランドホテル（アネックス）	ツ イ ン	9,000
7	金沢ワシントンホテルプラザ	シ ン グ ル	8,500
8	アパホテル金沢駅前	シ ン グ ル	7,500
9	アパホテル金沢駅前	ツ イ ン	7,000
10	ホテルアクティ金沢	シ ン グ ル	7,500
11	ホテルアクティ金沢	ツ イ ン	7,000
12	アパホテル金沢片町	シ ン グ ル	6,500

① 各タイプ共、お申込順に受付させていただきます。ご希望の部屋タイプが満員の場合は、他のタイプへ変更させていただくこともありますので予めご了承ください。

その場合のみ、お申込み後5日以内にご連絡申し上げます。手配OKの場合はご連絡致しませんのでご了解下さい。

② ツインお申込みの場合は、必ず同室希望者氏名をご記入下さい。

③ 朝食不要の場合でも払戻しはいたしません。

2) 金沢市内の定期観光のご案内

ご同伴の皆様には、金沢市内のミニ観光として、金沢定期観光バスのご案内をさせていただきます。(主催 北陸鉄道)

1. 百万石コース 主な見学地 本多蔵品館 県立博物館 多川家 金箔工芸館 九谷焼窯元
尾上神社 兼六園
出 発 時 間 9 : 00 (所要時間 7 時間 30 分)
料 金 6,500円
2. 兼六園コース 主な見学地 武家屋敷 九谷焼窯元 天徳院 成巽閣 兼六園
出 発 時 間 8 : 45 13 : 30 (所要時間 4 時間 5 分)
料 金 3,000円
3. 能登半島コース 主な見学地 輪島漆器会館 輪島朝市 巖門 千里浜
(わじま号) 出 発 時 間 8 : 10 (所要時間 7 時間 20 分)
料 金 7,200円

※その他、コースもご相談をお受け致します。

3) 申込方法と手続きのご案内

①申込方法：宿泊・観光・弁当とも添付の申込書にご記入の上、FAX、又は大会のホームページからお申込みください。

お弁当は、お茶付きで1個@1,000円(税込)となります。

②申込締切日：平成12年9月30日(土)

③申し込み締切後10月初旬頃、宿泊・観光参加確認書及び請求書を送付させていただきます。書類到着後7日以内に指定口座にお振り込みください。(振込み手数料は各自ご負担願います。)クレジットカード利用希望の方は、申込用紙のクレジットカード欄に必要事項(カード会社、番号、有効期限、カードサイン)を必ずご記入下さい。

④取消については、下記の料率で申し受けます。

★取消料：宿泊

宿泊日の4日前迄	3日～前日	当 日
無 料	2 0 %	5 0 %

★取消料：観光

出発日の7日前迄	6日～2日前	前 日	当日無連絡
無 料	2 0 %	5 0 %	1 0 0 %

★取消料：お弁当

2日前迄	前 日	当 日
無 料	5 0 %	1 0 0 %

※お申込後の御取消料は大会終了後、送金手数料差引のうえ銀行振込にてご送金いたします。

4) 申込および問い合わせ先のご案内

下記担当までお願い申し上げます。

人が好き。地球が好き。旅がスキ。
 **近鉄日本ツーリスト**
運輸大臣登録旅行業第20号 (社) 日本旅行業協会会員
金 沢 支 店
「第43回日本神経化学会金沢大会」係

〒920-0981 石川県金沢市片町1-1-34
 TEL : 076-232-0571
 FAX : 076-232-3228
 担 当 : 福嶋・岡田・山田
 E-mail : kanazawa@or.knt.co.jp

振込先銀行：第一勧業銀行 金沢支店

口座番号：普通預金 1293719

口 座 名：近畿日本ツーリスト株式会社 金沢支店

交通のご案内

■鉄 道／J R北陸本線金沢駅下車

■バス／北陸鉄道バス 金沢駅東口から約25分

- ・路線番号91番（旭町線）富本町經由「旭町」または「金沢大学」行き本多町下車（観光会館前に停車します）
- ・路線番号18番（花里線）笠舞2丁目經由「金沢学院大学」行き本多町下車（観光会館前の道路の向い側に停車します）

※注意 路線番号、行先などが変更になる場合がありますので、詳細については、あらかじめ「北鉄バス
テレホンセンター」TEL(076)237-5115にご確認ください。

■徒歩／金沢駅東口から約50分

■タクシー／金沢駅東口から約15分

■飛行機／小松空港から ・タクシーで約40分

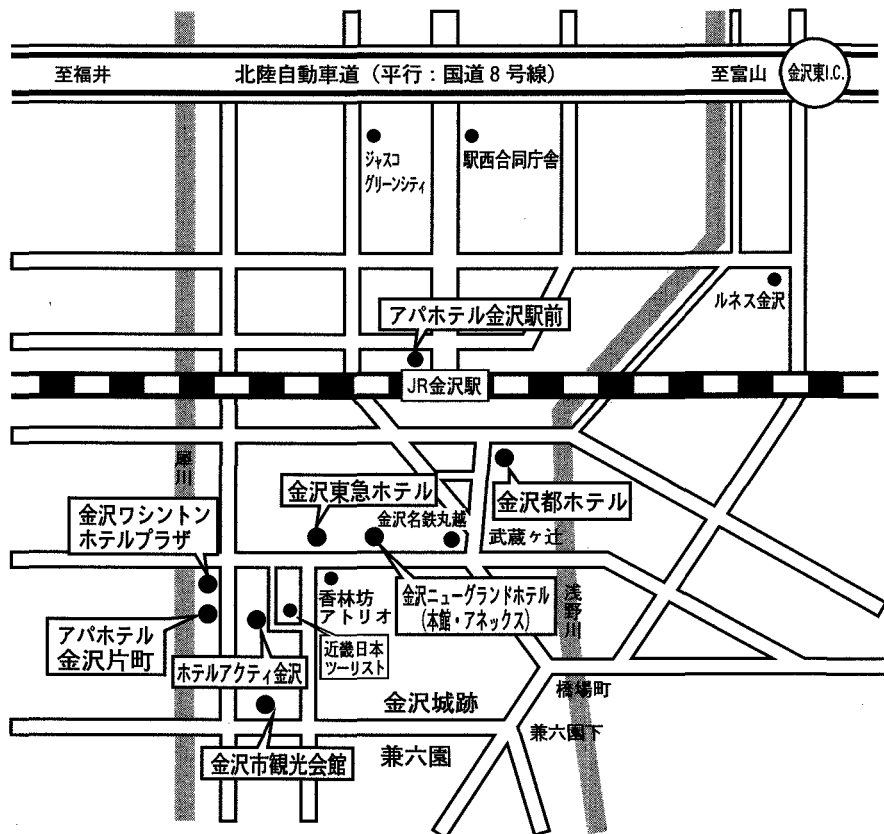
・金沢駅行きバス（市内経由）で約50分、香林坊下車徒歩約10分

■自家用車／富山方面からは 北陸自動車道金沢東インターから約25分

福井方面からは 北陸自動車道金沢西インターから約20分

※当館の有料駐車場の収容スペースは76台分しかありませんので、満車の場合は金沢市役所など近隣の有料駐車場をご利用ください。

案内図



理事会だより

日本神経化学会奨励賞について

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)

今期の理事会と委員会の任期も後1年になりました。念願の奨励賞の選考規定も2月19日の理事会で承認され、奨励賞選考委員も決まりました。昨年末には、幸運にも若手育成のためにという趣旨で寄付金を頂戴しましたので、これから奨励賞の賞金等を支出する予定であります。ご寄付に対しまして厚く御礼申し上げます。本年10月に金沢で開催される第43回神経化学大会（東田博陽大会長）で第1回の奨励賞が授与されます。7名の奨励賞選考委員が応募者の中から候補者を数名に絞り、この候補者には学会場で研究内容を発表していただき、これをもとに選考委員会が受賞者を決定する仕組みになっています。また、授賞式は、懇親会場で行うことになりました。この賞がきっかけとなり、会員の中から一つでも多くの素晴らしい研究が出てくることを願ってやみません。なお、メダルは、神経化学会のシンボルマークを作っていた田中 亮先生にお願いしましたところ、ご快諾をいただきました。素晴らしいメダルができることを楽しみにしております。

先の本誌でも述べましたが、本学会の規模から考えて、地方で開催する利点は大変大きいと考えています。金沢大会では、抄録の受付がすべてWEB上で行われますが、今後とも同じ業者と契約しますので、毎年ほぼ同じ形式の抄録受付になり

ます。また、抄録集作成も同じ業者がやってくれますので、今後学会を引き受けられた時の作業量はかなり軽減されるものと考えられます。私個人としましては、神経化学大会の懇親会は比較的派手ですので、もっと質素にして、シンポジウムなどに費用を回す方がよいと思っています。

今年は、新しい会員名簿を作成する年ですので、各会員の情報をぜひお知らせ願います。名簿にはe-mailも記入していきたいと考えています。すでに、評議員へはe-mailを利用していろいろなお知らせをしていますが、今後は、登録いただきましたe-mailアドレスを利用して、学会事務・広報や意思決定の迅速化に利用して行きたいと考えています。ご協力をお願い致します。

21世紀の最初の年は、神経科学学会との合同大会になります。本学会からは畠中 寛教授（阪大蛋白研）が、神経科学学会からは佐藤公道教授（京大薬学部）が会長となり、京都国際会議場で開催されます。

最後に、先の学会誌「神経化学（37巻4号）」のヘッダーの印刷ミスでは、大変ご迷惑をおかけしましたことをお詫び申し上げます。幸い、迅速な再発行と発送ができましたので安堵いたしております。改めて、非常時のe-mailのありがたさを実感しました。

神経化学会のさらなる活性化と発展を祈って

日本神経化学会理事 野村 靖 幸
(北海道大学大学院薬学研究科 薬理学)

日本神経化学会は今秋第43回大会の開催を迎えますが、発足初期の懇話会時代も入れると実に半世紀近くも日本の神経化学、神経科学分野の研究をリードし、まとめる役割を担って今日に至っていることになります。本会の初期の大会では、演題採択の可否の審査が厳しく、却下も結構あり、また採択されても追加、訂正を指示されました。また、討論時間も10分間と長くしかも活発でした。要旨も初めは確か5～6頁立てで小論文ともいうべきものでした。このような神経化学会で発表しますと、神経化学という学問研究の厳しさとともに充実感を味わったことを懐しく思い出します。

さて、本会は理事会をはじめ、各種委員会、評議員会、総会などが大会のあり方、国内外の関連学会との対応、科学研究費対策などの課題に積極的に取り組み、その努力により現在まで着実に発展してきました。現在、約1,900名の会員を有する質、量ともに日本の生命科学における代表的学会になっている点、大変喜ばしいことです。また、本誌「神経化学」でも、本会の各種会議でも、さらなる発展のために熱心に多くの建設的な提案がなされております。私は日本神経化学会の活性化と発展を願いつつ、ここに筆をとらせて頂きました。

まず、本会大会の当初の大きな特徴であったホットな質疑応答を通しての大会のサイエンス・セッションの充実と、それによる本会の活性化ということを重視したいと考えます。また大学院学生を含め若手研究者の本大会への積極的参加・発表を促進すること、それにより将来を担う第一線の神経化学・神経科学研究者を養成していくことが、これからも重要な課題であると考えます。とくに若手研究者が本大会での発表で得られる本質的、

建設的コメントや質疑応答を通して、その後の研究をさらに質の高い内容へと発展させることができる、したがってそれを本会で発表することを望み、その発表に大いに充実感を覚えることができればと願っています。なお、今年度(平成12年度)より奨励賞が制定され、40才未満で優れた業績を挙げた研究者を表彰することになりましたが、会員全員でぜひこの制度を進展させていきたいものです。これによって多くの若手研究者が刺激を受け、その研究レベルが高められていくことが望めます。さらに年を追うにつれ応募件数が増え、また応募業績の内容のレベルが向上していけば、現在2件程度である授賞件数を将来的にその枠を順次広げていくことも望まれる所です。そういった点で、本会が授賞研究を積極的に評価するために、その大会での表彰、授賞講演、さらに当該研究内容の「神経化学」誌上への掲載などが予定されていることは喜ばしいことと思います。

本会の活性化と発展のために、(a) 広報活動の強化と会誌「神経化学」の充実：会誌に新企画を積極的に導入し、より親しみやすいものにする、さらにホームページを活用して最新の情報の発信をより豊富にしたいものです。(b) 年会以外のシンポジウムとくに公開シンポジウムの開催：現在、シンポジウム委員会の企画で分野先端的なテーマで実施されておりますが、今後、一般に分かりやすく親しみやすいテーマで全国各地で開催し、「脳科学」とともに「日本神経化学会」を広く一般市民に認知してもらうようにすることも大切であると思います。(c) 科学研究費の分科「神経科学」の細目に「神経化学・神経薬理学」が設けられていますが、これに会員が積極的に応募し、研究費を獲得し、研究を大きく展開したいものです。

とにかくまず応募することが大切です。近年、Neuroscience 分野の研究が重視され、文部省（日本学術振興会）の科学研究費以外にも、各省庁のプロジェクト、各種財団の科学研究助成金が公募されておりますが、これらに注意を向け応募可能なものにはどんどんチャレンジしたいものです。さらに（d）国内外の関連他学会との連携：国際神経化学会（ISN）、欧州神経化学会（ESN）、米国神経化学会（ASN）アジア太平洋神経化学会（APSN）、さらにNeuroscience Societyや日本神経科学学会、日本神経精神薬理学会などとの連

携や大会の共同開催などが進められておりますが、本会の果すべき役割を明確にし、独自性を大切にしつつ、これらの学会との共存・共発展をめざして、その具体的方策を追求していければと考えます。

以上、若手研究者を激励し、育成することを中心に本会の活性化と発展を願いつつ、思いつくことを記してみました。日本神経化学会の今後の益々の発展のために会員が皆で話し合い、取り組めるところから実行出来ればと願っています。

理 事 会 議 事 録

平成12年度第1回理事会

日 時：平成12年2月19日（土） 13:00～16:00

会 場：パレスビル A会議室

出席者：三木直正、池中一裕、植村慶一、高橋正身、高松 研、武田雅俊、
遠山正彌、中村重信、野村正彦、野村靖幸、宮本英七、山脇成人
佐武 明、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）
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：加藤泰治、竹田 稔、鍋島俊隆（理事）

議 題

報告事項

1. 庶務報告

池中庶務担当理事より、以下の報告がなされた。

(1) 会員状況

会員数（平成11年12月31日現在） 1,900名

名誉会員 10名

一般会員 1,644名

学生会員 208名

賛助会員 24名

団体会員 14名

新入会員（平成11年1月1日～12月31日） 131名

退 会 者（ ” ” ） 188名

(2) 第18期日本学術会議会員推薦の件

研 究 連 絡 委 員 会	会 員 候 補	推 薦 人	推薦人予備者
脳・神経学研究連絡委員会	植村 慶一	野村 正彦	遠山 正彌
細胞生物学研究連絡委員会	小宮 義璋	高橋 正身	三木 直正
分子生物学研究連絡委員会	御子柴克彦	高松 研	池中 一裕

理事に会員候補者の推薦依頼をし、理事による投票の結果、本学会の各研究連絡委員の会員候補に上記の3名を選出し、学術会議に推薦致した。また、会員推薦に係る推薦人及び推薦人予備者の選任は理事長に一任されていたが、推薦人は在京または東京近郊の理事に、推薦人予備者は地理的に比較的東京に来やすい理事にお願いした。どの研連の推薦人（または

推薦人予備者)になっていただくかは、お引き受けいただいた先生のご都合と推薦人会議の日程で調整した。

2. 出版・広報報告

高橋出版広報担当理事より、以下の報告が行なわれた。

- 99年12月発行予定の「神経化学」38巻4号の刊行は若干遅れ2000年1月となった。また、印刷会社のミスで本文中のヘッダーに誤りがあり、早急に刷り直して再度会員に訂正版を送付した。
- 38巻4号には若手研究者のミニレビューを多く掲載しているが、若い人の学会への参加意識を促すために39巻1号においても継続して掲載していく予定。
- 「科学研究費の細目が学会にある」ことは学会の魅力の一つだが、若手研究者にその事がどこまで理解されているのかはわからない。年末の特集号では科研費審査委員経験者にも執筆を依頼し「学会の一つの魅力」を探っていくことも考えていきたい。

また、出席理事より「学会誌の発行期日は、学会の行事のスケジュールと連動されているケースが多いため、発行日を守る必要がある。」「会誌をタイムリーに出すために、ボリュームを減らして発行回数を増やしてはどうか。」という意見が出された。

高橋出版広報担当理事より、発行の遅れに関しては年間のスケジュール管理を再検討し、発行期日を考慮して執筆依頼・原稿の締切を設定することで対応するが、タイムリーな話題については寧ろ学会のホームページに重点を移してはどうかとの提案がなされた。学会誌の発行回数や内容を広報誌化する件については編集委員会で検討する事とした。

3. 委員会報告

(1) 国際対応委員会

御子柴委員長より下記の報告がなされた。

- 現在、日本から宮本英七教授と御子柴克彦教授がISNのカウンシルになっている。
- 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。池中一裕教授がプログラム・コミティーの委員長をされており、日本からも多くのシンポジウム・ワークショップを出せるように「神経化学」38巻4号に案内を同封し公募した。
- APSN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19回国際神経化学学会は2003年にAPSN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。
- ジャーナル・オブ・ニューロサイエンスのチーフエディターが変更された。

また、関連して池中教授より、国際神経化学学会には若手の研究者を対象とした参加のための援助金が幾つか用意されており、他国に比べて日本からの申請が非常に少なく、日本からの応募は有利なので若手研究者には積極的に申請して欲しいとの発言がなされた。

(2) 研究助成金等候補者選考委員会

遠山委員長より下記の報告がなされた。

1. 平成11年度推薦状況（前回理事会以降推薦分）

- (1) ブレインサイエンス振興財団
研究助成（1件）、海外研究者招聘助成（1件）
- (2) 東レ科学振興会
科学技術研究助成（2件）

2. 平成11年度採択状況

- (1) ノバルティス科学振興財団
海外学会出席助成
内田 敦子氏（東京工業大学大学院・生命理工学研究科・生命情報医科学講座）
「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）」
- (2) 日産科学振興財団
奨励研究
山田 雅司氏（大阪大学・蛋白質研究所・生合成部門）
「脳由来神経栄養因子（BDNF）の細胞内チロシンリン酸化シグナルの解析」
- (3) 科研費調査委員会

小宮委員長より下記の報告及び提案がなされ審議された。

1. 平成13年度科学研究費審査委員候補者の件

平成13年度より科研費審査のスケジュールが例年より2ヶ月早まるとともに、平成12年度より第一段科学研究費審査委員の数が倍増されている。

平成11年に平成12・13年度科研費審査委員候補者選出選挙を行い16名の候補に順位をつけリスト化されているが、下位の候補者は得票数が一桁の者もいるため、早急に平成13年度科研費審査委員候補者選出選挙を行なうのか、平成11年度の選出選挙の結果を遵守し、既に選出されている16名の候補者で対応するかを協議した結果、昨年度の選挙結果を尊重することとした。

また、日本薬理学会との間では「文部省科学研究費補助金の配分に係る細目『神経化学・神経薬理学』の審査委員の推薦に関する申し合わせ書」（平成5年締結、平成8年・平成9年改定）を取り交わしている。審査委員数の変更に伴い、内容を改め、再度締結することを日本薬理学会に申し入れることとした。

平成13年度より審査委員候補者推薦に関する業務は日本学術会議から日本学術振興会に移管される。これに伴い推薦依頼は学協会に直接くのではなく、研究連絡委員長を通して行われることになり、細目「神経化学・神経薬理学」は脳・神経学研究連絡委員会が対応することになっている。前回の理事会において本学会に従来通り推薦依頼をしていただくように脳・神経学研連委員長に申し入れをすることになっていた。この件に関して、三木理事長および宮本理事より、日本神経化学会及び日本薬理学会の両理事長の連名で脳・神経学研連委員長に申し入れをしたところ、「脳・神経学研連としては従来の推薦方法を踏襲する」との回答が寄せられたが、本細目については脳・神経学研連のみならず薬理学研連も対応することが決まっているとの報告がなされた。

2. 細目「神経化学・神経薬理学」の調査について

細目「神経化学・神経薬理学」に本学会の会員がどの程度応募し、採択率がどうで

あったかという調査を委員会として検討しているとの報告がなされた。

3. 日本学術会議第4部の動向について

日本学術会議第4部では「化学」や「物理学」は「専門」及び「研究連絡委員会」にまとめがみられるが「生物科学」の「専門」ではまとめが欠けている。そこで6つの研究連絡委員会に分科した一つの「専門」に再編する構想があり、第18期日本学術会議において動きが活発化することが予想される。新しく作られる予定の「神経生物学」研連に本学会も積極的に関与していくことが提案され、了承された。

(4) 将来計画委員会

事務局が欠席された加藤委員長のコメントを代読した。

広島大会終了後に評議員を対象に大会のあり方、学会の将来的なことに對してアンケートをとってはどうかという意見もあったが、「神経化学」38巻4号に理事長、理事、将来計画委員長等が「神経化学のアイデンティティ」について私見を述べられており凡その意見が出ているため、アンケートについては今年の金沢大会終了後もしくは来年の合同大会終了後に実施したい。

(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。

今春の日本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）との合同企画シンポジウムは「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」をテーマとして開催される。

生物学的精神医学会の非会員の神経化学会会員の参加費は半額（5000円）となる。

金沢大会の公開シンポジウムは「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）」をテーマとして企画している。尚、金沢大会では本学会非会員の生物学的精神医学会会員の参加費は半額となる。

臨床分野の研究者が本学会から減少していると言われているが、精神疾患を取り上げることで減少に歯止めをかけ、臨床医にも積極的に学会に参加していただくきっかけとしていきたい。

審議事項

1. 平成11年度決算および監査の件

野村会計担当理事より平成11年度（平成11年1月1日～12月31日）の決算報告がなされた。引き続き監事より監査報告があり了承された。

また、昨年度末に本学会宛に寄付金があった件について検討され、一般会計に組み入れ、本学会の発展のために使うことで了承された。

2. 評議員選任の件

申請のあった評議員候補者を審査し、了承された14名を次期総会に諮ることとした。尚、昨年度の細則改訂に伴い、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。

3. 奨励賞の件

(1) 奨励賞規定の件

奨励賞規定は平成11年度総会において承認されており、今回、池中庶務担当理事より規定に準拠した内規（案）が提案され了承した。

奨励賞は本年度より実施され、次号の学会誌に募集要項が掲載される。褒賞は賞状・記念品（メダル）・賞金（10万円）とし、懇親会の席上で受賞者を発表することとした。

(2) 平成12年度奨励賞選考委員選任の件

承認された奨励賞内規に基づき、評議員を候補者として出席理事による投票を行ない、投票結果に研究分野、地域性、所属等を勘案して協議の結果下記の7名の選考委員を選出した。

池中一裕、井上和秀、黒田洋一郎、西川 徹、御子柴克彦、柳澤勝彦、吉川和明（50音順）
また、奨励賞は大会時にシンポジウム形式の選考発表を行なうため大会での選考シンポジウムに出席できることと、所属の教室・研究室から応募者が出た場合には辞退することとなるため、選考委員会の予備委員を4名選出した。

植田弘師、仙波りつ子、武田雅俊、野村靖幸（50音順）

選出された選考委員には就任の可否を伺うとともに、早急に選考委員会を開催し互選により委員長を選出していただくこととした。

4. 会員名簿作成の件

高橋出版広報担当理事より平成12年度に発行する会員名簿について提案がなされ了承された。尚、今回のデータ調査後、会員の所属先データを原則としてHPに載せることになっている。

1. 掲載する個人データの内容について

掲載については50音順とする

(1) 氏名及びローマ字での読み仮名

(2) 所属機関（正式名称・住所・電話・ファクシミリ・電子メール）

但し、各項目についてHPに掲載を希望しない項目のある人には対処する

(3) 自宅住所（住所・電話・ファクシミリ・電子メール）

但し、会員名簿に掲載を希望しない人は掲載しない

(4) 学歴・卒業（修了）年（西暦表記）

(5) 役 職

2. 調査葉書

- ・全会員に往復葉書で個人データを確認する。
- ・生年月日、文部省科研費申請研究者番号の有無は名簿には記載しないが、学会の基本データとして必要なため確認する。

3. 発行時期

- ・データ調査 4－5月
- ・名簿刊行 8月末－9月／学会誌の2号に同封して発送予定

5. 第43回日本神経化学会の件

東田大会長より大会スケジュール案、シンポジウム案、特別講演予定者が提案があり、凡そ

了承され大会長に一任された。

尚、今回の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を開始する。

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

6. 科学技術会議より「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方（案）」に関する意見募集について

本件については事前に理事各位に資料をご高覧いただきご意見をお寄せいただいている。本学会としては基本的には科学技術会議ヒト胚研究小委員会報告案に賛成するが本学会の研究分野とも関係するため池中庶務担当理事を担当理事として対応していただくこととした。

特 別 寄 稿

1993年から2年間、日本神経化学会の理事長を務められ神経学会の発展にご尽力されました植村慶一先生が、この3月に慶應義塾大学を退任されました。植村先生への感謝をこめて、植村先生ご自身と教室内外のお二方にご寄稿いただきました。

