ISSN：0037－3796

神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol. 40 (No. 2, 3), 2001

第44回日本神経化学会（京都）大会
プログラム・抄録集号

平成13年9月

目　　次

第44回日本神経化学会プログラム・抄録集号
（第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会（Neuro2001））

ご挨拶……43
畠中　寛教授追悼文……44
理事会だより……47
　御子柴克彦、日本神経化学会役員リスト、各種委員会リスト、第１回理事会議事録、
　第２回理事会議事録
お知らせ……59
　総会、理事会、評議員会、奨励賞シンポジウム、各種委員会の開催日時・場所、
　次期45回大会（札幌）について

会場までの交通案内・ホテル案内図……61
会場案内図……62
大会日程概要……64
展示案内……65
大会行事日程……66
参加される方へ……72
講演発表（シンポジウム）要領……76
ポスター発表（一般演題）要領……78
演題番号の見方……80
プログラム
　特別講演
　　大会第１日目……81
　　大会第２日目……81
　　大会第３日目……81
　シンポジウム
　　大会第１日目……82
　　大会第２日目……94
　　大会第３日目……107
　一般演題
　　大会第１日目……113
　　大会第２日目……143
　　大会第３日目……173
　ランチョンセミナー……203
発表抄録
　特別講演……207
　シンポジウム……211
　一般演題……261
人名索引……475
キーワード索引……501
謝辞……531
学会掲示板……533
編集後記……表3

第44回日本神経化学会

(第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会)

Neuro2001

プログラム・抄録集

会　期：2001年9月26日(水)、27日(木)、28日(金)
会　場：国立京都国際会館
〒606-0001　京都市左京区宝ヶ池
TEL：075-705-1234(代表)

主　催：日本神経化学会
日本神経科学学会

Neuro2001 大会本部(大会期間中のみ)
国立京都国際会館内
TEL：075-705-1237
FAX：075-705-1238



Neuro2001
第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会

第44回日本神経化学会
大会長　故畠中　寛（大阪大学蛋白質研究所）
大会長代行　三木　直正（大阪大学医学系研究科）

第24回日本神経科学学会
大会長　佐藤　公道（京都大学薬学研究科）

Neuro2001　実行委員会

赤池　昭紀（京都大学薬学研究科）
香月　博志（京都大学薬学研究科）
新延　道夫（大阪大学蛋白質研究所）
吉川　和明（大阪大学蛋白質研究所）
池内　俊彦（関西大学工学部）
金子　周司（京都大学薬学研究科）
南　　雅文（京都大学薬学研究科）

Neuro2001　組織委員会

伊藤　壽一（京都大学医学研究科）
岡田　善雄（千里ライフサイエンス振興財団）
栗山　欣弥（明治鍼灸大学）
柴崎　　浩（京都大学医学研究科）
津本　忠治（大阪大学医学系研究科）
永井　克也（大阪大学蛋白質研究所）
中島　暉躬（(財)サントリー生物有機科学研究所）
西村　　健（甲子園大学人間文化学部）
馬場　明道（大阪大学薬学研究科）
福田　和彦（京都大学医学研究科）
村上富士夫（大阪大学基礎工学研究科）
井村　裕夫（総合科学技術会議）
菊池　晴彦（神戸市立中央市民病院）
佐々木和夫（岡崎国立共同研究機構生理学研究所）
武田　雅俊（大阪大学医学系研究科）
外山　敬介（(株)島津製作所基盤技術研究所）
中尾　一和（京都大学医学研究科）
中西　重忠（京都大学生命科学研究科）
橋本　信夫（京都大学医学研究科）
早川　　徹（労働福祉事業団関西労災病院）
本田　孔士（京都大学医学研究科）
森本　俊文（大阪大学歯学研究科）

Neuro2001　プログラム委員会

伊藤　信行（京都大学薬学研究科）
大森　治紀（京都大学医学研究科）
垣塚　　彰（京都大学生命科学研究科）
金子　武嗣（京都大学医学研究科）
河田　光博（京都府立医科大学）
河村　　悟（大阪大学理学研究科）
木村　　實（京都府立医科大学）
笹井　芳樹（京都大学再生医科学研究所）
重永　凱男（大阪大学歯学研究科）
祖父江憲治（大阪大学医学系研究科）
谷口　隆之（京都薬科大学）
平野　丈夫（京都大学理学研究科）
藤田　一郎（大阪大学基礎工学研究科）
大和谷　厚（大阪大学医学部保健学科）
渡辺　恭良（大阪市立大学医学研究科）
内山　安男（大阪大学医学系研究科）
小倉　明彦（大阪大学理学研究科）
金澤　一郎（東京大学医学系研究科）
川口　三郎（京都大学医学研究科）
川人　光男（ティ・エイ・アール人間情報通信研究所）
貴邑冨久子（横浜市立大学医学部）
倉橋　　隆（大阪大学基礎工学研究科）
佐藤　宏道（大阪大学健康体育部）
下濱　　俊（京都大学医学研究科）
田口　隆久（産業技術総合研究所）
遠山　正彌（大阪大学医学系研究科）
福田　　淳（大阪大学医学系研究科）
松田　敏夫（大阪大学薬学研究科）
吉峰　俊樹（大阪大学医学系研究科）