神経学会をめぐる

日本神経学会元理事長 植 村 慶 一
(慶應義塾大学医学部生理学教室)

本年3月、私は、埼玉医大で約17年、慶應で約11年間の勤務を終え、定年退職致します。皆様にはお世話になり有難うございました。大学を卒業したのは昭和34年ですが、その頃はまだ神経学会はなく、神経化学懇話会として、塚田、佐野、黒川の諸先生がリードしておられました。昭和42年に神経学会が出来、以来平成元年まで、塚田先生が理事長をされ、その後は2-4年で理事長は交代しています。今年で、神経学会は43回であり、神経科学会は23回なので、歴史的には20年早く出来たことになります。私達の年代は神経学会でもまれて育ってきたので思い入れも深いものがあります。国際的にも、日本の神経学会は最も古いもので、国際神経学会(ISN)は1947年に、丁度私が留学中のフランス、ストラスブルグで、第1回が開催されました。ISNはその後2年毎に開かれ、日本では、第4回を塚田先生が東京で、第25回を栗山先生が京都で主宰されました。

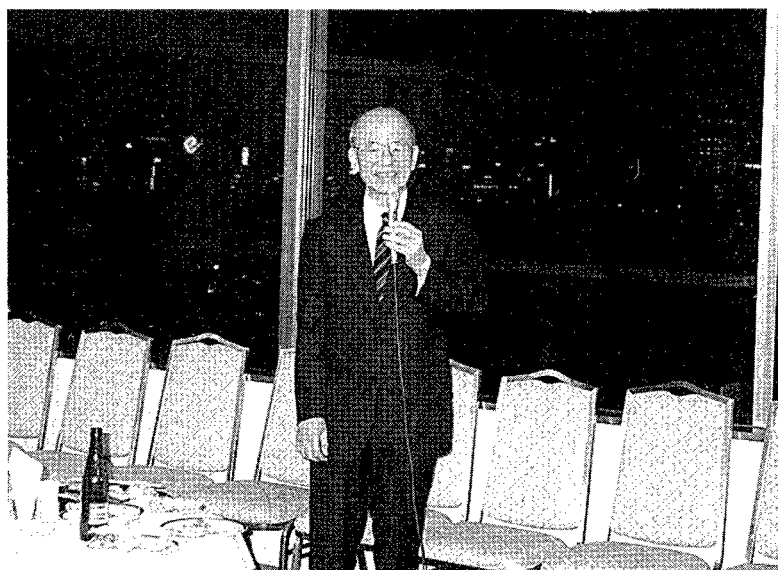
過去のことはこの位にして、将来の問題があります。現在は会員数が約2,000名を数え、神経科学会との合同大会のあとの広島大会も盛会でした。今後、神経科学会との関係が問題であり、当面は時々合同大会を開くにしても独自の大会をもつことはそれなりに意味があると思われます。一つは、大きな学会は大都市の大会場でしか開けず、現状では主催者に経済的負担がかかりすぎます。地方

の中都市で開催することは、その地方の学問レベルのみならず文化一般の活性化につながります。独自の学会開催を工夫することによって、ユニークなプログラムを組めること、新入会員の増加が見込まれること、より緊密な討論、意見交換、共同研究の発展の可能性も深まることなどが利点でしょう。逆に、参加者が多く、他の分野にまたがる場合には、より広い立場からの意見や討論が可能になります。例えば、北米のニューロサイエンスの学会はマンモス化しており、日本では共通の興味をもつ研究者がほとんどいない場合でも、この学会では必ず興味を示す研究者が現われ、討論ができるので、自信を深めることが出来ます。また、日本で神経学会と科学会の両方に参加するのは経済的にもきついことも理解できます。これらの点を総合的に考え、将来を展望する必要があります。

国際会議との関連でみると、ISNの下部にアメリカ(ASN)、欧州(ESN)、アジア太平洋(APSN)の3つの神経学会があり、日本はAPSNに属しています。APSNは日本、インド、中国、韓国で開催され、次回はオーストラリア、次々回の2003年ホンコンの大会はISNとの合同会議が予定されています。日本は、APSNのなかで、各国の神経化学の発展に色々な形で寄与することが、求められています。APSNの地域は、歩みは遅いし、消

耗することも多いですが、無限の将来性があります。ISNについて、一時は日本からの理事が一人も居ない時期がありましたが、現在、宮本、御子柴両教授が理事であり、2001年8月26-31日のブエノスアイレスの大会では日本からはじめてプログラム委員長として池中教授が選ばれています。この大会では若手のために、シンポジウム、旅費補助、サマースクールなどの企画がり、日本からの積極的参加が望まれます。ISNの機関誌である

J.Neurochem.のインパクトファクターが上がってきました。この編集に関して、日本からの論文の英語はかなり良くなり、レベルも上がりましたが、データの意味づけ、展望、さらに仮説の提唱といった面での論文の構成や、インパクトの点が考慮されるとさらに良くなると思われます。終に、会員が協力しながら独創的な研究を進展させ、神経化学会がますます発展することを期待します。



植村慶一先生と生理学教室

矢崎 貴仁

(慶應義塾大学医学部生理学教室専任講師)

植村慶一教授の神経化学分野でのご活躍やご業績については、すでに周知のことであるので、本稿では先生の、外からでは分からない側面や思いをご紹介しますと思う。

私が植村慶一教授と出会ったのは、先生が慶應義塾大学医学部の教授として赴任された平成元年のことである。当時脳神経外科の臨床医で、全く研究の経験がなかった私を、暖かく研究室に迎えてくださった。私が学生の頃には、先生は慶應に

はおられなかったので、それまで面識がなかったのであるが、生理学教室というのは歴史的に慶應で一番厳しく、規律正しい教室として有名であったので、そこに来られた新しい教授ということで、私も少なからず恐れていた。当時、急速に盛んになりつつあった分子生物学的手法を用いて、先生がすでにライフワークとされていた神経系の細胞接着分子の構造と機能解析という、大変意義深い仕事を始めさせていただいたのであるが、日々新

しい事ばかりで戸惑う私に、必ず朝夕の回診を持って「どう？」と声をかけて下さり、緊張をほぐしてくださったものである。しかし一方で、大学病院における教授回診に慣れていた私は、その先生の言葉に、「はい、特に変わりはありません。」と答えてしまい、「少しは目新しいことを見つけろよ。」と言われて、臨床では変わりのないことが一番でも、研究者にとっては変わりのある毎日というのが意義深いものだという事を初めて教えて頂いた。植村先生は、一見落ち着かれています。派手さはないけれども、研究のデータや学問に関しては非常に厳しい目を持たれ、それがかつ新しい分野への素早い対応力と統率力をお持ちである。ご自分の領域での新しい論文にはいち早く精通されており、本来若手の我々が先に知っているべき発表も、常に先生に先を越されていたように思う。研究素人であった私を、神経化学会をはじめとする学会にも積極的に参加させて頂き、また国際神経化学会議 (ISN) で、生まれて初めて海外で発表する機会を与えてくださったのも先生のお陰である。全くの臨床医であった私に研究の面白さ、深さ、難しさ、そのすべてを教えて下さったと言っても過言ではない。幸い、私の後に大勢の脳神経外科の後輩が、先生を慕って生理学教室の門戸を叩き、また植村先生がそれらの面倒を見て下さったことで、とかく障壁のある基礎と臨床の人材が有効に機能することが出来、これから最も重要な、領域を越えたグローバルな研究の基礎を築けたことは、素晴らしいことであると感じている。

研究に対する厳しい目を持たれた先生であるが、また先生の教室を取りまとめる素晴らしい才能にも敬服させられるものがある。なかなか個性豊かな人間をまとめるということは簡単なことではないが、私がこれまで触れさせて頂いてきた中で、植村教授の素晴らしいところは、皆に多大なる愛情を持っておられることである。叱られるほうも、先生の愛情をどこかで感じ取ることが出来るので、次には頑張ろうという気力を持つことができる。メンバーの出入りがあった時、教室員に論文受理

など嬉しいことがあったとき、辛い仕事を皆でやりとげたときなどには率先して会を主催され、しかも必ず二次会のカラオケまで参加されて美声を披露して下さいました。また、お忙しい中、機会を見つけてはお好きなテニスを企画され、テニスが下手な教室員にも嫌な顔をされずに明るく教えて下さったものである。このように、心身ともに若い心で愛情を注いでくださることで、若者の確たる信頼を獲得されたのである。

植村教授の生理学の講義も、学生には大変人気のあるものであった。私は残念ながら学生の立場としては講義を受けたことがないが、先生の講義・スライド係として一緒に講義に参加する機会をもつことが出来た。先生の講義は、大変早いスピードであるが淡々と重要なポイントを述べられ、系統講義のなかにも要所所でアップデートな話題を織り込まれるという名人芸であった。昔は生理学の口頭試問の際には、学生は散髪に行き、両耳を完全に出していないと合格しないと言われたものだが、今はそんなことを気にする学生は居ず、茶髪やターバンでも平気が出てくる。が、そんな若者文化にも進んで溶け込みながら、押さえるところは押さえるという「植村流」は、現代の学生からも多大な人気を博していたように思う。

私は日頃の研究、学位取得から留学など、植村教授には多大なるご高配を頂いてきたが、これまでに最も感謝していることは、留学から帰国する時のことである。それまで、多くの臨床教室では、帰国後に留学で培った研究を実践する場がなく、関連病院へ出てしまうため、せっかく海外で最先端の研究に触れてきても、それを大学に還元することが出来ず、また自分でも発展させることが出来ないという問題に直面していた。そんな中、植村先生は、帰国後に留学中の研究を継続・発展させることの意義を理解され、私に生理学教室に入室することを許可して下さいましたのである。研究内容は必ずしも先生の研究分野とは一致しない部分が多かったが、それを認めて下さったことで、私は自分のライフワークの方向性を見いだすこと

が可能となった。成果を実らせるには、いま幾らかの時間が必要であり、先生が現役のうちに完成出来なかったことには申し訳なく思っているが、今後も先生のご厚意を無駄にしないよう、心を引き締めて頑張ろうと思っている。植村先生も、慶應義塾大学の定年退職を迎えられたとはいえ、まだまだ心身ともにお若く、現役でおられるので、

これからも我々後輩を暖かく見守って頂き、今まで以上に厳しくご指導を頂きたいと思っている。あまりしつこいのはお好きではないので、短めに締めくくりたいと思うが、最後に心から、先生に感謝の言葉を贈りたい。植村教授、本当に有り難うございました。

植村慶一先生と神経化学会のテニス

吉 田 明

(長崎大学薬学部分子薬理学教室)

植村慶一先生がこのたびご退任されるにあたり、神経化学会テニス大会でのエピソードなどを書くようにとの依頼を受けたわけですが、もちろん古くからのことを知っているわけでもなく、私に書ける範囲のごく最近の内容を思いつくままに書かせていただき、研究や学会運営とは離れた先生の一面をご紹介させていただきます。植村先生はご存じの通り大のテニス好きであり、いろいろな会の際にテニスの企画をされているようで、もちろん毎年、神経化学会の大会開催に合わせてのテニス大会も楽しみにされているようです。この神経化学会のテニス大会の歴史についてはよく知りませんが、私が初めて参加させていただいたのは大学院生時代で神経化学会に初めて参加した年でありました。T氏に誘われるままついて行ったのですが、行くまでは若い人が集まっているのかと思っていたところ、なにやら少々予想より平均年齢が高いな、というのが第一印象でした。ほとんどこの分野の先生方を知らない頃で、この初めての参加の際にももちろん植村先生は参加されていたはずですが、実は記憶に残っておりません。確かその翌年のテニス大会の際に、優勝カップが小暮久也先生より寄贈され、その小暮杯を巡っての戦いとなり、その時初めて植村先生とペアを組まさせていただきました。対戦相手は実力者揃いでありましたが、植村先生の無言のプレッシャーあるいは

有言の手厳しい攻撃が功を奏したのか(もちろん後述のようにテニスの腕前にも秘密がありますが)、この大会において確か全勝で優勝することが出来ました。この時以来、なぜか植村先生とのペアでの成績は非常によかったことを覚えています。

ここでその植村先生のテニススタイルの秘密について、私見を述べさせていただきます。少々失礼な箇所もあるかと思いますがご容赦願います。まず、第一に目に付くのはあのスライス系の球筋であります。実際はスライスというよりもカットと表現した方が適切かも知れませんが、これが非常に有効な武器となっています。よく回転がかかったボールはバウンドしてからあまり弾まずにまた奇妙?に方向が変化するため、相手にとっては非常に厄介な代物となります。ボールのスピードはさほどありませんが、ほとんどの場合低い弾道です。なのでボレーも見た目ほど簡単ではありません。対戦相手にとって一番気に入らないのは、この打ち方で省エネルギー的に打ち返されてくることではないでしょうか。少なくとも見た目にはあまり力を入れずに嫌なコースを狙ってくるという印象があります。第二番目は、試合中での立ってられるポジションでしょうか。植村先生はあまり足の速い方のプレーヤーではないと思いますが、見た目よりもカバーできる範囲が広く、思ったほど横を抜くことが出来ない印象があります。私の観察

では、ベースラインの内側の中間的なポジションを好まれているように見受けられましたが、そのため大きく動かずに手が届くのではないかと思います。これが前に述べた力を入れない打ち方と相まって、相手ががんばって打っているのが割に合わないと思わせる効果を生んでいます。第三番目の秘密は（秘密ではありませんが）、口撃で有ります。対戦相手の弱点を厳しく指摘することで、相手にプレッシャーを与えることを得意とされています。ただ、これは味方プレーヤーにも手厳しい面があるようで、植村先生とペアを組んで試合中にダブルフォールトを連発した某氏には事あるごとにその話が出てきます。但し多くの場合は周りの誰かがその話を持ち出すのですが。そのため、ペアを組んだときには普段より緊張するのですが、私の場合はそれがちょうど良かったのではないかと思います。

毎年の神経化学会開催に合わせたテニス大会で

すが、毎回多くの方が集まり普段話が出来ないような先生方と比較的気楽に雑談をすることが出来る貴重な機会となっています。なかなかこのような企画は長続きしないものですが、このテニス大会が常に盛会であるのは植村先生のご努力によるところが大きいと思います。毎年前もって参加を促す案内があり、また、学会の懇親会の席でもツカツカとやって来られては参加の確認と組み合わせを知らせていただきます。特に、ペアの組み合わせと、試合の組み合わせを決められるのが趣味？のようで、いつも非常に楽しそうにされているのが印象的です。ご退任後もお忙しいでしょうが、おそらく今までより多くのテニスに割く時間をもたれ、いっそう腕前を上げてこられるものと思います。今後とも、テニスコートでお会いできることを楽しみにしています。対戦相手となったときはお手柔らかにお願いします。

学 会 だ よ り

日産科学振興財団奨励研究費をいただいて思うこと

山 田 雅 司

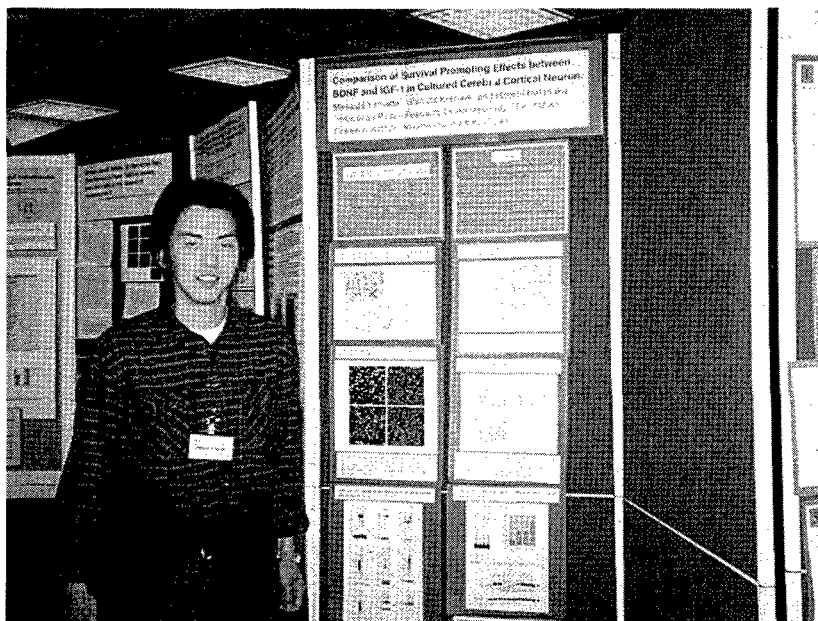
(大阪大学蛋白質研究所蛋白質合成部門)

課題名：脳由来神経栄養因子 (BDNF) の細胞内
チロシンリン酸化シグナルの解析

概 要：脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその受容体である TrkB は共に脳において発現が高く、BDNF は神経細胞の分化成熟、生存維持、さらにはシナプスの可塑性制御等の機能に深く関与している。しかし、BDNF がどの様に神経細胞に働きかけてそれら多様な機能を発揮しているか、その作用分子機構には不明な点が多い。本研究では、BDNF が TrkB に結合した後、神経細胞内においてどの様に情報を伝達するか、そして、それらの細胞内情報がどういった細胞応答に関与しているのかを解明することを目標としている。私は、既に初代培養した大脳皮質神経細胞に BDNF を作用させると、神経細胞内において様々な蛋白質のチロシンリン酸化やそれに伴う蛋白質-蛋白質相互作用が起こることを観察している。そこで、神経細胞内におけるこれらの素過程を分離、同定した上で、それら分子レベルの変化がどの様な細胞応答に関与しているかについて解析を行う。

受賞者雑感：私は、幸いなことに神経化学会の推薦のもと日産科学振興財団より奨励研究助成を来年度いただくことになりました。そのことについて、学会誌編集委員のかたから、最近の若い人は自分で研究費をとろうという意識が低いので、私の申請した内容も含めて何かコメントをということで原稿の依頼を受けました。しか

しながら、私も教授から申請を出すように言われていなければ出していなかった意識の低い人間の一人であり、編集委員のかたからの意見は非常に耳が痛く感じました。実際、お金は教授が取ってきてくれるものという考えがあったかもしれません。しかし、私のような若輩者でも申請出来る研究費は以外に多いように思います。科研費に申請するのは当然として、チャンスは最大限に活かすべきなのだと思います。今後、プロの研究者として成長するためにはこのことは必須の条件だとも思います。実のところ、私は、ポストク時代も含めて3回、日産科学振興財団には申請させていただきました。また、本年度は、日産科学振興財団を含めて4件の研究費を申請いたしました（結果は聞かないで下さい）。研究費申請に関していうならば、押して押して押しまくるのが良いように思います。かといって、ただ闇雲に押すだけではなく、押すための力、すなわち、研究のアイデア、またそれを遂行可能だと思わせる業績というものが必要となってくるのでしょうか。そして、研究費申請が通ったなら、またそれを活かしてさらなる飛躍を目指したいものです。こうして書きながら、自分に言い聞かせているところがある訳なのですが、こうした研究費に対する姿勢については、我が師であり、上司でもある畠中教授から多くを学んだように思います。

**【受賞者紹介】**

山田 雅司（やまだ まさし）

大阪大学蛋白質研究所生合成部門・助手

理学博士

■略 歴

1968年、岡山県生まれ。

1991年4月、九州大学理学部生物学科卒業。

1996年4月、大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。

1996年1月より日本学術振興会特別研究員（PD）。

1998年8月より大阪大学蛋白質研究所・助手。

神経栄養因子の多岐にわたる作用、ならびに神経細胞死の細胞内分子メカニズムを解明していきたいと考えている。ただし、木を見て森を見ずということにはならないよう気を付けて行きたいと思っている。また、健康のためにも、周りの人に迷惑をかけないためにも、酒量を減らそうと考えている（?）。

留学だより

留学だよりドイツの新星☆クリスチャン・ハース研紹介

大河内 正 康

ドイツ・バイエルン州職員（大阪大学医学部精神科）

私は1997年末よりドイツにおりハース教授のもとで仕事をしています。大学を卒業後、ごちゃごちゃしているうちに35歳になってしまい、「留学」というよりは、もはや「出稼ぎ」なのかもしれないと思っています。留学は、やっぱり機会があればできるだけ早いほうがよいと思います。

まず、始めにハース教授の紹介です。クリスチャン・ハース教授（Christian Haass, Ph.D.）はハイデルベルグ大学 ZMBHでショウジョウバエのプロテオゾームに関する研究で理学博士号を取得後、アメリカ・ハーバード大学のセルコー教授のもとでアルツハイマー病病理過程の解明にたずさわられました。アミロイド・ベータ蛋白前駆体とベータ蛋白の研究で高名であり、アルツハイマー病「ベータ蛋白仮説」の構築に寄与されました。1995年から出身地であるドイツ・マンハイムにあるハイデルベルグ大学・中央精神保健研究所（Zentralinstitut für Seelische Gesundheit）教授として戻られ、約4年間、主に家族性アルツハイマー病原因蛋白のプレセニリンの細胞内での挙動、機能そして病理学的意義について研究を進められました。そして、昨年よりドイツ・ミュンヘン大学（Ludwig-Maximilians-Universität）、アドルフ・ブーテナント研究所（Adolf-Butenandt Institut）、生化学教室教授として赴任され今日に至っています。39歳と若く、性格は明朗快活で勤勉、当然のことながら頭脳明晰で、大胆にして繊細、かつ非常に用意周到な人物です。人柄も良く、「日本人は優秀だ」と私と始めて会った時には言っていましたし（今は知らない??）、これか

ら留学に行かれる方の候補先の一つとして何も問題ないと思います。

大学のあるドイツ南東部のバイエルン地方は、南にアルプスを望み（とても寒そうだと思いますか？）関西人には冬の寒さが厳しいですが、風光明媚なところで、特にミュンヘンはドイツ人にとっても人気のある町です。また、バイエルンの人達は明るく友好的で、自らを「バイヤー」と呼びます。反面、前に暮らしていた、マンハイムの人達に比べると保守的でちょっとスノップかなという気がします。緑色の羽根のささった帽子にニッカボッカというのが伝統的なスタイルで、伝統的なレストランでは日本のテレビでやっている「ソーセージ」のコマーシャルの様な雰囲気です。ミュンヘン大学には、上記のようなややこしい正式名がありますが、あの有名なノイシュバンシュタイン城を建てたルードヴィヒ二世のお父さんであるルードヴィヒ・マクシミリアン一世の名を冠しているということです。

彼の研究の戦略で最初に挙げるとすれば、「パワーとスピード」でしょう。「でっかいメルセデス・ベンツでアウトバーンを200キロで疾走——」というイメージです。「パワーとスピード」で何度も世界を制覇したドイツサッカーにもあてはまりますが、「テクニク」よりも「パワーとスピード」が優先するというのは、結構ドイツ人の好きな考え方ようです。各時点でのアルツハイマー病研究の中心的課題を徹底的に分析し、それに関する、繰り返された、様々な方法による実験に残った信頼できるデータをより早く多く手にす

ること、に主眼がおかれています。「たくさんやればたくさんいいことがある」と彼はよくいいますが、まあいわれた方はあまり素直に「はい、そうですね。明日からもっとたくさんします」とはいえないですよ。『ストレート・フォワード!』も好きな言葉のひとつです。これは使われる場面によっていろいろな意味があります。たとえば、「論文に向かって一直線に進め!」とか「仮説を証明するための実験に関して最短コースを進め!」というふうに使います。

私がクリスチャンから学んだことは恥ずかしながら「よく考える」ということに尽きると思います。自分では気づかなかったのですが、「当然あるいは常識と判断していることに関して、いつのまにか考えること自体を止める傾向がある」とか「答えのでないことは考えることまで放棄している」とかの傾向があることに思い至り、感心したと言うよりくやしい思いをしました。うまく表現できませんが、考えるというのは「物事を相対化する試み」のように思え「世の中にabsoluteなものってそんなにないのかもしれない」とも思いました。一方、ロジックが大切といいますが、詰め将棋と同じで、そこまでいったら誰にやらせても同じなのではないでしょうか。皆が納得するからこそ論理的なのであるから、論理が適用できるところまでもっていったらそこから後には手柄はないとも考えられるわけです。

これから留学に行かれる方にとって重要なことだと思うのですが、いわゆる“留学”をして「何を学ぶか」という問いは、「外国まで行っておまえは何を学ぶのか」という意味でしょう。だから

一歩進めると、「日本で経験できそうにないどんなことが学べるのか」という意味あいを含んでいます。そこで、「いったい何が日本にいた時と異なったか」を整理してみると、「外国人としてある国で過ごす」ということ、「異なる文化生活習慣の中で過ごす」ということ、「新しい自ら望んだ環境で仕事をする」ということの3つが頭に浮かびます。「外国人としてある国で過ごす」というのは、某国人が母国で過ごしているときには絶対ない、かつ某国人が外国に住む以上不可避な「区別」があるということです。これは国際人として生きていく以上避けられない枷であり、「重要視しないようにする」とか、ちょっとした「心の持ちようの工夫」で乗り越えられるものだと信じます。「異なる文化生活習慣の中で過ごす」というのは、外国に暮らして楽しかったこと、つまらなかったこと、悲しかったこと、感心したこと、学んだことの殆どの源となるような重要なポイントです。外国に暮らす楽しみはまさにここにあると思います。留学が大変だけどとても新鮮で刺激的なのは、この二つが「新しい自ら望んだ環境で仕事をする」時に加味されてくるからではないかと思えます。

最後に、リサーチの世界で仕事をしていて「自分の仕事に満足する」というのは難しいと感じます。しかし、不思議なことに、毎日が楽しく過ごせるような面白い研究テーマは、自ら取捨選択すればあるものです。研究生生活を続けていく上で、「面白い課題を追求することで楽しい研究生生活を送る」こと自体を目的とするのも一案だと思いますが、皆さんは如何お考えでしょうか。



研究室の仲間と“Ketch UP”パブで“White beer”を飲む著者（中央）。

【著者紹介】

大河内 正康（おおこうち まさやす）

ドイツ・バイエルン州職員（大阪大学医学部精神科）

医学博士

■略 歴

昭和39年 京都市に生まれる。

平成2年 大阪大学医学部卒。

平成2～3年 大阪大学付属病院神経科、精神科研修医。

平成3年～7年 大阪大学大学院。

平成7～9年 東京都精神医学研究所分子生物研究部門博士研究員。

平成9年から渡独、現在に至る。

■連絡先

Abteilung für Stoffwechselbiochemie

Adolf-Butenandt-Institut

Ludwig-Maximilians-Universität München

Schillerstr. 44; D-80336 München

Tel; +49-89 5996 478

Fax; +49-89 5996 415

e-mail; mokochi@pbm.med.uni-muenchen.de

研究室東西南北**大阪大学大学院医学系研究科・神経機能解剖学研究部**

三浦 正幸、澤本 和延、島崎 琢也、岡野 栄之

私達、大阪大学大学院医学系研究科・神経機能解剖学研究部では、神経系における細胞の分化と生存維持をメカニズムを研究しています。この二つのことは、細胞の運命決定というコンセプトにまとめることができます。神経系の高次機能は、非常に多様な細胞集団が構築する精密なネットワークに依存しているため、神経系を構成する細胞の運命決定の分子機構を明らかにすることは、脳・神経系の構造と機能の理解、さらには神経疾患の病態解明と治療法開発のためにも重要な課題であると考えています。

神経発生過程における細胞分化機構の解析と神経幹細胞を用いた再生医学的研究

基本的な生命現象を制御する遺伝子は種間で良く保存されているので、新規な遺伝子の同定には無脊椎動物を用いた遺伝学的スクリーニングが有効であると考え、私達はショウジョウバエと線虫を用いて、幾つかの分子を同定しその機能を解析してきました。その中で、ショウジョウバエの末梢神経系の発生過程における非対称性細胞分裂に必要なRNA結合蛋白質であるMusashiに関しては、マウス・ヒトを含む多くの動物種から相同分子をクローニングすることに成功しました。脊椎動物の神経系においては、Musashiはニューロンとグリアの共通の前駆細胞である神経幹細胞において強く発現していることがわかりました。従来、ニューロンは発生過程のみ作られると考えられていましたが、私達はMusashiの抗体を用いて成人の脳においてもニューロンに分化しうる神経幹細胞が存在することを見いだしました。最近私達は、Musashiを含む神経幹細胞において選択性高く発現している遺伝子の制御下に蛍光分子であるGreen Fluorescent Protein (GFP)およびその誘導体の遺伝子をおいたレポーター遺伝子を用い、神経幹細胞を可視化することにより同定し、セルソーターを用いて神経幹細胞を分離する技術の開発に成功しました。この方法で分離した神経幹細胞は、細胞分化の研究に有用であるだけでなく、神経疾患の移植療法への応用の可能性も期待されてきました。現在では、多くの臨床の方々が研究室に参加してまして、パーキンソン病、脊髄損傷、網膜変性症、脳虚血などの多くの神経疾患モデルに、分離した神経幹細胞や前駆細胞の移植による治療法を確立することを目指した研究にも取り組んでいます。また、成体の脳において神経幹細胞が存在することの生理学的な意義、ニューロン新生の制御機構、長期にわたる神経幹細胞の維持機構の解析にも力を入れています。もし、成体でニューロンさらに神経回路網が、今まで考えられていた以上にturn overしているなら、その現象の脳機能における意義は大変興味深いテーマであると考えています。

神経系における細胞の生存と死の制御機構

神経疾患の治療法を確立する上で、神経幹細胞による神経再生に加え、細胞死の抑制は非常に重要なtacticsとなります。ことにこれは、疾患の発症に自己免疫的なプロセスが絡む場合に非常に重要となります。また、細胞死という現象は、線

虫では細胞系譜上で決められた細胞に定型的に起きるため、細胞の運命の一つであると考えられてきました。線虫を用いた分子遺伝学的な研究から細胞死の実行・制御に必須な3つの遺伝子ced-9, ced-4, ced-3が同定され、その後哺乳類にもそれぞれ対応する3つの相同遺伝子グループ (bcl-2, apaf-1, caspase各ファミリー) が存在し、調節機構が保存されていることが明らかになってきました。私たちは神経細胞死に関与する遺伝子機能は生体そのものを用いて探索する必要があるとの信念をもってショウジョウバエとマウスを用いて研究を進めています。神経細胞死に関与する遺伝子をショウジョウバエを用いて遺伝学的に同定する試みの中で、私たちが同定したApaf-1ホモログDapaf-1は、中枢神経系の細胞死に重要な機能を果たし、Bcl-2ファミリー遺伝子Drob-1は、カスパーゼ非依存的な細胞死を誘導することを明らかにしました。また、マウス個体でcre/loxP systemを用いることによって特定の神経系細胞でカスパーゼ阻害遺伝子p35を発現させることを可能とする系を確立しました。この系を用いて様々な神経変性疾患へのカスパーゼ依存的な細胞死の関与を検討しているが、オリゴデンドロサイトでp35を発現させたマウスは実験的自己免疫性脳脊髄炎の誘導に対して耐性を獲得することを示すことが出来ました。モデル動物の利点を生かしてin vivoで実際に機能している細胞死実行カスケードを明らかにしていきたいと考えております。

研究室では、実験内容が多岐にわたるため、線虫、ショウジョウバエ、マウスそしてヒトを含む各種培養細胞を扱う部屋、組み換えウイルスを用いる特殊実験室、組織化学の専用の部屋、蛍光顕微鏡の部屋等の多くの専用実験室を作っています。また、今では30名を超えるの多くの熱気溢れる若者達が、activeに日夜実験に励んでいるため、

400平方メートル近い研究室も狭く感じられます。週一回のミーティングは、うっかりすると教授もやり込められるような high tension かつ intellectualな雰囲気で行われていまして、他大学や他の学部からも参加する人達もいます。大学院の学生諸君は、頑張って実験や勉強に励むのみならず、研究の合間によく万博公園の周りを走ったり、柔道の寒稽古に参加したりと体を鍛えることに余念がないのは感心します。1500m走の学生チャンピオンが研究室にいるのも私達の誇りの一つです (因みに彼は実験も速い!)。Adult neurogenesisと記憶力の維持と増大には運動が有効という論文を読んで、走る人がどうも増えたような気がします。

研究室を取り巻く scientificな環境も魅力の一つです。月一回、大阪分子細胞生物学会と称して、大阪バイオサイエンス研究所の垣塚、佐辺、花房研究室、阪大医学部の長田、辻本、高井、米田研究室と当研究室、生体細胞工学センターの近藤、浜田研究室、微研の仲野、審良研究室、関西医大の黒崎研究室、神戸大の南研究室等の猛者達が集まって、最新のunpublished resultsの紹介とビールを飲みながら無礼講のbattle discussionをするのは圧巻です。かの花房秀三郎先生までが、若い人に混じって、活発に議論に参加されているのには実に感動します。

こんな研究室ですが、神経化学会の皆様もお近くにいらしたら、是非遊びにいらして下さい。尚、興味の有る方は、ホームページを御覧いただきたいと思います。

(<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/nana/www/index-jp.html>

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/nana/www/Java/nana_1st.html)。



立花隆氏（左端）、岡野教授（前列中央）と岡野研の皆さん。

ミニレビュー

チロシン水酸化酵素の酵素活性調節機構

中 島 昭

(藤田保健衛生大学・医学部・第一生理)

はじめに

カテコールアミンは中枢神経系のカテコールアミンニューロンや交感神経における神経伝達物質（ノルエピネフリン）であり、加えて、副腎髄質

ホルモン（エピネフリン）としても働いている。

カテコールアミンがL-チロシンから合成されるには、図1に示す4種類の酵素が必要とされる。この中で、チロシン水酸化酵素（TH; tyrosine 3-

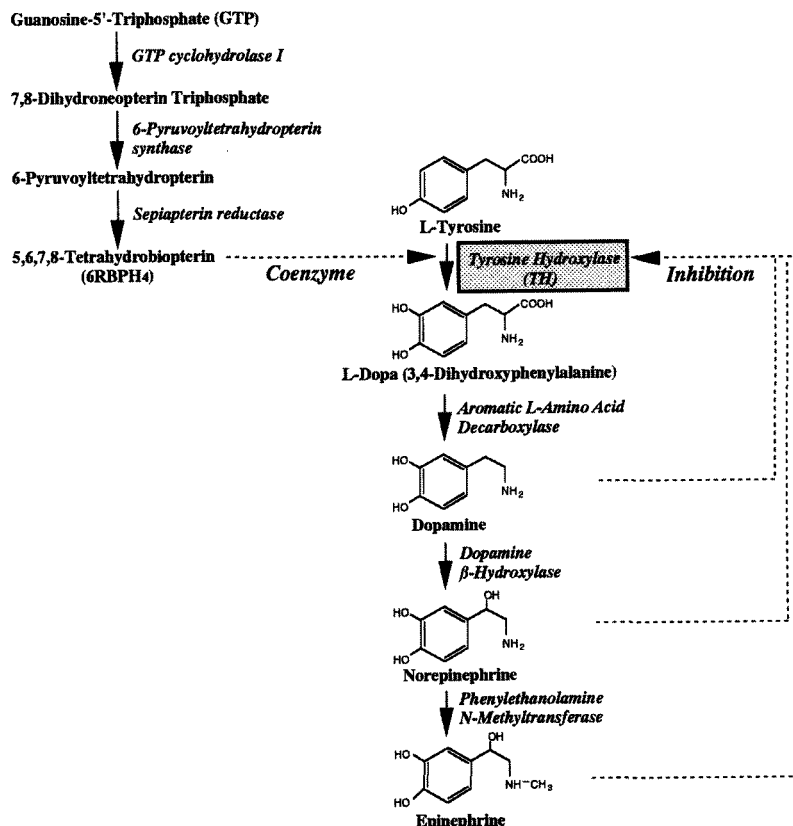


図1 カテコールアミン生合成系 THはカテコールアミン生合成系の第一段階の酵素であり、補酵素としてテトラヒドロbiopterin (6RBPH₄)を必要とする。THは生成されたカテコールアミンによってフィードバック抑制を受けるため、この生合成系で律速酵素として働いている。補酵素とカテコールアミンは活性中心に存在する鉄に競合的に結合する。カテコールアミンの側鎖のアミノ基はTHとのタイトな結合に必要であるが、一方、カルボキシル基の存在はその結合を低下させる (Ramsey *et al.* 2000)。その結果、この生合成系の生成物の中でドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンがTHに強い親和性を示す。

monooxygenase; EC 1.14.16.2)は、L-チロシンからL-ドーパを生成するカテコールアミン生合成系の第一段階において働く酵素である。THはその終末産物であるドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンによってフィードバック抑制を受けるため、この生合成系の中で律速酵素として働いている。

THが初めて精製されたのは1964年に遡るが(Nagatsu *et al.* 1964)、四半世紀が過ぎた今でも、酵素活性の発現ならびにその調節メカニズムを理解する上での分子構造の解明は未だ完遂されていない。その理由として、THが活性を発現するためには、サブユニット当たり1分子の鉄を含有し、4量体を形成する必要があることに加え、補酵素(還元型プテリジン)をも必要とすることがあげられる。すなわち、THは非常に複雑な高次構造を有しており、これがこの酵素の構造と機能の解明を遅らせている一つの原因である。本稿では、THの構造機能相関の内、最近明らかにされたTHの活性調節機構に焦点を当てて概説する。

1. 構造および酵素活性の発現

当初、THはウシの副腎髄質から精製されその酵素学的性質が解析されたが、大量精製が困難であったため、その一次構造は1987年にゲノムDNAがクローニングされ初めて決定された。ヒ

トTHには分子量の違いによってtype 1 からtype 4 までの4種類が存在し、それらは単一の遺伝子からmRNAの alternative splicingで派生する(Grima *et al.* 1987, Kaneda *et al.* 1987)。type 1 は497個のアミノ酸残基からなり、その他のtypeはN端部分のMet³⁰とSer³¹の間にそれぞれ、4残基(type 2)、27残基(type 3)、4残基+27残基(type 4)のアミノ酸が付加された構造を有する(図2)。ラット、マウス、ウシのTHの一次構造も決定されたが、type 1 はこれらと非常に高い相同性を示した。また、各typeの生体内分布を調べると、黒質、青斑核及び副腎には主にtype 1 とtype 2が存在することが報告された。type 1 が他の動物のTHと高い相同性を示すことからしても、生体内において生理学的に重要なTHはtype 1 およびtype 1 に類似したtype 2であると思われる。また、フェニルアラニン水酸化酵素およびトリプトファン水酸化酵素の分子構造の解析が進み、THとこれら2つの芳香族アミノ酸水酸化酵素には分子のC端側2/3に約75%の相同性があることが示された。水酸化を触媒する触媒ドメインはC端側に、基質選択性に影響を与え酵素活性を調節する調節ドメインはN端側に存在することも明らかとなっている(Abate *et al.* 1991)。

最近、ラットTHのX線結晶解析から、触媒ドメイン領域の高次構造が明らかにされた

type 1

1 10 20 30 40 50
MPTPDATTPQ AKGFRAVSE LDAQAEAIM SPRFIGRRQS LIEDARKER

type 2

VRGQ

type 3

GAPGPSLTGSPTPGTAAPAASYTPTPR

type 4

VRGQ GAPGPSLTGSPTPGTAAPAASYTPTPR

図2 ヒトTHのサブタイプ type 1は497個のアミノ酸残基からなり、その他の3つのtypeはN端のMet³⁰とSer³¹の間にそれぞれ、4残基(type 2)、27残基(type 3)、4残基+27残基(type 4)のアミノ酸配列が付加されている。

(Goodwill *et al.* 1997)。触媒ドメインは188-456残基に位置し、この領域は α -helix (49%)、 β -strand (9%)、long loopから構成されていた。活性中心に存在する鉄はHis³³¹、His³³⁶、Glu³⁷⁶の3つのアミノ酸に結合しており、補酵素はこの鉄に結合していた。また、4量体形成部位はC端側に存在する14個の α -helixの14番目(473-496)の24残基内に存在した。しかし、このX線解析はN端155残基を欠いたTH変異体を用いて行われたため、現在のところN端側に存在する活性調節ドメインの高次構造についての情報は存在しない。

2. カテコールアミン生合成量の制御

細胞内においてカテコールアミンの生合成量を決定する要因は何であろうか。まず第一に考えられるのがTHの発現量である。これに加え、THの酵素活性の強さ、すなわち酵素活性の調節がカテコールアミン生合成量に大きく影響すると思われる。図1に示すようにTHの活性調節機構には、(1) THに対して不飽和状態にある補酵素濃度の増減、(2) 終末産物カテコールアミンのフィードバック抑制による不活性化、(3) このフィードバック抑制と密接に関連したリン酸化によるTH分子の再活性化の3つの機構が存在する。この中、(1) は補酵素の生合成系に依存する活性調節機構であるのに対して、(2) と (3) はTH分子そのものが有する活性調節機構である。では、このフィードバック抑制に重要な役割を果たしている構造はTH分子のどこに存在するのであろうか。

3. N端による活性調節

我々はTHのN端欠損変異体を用いて、N端部位の機能解析を行ってきた。ヒトTH type 1のN端アミノ酸を52、70、157個削除したN端欠損変異体を大腸菌に発現後、その菌体破碎上清を用いて3つのカテコールアミン(ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン)による酵素活性の抑制作用を検討した(Ota *et al.* 1995、Ota *et al.*

1996)。wild-typeがカテコールアミンによって強い抑制を受けるのに対して、N端欠損変異体ではその抑制作用が低下し、しかもその程度は3つの変異体間で差が見られないことから、この抑制作用に重要な影響をおよぼす部位はN端52残基中に存在していると推定された。そこで、wild-typeからN端の52残基に至るまでのN端削除変異体を発現させ、ドーパミンによる酵素活性の抑制作用を検討したところ、アミノ酸配列Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸がドーパミン抑制に強い影響を与えていることが推測された(Ota *et al.* 1997)。

Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸配列の働きを更に明確にするため、N端アミノ酸を35、38、44個欠失した変異体(del-35、del-38、del-44)を精製して、詳細な解析を行った(Nakashima *et al.* 1999)。ドーパミンによるTH活性の抑制作用はdel-38とdel-44では、wild-typeとdel-35に比して明らかに低下していた。基質(L-チロシン)と補酵素(テトラヒドロbiopterin; 6RBPH₄)に対するK_m値は、wild-typeとN端欠損変異体との間に相違が見られないことから、この抑制作用の相違はTH分子の活性中心の構造変化によるものではなく、N端構造の違いによるものと推測された。また、これら変異体と、6RBPH₄およびドーパミンとの結合親和性を測定したところ、wild-typeとdel-35は6RBPH₄よりもドーパミンに強く結合するのに対し、del-38とdel-44はドーパミンよりも6RBPH₄に強く結合することが明らかとなった(図3-A)。TH分子中の活性中心に位置する鉄への6RBPH₄の結合はカテコールアミンと競合的に生じることが知られているが、Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸配列はこの競合的結合に影響を与えることで、カテコールアミンによるフィードバック抑制に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸配列がドーパミン抑制にとりなぜ重要であるのかを明確にするための最も確実な方法は、X線解析に基づいたTHの3次構造の決定であろう。しかし、GoodwillらによるTHのX線解析は、N端155残基を欠失したラットTHを

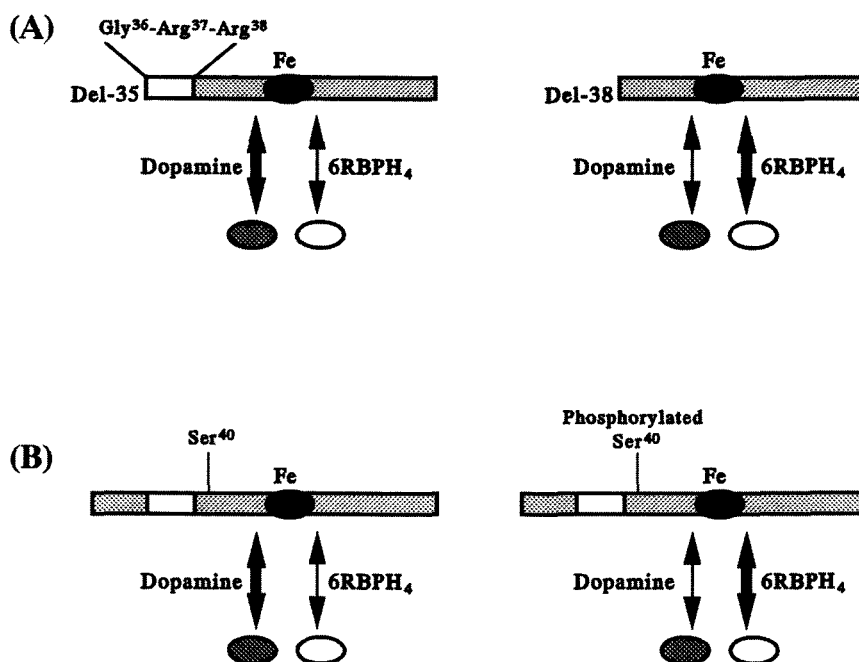


図3 ドーパミンの結合におよぼすN端の役割 Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸配列 (A)、およびSerのリン酸化 (B) はドーパミンと補酵素 (6RBPH₄) の競合的結合に影響を与えている。

用いて行われたものであったため (Goodwill *et al.* 1997)、N端の3次構造に関する情報は皆無であった。このX線解析がwild-typeでは行われなかった理由に関し、最近、我々はその理由の答えとなりうる根拠を得たと考えている。我々は、エンテロキナーゼおよび凝固系酵素であるファクターXaを用いてTHを処理したところ、N端の10-20残基および30-40残基がこれらの酵素に対して感受性が高いことを見いだした (Nakashima *et al.* 1999)。また、McCulloch らも、N端の33-50残基はきわめてトリプシンに対して感受性が高いことを報告した (McCulloch *et al.* 1999)。特に、Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸-Gln³⁹付近はこれらの酵素に特に高い感受性を示し、この部位がTH分子の表面に露出していることが推測された。加えて、Kobeらによるフェニルアラニン水酸化酵素のX線解析において、この酵素のリン酸化部位Ser¹⁶を含むN端18残基は電子密度が低く構造解析が不可能であったことから、この部位はフェニルアラニ

ン水酸化酵素の可動性ドメインを形成していると推論された (Kobe *et al.* 1999)。そして、フェニルアラニン水酸化酵素のN端1-18残基はTHのN端1-40残基に相当することより、THのN端は分子表面に存在し、flexibleで可動性が非常に高い構造を有することが推察された。すなわち、X線解析を用いてTHのN端に存在すると思われるの活性調節部位の高次構造を解析することは不可能であると考えられた。

そこで、これに代わる手段が必要となった。我々は、5つの2次構造解析方法を用いて、N端1-60残基をコンピュータで解析した (Nakashima *et al.* 2000)。その結果、N端の1-60残基は2つの α -helix、すなわち、16-29残基 (α -helix 1) と42-59残基 (α -helix 2) がturnによって結合した構造であることが推定された。また、活性調節に関与するとされるリン酸化部位のSer⁴⁰とSer³¹はこの2つの α -helixの中間のturnに位置していた (図4)。Gly³⁶-Arg³⁷-Arg³⁸はこれらの2つのSerの

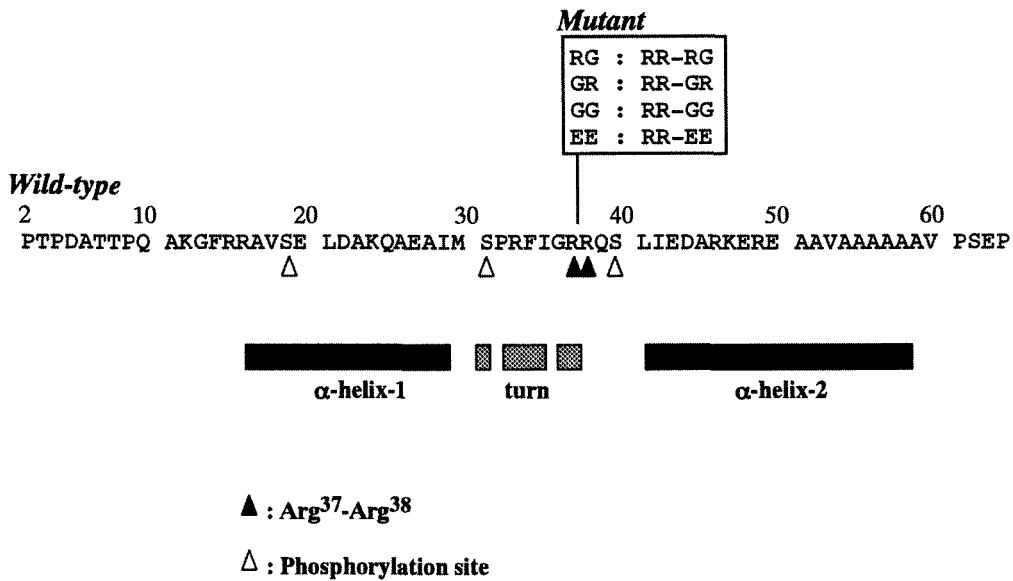


図4 N端の2次構造予測 5つの2次構造予測法を用いた。(1) CF-Pred: the method of Chou-Fasman、(2) GOR-Pred: the method of Robson-Garnier、(3) Modified GOR: a modified method of Robson-Garnier、(4) PHD: a method using a profile-fed neural network system from Heidelberg、(5) 3D-1D: a method using the 3D-1D compatibility algorithm

3つのリン酸化部位が存在する。Ser¹⁹: type II calcium/calmodulin-dependent protein kinase (Ca/CAM-PK II)、Ser³¹: mitogen-activated protein kinases、Ser⁴⁰: cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase Cと Ca/CaM-PK II

間に位置していることより、N端が活性調節機構を発揮する上で、Argとリン酸化部位の位置関係が重要な意味を持つように思われた。

4. N端のリン酸化

ここでN端部分のSerリン酸化に関するこれまでの報告を概説してみよう。ヒトのTHにはSer¹⁹、Ser³¹、Ser⁴⁰の3つのリン酸化部位が存在する。Daubnerらは、リン酸化を受けていないTHに等量のドーパミンを添加すると、補酵素に対するK_m値は約2倍に増加し、V_{max}は約1/15に減少することを報告した (Daubner *et al.* 1992)。このドーパミンが結合したTHのSer⁴⁰をリン酸化すると、K_mは約1/2に減少し、V_{max}は約10倍に増加した。同様に、WuらはSer⁴⁰を他のアミノ酸に置換した変異体では、補酵素に対するK_m値が低下し、ドーパミンに対するK_i値は増加するが、この変化はSer⁴⁰をリン酸化した時の効果と類似