日本神経化学会

理 事 長：御子柴克彦
副理事長：宮本　英七
理　　事：池中　一裕、岡野　栄之、木山　博資
　　熊倉鴻之助、高坂　新一、高橋　正身
　　武田　雅俊、田代　朋子、辻　　省次
　　野村　正彦、馬場　明道、東田　陽博
　　和中　明生
監　　事：佐武　　明、中嶋　照夫

日本神経科学学会

学会長：小幡　邦彦
会　計：水野　　昇
庶　務：津本　忠治
会　報：村上富士夫
理　事：安西祐一郎、加藤　進昌、金澤　一郎
　　貴邑冨久子、佐藤　公道、柴崎　　浩
　　丹治　　順、辻　　省次、遠山　正彌
　　中西　重忠、彦坂　興秀、廣川　信隆
　　御子柴克彦、三品　昌美、宮下　保司
　　山鳥　　重

Neuro2001 事務局

(株)ジェイコム コンベンション事業部内
〒530 - 0001 大阪市北区梅田2-4-9 サンケイビル本館7階
TEL：06-6348-1391　FAX：06-6456-4105
E-mail：neuro2001@jtbcom.co.jp

ご 挨 拶

新しい世紀、21世紀の幕開けの年に第44回日本神経化学・第24回日本神経科学合同大会(Neuro2001)は、2001年9月26日(水)～28日(金)に京都市宝ヶ池の国立京都国際会館で開催されます。今世紀における生命科学研究の中心的位置を占めるに違いない脳・神経領域の研究で我が国の中心となっている二つの学会(日本神経化学会、日本神経科学学会)の定期大会を合同で開催することにより、この領域の研究者が集う国内最大級の学術集会として、多様な研究情報の交換と討論がより効率的に行われ、多くの優れた研究成果が日本から発信されるようになることが期待されます。本合同大会は1998年に次いで2回目ですが、出来るだけ渾然一体の学術大会にすべく第44回日本神経化学会大会 大会長・畠中 寛先生(大阪大学蛋白質研究所教授)と第24回日本神経科学大会 大会長・佐藤公道は緊密な連携を取りながら準備を進めてきました。しかし、真に悲しいことに畠中先生は本年5月25日に全く突然逝去してしまわれました。第44回日本神経化学大会 大会長代行には三木直正が指名され就任しました。すでにほぼ固まっていたプログラム大要等を基に、組織委員、プログラム委員、実行委員をお引き受けいただいた先生方のご協力を得て、故畠中先生のためにも立派な大会にしようと努力して参りました。

本大会では、特別講演6題(Role of nitric oxide and cyclic GMP in cellular signaling; Ferid Murad, Texas University Medical Center/ Imaging neurotransmission in human basal ganglia; David J. Brooks, Hammersmith Hospital/ New insights into mechanisms of neurotransmitter release and short term synapticplasticity; Erwin Neher, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry/ Increased excitation and decreased inhibition; unraveling the mechanisms of pain; Clifford J.Woolf, MGH, Harvard Medical School/ Neurotrophins: key regulators of cell fate, shape and function in the vertebrate nervous system; Yves-Alain Barde, Friedrich Miescher Institue for Biomedical Research/ Stem cell therapy for Parkinson's disease; Anders Björklund, Lund University)の他、シンポジウムとして、特別企画シンポジウム「21世紀の脳科学」を始め、内容的に極めて多彩でハイレベルの合計54タイトル(演題数287題：第一線の外国人研究者36名の演題を含む)が組まれています。これらの講演のために従来のスライドプロジェクターに加えて液晶ディスプレイ用の機器も各会場に準備することにしました。さらに、本大会の中核をなす一般演題は1270題も集まりました。これは昨年度の日本神経化学会大会と日本神経科学大会の一般演題数の合計を上回っており、合同大会による相乗効果が現れています。また、特別講演、シンポジウムの演題数を加えた総演題数1563題は前回の合同大会の25%増であり、この3年間における日本の脳・神経領域の研究の発展を示しているものと意を強くしています。一般演題はすべてポスター発表で行われますが、実りのあるディスカッションが行われることを期待して、その説明時間帯には他のイベントが重ならないように配慮しました。さらに、約50企業による機器・書籍展示、ランチョンセミナー12題も組まれていて、最新の機器・試薬・書籍・医薬品に関する情報を得ることもできます。なお、小さな子供さんを持つ研究者の学会参加を容易にするために、会場内に託児室を設置します。