していることを明らかにした (Wu *et al.* 1992)。また、Haradaらは、Ser⁴⁰をLeuに置換した変異体が遺伝子導入された細胞を脱分極させる、あるいはフォスファターゼ阻害剤であるオカダ酸で処理することによりドーパミン合成が増加することから、Ser⁴⁰以外のリン酸化部位も活性調節に関与していると推論している (Harada *et al.* 1996)。カテコールアミンは活性中心の鉄に結合し、その結合は6RBPH₄と競合的であることが知られていたが、N端のリン酸化はこの競合的結合に強い影響を与えている (図3-B)。すなわち、N端部位のSerのリン酸化はカテコールアミンのTHに対する結合親和性を低下させ、その結果、6RBPH₄の結合親和性が上昇するため酵素活性が増加すると解釈される。また、N端のアミノ酸配列が異なるTHの比較からもN端のリン酸化の役割が推論されている。Alterioらは、ヒトTH type 1のN端部位Met³⁰とSer³¹の間に疎水性の27アミノ酸残基

を有するtype 3はtype 1より5倍高い酵素活性を示すが、type 1のSer⁴⁰のリン酸化はその活性を2倍に増強するのに対し、type 3のSer⁴⁰のリン酸化はその活性を変化させないことを報告した(Alterio *et al.* 1998)。加えて、N端部位に4アミノ酸残基を有するtype 2においても、リン酸化による酵素活性の変化はtype 1と異なることが報

告された(Le Bourdellès *et al.* 1991)。Vieらは、*Drosophila* THには単一の遺伝子からmRNAのalternative splicingによって合成されるtype Iとtype IIの2つのisoformが存在し、type IIのN端にはtype Iには存在しない71残基の酸性に傾いたアミノ酸配列が付加されており、type Iと異なった酵素学的性質を示すことを明ら

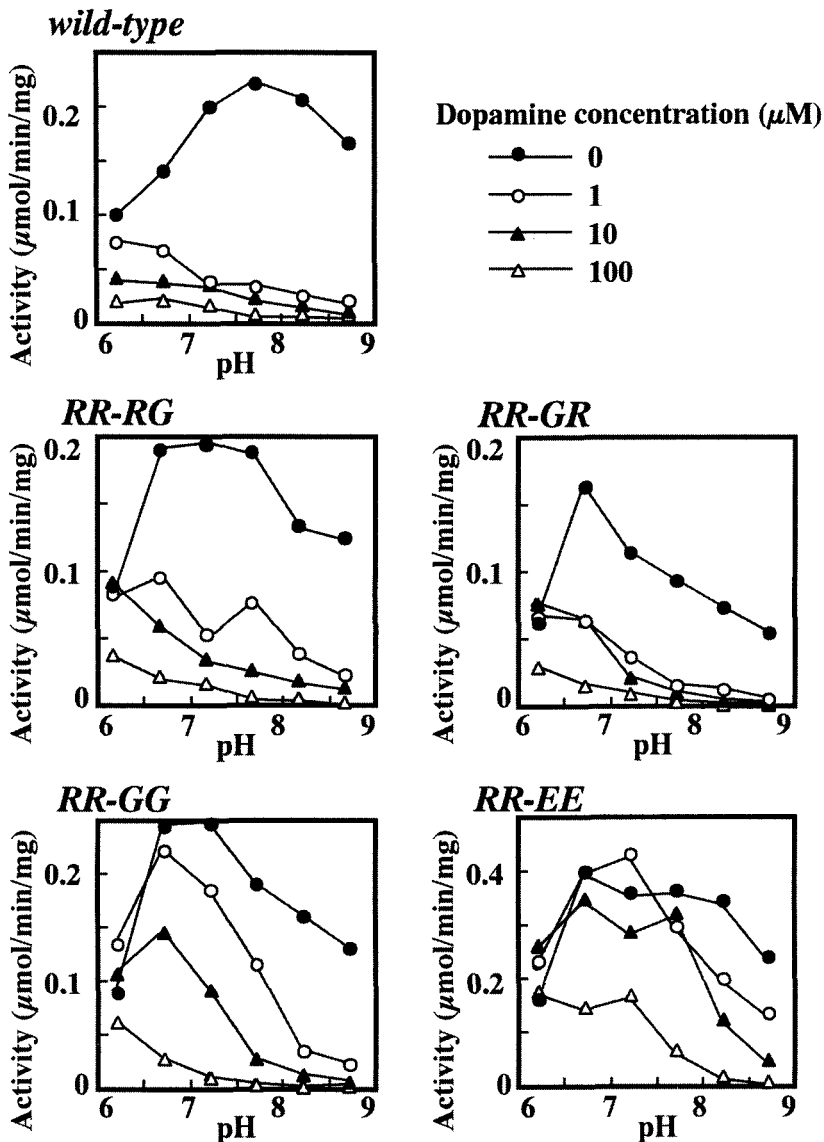


図5 酵素活性に対するドーパミンの抑制作用 Arg³⁷-Arg³⁸を中性アミノ酸のGly、および、酸性アミノ酸のGluで置換した変異体を作成して、ドーパミンによる酵素活性抑制作用を検討した。活性測定時のL-チロシンと補酵素(6RBPH)濃度は、それぞれ0.05mM、0.2mMを用いた。

かにした (Vie *et al.* 1999)。N端のリン酸化部位周辺のアミノ酸配列は活性発現に大きな影響を与えているが、その配列の変化はSerのリン酸化による活性調節作用を変化させられる。

5. N端の荷電と活性調節

この様に、N端のリン酸化および配列の比較からえられた情報と、我々の結果に基づいて、この部位の活性調節における役割を考察すると、(1) N端の2つの α -helixに挟まれた部位のアミノ酸配列が重要であり、(2) この配列中に存在するSerのリン酸化により発生する陰性荷電およびArgの陽性荷電の相互作用が活性調節に重要であることが示唆された。そこで、Arg³⁷-Arg³⁸を中性アミノ酸のGlyおよび酸性アミノ酸のGluに置換した変異体を作成して、ドーパミンによる酵素活性の抑制作用を検討した (図5) (Nakashima *et al.* 2000)。その結果、ドーパミンによる酵素活性の抑制作用はこれらの変異体で低下しており、その程度は中性アミノ酸であるGly、次いで酸性アミノ酸であるGluに置換するに従い強くなり、この抑制は荷電に依存したものであった。これらの結果から、Arg³⁷-Arg³⁸の陽性荷電の働き、すなわち、Arg³⁷-Arg³⁸とリン酸化部位の位置関係によって決定されるN端領域30-40残基付近の荷電量が活性調節に重要であることが推察された。

本稿では、*in vitro*の結果に基づいて、N端のリン酸化部位付近の荷電量の変化から酵素活性調節機構を推定した。この推定では、リン酸化部位としてSer⁴⁰とSer³¹が活性調節に重要であると考え必要がある。しかし、Arg³⁷-Arg³⁸から離れた場所に位置するSer¹⁰のリン酸化も酵素活性の発現に影響を与えうることが*in vivo*の実験から報告され (Haycock *et al.* 1999)、この活性調節機構が*in vivo*でどの様に働いているかは今後の研究を待たねばならない。

おわりに

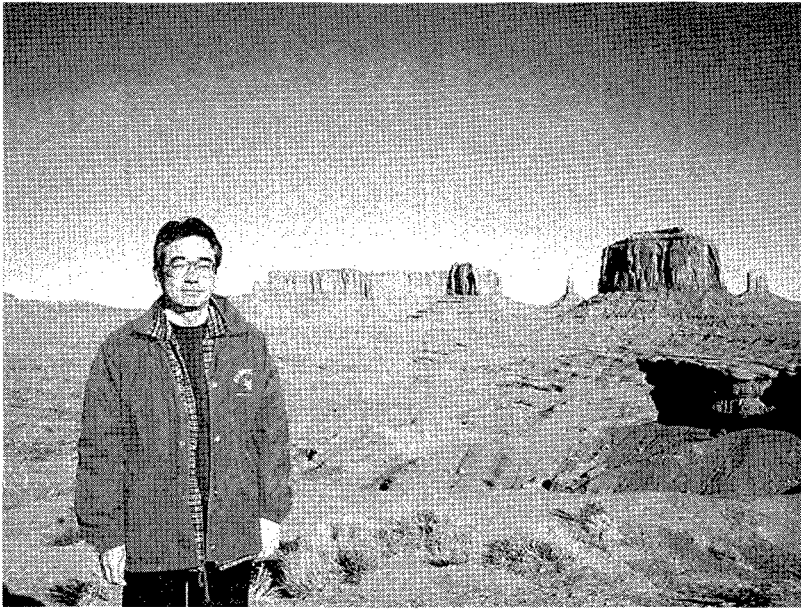
TH分子は細胞内のどこに局在し、どの程度の

THが常時リン酸化を受けているのであろうか。また、リン酸化によるTH活性の制御は生体内でのカテコールアミン生合成量にどのくらいの影響を及ぼしているのだろうか。Malletらのグループは、遺伝子導入によるパーキンソン病の治療には、酵素活性が強く、しかもリン酸化の影響を受けないヒトTH type 3の使用が有効であろうと推論している (Alterio *et al.* 1998)。この着想は、カテコールアミンの生合成量に影響をおよぼしている要因、(1) THの発現量、(2) 不飽和状態で存在する補酵素 (6RBPH₄) 量、(3) THの活性化状態の3つの中で、特に活性化状態がカテコールアミン生合成量に強い影響を与えていることを前提とするものである。しかしながら、カテコールアミン生合成系におよぼすTHのリン酸化の影響力に関する理解は未だ不十分であり、この問題を解決するためには*in vitro*の実験系より得られた知見を細胞、組織、個体での検証へと発展させていくことが、これからの研究の課題である。

参考文献

- Abate, C. and Joh T.H. (1991) J. Mol. Neurosci. 2, 203-215.
- Alterio, J., Ravassard, P., Haavik, J., Le Caer, J.-P., Biguet, N.F., Waksman, G. and Mallet, J. (1998) J. Biol. Chem. 273, 10196-10201.
- Daubner, S.C., Lauriano, C., Haycock, J.W. and Fitzpatrick, P.F. (1992) J. Biol. Chem. 267, 12639-12646.
- Goodwill, K.E., Sabatier, C., Marks, C., Raag, R., Fitzpatrick, P.F. and Stevens, R.C. (1997) Nat. Struct. Biol. 4, 578-585.
- Grima, B., Lamouroux, A., Boni, C., Julien, J.F., Javoy-Agid, F. and Mallet, J. (1987) Nature. 326, 707-711.
- Harada, K., Wu, J., Haycock, J.W. and Goldstein, M. (1996) J. Neurochem. 67, 629-635.

- Haycock, J.W., Lew, J.Y., Garcia-Espana, A., Lee, K.Y., Harada, K., Meller, E. and Goldstein, M. (1999) *J. Neurochem.* 71, 1670-1675.
- Kaneda, N., Kobayashi, K., Ichinose, H., Kishi, F., Nakazawa, A., Kurosawa, Y., Fujita, K. and Nagatsu, T. (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 14, 971-975.
- Kobe, B., Jennings, I.G., House, C.M., Michell, B.J., Goodwill, K.E., Santarsiero, B.D., Stevens, R.C., Cotton, R.G. and Kemp, B.E. (1999) *Nat. Struct. Biol.* 6, 442-448.
- Le Bourdellès, B., Horellou, P., Le Caer, J.-P., Deneffe, P., Latta, M., Haavik, J., Guibert, B., Mayaux, J.-F. and Mallet, J. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 17124-17130.
- McCulloch, R.I. and Fitzpatrick, P.F. (1999) *Arch. Biochem. Biophys.* 367, 143-145.
- Nagatsu, T., Levitt, M. and Udenfriend, S. (1964) *J. Biol. Chem.* 239, 2910-2917.
- Nakashima, A., Mori, K., Suzuki, T., Kurita, H., Otani, M., Nagatsu, T. and Ota, A. (1999) *J. Neurochem.* 72, 2145-2153.
- Nakashima, A., Mori, K., Nagatsu, T. and Ota, A. (1999) *J. Neural Transm.* 106, 819-824.
- Nakashima, A., Hayashi, N., Mori, K., Kaneko, Y.S., Nagatsu, T. and Ota, A. (2000) *FEBS Lett.* 467, 59-63.
- Ota, A., Yoshida, S. and Nagatsu, T. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 213, 1099-1106.
- Ota, A., Yoshida, S. and Nagatsu, T. (1996) *J. Neural Transm.* 103, 1415-1428.
- Ota, A., Nakashima, A., Mori, K. and Nagatsu, T. (1997) *Neurosci. Lett.* 229, 57-60.
- Ramsey, A.J. and Fitzpatrick, P.F. (2000) *Biochemistry* 39, 773-778.
- Vie, A., Cigna, M., Toci, R. and Birman, S. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 16788-16795.
- Wu, J., Filer, D., Friedhoff, A.J. and Goldstein, M. (1992) *J. Biol. Chem.* 267, 25754-25758.



【著者紹介】

中島 昭（なかしま あきら）

藤田保健衛生大学・医学部・第一生理学講座・講師

医学博士

■略 歴

1958年愛知県生まれ。

1982年名古屋保健衛生大学・衛生学部卒。1982年愛知医科大学・第一生理学講座。

1989年より藤田保健衛生大学・医学部・第一生理学講座。

■研究内容

研究を始めてから10年近くは凝固・線溶系の蛋白質、特にフィブリノーゲンとストレプトキナーゼを研究していた。現在、本文中に述べたチロシン水酸化酵素の活性調節機構を*in vivo*で解析している。

ミニレビュー

松果体におけるグルタミン酸を用いた細胞間情報伝達系

—メラトニン合成の負の制御機構の発見—

山 田 浩 司

(岡山大学・薬学部・生理化学講座)

1. はじめに

生体リズムは生物の持つ基本的な特性の一つである。約24時間を周期とするリズムを日周リズム(あるいは概日リズム)というが、このリズム形成に関する研究は、時計遺伝子が単離されたのに伴い最近のトピックスとなっている。概日リズムホルモンであるメラトニンの合成・分泌機構に関する研究も最近大きく進展した。

メラトニンは松果体という脳内の内分泌器官で合成・分泌される。メラトニンの合成・分泌は夜間に高く、昼間に低下するという日周性を示す。哺乳類では、このリズムは概日時計である視交叉上核の活動に依存している。夜間、視交叉上核の活動が活発化し、その情報が交感神経を介して松果体に伝達される。そして、神経末端から松果体実質細胞に放出されたノルエピネフリンが β 受容体に結合し、Gs蛋白質を介してcAMP濃度を上昇させる。増加したcAMPは、プロテインキナーゼAを活性化し、転写因子であるCREBを活性化する。続いて、NAT遺伝子の転写量が増加し、その結果、NAT活性が上昇し、最終的にメラトニン合成・分泌量が増加する。明け方になると、交感神経からの入力がなくなるとともにNAT活性が減少し、メラトニン出力もなくなる(図1)^{1,2)}。メラトニンの生合成の調節機構は遺伝子発現調節の問題となり活発な研究が展開されている。

さて、私はメラトニンの生合成の調節機構に関してこのような時流に必ずしも乗らない研究を行っ

ている。本稿でその概略を述べたい。

2. シナプス小胞様オルガネラ(マイクロベシクル)

内分泌細胞にはホルモン分泌顆粒以外にシナプス小胞の指標タンパク(例えばシナプトフィジン)を含んだシナプス小胞様オルガネラ(マイクロベシクル)が含まれている³⁻¹⁰⁾。このオルガネラの機能は不明であったが、私の実験指導者である森山と山本(関西医大)は単離法を確立し、このオルガネラに神経伝達物質が濃縮されていることを見いだしていた^{11, 12)}。松果体細胞はマイクロベシクルが豊富に含まれており、マイクロベシクル研究のためにはよい素材である(図2)^{7, 12)}。そこで、ウシ松果体からマイクロベシクルを精製してどのような伝達物質が蓄積するのかを調べたところ、驚くべきことにグルタミン酸であった^{12, 13)}。これが私の研究の出発点となった。すなわち、松果体細胞は、マイクロベシクル中に蓄積したグルタミン酸を開口放出しているのではないか?もしそうならば、放出されたグルタミン酸には一体どのような生理機能があるのであろうか?

3. グルタミン酸の開口放出

マイクロベシクルに蓄積したグルタミン酸が放出されるのかどうかを調べるため、私は、ラットの初代培養細胞を用い、グルタミン酸の放出を測定してみた。培養上清中のグルタミン酸を高速液

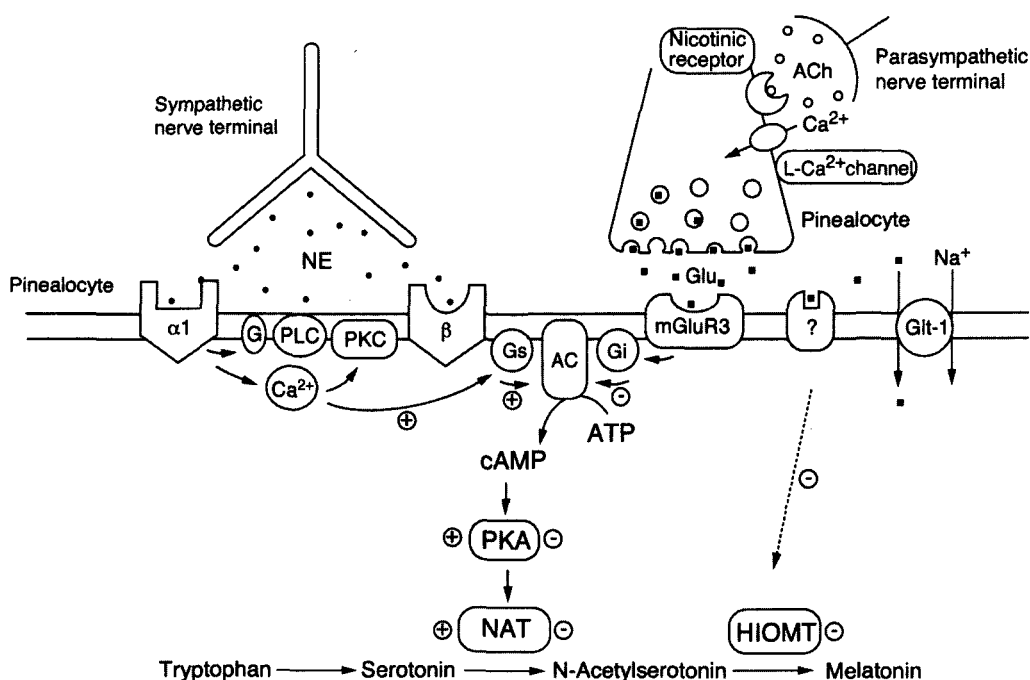


図1 松果体におけるメラトニンの合成経路とグルタミン酸作動性システム。松果体は、交感神経の刺激を受け、血液より供給されるトリプトファンを原料にしてメラトニンを合成し分泌する。この刺激は、通常夜間に起こるため、メラトニンの分泌及び血中量は夜高く、昼間低いという日周性を示す。一方、松果体細胞はメラトニンを血中に分泌するだけでなく、L-グルタミン酸とL-アスパラギン酸を細胞間隙に分泌し(output)、再吸収し(signal termination)、代謝型受容体を介して自身または隣接する細胞のメラトニン合成能を制御している(input)。NE、ノルエピネフリン；ACh、アセチルコリン；AC、アデニル酸シクラーゼ；PKA、プロテインキナーゼA；PKC、プロテインキナーゼC；PLC、ホスホリパーゼC

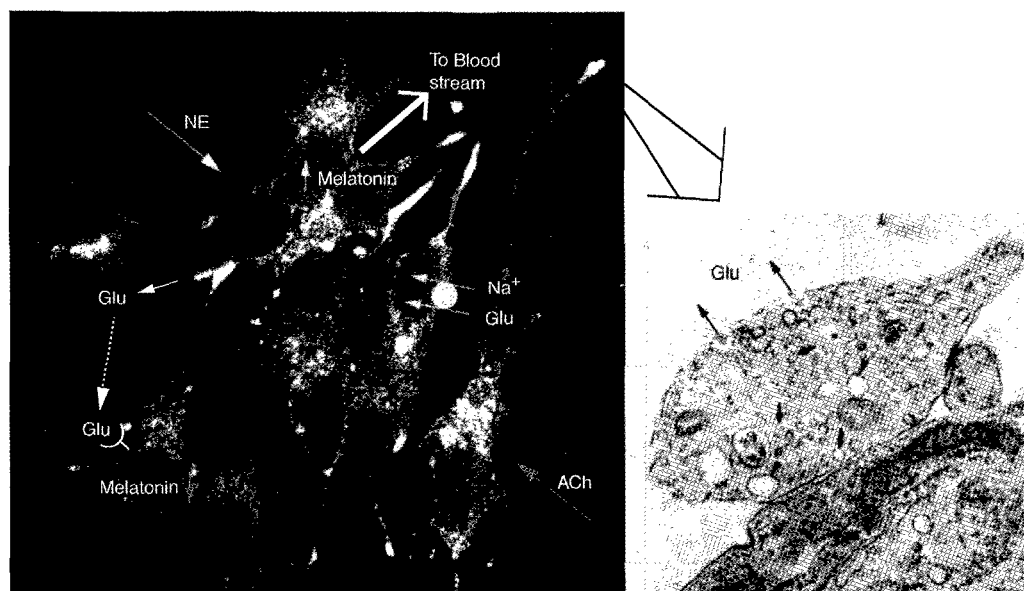


図2 松果体細胞におけるマイクロベシクルの存在。ラット松果体細胞におけるマイクロベシクルのマーカー蛋白であるシナプトフィジン(赤)、SV2B(緑)の局在を間接蛍光顕微鏡法により調べた。両者の分布は一致しており(黄)、マイクロベシクルは、黄色で示されるプロセス部分に特に多数存在している。バー、10 μ m。ラット松果体細胞におけるプロセス縦断面の電子顕微鏡像(右)。バー、500 nm。この部分よりグルタミン酸は開口放出されると考えられる。

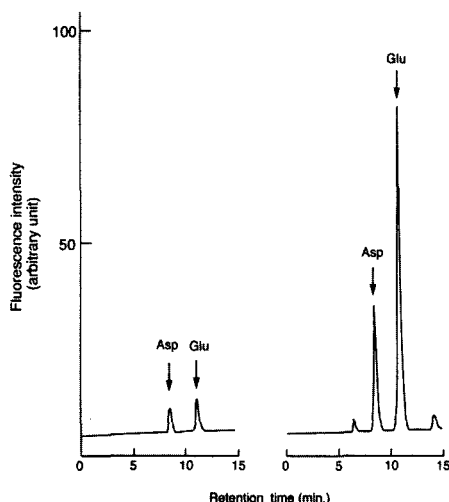


図3 松果体細胞からのL-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸の開口放出。松果体細胞を初代培養し、50 mM KClで刺激後、培地中に放出されたグルタミン酸をHPLC法により分別定量した。刺激前（左）：30分後（右）。文献10より引用。

体クロマトグラフィー法により定量すると、KCl (25mM以上) 刺激により細胞からグルタミン酸が遊離してきた (図3)。このグルタミン酸の放出には、細胞外液に Ca^{2+} が必要であり、 Ca^{2+} の細胞内への流入によりトリガーされた。さらに、電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害剤である Cd^{2+} や低温処理 (20℃) により阻害された。再度分泌可能になるまで約12時間を要し、いわゆるチャージ・ディスチャージ過程が関与しているものと考えられた。さらに、ボツリヌスE型またはB型毒素により、synaptic vesicle-associated protein 25 (SNAP25) あるいはマイクロベシクル上の vesicular associated membrane protein 2 (VAMP2) が部分的に切断されるとともにグルタミン酸の分泌が阻害された。以上のことから、松果体細胞において、マイクロベシクルに含まれるグルタミン酸は Ca^{2+} 依存性に開口放出されると結論した¹⁰⁾。

神経系では、種々の電位依存性 Ca^{2+} チャネルが機能していることが知られている。松果体におけるグルタミン酸の開口放出にはどのタイプのチャネルが関与しているのだろうか？グルタミン酸の

分泌は、nifedipineやdiltiazem等のL型 Ca^{2+} チャネル阻害剤で阻害される (約40%) 一方で、N型及びP/Q型チャネルの阻害剤は無効であった。L型チャネルのアゴニストであるBAY K8644はグルタミン酸の放出を、約1.6倍に促進した。松果体細胞はL型チャネルの $\alpha 1$ サブユニットを発現していることを特異抗体を用いた間接蛍光抗体法により見いだした。同様の実験条件下、脱分極刺激により松果体細胞内に Ca^{2+} が流入した。 Ca^{2+} の流入は、nifedipineやdiltiazem等によりグルタミン酸の分泌阻害と同程度に阻害された。以上の結果から、松果体におけるグルタミン酸の開口放出には、L型 Ca^{2+} チャネルが少なくとも一部関与していると考えられる^{10, 14)}。シナプス小胞や分泌顆粒の開口放出と同様、脱分極刺激によりL型 Ca^{2+} チャネルが開き細胞外の Ca^{2+} の流入によりマイクロベシクルの開口放出が起こるものと考えられる。

4. グルタミン酸の生理的意義

松果体内では、松果体細胞同士はプロセスと呼ばれる触手を介して接触している。マイクロベシクルは、プロセスの部分に多く含まれている (図2)^{7, 10)}。上述の結果を踏まえると、松果体細胞はプロセス部からグルタミン酸を分泌しており、松果体細胞同士で何らかの情報を伝えている可能性が考えられる。グルタミン酸シグナルは松果体にとってどのような生理的意義があるのだろうか。開口放出のようなエネルギーを消費する大がかりな装置が関係している以上、重要な機能と関係しているに違いない。松果体の主要な機能はメラトニンの合成・分泌である。筆者らはメラトニンの合成・分泌に及ぼすグルタミン酸の影響を調べてみた。

幸い、松果体は、器官培養に移した状態においても、メラトニンの合成活性は失われない。培地中にグルタミン酸を添加すると、ノルエピネフリン刺激により亢進したメラトニンの合成が強く抑制された ($\text{EC}_{50}=90 \mu\text{M}$) (図4)¹⁰⁾。この抑制

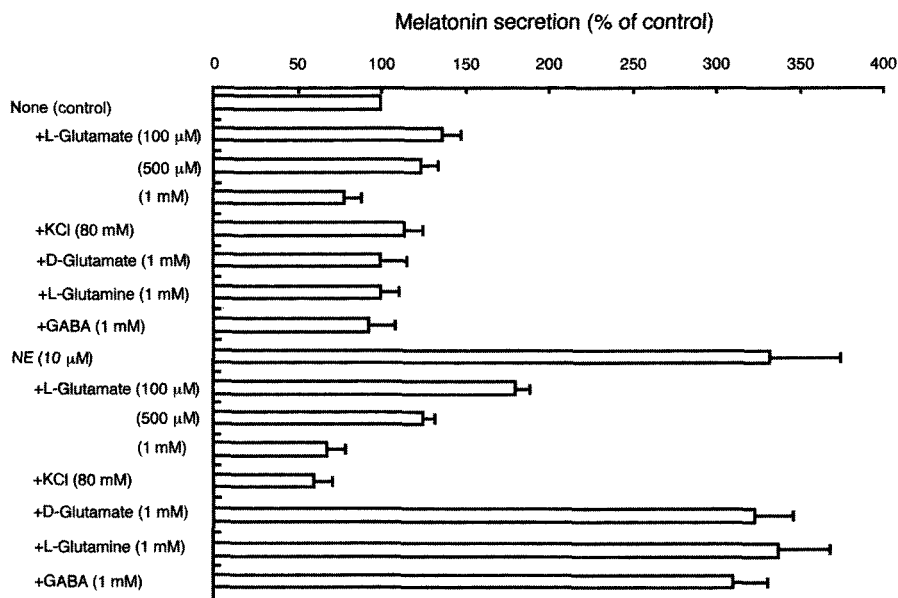


図4 グルタミン酸によるメラトニンの分泌抑制。松果体のメラトニン合成は、ノルエピネフリンの刺激で著明に高進するが、グルタミン酸を添加すると強く抑制された。この阻害は、D-グルタミン酸やGABAなどのグルタミン酸の代謝産物ではみられない。松果体にKClを添加して松果体細胞からグルタミン酸を遊離させると、同様に阻害が起こる。文献10より引用。

効果は、濃度依存性があり、可逆的であり、GABA等のグルタミン酸の代謝物やD-グルタミン酸は全く効果がなかった。従って、受容体を介した作用であると考えられる。同様の阻害作用は、松果体細胞を脱分極し、グルタミン酸を開口放出させた条件でも観察できた。細胞内でのマイクロベシクル中のグルタミン酸濃度は数十mMに達しており、放出部近傍のグルタミン酸はメラトニンの生合成を阻害するのに必要な濃度に達していると考えられる¹⁰⁾。

この結果は、松果体細胞はグルタミン酸をメラトニンの生合成の抑制因子として用いていることを示唆している。言い換えれば、松果体細胞にはメラトニン生合成の抑制機構が内在されている可能性がある。この機構を実証するためには、グルタミン酸がメラトニンの生合成を阻害するシグナル伝達系を明らかにすることが近道であろう。

5. グルタミン酸の入力機構

メラトニンの生合成を阻害するグルタミン酸受

容体を同定するために、グルタミン酸と同様の作用を持つ既知の受容体のアゴニストを探索した。その結果、クラスIIの代謝型受容体のアゴニストのみがメラトニンの生合成を阻害した(図5)¹⁵⁾。さらに、クラスIIの代謝型受容体のアンタゴニストはアゴニストの阻害効果を完全に解消した。この結果は、クラスIIの代謝型受容体がメラトニンの生合成阻害に関与していることを示唆している。このクラスの受容体は抑制性cAMPカスケードとリンクしており、受容体が活性化するとGi蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼが阻害され、細胞内cAMP濃度が低下する。夜間におけるメラトニンの生合成系の活性化は細胞内のcAMP濃度の上昇によりトリガーされる(図1)。従って、筆者らの得た結果は、アデニル酸シクラーゼが重要であり、ノルエピネフリンにより生合成系が駆動されるのに対し、グルタミン酸はcAMP濃度を低下させるためメラトニン生合成が阻害される(脱活性化される)ものと考えられる。方針が決まると研究は一気に進んだ。まず、松果体細胞にはク

Agonists	Melatonin production	NAT activity	cAMP synthesis
	(%)	(%)	(%)
Control (+ NE 10 μ M)	100	100	100
L-Glutamate	8.2 $\pm$ 2.8	30.6 $\pm$ 6.0	43.8 $\pm$ 3.2
L-Glutamate + MCCG	69.7 $\pm$ 6.5	95.4 $\pm$ 3.8	101.5 $\pm$ 5.7
◎ Ionotropic GluR			
NMDA	101.9 $\pm$ 6.1	93.8 $\pm$ 8.4	107.6 $\pm$ 7.8
AMPA	102.8 $\pm$ 11.6	100.6 $\pm$ 10.2	98.7 $\pm$ 10.5
Kainate	113.0 $\pm$ 8.1	98.4 $\pm$ 7.3	104.6 $\pm$ 9.4
◎ class I metabotropic GluR (mGluRs)			
(S)-3,5-DHPG	105.6 $\pm$ 6.8	98.5 $\pm$ 9.2	102.9 $\pm$ 5.6
Quisqualate	111.0 $\pm$ 7.4	102.6 $\pm$ 9.5	105.2 $\pm$ 10.4
◎ class II mGluR			
1ACPD	56.5 $\pm$ 5.2	46.1 $\pm$ 1.9	52.9 $\pm$ 3.5
L-CCG-I	49.1 $\pm$ 3.5	51.6 $\pm$ 1.4	50.0 $\pm$ 1.6
DCG IV	57.1 $\pm$ 4.0	55.3 $\pm$ 2.3	48.4 $\pm$ 2.9
(S)4C3HPG	62.7 $\pm$ 4.5	60.3 $\pm$ 1.8	55.7 $\pm$ 5.4
L-CCG-I + MCCG	101.2 $\pm$ 10.5	106.3 $\pm$ 9.8	104.7 $\pm$ 7.3
◎ class III mGluR			
L-AP4	108.2 $\pm$ 12.1	101.3 $\pm$ 6.1	103.9 $\pm$ 8.3

図5 グルタミン酸のメラトニン合成抑制には、クラスIIの代謝型グルタミン酸受容体が関与している。グルタミン酸受容体のうちクラスIIの代謝型受容体のアゴニストがメラトニンの合成を阻害した。その阻害は、アンタゴニストであるMCCGを添加することにより解消された。Glutamate及び各アゴニスト、1 mM; MCCG、2 mM。文献15より引用。

ラスIIに属するイソ型のうちmGluR3が発現していることがわかった。さらに、百日咳毒素や dibutyryl cAMPを用いて、Gi蛋白質を介したカスケードが実際に機能していることを見いだした。これは代謝型グルタミン酸受容体により内分泌機能が制御されていることを示した最初の例である。

もっとも、グルタミン酸によるメラトニン生合成の阻害機構は、代謝型受容体以外の経路も含むもう少し複雑なものであるらしい。つまり、グルタミン酸によりメラトニンの合成はほぼ完全に抑制されるのに対し（1 mMにて90%阻害）、NAT活性は約60%しか阻害されない（図5）¹⁵⁾。筆者らは、最近、グルタミン酸によりメラトニン合成系の最終ステップを触媒するヒドロキシインドールOメチルトランスフェラーゼ（HIOMT）も阻害されることを見いだした。この阻害系の詳細は不明であるが、代謝型受容体は関与せず、転写レベルではなくHIOMT酵素を直接標的とするものらしい¹⁶⁾。

以上の結果から、筆者らは、松果体においてグルタミン酸がメラトニンの生合成の負の制御因子として機能していると結論した。松果体にはグルタミン酸を用いる負のメラトニン合成制御系が内在されており、メラトニンの合成リズムの形成と維持に重要な働きをしている可能性が考えられる。

グルタミン酸出力を終結させるための強力なグルタミン酸再吸収系（Glt-1 type Na⁺-依存性グルタミン酸トランスポーター）も機能している^{17,18)}。

6. グルタミン酸の開口放出の制御

前述のように、松果体にはグルタミン酸のシグナル伝達系が内在されている。グルタミン酸シグナルは、in vitroにおいては細胞を脱分極することにより出力される。素朴な疑問として、in vivoにおいてはどのような刺激でグルタミン酸は放出されるのだろうか？ In vivoでの刺激を明らかにすることは、グルタミン酸によるメラトニンの生合成の負の制御機構の全貌を知るために重要である。

哺乳類の松果体には、コリン作動性神経が投射していることが知られているが、その機能は不明であった^{19, 20)}。さらに、松果体細胞には、コリン作動性神経の刺激を受けるべくムスカリン性及びニコチン性受容体が発現している。Korfらは、ニコチン性受容体が活性化すると、細胞膜が脱分極するとともにL型Ca²⁺チャネルが開口しCa²⁺が流入することを見いだした²¹⁾。Korfらの結果は、アセチルコリンによりグルタミン酸が開口放出されることを予想させるものであった。早速、松果体細胞にアセチルコリンまたはニコチンを添

加すると、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、グルタミン酸が放出された²²⁾。この結果は松果体に投射している副交感神経がグルタミン酸の放出を制御していることを示唆している。すなわち、松果体のグルタミン酸の放出(すなわちメラトニン生合成の負の制御系)は仮想的な上位中枢により制御されている可能性がある。この仮説は、メラトニンの生合成の活性化が交感神経を介して視交叉上核の支配下にあることを考え合わせると興味深い。現在、筆者らはこの仮想的な上位中枢を探索している。

7. おわりに

筆者らは、松果体細胞におけるグルタミン酸の開口放出機構がメラトニン合成を負に制御する機構の一部であることを見いだした。松果体におけるグルタミン酸を用いた細胞間情報伝達系は、本稿で述べたこと以外にも、多くのことが分かっている。例えば、松果体には、代謝型受容体の他にAMPA型受容体(GluR1)(Yatsushiro et al., 投稿中)やデルタ受容体(Yatsushiro et al., 投稿中)も発現している。さらに、松果体はDアスパラギン酸をメラトニン合成系の制御因子として用いているらしい²³⁾。このために、松果体細胞にはDアスパラギン酸の生合成酵素活性が認められる²³⁾。哺乳類におけるD体アミノ酸の生理機能と生合成は最近のトピックスであるが、松果体はこの研究のよい実験系である。

本稿で述べたグルタミン酸によるメラトニン合成抑制系は、内分泌細胞が自身で神経伝達物質をパラクリン・オートクリンの用いて内分泌機能を制御している点でこれまでに知られていない新規なものである。筆者の属する研究室では類似の制御系が他の内分泌器官にも存在することを見いだしている。例えば、ランゲルハンス氏島の α 細胞は、マイクロベシクル中のグルタミン酸を開口放出する(Yamada et al., 投稿中)。放出されたグルタミン酸は、 β 細胞のインスリンの分泌を制御している可能性が考えられる。今後、この新し

い内分泌制御系が普遍的なものであることを示していきたいと考えている。

ここに紹介した筆者の研究は、文献中であげた方々との共同研究の成果です。記して、感謝いたします。また、岡山大学薬学部 森山 芳則教授には、研究全体にわたり御指導及びあたたかい励ましをしていただきました。岡山大学薬学部 坪井 誠二助教授、大塚 正人博士ならびに山本章嗣博士(関西医大)には、貴重なご意見をいただきました。林 美都子博士(岡山大学 薬学部)には、免疫染色及び電子顕微鏡法に関してご尽力いただき、特に本稿に写真の提供をいただきました。深く感謝いたします。

参考文献

- (1) 出口武夫(1984) 松果体代謝 21, 1609-1616.
- (2) Foulkes, N. S., Borjigin, J., Snyder, S. H., and Sassone-Corsi, P. Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends in Neurosci.* 10, 487-492, 1997.
- (3) Thomas-Reetz, A., and De Camilli, P. A role for synaptic vesicles in non-neuronal cells: clues from pancreatic β cells and from chromaffin cells. *FASEB. J.* 8, 209-213, 1994.
- (4) Moriyama Y. (review) Membrane energization by proton pumps is important for compartmentalization of drugs and toxins: a new type of active transport. *J. Exp. Biol.* 199, 1447-1454, 1996.
- (5) Moriyama, Y., Yamamoto, A., Yamada, H., Tashiro, Y., and Futai, M. (review) Role of endocrine cell microvesicles in intercellular chemical transduction. *Biol. Chem.* 377, 155-165, 1996.
- (6) Moriyama, Y., Hayashi, M., Yamada, H., Yatsushiro, S., Ishio, S., and

- Yamamoto, A. (review) Synaptic-like microvesicles, synaptic vesicle counterparts in endocrine cells, are involved in a novel regulatory mechanism for the synthesis and secretion of hormones. *J. Exp. Biol.* 203, 117-125, 2000.
- (7) Redecker, P. and Bargsten, G. Synaptophysin - a common constituent of presumptive secretory microvesicles in the mammalian pinealocyte: a study of rat and gerbil pineal glands. *J. Neurosci. Res.* 34, 79-96, 1993.
- (8) Redecker, P., Pabst, H., Gebert, A., and Steinlechner, S. Expression of synaptic membrane proteins in gerbil pinealocytes in primary culture. *J. Neurosci. Res.* 47, 509-520, 1997.
- (9) Hayashi, M., Yamamoto, A., Yatsushiro, S., Yamada, H., Futai, M., Yamaguchi, A., and Moriyama, Y. Synaptic vesicle protein SV2B, but not SV2A, is predominantly expressed and associated with microvesicles in rat pinealocytes. *J. Neurochem.* 71, 356-365, 1998.
- (10) Yamada, H., Yamamoto, A., Yodozawa, S., Kozaki, S., Takahashi, M., Morita, M., Michibata, H., Furuichi, T., Mikoshiba, K., and Moriyama, Y. Microvesicle-mediated exocytosis of glutamate is a novel paracrine-like signal transduction mechanism and inhibits melatonin secretion in rat pinealocytes. *J. Pineal Res.*, 21, 175-191, 1996.
- (11) Moriyama, Y., Yamamoto, A., Yamada, H., Tashiro, Y., Tomochika, K., Takahashi, M., Maeda, M., and Futai, M. Microvesicles isolated from bovine posterior pituitary accumulate norepinephrine. *J. Biol. Chem.*, 270, 11424-11429, 1995.
- (12) Moriyama, Y. and Yamamoto, A. Microvesicles isolated from bovine pineal gland specifically accumulate L-glutamate. *FEBS Lett.* 367, 233-236, 1995.
- (13) Moriyama, Y. and Yamamoto, A. Vesicular L-glutamate transporter in microvesicles from bovine pineal glands: driving force, mechanism of chloride anion-activation, and substrate specificity. *J. Biol. Chem.* 270, 22314-22320, 1995.
- (14) Yamada, H., Yamamoto, A., Takahashi, M., Michibata, H., Kumon, H., and Moriyama, Y. L-type Ca^{2+} channel is involved in microvesicle-mediated glutamate exocytosis from rat pinealocytes. *J. Pineal Res.* 21, 165-174, 1996.
- (15) Yamada, H., Yatsushiro, S., Ishio, S., Hayashi, M., Nishi, T., Yamamoto, A., Futai, M., Yamaguchi, A., and Moriyama, Y. Metabotropic glutamate receptors negatively regulate melatonin synthesis in rat pinealocytes. *J. Neurosci.* 18, 2058-2062, 1998.
- (16) Ishio, S., Yamada, H., Craft, C. M., Moriyama, Y. Hydroxyindole-O-methyltransferase is another target for L-glutamate-evoked inhibition of melatonin synthesis in rat pinealocytes. *Brain Res.* 850, 73-78, 1999.
- (17) Yatsushiro S., Yamada H., Kozaki S., Kumon H., Michibata H., Yamamoto A., and Moriyama Y. L-Aspartate but not the D-form is secreted through microvesicle-mediated exocytosis and is sequestered through Na^{+} -dependent transporter in rat pinealocytes. *J. Neurochem.* 69, 340-347, 1997.
- (18) Yamada, H., Yatsushiro, S., Yamamoto,

- A., Hayashi, M., Nishi, T., Futai, M., Yamaguchi, A., and Moriyama, Y. Functional expression of a GLT-1 type Na^+ -dependent glutamate transporter in rat pinealocytes. *J. Neurochem.* 69, 1491-1498, 1997.
- (19) Moller, M. Fine structure of pinealopetal innervation of the pineal gland. *Microscopy Res. Tech.* 21, 188-204, 1992.
- (20) Laitinen, J. T., Laitinen, K. S. M., Kokkola, T. Cholinergic signaling in the rat pineal gland. *Cell Mol. Neurobiol.* 15, 177-193, 1995.
- (21) Letz, B., Schomerus, C., Maronde, E., Korf, H.-W., and Korbmacher, C. Stimulation of a nicotinic ACh receptor causes depolarization and activation of L-type Ca^{2+} channels in rat pinealocytes. *J. Physiol.* 499, 320-340, 1997.
- (22) Yamada, H., Ogura A., Koizumi S., Yamaguchi A., and Moriyama Y. Acetylcholine triggers L-glutamate exocytosis via nicotinic receptors and inhibits melatonin synthesis in rat pinealocytes. *J. Neurosci.* 18, 4946-4952, 1998.
- (23) Ishio, S., Yamada, H., Hayashi, M., Yatsushiro, S., Noumi, T., Yamaguchi, A., and Moriyama, Y. D-Aspartate modulates melatonin synthesis in rat pinealocytes. *Neurosci. Lett.*, 249, 143-146, 1998.

**【著者紹介】**

山田 浩司（やまだ ひろし）

岡山大学自然科学研究科・博士研究員
理学博士

■略 歴

1967年三重県松阪市に生まれる。
1991年大阪大学工学部醗酵工学科卒業。
1993年同大学院工学研究科博士前期課程修了。
1993～1995年サンスター研究所研究員。
1997年広島大学大学院理学究科博士課程修了。
1997～1999年日本学術振興会博士研究員（PD）（大阪大学産業科学研究所）、
1999～2000年岡山大学自然科学研究科博士研究員（薬学部生理化学講座）、
2000年5月～岡山大学医学部生化学教室助手

■研究テーマと抱負

松果体におけるメラトニンの合成・分泌の制御機構に関する研究。松果体におけるD-アスパラギン酸の動態とその生理作用に関する研究。グルタミン酸によるメラトニンの合成・分泌の抑制機構に関わる蛋白装置の全貌を、細胞生物学、生化学、生理学の種々の方法を駆使して解析していきたい。また、この観点から、概日リズムのメカニズムに迫っていきたいと考えている。

■趣味 ドライブ、釣り、映画鑑賞

痛覚とNa⁺チャネル

奥 瀬 賢 司

(Department of Biology, University College London, London, U.K)

1. はじめに

HodgkinとHuxleyが活動電位の発生と伝播がチャネルを介したNa⁺の細胞内への流入によるというモデルを示したのは、WatsonとCrickがDNAの二重らせんモデルを発表する前年の事だった。それから半世紀が経とうとしているが、この間に電気生理学と分子生物学の発展により電位依存性Na⁺チャネルの神経活動における役割が詳細に明らかにされてきた。様々な神経活動の中でも感覚は外部環境や生体自身の情報を得る上で非常に重要であり、特殊化した受容器を介して感覚情報として大脳皮質感覚野まで伝達される。中でも痛覚は臨床上最も重要な問題であり痛覚の調節は医学的課題の一つであるが、治療の基礎となる痛覚の分子機構については未だに未解明な点が多い。最近になり感覚神経に特異的に発現するNa⁺チャネルがクローニングされ(1,2)、そのノックアウトマウスの研究(3)等からこの感覚神経特異的Na⁺チャネルが痛覚伝達機構に重要な役割を果たしている事がわかってきた。本稿では感覚神経に発現するNa⁺チャネルに焦点を当て、痛覚伝達機構における役割について最近の知見を紹介する。

2. 痛覚の末梢機構

痛覚情報の伝達は機械的刺激、熱、化学物質などの皮膚等に対する侵害刺激の信号を末梢組織に存在する侵害受容器が感知する事から始まり、それが感覚神経線維を伝わり脊髄後根神経節(DRG)を通して脊髄神経を介し大脳皮質感覚野まで伝達され、脳ではじめて痛みとして認識される。

侵害受容器は感覚神経線維のうちA δ 線維とC線維と呼ばれる2種の細い神経線維の終末部に存在する。A δ 線維は有随神経で高い興奮伝導速度を持ち、主に機械的刺激による鋭い痛みの受容、伝達に関与する。一方、機械的刺激や熱刺激および日常生活において最も厄介な偏頭痛、内臓痛、痛風やリウマチなどの関節痛、炎症などのブラジキニンに代表される発痛物質を介した鈍く持続性の痛みなどは、それら発痛物質の受容体を持つC線維によって主に受容、伝達される(4)。C線維は無随神経で2 m/秒と興奮伝導速度が低く、唐辛子の辛味成分であるカプサイシンの受容体を持つ事が特徴である。カプサイシンをC線維の神経終末に作用させると痛みを感じ、更に長期間持続的に作用させると脱感作がおこり、侵害受容器はカプサイシンおよび他の侵害刺激に対して応答なくなり鎮痛作用を示す(5)。このカプサイシンの受容体がC線維にのみ発現している事からも、C線維は痛覚伝達に極めて重要な役割をはたしていると考えられる。C線維神経の細胞体は他の感覚神経同様DRGに存在し、その直径は30 μ m以下と小さく、触覚など一般的感覚情報の受容、伝達を受け持つ直径40 μ m以上の大きな細胞体を持つ感覚神経と顕微鏡下で区別する事ができる。更にこれらの細胞は受容する神経栄養因子の種類からも分類することができる。大きな細胞体を持つ神経は主にNT-3の受容体trkCを発現し、またBDNF受容体trkBを発現する細胞群も存在する。これに対し、C線維を持つ小さな細胞体の感覚神経はその約半数が神経成長因子NGFに対する受

容体trkAおよびカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を発現し、残りの半数はグリア細胞由来神経栄養因子GDNFに対する受容体RETおよびGFR- $\alpha 1/2$ を発現しレクチンIB4結合性を示す。中でもNGFは胎生期および生後初期におけるC線維性小細胞体感覚神経の発生に関与するとともに、成体における炎症および痛覚過敏のメディエーターとして作用し(6)、熱、化学物質、および機械的侵害刺激による痛覚閾値を低下させる事が報告されている(7)。

3. 感覚神経に発現するナトリウムチャンネル

感覚神経における Na^+ チャンネルの多様性は、まずフグ毒として知られるテトロドトキシン(TTX)のチャンネル阻害活性を元に調べられ(8,9)、のちに電気生理学的性質と薬理的性質から3つの異なる電位依存性 Na^+ チャンネルの存在が示された(10,11)。これら Na^+ チャンネルのうちの一つはマイクロモル濃度のTTXでもチャンネル活性が阻害されることなく、低い単一チャンネルコンダクタンスと遅い活性化および不活性化過程を持ち、他の Na^+ チャンネルに比べてより脱分極側の活性化閾値を示し活性化閾値が高い事が知られている(12,13)。OgataとTatebayashiはラットの培養DRG神経における Na^+ 電流のTTXに対する感受性を詳細に調べた(14)。これによると、大細胞体神経はTTX感受性の Na^+ 電流を発現するのに対し、痛覚情報の伝達を担うC線維を持つ小細胞体神経はTTX非感受性の Na^+ 電流のみを発現した。

ブラジキニンによるCGRPの放出や、C線維の活性化を介した後角細胞の脱分極の誘導などはTTXで全く阻害されない事が明らかとなっている(15,16)。このような状況証拠から、C線維を持つ小細胞体感覚神経に発現するTTX非感受性 Na^+ チャンネルは侵害受容によって引き起こるC線維の活動電位伝播に関与し、痛覚情報を脊髄に伝える上で鍵となる Na^+ チャンネルであると考えられる。

電位依存性 Na^+ チャンネルは6回膜貫通のドメインが4つ繰り返された260kDaの大きな α サブユ

ニットと二つの小さな β サブユニットから構成されるが(図1)、チャンネル機能は α サブユニットが担っており、 β サブユニットは α サブユニットの細胞内輸送やチャンネル機能の調節などに関わっていると考えられる。電位依存性 Na^+ チャンネルの分子生物学的研究は、Nakayamaらが電気ウナギ発電器官の細胞膜から精製した Na^+ チャンネル(17)のアミノ酸部分配列を元にした合成オリゴヌクレオチドをプローブとして、Numaらのグループにより電気ウナギ発電器官の電位依存性 Na^+ チャンネルの全一次構造が明らかにされた事から始まる(18)。その後、ラット脳からtype-I, II, IIIの3種 Na^+ チャンネルが、そして骨格筋および心筋からそれぞれSkM1とSkM2の2種 Na^+ チャンネルが同定された(表1)。このうち唯一のTTX非感受性 Na^+ チャンネルであるSkM2はDRGに発現していないために、これがC線維の侵害刺激の伝達に関与するTTX非感受性 Na^+ チャンネルであるとは考えられない(19)。

3-1. SNS

痛覚情報の伝達の鍵となるC線維性小細胞体感覚神経に発現するTTX非感受性 Na^+ チャンネルの実体は長らく不明であったが遂に1996年、WoodらのグループによりC線維性小細胞体感覚神経に特異的に発現するTTX非感受性 Na^+ チャンネルがクローニングされ、SNSと名付けられた(1)。その後、別のグループからも同じ遺伝子が報告されPN3と名付けられた(2)。SNSはTTXでブロックされず、C線維細胞に局在し、更にその独特な電気生理学的性質から、これが痛覚情報の伝達に重要な役割を果たす Na^+ チャンネルである可能性が極めて高い。

SNSの機能的な重要性を直接的に調べるために最も有効な手段がSNSノックアウトマウスの作製であろう。その行動学的、電気生理学的特性を調べる事でSNSの役割が明確になる。そして昨年、SNSノックアウトマウスの研究が発表され、このマウスが機械的侵害刺激、熱侵害刺激、炎症刺激に対する反応が通常に比べ鈍くなっている事が示

された事で、SNSの痛覚伝達機構における役割が直接明らかにされた(3)。

一方、個々の痛覚刺激伝達機構におけるSNSの役割がこの数年で詳細にわたり調べられて来た。まずNGFが炎症のメディエーターとして作用し(6)、熱、化学物質、および機械的侵害刺激による痛覚閾値を低下させる事(7)、傷害を受けた組織ではNGFのレベルが上昇すること、無血清培地で培養したDRG神経においてNGFによるTTX非感受性 Na^+ 電流の増加が観測されること(20)、そしてSNSの発現がNGFの受容体trkAの発現パターンと重なる事などから、NGFのSNSに対する作用が注目される。培養DRG細胞にNGFを作用させるとSNSmRNAの増加が見られ、更にSNSに対するモノクローナル抗体を用いた実験によりNGFがSNSの細胞膜への移行をも促進する事が明らかにされた(21)。またNGFのラットへの投与によりSNSmRNAの増加と相関してTTX非感受性 Na^+ 電流の増加も観測される(22)。これらの事からNGFの炎症メディエーターとしての作用の一部は、機能的SNSチャネルの発現増加によってC繊維性小細胞体感覚神経の活性化閾値が低下する事によるものと推測される。

一方、炎症モデルラットにおいてもDRG神経でのSNSmRNAの顕著な発現上昇とTTX非感受性 Na^+ 電流の増加がみとめられることから(23)、SNSが炎症時の神経の異常興奮性に関与していることが強く示唆される。

しかしこれに対し軸策切断、糖尿病性ニューロパシーおよび脊髄神経の結紮によるニューロパシーモデル等の神経痛病体モデルラットにおいてSNSmRNAの発現低下が見られた事から、これら神経病変による感覚神経の活性化閾値の低下とその結果おこる痛覚過敏にはSNSは関与していないものと考えられる(21)。

更に、組織損傷部位から放出される発痛物質のセロトニンやプロスタグランジンE₂などのSNSに対する作用も興味深い。これらの化学物質を培養DRG細胞に作用させるとTTX非感受性 Na^+ 電

流が増加し、その電位依存性が過分極側にシフトし開口閾値が下がる現象がみられ、更にこの発痛物質による効果はプロテインキナーゼA(PKA)の活性化によって置き換えることができる(24,25)。このため、炎症および組織損傷時における発痛物質による痛覚閾値の低下は、PKAによるSNSのリン酸化が関与している可能性が考えられる。そこでCOS-7細胞に発現させたSNSに対するPKAの作用が調べられ、PKAの活性化によりSNSによる Na^+ 電流が顕著に増加し、電位依存性が過分極側へシフトすることが示された(26)。更にSNSの第一ドメインと第二ドメインの間の細胞内ループに存在する5つのPKAリン酸化コンセンサス配列(図1)中のセリン残基を全てアラニンに置換すると、PKA活性化による Na^+ 電流増加作用がみられなくなり、更に電位依存性が脱分極側にシフトする(26)。この結果より、炎症および組織傷害時にみられる痛覚過敏は発痛物質がPKAの活性化を介してSNSを直接リン酸化する事によって開口閾値が低下することにより生じるものと考えられる。

ラット脳などからtype IIおよびIIIチャネルに対するアイソフォームが選択的RNAスプライシングによって生じる事が知られている。これらアイソフォームは元のチャネルと異なる性質を持ち、特殊化した役割を持つ事が考えられる(27)。SNSについても、第二ドメインの電位センサーを含む一部が重複するアイソフォームの存在が最近確認された(28)。驚くことにこのアイソフォームは他のチャネル等でみられる一般的な選択的RNAスプライシングによるものではなく、独立の転写単位として合成された前駆体RNAが一つのmRNAとなるトランス・スプライシングによる産物とみられる。トランス・スプライシングは酵母、トリパノソーマ、線虫などでは良く知られているスプライシング機構であるが、脊椎動物では現在のところ免疫システムなどわずかな系でしか確認されていない(29,30)。このSNSのアイソフォームの存在は、脊椎動物の神経系で初めてのトランス・

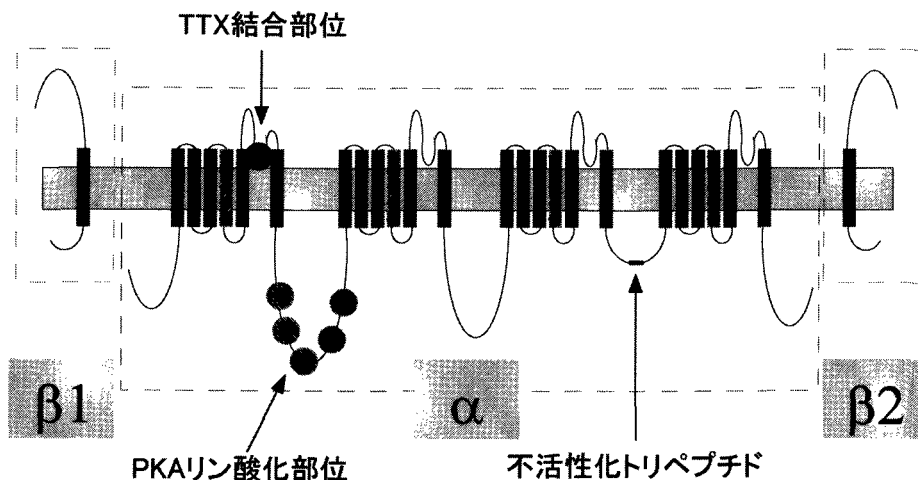


図1 電位依存性ナトリウムチャンネルの構造

スプライシングの例となる。更にこのアイソフォームのmRNAは通常時は殆どみられないがNGFの作用により顕著に増加する事から(28)、このアイソフォームがNGFによる熱、化学物質、および機械的侵害刺激による痛覚閾値の低下(7)に関与している可能性が示唆される。残念ながら現在のところ、このアイソフォームの機能的発現には成功していない。しかし、このアイソフォームがチャンネルとしての機能以外の役割、例えばSNSのトラフィッキングやSNS mRNAおよびタンパク質の寿命などを調節している可能性も考えられ、トランス・スプライシングの誘導を介した細胞機能の調節というNGFの新たな役割を示唆する。

3-2. NaN

Na⁺チャンネルのTTX結合部位の探索は変異導入法を中心に行われてきたが、TTX非感受性Na⁺チャンネルのSkM2(31)およびSNS(32)の変異導入実験から第一ドメインのSS2セグメントの芳香族アミノ酸残基がTTXに対する感受性を決める中心的部位である事が示された(図1)。SNSの第一ドメインのSS2セグメントにある356番目のアミノ酸残基セリンをフェニルアラニンに置換するとTTXに対する感受性が21000倍も増加し、脳や骨格筋に発現するTTX感受性Na⁺チャンネルと同等の

感受性を示す(32)。TTX感受性のNa⁺チャンネルはこの部位がフェニルアラニンもしくはチロシンの芳香族アミノ酸であるのに対し、SNS同様TTX非感受性のSkM2はシステイン残基である(31)。SNSが同定された2年後の1998年にWaxmanらのグループにより、C線維小細胞体感覚神経に発現する新たなTTX非感受性Na⁺チャンネルが同定されNaNと名付けられた(33)。彼らはNaNの機能的発現には成功しておらず、SS2セグメントの355番目のアミノ酸がSNSと同じセリン残基である事から、TTX非感受性の電位依存性Na⁺チャンネルであると推測したに過ぎない(表1)。つづいて同年、WoolfらのグループによりNaNと同じ遺伝子が報告されSNS2と名付けられた(34)。彼らはNaN(SNS2)の遺伝子をHEK293細胞に導入し、TTX非感受性の速く不活性化されるNa⁺電流を観測した。しかしのちにこのNa⁺電流はNaNの遺伝子導入をしないHEK293細胞でも観測される事がわかり(35)、Woolfらが示したTTX非感受性Na⁺電流はNaNによるものではなく、HEK293細胞が持つ内因性のNa⁺チャンネル、その電気生理学的性質から恐らくヒトの心筋性Na⁺チャンネルSkM2によるものと推測される。WaxmanらのグループはWoodらのグループが作製したSNSノックアウト

名前	遺伝子名	DRG 神経細胞での発現	DRG 以外での主な発現組織	チャネル機能	TTX感受性
type I	SCN1a	+	脳、心筋	+	+
type II	SCN2a	+	脳	+	+
type III	SCN3a	+	胎生期脳	+	+
SkM1	SCN4a	—	骨格筋	+	+
SkM2	SCN5a	—	心筋	+	—
mNav2.3	SCN6a	—	心筋、子宮	—	+
NaG(SCL11)	SCN7a	+	座骨神経、肺	—	+
NaCh6(PN4)	SCN8a	+	脳、グリア細胞	+	+
PN1(HneNa)	SCN9a	+	上頸神経節、脳	+	+
SNS(PN3)	SCN10a	+	三叉神経節	+	—
NaN(SNS2)	SCN11a	+	三叉神経節	—	—

表1 各種電位依存性Na⁺チャネル

トマウスのDRG神経のNa⁺電流を詳細に調べ、SNSによるNa⁺電流が消失したノックアウトマウスのDRG神経からTTX非感受性の持続性Na⁺電流が観測されると報告した(35)。このNa⁺電流は-70mV付近から活性化され、減衰時定数が43msecと極めて遅く不活性化される特徴を持つ。このNa⁺電流は-70mVから活性化されることから静止電位付近で小さいながらも常に持続性の電流が流れている可能性があり、これが神経の興奮性に何らかの影響を与えている可能性が考えられる。DRG神経に存在するTTX非感受性Na⁺チャネルはSNSとNaNが確認されているのみなので、このTTX持続性Na⁺電流はNaNによるものの可能性が考えられる。しかしチャネルの速い不活性化に重要であるとされている第三ドメインと第四ドメインの間の細胞内ループに存在するイソロイシン-フェニルアラニン-メチオニンのトリペプチド配列(36, 図1)がNaNにも存在することから(33)、NaNが不活性化されずにこの持続性Na⁺電流に関与する可能性には疑問が残る。

現在のところこの持続性Na⁺電流を引き起こすチャネルの正体は不明のままであるが、NaNの機能的発現およびNaNノックアウトマウスの作製により、持続性Na⁺電流とNaNの痛覚伝達機構

における役割が明らかになる事が期待される。SNSとNaNはともにDRGのC線維性小細胞体感覚神経に特異的に存在するが、SNSはNGF受容体trkAを持つ細胞に多く発現するのに対し、NaNはGDNFの受容体RETおよびGFR- α 1/2を持つ細胞に多くみられ、SNSはNGFによりそしてNaNはGDNFにより発現が調節されているという報告がある(37)。しかしSNSはGDNF受容体を持つ細胞にも発現していることなどから、これらNa⁺チャネルと神経栄養因子との関係はより複雑であることが予想される。

3-3. その他のNa⁺チャネル

現在まで、11種の電位依存性Na⁺チャネルがクローニングされており、DRGにはこのうちtype-I, II, IIIおよびSkM1, SkM2とSNS, NaNに加えNaCh6(PN4), PN1(HneNa)の9種の存在が確認されている(38, 表1)。またその一次構造から電位依存性Na⁺チャネルとしては機能しないと思われるグリア細胞性チャネルNaG(SCL11)もシュワン細胞以外のみならず、DRG神経にも発現している(39)。NaGの役割については未だに不明であり単なる偽遺伝子の可能性もあるが、その不活性化ゲート中の速い不活性化に関与するトリペプチド配列(36, 図1)が通常のイソロイシ

ン-フェニルアラニン-メチオニンではなく、イソロイシン-フェニルアラニン-イソロイシンという不完全な配列であることから、これが培養DRG神経で観測される持続性 Na^+ 電流に関与している可能性も考えられる。NaNと同様、NaGの役割を調べるためにはそのノックアウトマウスの作製が必須であろう。胎生期のDRGに存在し成体になると消失するTTX感受性のtype-IIIチャンネルの痛覚伝達における役割も興味深い。軸索切断および座骨神経の結紮によるニューロパシーモデルにおいて、SNSmRNAおよびNaNmRNAの発現低下がみられるのと相反して小細胞体感覚神経でtype-III mRNAの顕著な発現上昇がおこり、更にTTX非感受性の Na^+ 電流の減少とTTX感受性 Na^+ 電流の増加がみられる(40,41)。したがって神経に直接侵害が加わるニューロパシーにおいては、TTX感受性のtype-IIIチャンネルが神経の異常興奮性に関与していることが示唆される。

α サブユニット以外に、修飾サブユニットとして知られる β サブユニットの発現もNGFにより増強されるという報告もある(42)。 β サブユニットもチャンネル本体である α サブユニットの発現増強やチャンネル特性の調節(43)、細胞接着因子的働きによるチャンネルの局在化(44)などを介して侵害刺激に対する感覚神経の活性化閾値の調節に関与している可能性が考えられる。

4. 鎮痛剤のターゲットとしての末梢神経系ナトリウムチャンネル

電位依存性 Na^+ チャンネルが神経の活動電位伝播を担っていることから、感覚神経においてこれらチャンネルの発現や活性を調節する物質が鎮痛薬として機能する事が期待される。抗不整脈薬として知られるリドカインなどは局所麻酔作用も持ち、不活性化状態の Na^+ チャンネルに内側から作用してチャンネル活性を阻害する。DRGに発現する個々の Na^+ チャンネルに対する各種チャンネル拮抗薬の作用の検討がなされているが、中でもSNSはその痛覚伝達機構における重要性和感覚神経にしか発現し

ていないことから、SNSに対する特異的な拮抗薬は副作用の低い効果的鎮痛剤として機能すると期待され、その開発が待ち望まれる。

最近報告された研究によると、痛覚過敏抑制剤BW2040W92が容量に応じて感覚神経のTTX非感受性 Na^+ 電流を抑制する事がわかった(45)。したがって、この試薬による痛覚過敏抑制作用はSNSを抑制することによるものと思われ、これらの知見はSNSの一般的な痛覚閾値低下への関与を更に強く示唆する。

5. 今後の展望

NaNおよびNaGはその機能が未だに不明であるが、そのノックアウトマウスの作製、そして更にはそれらマウスとSNSノックアウトマウスのかけあわせによって、痛覚伝達機構におけるこれら末梢性 Na^+ チャンネルの役割が明確になると期待される。ニューロパシーにおける神経の異常興奮に重要な役割を果たすと考えられるtype-IIIチャンネルはその幅広い生体分布から、ノックアウトマウス作製による感覚神経における役割の解析が困難であると予想される。Cre/loxP組み換え系を用いた組織特異的遺伝子ノックアウト法は、このような広範に発現している遺伝子の侵害受容経路における役割を調べるのに適している(46)。感覚神経特異的な遺伝子発現を司るプロモーターによってCre遺伝子を感覚神経にのみ発現させたマウスと、loxP配列で挟まれたtype-IIIチャンネル遺伝子を持つマウスをかけあわせることで、感覚神経選択的にtype-IIIチャンネルのノックアウトマウスを作製する事が可能となる。

これらの新しい方法により感覚神経の研究における分子生物学的アプローチの価値と情報提供性が増すだろう。こうした研究の発展が、近い将来の様々な痛みに対する有益な治療法の開発へと結びつくだろう。

参考文献

- 1 Akopian, A.N., Sivilotti, L., Wood, J.N. (1996) A. tetrodotoxin-resistant sodium channel expressed by C-fibre associated sensory neurons; *Nature*, 379, 257-262.
- 2 Sangameswaran, L., Delgado, S.G., Fish, L.M., Koch, B.D., Jakeman, L.B., Stewart, G.R., Sze, P., Hunter, J.C., Eglén, R.M., Herman, R.C. (1996) Structure and function of a novel voltage-gated TTX-resistant sodium channel specific to sensory neurons; *J. Biol. Chem.*, 271, 5953-5956.
- 3 Akopian, A.N., Souslova, V., England, S., Okuse, K., Ogata, N., Ure, J., Smith, A., Kerr, B.J., McMahon, S.B., Boyce, S., Hill, R., Stanfa, L.C., Dickenson, A.H., Wood, J.N. (1999) The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways; *Nature Neurosci.*, 2(6), 541-548.
- 4 Raidoo, D.M., Bhoola, K.D. (1998) Pathophysiology of the kallikrein-kinin system in mammalian nervous tissue; *Pharmacol. Ther.*, 79(2), 105-127.
- 5 Szolcsanyi, J. (1993) Capsaicin in the Study of Pain, edited by Wood, J.N., Academic, London, 1-26.
- 6 Lewin, G.R., Mendell, L.M. (1993) Nerve growth factor and nociception; *Trends Neurosci.*, 16(9), 353-359.
- 7 Lewin, G.R., Rueff, A., Mendell, L.M. (1994) Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia; *Eur. J. Neurosci* 1994 Dec 1;6(12):1903-1912.
- 8 Matsuda, Y., Yoshida, S., Yonezawa, T. (1978) Tetrodotoxin sensitivity and Ca component of action potentials of mouse dorsal root ganglion cells cultured in vitro; *Brain Res.*, 54(1), 69-82.
- 9 Fukuda, J., Kameyama, M. (1980) Tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in tissue-cultured spinal ganglion neurons from adult mammals; *Brain Res.*, 182(1), 191-197.
- 10 Caffrey, J.M., Eng, D.L., Black, J.A., Waxman, S.G., Kocsis, J.D. (1992) Three types of sodium channels in adult rat dorsal root ganglion neurons; *Brain Res.*, 592(1-2), 283-297.
- 11 Honmou, O., Utzschneider, D.A., Rizzo, M.A., Bowe, C.M., Waxman, S.G., Kocsis, J.D. (1994) Delayed depolarization and slow sodium currents in cutaneous afferents; *J. Neurophysiol.*, 71(5), 1627-1637.
- 12 Roy, M.L., Narahashi, T. (1992) Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons; *J. Neurosci.*, 12(6), 2104-2111.
- 13 Elliott, A. A., Elliott, J. R. (1993) Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia; *J. Physiol. (Lond)*, 463, 39-56.
- 14 Ogata, N., Tatebayashi, H. (1992) Ontogenic development of the TTX-sensitive and TTX-insensitive Na channels in neurons of the rat dorsal root ganglia; *Dev. Brain Res.*, 65, 93-100.
- 15 Jeftinija, S. (1994) Bradykinin excites tetrodotoxin-resistant primary afferent fibres; *Brain Res.*, 665, 69-76.
- 16 Jeftinija, S. (1994) The role of tetrodotoxin-resistant sodium channels of small primary afferent fibers; *Brain Res.*, 639 (1), 125-134.

- 17 Nakayama, H., Withy, R.M., Raftery, M.A. (1982) Use of a monoclonal antibody to purify the tetrodotoxin binding component from the electroplax of *Electrophorus electricus*; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79(23), 7575-7579.
- 18 Noda, M., Shimizu, S., Tanabe, T., Takai, T., Kayano, T., Ikeda, T., Takahashi, H., Nakayama, H., Kanaoka, Y., Minamino, N., Kanagawa, K., Matsuo, H., Raftery, M.A., Hirose, T., Inayama, S., Hayashida, H., Miyata, T., Numa, S. (1984) Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence; *Nature*, 312(5990), 121-127.
- 19 Donahue, L.M. (1995) The tetrodotoxin-insensitive sodium current in rat dorsal root ganglia is unlikely to involve the expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, SkM2; *Neurochem. Res.*, 20(6), 713-717.
- 20 Omri, G., Meiri, H. (1990) Characterisation of sodium currents in sensory neurons cultured in serum-free defined medium with and without NGF; *J. Membrane Biol.*, 115, 13-29.
- 21 Okuse, K., Chaplan, S.R., McMahon, S.B., Luo, Z.D., Calcutt, N.A., Scott, B.P., Akopian, A.N., Wood, J.N. (1997) Regulation of expression of the sensory neuron-specific sodium channel SNS in inflammatory and neuropathic pain; *Mol. Cell. Neurosci.*, 10(3/4), 196-207.
- 22 Dib-Hajj, S.D., Black, J.A., Cummins, T.R., Kenney, A.M., Kocsis, J.D., Waxman, S.G. (1998) Rescue of α -SNS sodium channel expression in small dorsal root ganglion neurons after axotomy by nerve growth factor *In vivo*; *J. Neurophysiol.*, 79(5), 2668-2676.
- 23 Tanaka, M., Cummins, T.R., Ishikawa, K., Dib-Hajj, S.D., Black, J.A., Waxman, S.G. (1998) SNS Na⁺ channel expression increases in dorsal root ganglion neurons in the carrageenan inflammatory pain model; *Neuroreport*, 9(6), 967-972.
- 24 England, S., Bevan, S., Docherty, R.J. (1996) PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade; *J. Physiol. (Lond)*, 495(Pt 2), 429-440.
- 25 Gold, M.S., Reichling, D.B., Shuster, M.J., Levine, J.D. (1996) Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93(3), 1108-1112.
- 26 Fitzgerald, E.M., Okuse, K., Wood, J.N., Dolphin, A.C., Moss, S.J. (1999) cAMP-dependent phosphorylation of the tetrodotoxin-resistant voltage-dependent sodium channel SNS; *J. Physiol. (Lond)*, 516(Pt 2), 433-446.
- 27 Auld, V.J., Goldin, A.L., Krafte, D.S., Marshall, J., Dunn, J.M., Catterall, W.A., Lester, H.A., Davidson, N., Dunn, R.J. (1988) A rat brain Na⁺ channel α subunit with novel gating properties; *Neuron*, 1(6), 449-461.
- 28 Akopian, A.N., Okuse, K., Souslova, V., England, S., Ogata, N., Sivilotti, L. and Wood, J.N. (1999) Nerve Growth Factor-regulated trans-splicing in the mammalian nervous system; *FEBS Lett.*, 445, 177-182.
- 29 Fujieda, S., Lin, Y.Q., Saxon, A., Zhang, K. (1996) Multiple types of

- chimeric germ-line Ig heavy chain transcripts in human B cells: evidence for trans-splicing of human Ig RNA; *J. Immunol.*, 157(8), 3450-3459.
- 30 Breen, M.A., Ashcroft, S.J. (1997) A truncated isoform of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II expressed in human islets of Langerhans may result from trans-splicing; *FEBS Lett.*, 409(3), 375-379.
 - 31 Satin, J., Kyle, J.W., Chen, M., Bell, P., Cribbs, L.L., Fozzard, H.A., Rogart, R.B. (1992) A mutant of TTX-resistant cardiac sodium channels with TTX-sensitive properties; *Science*, 256, 1202-1205.
 - 32 Sivilotti, L., Okuse, K., Akopian, A.N., Moss, S., Wood, J.N. (1997) A single serine residue confers tetrodotoxin insensitivity on the rat sensory-neuron-specific sodium channel SNS; *FEBS Lett.*, 409(1), 49-52.
 - 33 Dib-Hajj, S.D., Tyrrell, L., Black, J.A., Waxman, S.G. (1998) Na_v1, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 8963-8968.
 - 34 Tate, S., Benn, S., Hick, C., Trezise, D., John, V., Mannion, R.J., Costigan, M., Plumpton, C., Grose, D., Gladwell, Z., Kendall, G., Dale, K., Bountra, C., Woolf, C.J. (1998) Two sodium channels contribute to the TTX-R sodium current in primary sensory neurons; *Nature Neurosci.* 1(8), 653-655.
 - 35 Cummins, T.R., Dib-Hajj, S.D., Black, J.A., Akopian, A.N., Wood, J.N., Waxman, S.G. (1999) A novel persistent tetrodotoxin-resistant sodium current in SNS-null and wild-type small primary sensory neurons; *J. Neurosci.*, 19(24), RC43.
 - 36 West, J.W., Patton, D.E., Scheuer, T., Wang, Y., Goldin, A.L., Catterall, W.A. (1992) A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁺ channel inactivation; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(22), 10910-10914.
 - 37 Fjell, J., Cummins, T.R., Dib-Hajj, S.D., Fried, K., Black, J.A., Waxman, S.G. (1999) Differential role of GDNF and NGF in the maintenance of two TTX-resistant sodium channels in adult DRG neurons; *Mol. Brain Res.*, 67, 267-282.
 - 38 Okuse, K., Akopian, A.N., Sivilotti, L., Souslova, V.A., Dolphin, A.C., Wood, J.N. (1997) Sensory Neuron Voltage-Gated Sodium Channels and Nociception; *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management*, vol 9, edited by Borsook, D., IASP Press, Seattle, 239-257.
 - 39 Akopian, A.N., Souslova, V., Sivilotti, L., Wood, J.N. (1997) Structure and distribution of a broadly-expressed atypical sodium channel; *FEBS Lett.*, 400, 183-187.
 - 40 Waxman, S.G. (1999) The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons; *Pain, Suppl* 6:S133-140.
 - 41 Dib-Hajj, S.D., Fjell, J., Cummins, T.R., Zheng, Z., Fried, K., LaMotte, R., Black, J.A., Waxman, S.G. (1999) Plasticity of sodium channel expression

- in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain; *Pain*, 83(3), 591-600.
- 42 Zur, K.B., Oh, Y., Waxman, S.G., Black, J.A. (1995) Differential up-regulation of sodium channel α - and β 1-subunit mRNAs in cultured embryonic DRG neurons following exposure to NGF; *Mol. Brain Res.*, 30(1), 97-105.
- 43 Isom, L.L., De Jongh, K.S., Catterall, W.A. (1994) Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels; *Neuron*, 12(6), 1183-1194.
- 44 Isom, L.L., Ragsdale, D.S., De Jongh, K.S., Westenbroek, R.E., Reber, B.F., Scheuer, T., Catterall, W.A. (1995) Structure and function of the β 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif; *Cell*, 83, 433-442.
- 45 Trezise, D.J., John, V.H., Xie X.M. (1998) Voltage- and use-dependent inhibition of Na^+ channels in rat sensory neurones by 4030W92, a new antihyperalgesic agent; *Br. J. Pharmacol.*, 124(5), 953-963.
- 46 Kuhn, R., Schwenk, F., Aguet, M., Rajewsky, K. (1995) Inducible gene targeting in mice; *Science*, 269(5229), 1427-1429.

**【著者紹介】**

奥瀬 賢司（おくせ けんじ）

Department of Biology, University College London, London, U.K.

Research Fellow

薬学博士

■略 歴

1995年北海道大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。1995年からUniversity College London、博士研究員。

■研究テーマと抱負

ロンドン大学のWood教授の研究室で、感覚神経に特異的に発現するNa⁺チャネルを中心として痛覚伝達のメカニズムを分子生物学的アプローチにより解明している。とりあえず自分の学生に博士号を無事に取らせる事で頭がいっぱいである。将来は日本に帰り、日本食に不自由無い環境で研究生生活を送りたい。

■趣 味

愛車のオートバイでヨーロッパの風を浴びる事。アルプスでスキーをする事。フーリガンに混じりサッカーを観る事。

ミニレビュー

海馬シナプス機能とニューロブシン

塩 坂 貞 夫

(奈良先端科学技術大学院大学)

はじめに

脳の局所プロテアーゼは神経接着の強さの調節や接着していたシナプス構造の離脱・再接着などのダイナミックな構造変化を通じて神経情報伝達およびその可塑性など神経機能に関係すると考えられる。また、神経栄養因子など様々な機能タンパク質のプロセッシングを通じ、それらの活性制御に関わる。我々は神経可塑性の分子メカニズムを知る目的で、海馬に発現する局所プロテアーゼのクローニングを試み、神経可塑性関連プロテアーゼ、ニューロブシンを同定した。その他、ニューロブシン以外にも脳に発現するさまざまな新規のプロテアーゼを証明した。今後それらの機能を探る必要性が強く感じられる。小稿では特に神経細胞の細胞外から制御因子としてのプロテアーゼ機能とこれによって行われると推定されるシナプス接着制御のメカニズムをニューロブシンを例として紹介し、これが神経可塑性のメカニズムどのように関わるかを考察したい。

1. 動くシナプス

シナプス領域の電子顕微鏡写真をみると当然のことながらそこには動きは全くみられない。しかし、LTP後の歯状回の電顕写真を対照と比較することにより、テタヌス刺激群において穿孔型シナプスが増加するという観察が報告された⁸。その他にも、LTPを誘導した海馬CA1領域の電顕観察により錐体細胞棘突起へ接着するシナプスに形態変化が見られることが指摘されてきた⁸。しかしながら、同一シナプスの超微構造を時間分解を

行いながら観察ができないという技術上の制約と定量的電顕観察という手法の限界から、必ずしも神経可塑性にともなうシナプス形態変化という観点は受け入れられてこなかったのである。一方、Hosokawaらは蛍光物質であるDiIを海馬のスライス標本に微量滴下してスパインを標識し、この蛍光の形態の時間経過を追いながら、薬物によるLTPを誘導した¹¹。その結果、個々のスパインの明らかな伸長と角度の変化を観察し、LTPによる形態変化の可能性を示した。この考えには異論があり、Sorra and Harris (1998) によるLTP後の詳細な定量的電顕観察によればシナプス数、穿孔型シナプスの割合に変化は見られず、こうしたLTPによるスパイン形態変化という現象が裏付けられているわけではなかった²⁵。しかし最近、ToniらはLTPによって活性化されているスパインにはカルシウムの沈着があると考え、カルシウム沈着のあるスパインを選択的に解析することにより、こうしたスパインには一つの軸索との間にmultiple synapseが形成されることを見いだした²⁷。従って、LTPの際にはダイナミックな構造変化が起こっていることは明らかであると考えられる。

スライスカルチャーあるいはプライマリーセルカルチャーを用いた研究では、樹状突起の動きをタイムラプスをもちいて直接観察することができる^{18,29}。DiIやGreen fluorescent protein(GFP)標識タンパク質により樹状突起を標識しておくことをマーカーとして樹状突起の構造変化を時間経過を追って観察することができるようになって

きた。多光子コンフォーカル蛍光顕微鏡の発達がこうした研究に大きく寄与している。こうした方法を使ってLTPが誘導された樹状突起においてスパインが数秒から数分程度といったきわめて短時間で運動することあるいは新たなスパインが新生することが観察された^{5,18}。このことはタンパク質のあらたな産生に関係ない早いローカルな反応が行われていることを示している。従って、LTPでも特に早い反応であるEarly phase LTP (E-LTP)とスパインの形態変化が関連しているものと考えられる。このことは後述するようにtPAが関係するとされる1時間以上の遅い反応であるLate phase-LTP(L-LTP)とはかなり異なった反応であるといえる^{7,12}。

2. なぜ局所プロテアーゼを研究するのか

このように主として樹状突起において活動依存的な構造変化が観察できる。こうした微細な構造が変化するためにはLTP等により様々な機能分子(たとえばスパインに存在するアクチン、受容体分子など)が大きく変化しているものと推察される。それだけでなく構造が変化するためには、細胞外においてもpre-あるいはpost-シナプス接着やマトリックスとの結合などが大きく変動するものと推察される。そのほか、神経栄養因子、神経接着因子、受容体分子の細胞外部分などが変化するかもしれない。細胞内ではタンパク質のリン酸化によって、それらの高次構造と結合様式が変化することからダイナミックな変化が起こり得る。一方、細胞外では様々なタンパク質の分解が構造変化を誘導する¹⁶。従って神経活動依存的な形態変化ではプロテアーゼの早い反応がきわめて重要であると考えられる。一方、アルツハイマー病など神経変性疾患ではこれらのメカニズムがはたして正常に機能するであろうか?。興奮性神経毒の添加により細胞外マトリックスが分解し、その結果神経細胞死が誘導されるという結果からみて細胞外環境が神経細胞の生存維持のためにいかに重要であるかということを示している^{2,28}。

3. シナプス形態変化で関係しうる細胞外マトリックス分子

LTPに伴う変化として、グルタミン酸受容体の活性化がおり、その後の時間経過において細胞外あるいはシナプス間隙の微小環境においては細胞接着因子が大きく関わるのがここ数年明らかとなってきた。最近、LTPによってシナプス間隙蛋白質である、N-およびE-カドヘリンが増加することが見いだされている⁶。Colmanらによれば、海馬の錐体細胞のスパインに形成されるシナプスはこれら両クラシカルカドヘリンによって構成されており、シナプス間隙の中央にはプレおよびポストシナプスのカドヘリン同士先端が結合して一本のラインを形成することになる。これは、微細構造上のシナプス構造とよく一致するという⁶。その他、シナプスを構成する接着性タンパク質としてはクラシカルカドヘリンのほか、新たにYagiらが見いだしたcadherin-related neuronal receptor (Cnrs) gene family¹³、Yamagataらが見いだしたアルカドリン³⁰や、マトリックス蛋白であるファイブロンectin¹⁰あるいはインテグリン^{1,26}などの蛋白質があげられる。これらはすべて、神経活動依存的な変動を示すという。

一方、インテグリンの認識部を競合阻害する合成アンタゴニスト (GRGDSP) を海馬スライス標本にシート刺激と同時に適用すると、LTPが抑えられる¹。しかし、テタヌス刺激後、おもしろいことに数十分後に適用してもその効果はないという¹。このことはテタヌス刺激によるシナプス強化が起こる時間以内にのみ、インテグリンを介した形態変化が起こっている可能性を示唆している¹。こうしたLTPのブロックはNCAM阻害物質によっても起こるので、細胞外マトリックスとマトリックスの受容体であるインテグリンやNCAMを経由するシステムがこうした生理機能に関与していることは間違いがないであろう。

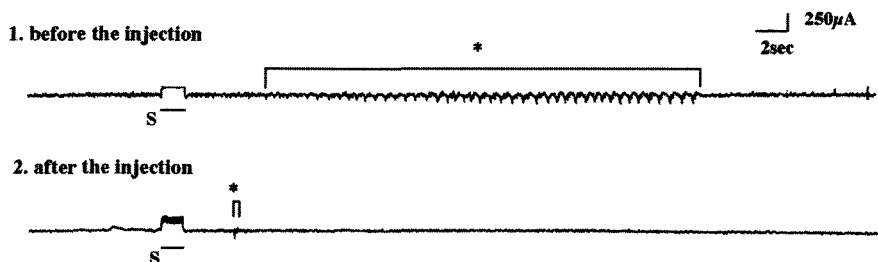


図1 キンドリング形成マウスで見られる刺激後続くてんかん性の後発射 (afterdischarge)。典型的なspike and dome (*)が見られる。同じ動物にニューロプシン中和抗体を脳室内注入し、脳波を測定するとafterdischargeがほとんど消失している。

4. ニューロプシンのシナプス機能への影響

我々はシナプス形態変化および接着因子の変化など活動依存的な変化を誘導する因子の探索のために、接着因子を改変あるいは分解する蛋白分解システムの存在を予測して組織局在型のプロテアーゼを検索した^{3,32}。その結果、LTPおよびキンドリング発作に関係するセリンプロテアーゼ遺伝子を見だし、新規プロテアーゼ、ニューロプシンと命名した^{3,4,19,33}。一方、QianらはLTPおよびキンドリング発作からDifferential screeningによって既存のプロテアーゼである組織型プラスミノゲンアクティベータ (tPA) を同定した²² (後述)。ニューロプシンはキンドリング、LTPなどの神経可塑性モデル動物において海馬での遺伝子発現が活動依存的に増強することから当初より神経可塑性との関連が考えられた³。また、けいれん閾値以下の電気刺激を毎日与えることにより作成されるキンドリング動物では、ニューロプシンに対する抗体や中和抗体を脳室内投与することにより、著明にその進行をブロックすることができた^{20,21} (図1)。このことからニューロプシンはキンドリング形成過程でおこる発芽や、異常な回路形成に関連していることが考えられた。ニューロプシンを欠損する動物では、CA1の錐体細胞に入力するシナプスが減少することからもニューロプシンがシナプス形成と関連することと考えられる (未発表データ)。ニューロプシンの産生部位は海馬の錐体細胞であるが、培養神経細胞にニューロプシ

ン発現ベクターをトランスフェクトすると、ニューロプシン免疫反応はプロセス末端に集積し、さらに培養液中に分泌される。分泌されたタンパク質は全く活性をもたないニューロプシン前駆体タンパク質であり、これを活性化するためにはプロセッシングプロテアーゼによる活性化を受ける必要がある²⁴。この活性化のメカニズムとして活動依存的ななんらかの活性化因子を考える必要があるが、現在のところ未同定である。次にニューロプシンの機能を探るため、海馬スライスをを用いた電気生理実験をおこなった。ニューロプシンは細胞外で活性化し、機能すると考えられるため、スライス標本への添加実験を行った。リコンビナントタンパク質の濃度を1から170nMまで変化させ、テタヌス刺激により誘導されるfEPSPの大きさを比較したところ、ニューロプシン濃度に依存してベル型の用量反応曲線を描くことができる。しかも、特に低濃度 (1-5nM) での反応はテタヌス後数10分の、いわゆるE-LTPに特に強く関連している¹⁴ (図2)。一方、アンチセンスDNAを脳室内投与することによってニューロプシンの産生を阻害することができる。この動物から海馬スライスを作成して、LTPを測定すると、このスライスではLTPを顕著に抑制されることが明らかとなった。またニューロプシンに対する中和抗体を海馬スライス標本に添加することによってLTPを顕著に抑制することができる¹⁴。したがって、ニューロプシンは細胞外においてシナプスおよびその近傍に

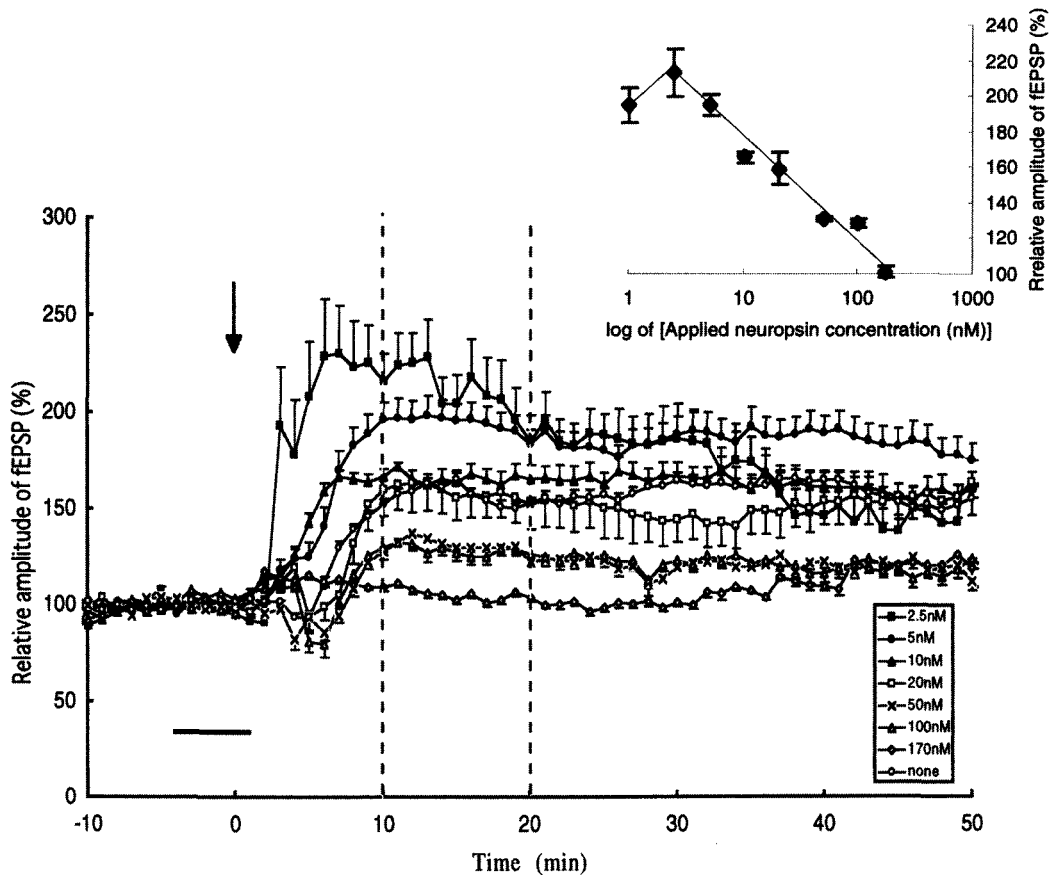


図2 様々な濃度のニューロプシンタンパク質を海馬スライスに添加し、テタヌス刺激後誘発されるLTPを測定した。1から5nMの濃度ではテタヌス刺激後直後から20分まで大きなLTP増強作用が、特にE-LTPに対して認められる。刺激後10分から20分にかけて平均した反応を上にして示してある。2.5nMをピークに用量反応曲線が描かれるが、高濃度のニューロプシンでも伝達そのものを阻害することなく、LTPのみが制御される。

作用し、LTPの初期過程を調節するものと思われる。この際、ニューロプシンのプロテアーゼ活性が重要であり、その活性を熱変性や中和抗体により阻害すると調節機能はなくなる。細胞外で、プロテアーゼが作用しうる物質として細胞外マトリックスタンパク質が考えられるが、実際、接着因子であるL1を効率よく、N-カドヘリンおよびフィブロネクチンをかなりよく切ることを観察している（未発表データ）。しかしE-カドヘリン、NCAMは全く切断しない。これらがLTPの際のシナプス接着の強化とその解離にどのように関わっているかまだ明らかでない。また、tPAの神経系での基質としてかなり明確となっているラミニン

についてはニューロプシンは作用しない。したがって、ニューロプシンとtPAは基質特異性そのものも下記のように生理学的反応も大きく異なることが明らかとなっている。

5. tPAはL-LTPを制御している

tPAの解析はここ数年かなり進んできた³⁴。tPAの発見は古く、その線溶系のプロテアーゼとしての性状は末梢臓器でよく解析されてきた。その存在が中枢神経系で明確になったのは比較的新しい。QuanらはLTPによって誘導される遺伝子をdifferential screeningすることによって、tPA遺伝子を見いだした²²。その後、Freyらおよ

び Huangらはそれぞれ独立して、tPA欠損マウスにおいて特に苔状線維のL-LTPが消失する事をみだし、E-LTPに対しては作用を持たないことを明らかとした^{7,12}。また、tPAはNMDA受容体を介した細胞内カルシウムの上昇を招き、PKAを活性化すると考えられる^{7,12,34}(図3)。そして、核内の転写制御の後、tPAの産生および分泌へと制御される遅い反応であることが明らかとなっている²²。これらのことはニューロプシンがE-LTPに強く作用し、L-LTPに対しては大きく作用しないのに対し対照的であり、形態変化がきわめて速やかに起こることを考えあわせるとLTPによって誘導されるシナプス構造変化とは別の現象であると考えられる¹⁴。tPAのトランスジェニックマウ

スではLTPの大きさが増強し、また学習能力が若干向上する¹⁷。また、興味深いことに、tPAのL-LTPに対する作用はtPAの受容体であると考えられるlow-density lipoprotein (LDL)-related protein(LRP)を経由して起こることが最近になって明らかとなっている³⁴。LRPはapolipoprotein E/lipoprotein, α 2-macroglobulin, β -amyloidの受容体でもあることから、アルツハイマー病での病理変化との関連も注目される³⁴。

まとめ

現在のシナプス微小環境分子群についてはまだまだこれから明らかになっていくものと思われる。強調しておきたいのは細胞外での分子群の役割は

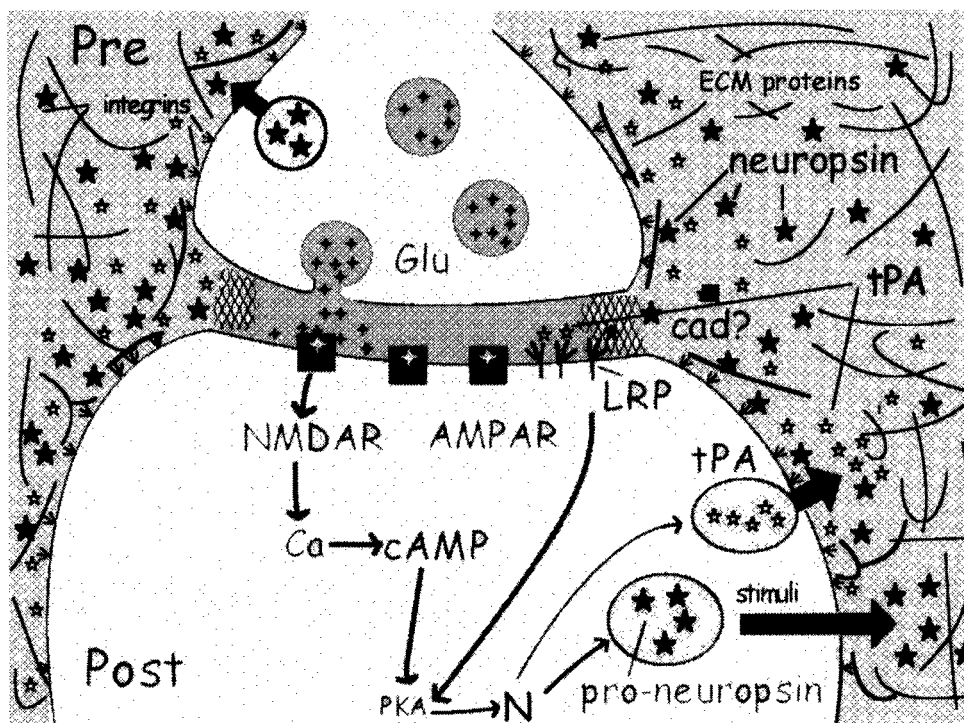


図3 ニューロプシンおよび組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA) のシナプスにおける生理機能を模式的に示した。ともに細胞外に分泌され、細胞外マトリックス (ECM proteins) に作用するものと考えられる。ニューロプシンは細胞外に大量の不活型プロニューロプシンとして存在しており、活動依存的な分泌と活性化が起こると考えられる。活動が活発であるとその遺伝子発現が誘導されるが、数時間の時間経過が必要である。Komaiらの結果¹⁴よりニューロプシンの機能発現はNMDAR (NMDA受容体) の下流にあると考えられる。また、核 (N) 内で何らかの活動依存的な転写制御を受けていると考えられる。ニューロプシンはE-LTPを特に制御するが、tPAはL-LTPを制御する。tPAのL-LTPに対する作用は、細胞外マトリックスに対するもの以外に、一部low-density lipoprotein-related protein(LRP)にを介したシグナルトランスダクションによってその作用を発現する。cad?、カドヘリンファミリー。

これまでほとんど解析されておらず、神経可塑性の一連の研究の中でも新しい分野であることである。図3に我々が得ているニューロプシンについての知見とtPAについてのZhuoらの知見をまとめてみた。ニューロプシンについては海馬CA1の錐体細胞ではpreおよびpostのどちらにも存在するので、どちらから分泌されるのかまだ特定していない。一方、tPAについては海馬の錐体細胞やグリアからも分泌される可能性がある²。今なお、ニューロトリプシン⁹、MSP²³など新たな脳プロテアーゼのクローニングが続いており、脳各部位に特異的な分布をすることが明らかとなってきた。それ以外にもオリゴデンドログリアに分布するProteaseM/ニューロシン/Zyme^{15,31}も見いだされ、これらの生理機能について検討されていかなければならない。これらは広範な脳の生理機能に重要であることが明らかになるときが来るであろうが、海馬においてはやはり上述した2つのプロテアーゼの役割は大きいと考えている。これらが基質として何をターゲットとしているか最も興味のあるところであるが、tPAについてはどうやらラミニンを最終的に分解しているらしい。この点についてはもう少し解析されなければならないが、神経興奮性毒素であるカイニン酸を投与された海馬ニューロンが神経細胞死を起こすのは神経細胞を守っているラミニンがtPAによって分解されてしまうからであるという知見がある²。生理的状态に近いと考えられるLTPでもこのようなことが起こっているのかどうかは今のところわからない。スパインの活動依存的な運動が明らかになるにつれ、微小環境ダイナミクスを研究することがさらに重要となってくるであろう。記憶・学習の分子メカニズムの中でここに挙げた細胞外プロテアーゼがどのような役割をしているか、またそれが障害される時に何が起きているのかを解き明かすことができることを期待して止まない。

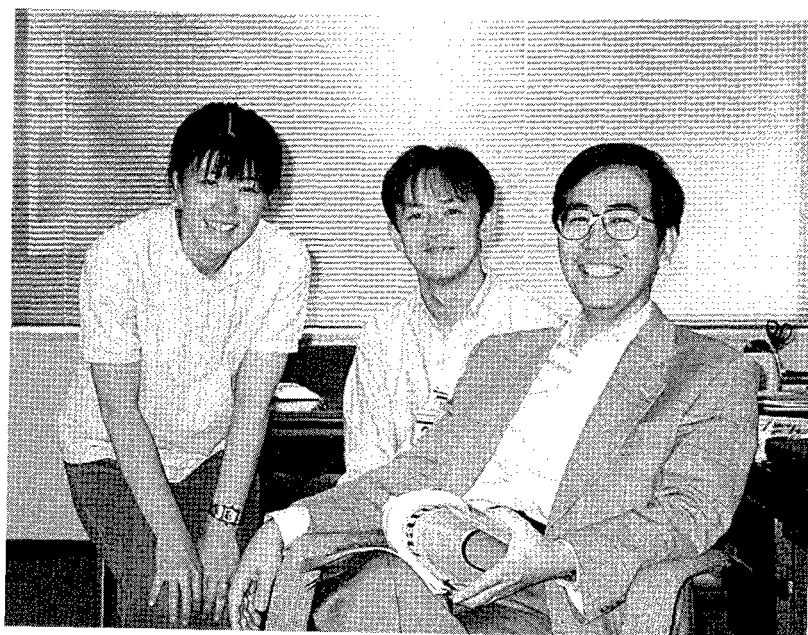
参考文献

1. Bahr, B. A., Staubli, U., Xiao, P., Chun, D., Ji, Z. X., Esteban, E. T. and Lynch, G. Arg-Gly-Asp-Ser-selective adhesion and the stabilization of long-term potentiation: pharmacological studies and the characterization of a candidate matrix receptor. *J. Neurosci.* 17: 1320-1329, 1997.
2. Chen, Z-L. and Strickland, S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell*. 91: 917-925, 1997.
3. Chen, Z-L., Yoshida, S., Kato, K., Momota, Y., Suzuki, J., Tanaka, T., Ito, J., Nishino, H., Aimoto, S., Kiyama, H. and Shiosaka, S. Expression and activity-dependent changes of a novel limbic-serine protease gene in the hippocampus. *J. Neurosci.* 15: 5088-5097, 1995.
4. Davies, B. J., Pickard, B. S., Steel, M., Morris, R. G. and Lathe, R. Serine proteases in rodent hippocampus. *J. Biol. Chem.* 273: 23004-23011, 1998.
5. Engert, F. and Bonhoeffer, T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*. 399: 66-70, 1999.
6. Fannon, A.M. and Colman, D.R. A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of the cadherins. *Neuron*. 17: 423-434, 1996.
7. Frey, U., Muller, M. and Kuhl, D. A different form of long-lasting potentiation revealed in tissue plasminogen activator mutant mice. *J. Neurosci.* 16: 2057-63, 1996.
8. Geinisman, Y., de Toledo-Morrell, L. and Morrell, F. Induction of long-term

- potentiation is associated with an increase in the number of axospinous synapses with segmented postsynaptic dendrites. *Brain Res.* 566: 77-88, 1991.
9. Gschwend, T. P., Krueger, S. R., Kozlov, S. V., Wolfer, D. P. and Sonderegger, P. Neurotrypsin, a novel multidomain serine protease expressed in the nervous system. *Mol. Cell. Neurosci.* 9: 207-219, 1997.
 10. Hoffman, K. B., Pinkstaff, J. K., Gall, C. M. and Lynch, G. Seizure induced synthesis of fibronectin is rapid and age dependent: implications for long-term potentiation and sprouting. *Brain Res.* 812: 209-215, 1998.
 11. Hosokawa, T., Rusakov, D. A., Bliss, T. V. and Fine, A. Repeated confocal imaging of individual dendritic spines in the living hippocampal slice: evidence for changes in length and orientation associated with chemically induced LTP. *J. Neurosci.* 15: 5560-5573, 1995.
 12. Huang, Y. Y., Bach, M. E., Lipp, H. P., Zhuo, M., Wolfer, D. P., Hawkins, R. D., Schoonjans, L., Kandel, E. R., Godfraind, J. M., Mulligan, R., Collen, D. and Carmeliet, P. Mice lacking the gene encoding tissue-type plasminogen activator show a selective interference with late-phase long-term potentiation in both Schaffer collateral and mossy fiber pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93: 8699-8704, 1996.
 13. Kohmura, N., Senzaki, K., Hamada, S., Kai, N., Yasuda, R., Watanabe, M., Ishii, H., Yasuda, M., Mishina, M. and Yagi, T. Diversity revealed by a novel family of cadherins expressed in neurons at a synaptic complex. *Neuron*. 20: 1137-1151, 1998.
 14. Komai, S., Matsumoto, K., Matsumoto, K., Kato, K., Kobayashi, M., Imamura, K., Yoshida, S. and Shiosaka, S. Neuropsin regulates an early phase of Schaffer-collateral long-term potentiation in the murine hippocampus. *Eur. J. Neurosci*: in press, 2000.
 15. Little, S. P., Dixon, E. P., Norris, F., Buckley, W., Becker, G. W., Johnson, M., Dobbins, J. R., Wyrick, T., Miller, J. R., MacKellar, W., Hepburn, D., Corvalan, J., McClure, D., Liu, X., Stephenson, D., Clemens, J. and Johnstone, E. M. Zyme, a novel and potentially amyloidogenic enzyme cDNA isolated from Alzheimer's disease brain. *J. Biol. Chem.* 272: 25135-25142, 1997.
 16. Lie, Y., Fields, R. D., Fitzgerald, S., Festoff, B. W. and Nelson, P. G. Proteolytic activity, synapse elimination and the Hebb synapse. *J. Neurobiol.* 25:325-335, 1994.
 17. Madani, R., Hulo, S., Toni, N., Madani, H., Steimer, T., Muller, D. and Vassalli, J-D. Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J.* 18: 3007-3012, 1999.
 18. Maletic-Savatic, M., Malinow, R. and Svoboda, K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science*. 283: 1923-1927, 1999.
 19. Mitsui, S., Tsuruoka, N., Yamashiro, K., Nakazato, H. and Yamaguchi, N. A novel form of human neuropsin, a brain-related serine protease, is generated by

- alternative splicing and is expressed preferentially in human adult brain. *Eur. J. Biochem.* 260: 627-634, 1999.
20. Momota, Y., Yoshida, S., Ito, J., Shibata, M., Kato, K., Sakurai, K., Matsumoto, K. and Shiosaka, S. Blockade of neuropsin, a serine protease, ameliorates kindling epilepsy. *Eur. J. Neurosci.* 10: 760-764, 1998.
 21. Okabe, A., Momota, Y., Yoshida, S., Hirata, A., Ito, J., Nishino, H. and Shiosaka, S. Kindling induces neuropsin mRNA in the mouse brain. *Brain Res.* 728: 116-120, 1996.
 22. Qian, Z., Gilbert, M. E., Colicos, M. A., Kandel, E. R. and Kuhl, D. Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature.* 361: 453-457, 1993.
 23. Scarisbrick, I. A., Towner, M. D. and Isackson, P. J. Nervous system-specific expression of a novel serine protease: regulation in the adult rat spinal cord by excitotoxic injury. *J. Neurosci.* 17: 8156-8168, 1997.
 24. Shimizu, C., Yoshida, S., Shibata, M., Kato, K., Momota, Y., Matsumoto, K., Shiosaka, T., Midorikawa, R., Kamachi, T., Kawabe, A. and Shiosaka, S. Characterization of recombinant and brain neuropsin, a plasticity-related serine protease. *J. Biol. Chem.* 273: 11189-11196, 1998.
 25. Sorra, K. E. and Harris, K. M. Stability in synapse number and size at 2 hr after long-term potentiation in hippocampal area CA1. *J. Neurosci.* 18: 658-671, 1998.
 26. Staubli, U., Chun, D. and Lynch, G. Time-dependent reversal of long-term potentiation by an integrin antagonist. *J. Neurosci.* 18: 3460-3469, 1998.
 27. Toni, N., Buchs, P-A., Nikonenko, I., Bron, C.R. and Muller, D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature.* 402: 421-425, 1999.
 28. Tsirka, S. E., Gualandris, A., Amaral, D. G. and Strickland, S. Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator. *Nature.* 377: 340-344, 1995.
 29. Wong, W. T. and Wong, R. O. L. Rapid dendritic movements during synapse formation and rearrangement. *Curr Opin. Neurobiol.* 10: 118-124, 2000.
 30. Yamagata, K., Andreasson, K. I., Sugiura, H., Maru, E., Dominique, M., Irie, Y., Miki, N., Hayashi, Y., Yoshioka, M., Kaneko, K., Kato, H. and Worley, P. F. Arcadlin is a neural activity-regulated cadherin involved in long term potentiation. *J. Biol. Chem.* 274: 19473-19479, 1999.
 31. Yamashiro, K., Tsuruoka, N., Kodama, S., Tsujimoto, M., Yamamura, Y., Tanaka, T., Nakazato, H. and Yamaguchi, N. Molecular cloning of a novel trypsin-like serine protease (neurosin) preferentially expressed in brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 1350: 11-14, 1997.
 32. Yoshida, S. and Shiosaka, S. Plasticity-related serine proteases in the brain. *Int. J. Mol. Med.* 3: 405-409, 1999.
 33. Yoshida, S., Taniguchi, M., Hirata, A. and Shiosaka, S. Sequence analysis and expression of human neuropsin cDNA and gene. *Gene.* 213: 9-16, 1998.

34. Zhuo, M., Holtzman, D. M., Li, Y., Osaka, H., DeMaro, J., Jacquin, M. and Bu, G. Role of tissue plasminogen activator receptor LRP in hippocampal long- term potentiation. *J Neurosci.* 20: 542-9, 2000.

**【著者紹介】**

塩坂 貞夫（しおさか さだお）

奈良先端科学技術大学院大学勤務・教授

医学博士

■ 略 歴

1979年大阪大学大学院博士課程退学、大阪大学医学部助手となる。

1986年大阪大学医学部助教授。

1993年から現職。

■ 研究内容

海馬の記憶学習機能を分子のレベルで解析していくことを目標にしています。なかでもシナプスの形態変化（運動といってもいいかもしれません）に興味を持っています。

■ 今後の抱負

学習行動における分子メカニズムやシナプスの動きをin vivo無麻酔・無拘束下で観察すること。

■趣味キャンプ・草野球など学生と遊ぶこと。

学 会 掲 示 板

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NEURONAL SIGNALING AND PROTEIN PHOSPHORYLATION-DEPHOSPHORYLATION

第7回日本生化学会春季シンポジウム (7th CGGH Symposium 2000)

会 期：2000 年 6 月 3 日 (土) ～ 5 日 (月)

会 場：アクロス福岡 (福岡市中央区天神 1 丁目 1 番 1 号 TEL: 092-725-9111)

主 催：日本生化学会・CGGH フォーラム

共 催：国際協力医学振興財団

協 賛：日本薬理学会、日本神経化学会、日本神経科学学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会

後 援：財団法人 肥後医育振興会

オーガナイザー：宮本英七 (熊本大学・医学部)

Thomas R. Soderling (Vollum Inst., USA)

藤沢 仁 (旭川医科大学・医学部)

主 旨：本シンポジウムでは、脳に焦点をしぼり、神経伝達物質、受容体、イオンチャネル、クラスタリング分子、プロテインキナーゼ、プロテインホスファターゼ、転写調節因子などの機能分子が脳高次機能に如何に関与するのかを明らかにする。

プログラム (予定)

6月3日 (土)

1) Regulation of gene expression

P. Sassone-Corsi (CNRS-INSERM-ULP, France)

Coupling signaling to gene expression : From chromatin remodeling to physiological response.

E. Nishida (Kyoto Univ., Japan)

Regulation and function of the MAP kinase cascades.

H. Bading (MRC, U.K.)

Control of transcription by nuclear calcium signals.

H. Okamura (Kobe Univ., Japan)

Gene expression of mammalian clock oscillating genes, mPer1 and mPer2.

D. Storm (Univ. of Washington, U.S.A.)

Role of the CREB/CRE transcriptional pathway in synaptic plasticity and memory.

Lunch, Free Talking and Poster Session

Plenary Lecture

S. Nakanishi (Kyoto Univ., Japan)

Molecular mechanism of integrative synaptic transmission.

2) Signaling pathway of neuronal plasticity

M. Mishina (Tokyo Univ., Japan)

Cerebellar plasticity and glutamate receptor channel $\delta 2$ subunit.

D. Muller (Geneva Univ., Switzerland)

Formation of new synapses between an axon and a dendrite during LTP.

E. Miyamoto (Kumamoto Univ., Japan)

Neuronal plasticity in hippocampus.

T.R. Soderling (Vollum Inst., U.S.A.)

Molecular mechanism of receptor modification.

G. Collingridge (MRC, U.K.)

Molecular mechanisms involved in LTP in the hippocampus.

3) Neuronal development

H. Okamoto (Riken, Japan)

Cellular and regional specification in the brain mediated by the Islet-1 family.

M. Nakafuku (Tokyo Univ., Japan)

Notch signaling in growth and differentiation of neural stem cells.

H. Okano (Osaka Univ., Japan)

The neuronal stem cell: its basic biology and attempts toward the therapeutic application.

K. Ikenaka (Okazaki Nat. Res. Inst., Japan)

Glial development in the rodent central nervous system.

6月4日(日)

4) Functional role of dephosphorylation

J. Scott (Vollum Inst., U.S.A.)

The molecular architecture of protein kinases/phosphatases.

S. Tamura (Tohoku Univ., Japan)

Regulation of neural differentiation of P19 EC cells by protein phosphatase.

R. J. Colbran (Vanderbilt Univ., U.S.A.)

Regulation of dendritic CaM Kinase II by a protein phosphatase holoenzyme containing PP1 $\gamma 1$, spinophilin and neurabin.

A.C. Nairn (Rockefeller Univ., U.S.A.)

Structure and function of protein phosphatase 1.

F. Shibasaki (Metropolitan Inst., Japan)

A new role of calcineurin/immunophilin in neuronal cell death.

H. Yakura (Tokyo Metropolitan Inst., Japan)

Role of protein tyrosine phosphatases in lymphocyte signaling and brain functions.

Lunch, Free Talking and Poster Session

5) Signaling molecules and complexes

S. Ohno (Yokohama City Univ., Japan)

Protein kinase C and regulation of cell polarity.

T. Meyer (Stanford Univ., U.S.A.)

Molecular memory by translocation priming and postsynaptic trapping of CaMK II.

U. Kikkawa (Kobe Univ., Japan)Regulation of PKC δ and PKB activity by cellular stress.**M. Tada** (Osaka Univ., Japan)

A kinase - and CaM kinase - catalyzed phosphorylation of phospholamban in the control of calcium transport by sarcoplasmic reticulum.

D. Bredt (Univ. of California, U.S.A.)

Nitric oxide and synaptic development.

Y. Takai (Osaka Univ., Japan)

NAP: a novel cell-cell adhesion system.

H. Fujisawa (Asahikawa Med. Coll., Japan)

Regulation of activities of CaM-kinases.

M. Mayford (UC San Diego, U.S.A.)

Regulated genetic modification in the study of memory.

6月5日(月)

Plenary Lecture

W. Catterall (Univ. of Washington, U.S.A.)Neuromodulation of Na⁺ and Ca²⁺ channels.

6) Ion channels and receptors

K. Mikoshiba (Tokyo Univ., Japan)Structure and function of IP₃-gated calcium channel, a key molecule in calcium signaling.**T. Haga** (Tokyo Univ., Japan)Phosphorylation and desensitization of muscarinic M₁-M₅ and dopamine D₂ receptors.**T. Yamamoto** (Tokyo Univ., Japan)

Tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor: Mechanism and implication.

M. Salter (Hospital for Sick Children, Canada)

Regulation of NMDA receptors by tyrosine phosphorylation.

M. Takahashi (Mitsubishi Kagaku, Japan)

Phosphorylation mediated regulation of neurotransmitter release.

【ポスター発表の申し込み】

本シンポジウムのテーマに関係したポスター発表を募集します(日本生化学会会員および協賛

学会員以外も可)。抄録は本シンポジウムのホームページ上 (<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/pharma1/CGGH/index.html>) (pharma の後は1「いち」です) のポスター発表申し込みフォームからお申込みください。ポスター発表申込みの締め切りは平成 12 年 4 月 24 日(月)です。

【シンポジウムの参加申し込み】

事前参加登録の締切りは平成 12 年 4 月 30 日(日)です。本シンポジウムのホームページ上 (<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/pharma1/CGGH/index.html>) (pharma の後は1「いち」です) の参加申し込みフォームからお申込みください。

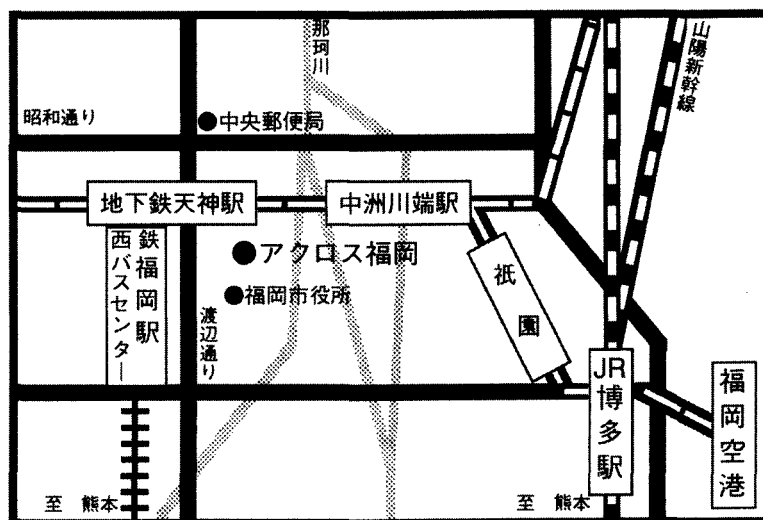
参加費および懇親会費は、当日徴収させていただきます。

【参加費】 日本生化学会会員および協賛学会員：無料、非会員：1,000 円

【懇親会費】 一般：5,000 円、学生：3,000 円

【その他の御案内】

1) 会場案内



2) 交通のご案内

福岡空港～天神：福岡市営地下鉄（姪浜行き）で11分

JR博多駅～天神：福岡市営地下鉄（姪浜行き）で5分

地下鉄天神駅～アクロス福岡：地下街通路経由で徒歩2分（16番出口）

西鉄福岡駅（天神バスセンター）～アクロス福岡：徒歩4分

3) 宿泊のご案内

ホームページ上

(<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/pharma1/CGGH/index.html>)

(pharma の後は1「いち」です) の交通・宿泊のご案内をご覧ください。JTBコンベ

ンションサポートセンター日本生化学会デスクが担当いたします。

【シンポジウム事務局（問い合わせ先）】

〒860-0811 熊本市本荘2丁目2番1号

熊本大学医学部第一薬理 福永浩司

TEL : 096-373-5076 FAX : 096-373-5078

e-mail : neuro@gpo.kumamoto-u.ac.jp

ホームページ : <http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/pharma1/CGGH/index.html> (pharma の後は1「いち」です) 日本生化学会、日本薬理学会、日本神経化学会のホームページにリンクしていますのでご覧ください。

第21回 鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム

会 期：2000年8月24日（木）、25日（金）

会 場：ルネサンス長崎・伊王島

〒851-1202 長崎県西彼杵郡伊王島町伊王島甲3277-7

TEL：095-898-2331 FAX：095-898-2233

原則として会場内のホテルに宿泊していただきます。

発表形式：口演、ポスター、ワークショップ

テーマ：ニューロパチー性疼痛など

世話人代表：植田弘師

連絡先：〒852-8521 長崎市文教町1-14

長崎大学薬学部分子薬理学教室内

第21回 鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム事務局

TEL：095-847-1111 内線2540

FAX：095-844-4248

E-mail：opioid@ml.nagasaki-u.ac.jp

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/yakubutu/opioid.html>

第1回アジア・パシフィックオピオイドシンポジウム

会 期：2000年8月26日（土）

会 場：ルネサンス長崎・伊王島

〒851-1202 長崎県西彼杵郡伊王島町伊王島甲3277-7

TEL：095-898-2331

FAX：095-898-2233

発表形式：アジアおよびオーストラリアからの招待者による講演

世話人代表：植田弘師

連絡先：〒852-8521 長崎市文教町1-14

長崎大学薬学部分子薬理学教室内

第1回 アジア・パシフィックオピオイドシンポジウム事務局

TEL：095-847-1111 内線2540 FAX：095-844-4248

E-mail：opioid@ml.nagasaki-u.ac.jp

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/yakubutu/opioid.html>

第30回日本神経精神薬理学会年会開催のお知らせ

日 程：平成12年10月26日（木）・27日（金）
 会 場：仙台国際センター
 980-0856 仙台市青葉区青葉山
 会 長：佐藤 光源（東北大学大学院精神神経学分野）
 メインテーマ：精神分裂病と気分障害の合理的薬物療法
 年会事務局：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
 東北大学大学院精神神経学分野内
 第30回日本神経精神薬理学会年会事務局
 TEL.022-717-7262 FAX.022-717-7266

千里ライフサイエンス技術講習会第23回 「プロテオミクス解析：タンパク質の同定と構造解析 ——二次元電気泳動法を中心に質量分析まで——」

と き：平成12年6月29日（木）13:00 ～ 17:00
 ところ：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）（大阪府豊中市新千里東町1-4-2）
 主 催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団
 協 賛：アマシャムファルマシアバイオテック(株)

プログラム

——技術解説——

1. プロテオミクス解析の概要
2. 二次元電気泳動法について
3. 画像解析とデータ処理法
4. 構造解析の応用

——実 習——

- ・二次元電気泳動法・サンプル調製法

——講 師——

宮崎 昭〔アマシャムファルマシアバイオテック(株)〕
 番澤 貴子〔アマシャムファルマシアバイオテック(株)〕

定 員 30名（先着申込受け順）
 受講料 3,000円

参加申込方法 氏名、所属、役職名、所在地、〒、電話、FAX番号を明記の上、郵便、FAXまたはE-mailで下記宛お申込み下さい。定員になるまでに申し込まれた方には、受付けされた旨の内容と参加費の振込先口座名をご連絡いたします。連絡入手後、1週間以内にお振込下さい。ご送金を確認・事務手続き完了次第、領収書兼参加証を送付致します。

申込先 千里ライフサイエンス振興財団セミナー係

〒560-0082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

TEL : (06)6873-2001, FAX : (06)6873-2002

E-mail : info-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンス技術講習会第24回 「マイクロアレイ技術の最新動向」

と き 平成12年6月30日(金) 13:00 ~ 17:00

ところ 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)
(大阪府豊中市新千里東町1-4-2)

主 催 財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協 賛 アマシャムファルマシアバイオテック(株)

プログラム

—技術解説—

1. マイクロアレイシステムの概要
2. アレイの製造技術
3. 遺伝子発現解析のためのサンプル調製法
4. データの再現性、感度、信頼性
5. データの解析方法
6. Bioinformatics
7. GeneChipのアプリケーションの紹介
—シーケンス解析および多形解析—

—実 習—

- ・ワークステーションの操作

—講 師—

加藤 哲雄〔アマシャムファルマシアバイオテック(株)〕

梶江 慎一〔アマシャムファルマシアバイオテック(株)〕

定 員 30名(先着申込受付け順)

受講料 3,000円

参加申込方法：氏名、所属、役職名、所在地、〒、電話、FAX番号を明記の上、郵便、FAXまたはE-mailで下記宛お申込み下さい。定員になるまでに申し込まれた方には、受付けされた旨の内容と参加費の振込先口座名をご連絡いたします。連絡入手後、1週間以内にお振込下さい。ご送金を確認・事務手続き完了次第、領収書兼参加証を送付致します。

申込先 千里ライフサイエンス振興財団セミナー係

〒560-0082 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

TEL : (06)6873-2001, FAX : (06)6873-2002

E-mail : info-lsf@senri-lc.co.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。この様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@pharmal.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。

名簿の改定

12年度は神経化学会の会員名簿の改定を行います。4月下旬までに調査葉書をお送りいたしますので、ご協力のほどを宜しく御願いたします。なおこの調査は学会ホームページへの名簿掲載の希望調査も兼ねておりますので、記入上の注意をよく読まれてご返送下さい。

「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12月)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。

編集後記

編集後記 前号（38巻4号）ではヘッダの部分に重大なミスが生じてしまいました。幸いにも多くの皆様に助けられ、速やかに改訂版をお届けできたのがせめてもの慰めと思っております。会員の皆様には大変なご迷惑をおかけいたしましたことを、ここで改めてお詫び申し上げます。

学会誌のあり方として、編集内容を「お知らせ」を中心に、発行回数を増やした方が良いのではないかとご意見を頂いております。しかし今のところ、学会の開催案内や公募などの情報の発信は学会のホームページを主とし、学会誌にはミニレビュー、留学だより、学会だより、特集記事などで、学会の動向や、特に若い会員の方の紹介に重点を置いていった方が良いのではないかと考えております。この点に関しましては今後さらに議論をしていく必要があると思いますので、電子メールなどで積極的にご意見をお寄せ下さい。

4月号の原稿の御依頼は、12月号の出版後に始めたため、入試や年度末の行事が集中する最も忙しい時期に重なってしまいました。このような時期の無理な御願いにも関わらず、原稿執筆を快く引き受けて下さいました執筆者の皆様には厚くお礼申し上げますと同時に、編集企画は1年単位で行い、もっと余裕を持って原稿の御願いをすべきであると深く反省しております。このような反省をふまえて、残り1年の任期を精一杯勤めていきたいと考えておりますので、何とぞ宜しく御願いたします。

（文責：高橋正身）

神経化学 39巻 第1号

平成12年4月15日発行

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