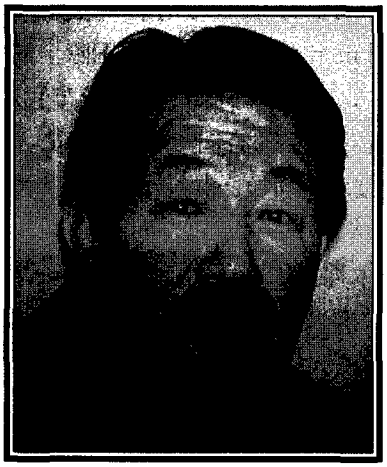
Neuro2001が、参加された皆様の研究の今後の展開に役立つ有意義なものとなり、日本の脳・神経領域の研究発展の起爆剤となりますことを心から祈ります。末筆ではありますが、本大会のためにお力添えをいただきました理事会、組織委員会、プログラム委員会、実行委員会そして一般会員の皆様、さらにご賛助・ご協力いただきました諸企業に、心より感謝申し上げます。

第44回日本神経化学会大会　大会長代行　三木　直正
(大阪大学大学院医学系研究科 教授)

第24回日本神経科学大会　大会長　佐藤　公道
(京都大学大学院薬学研究科 教授)

神経化学　Vol. 40(No. 2, 3), 2001

畠中　寛教授追悼文



略　　歴

昭和38年3月　大阪府立茨木高等学校卒業
昭和42年3月　京都大学理学部化学科卒業
昭和47年3月　京都大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了
　　理学博士の称号を授与
昭和47年4月　三菱化成（現、三菱化学）生命科学研究所入社　研究員
昭和51年4月　スイスバーゼル大学バイオセンター
　　(Prof. Hans Thoenen) 留学
昭和53年8月　帰国 三菱化成生命科学研究所の勤務に戻る
昭和63年3月　三菱化成生命科学研究所脳神経科学研究部
　　主任研究員として退社
昭和63年4月　大阪大学蛋白質研究所教授

専　　攻：神経生化学
業　　績：学術論文150報以上
　　日本語総説100編以上
　　著書7冊
学会活動：
・日本神経化学会　評議員（平成5年～　理事、機関誌編集長、副理事長）
・日本生化学会　評議員（平成7年～　Journal of Biochemistry誌編集委員）
・日本神経科学学会　専門委員（平成13年～Neuroscience Research誌編集委員）
・International Society for Neurochemistry会員（平成8年～Journal of Neurochemistry誌 Handling Editor）
公　　務：
・大阪大学評議員（平成12年4月～）
・科学技術調査推進委員会委員（平成元年8月～平成2年3月）
・文部省学術審議会専門委員（平成4年2月～平成7年1月）

追悼文

日本神経化学会理事長　**御子柴　克彦**

畠中先生が急逝された報をうけた時、私にとり、全く信じられないことで、しばらくの間ぼう然としておりました。畠中先生には日本神経化学会の副理事長をお願いし、前日も日本神経化学会の今後の方向をどのようにするかについて、いくつかの具体的内容について電話で話をしたばかりでした。今もその時の明るい元気な畠中先生の声が耳に残っております。

私が大阪大学蛋白質研究所に在職していた時、当時、大阪大学蛋白質研究所での神経の立ち上げの為に三菱化成（現三菱化学）生命科学研究所にいらした畠中先生を教授でお招きして以来、蛋白研で一緒に過ごしました。元気で明るく、大局的に物をみられる先生でした。

学生の教育・研究に熱心で率先して色々なことに取り組んでいらっしゃいました。有機化学という生命現象とは、かけ離れた領域から、スイスのバーゼルのHans Thoenen教授のもとでの留学を契機として、神経栄養因子の研究に転換されました。現在ニューロトロフィンというと畠中先生がまっ先に名前が出てくる程、この領域に関する貢献は大きいものでした。丁度神経研究の中で栄養因子が新しい潮流になりつつある時でありました。

畠中先生の研究室には、19人もの多数の大学院生がいらして精神的にも若い人達を新進気鋭の教官の方々とともにリードされておられました。蛋白研はスポーツが大変活発で全所的に交流がありました。特にその中でも、研究室が一丸となって、打ち込むものに駅伝大会があり、その日は蛋白研全体が盛り上がったものでした。

畠中先生も、私も当時、各部門のチームのメンバーとして走っておりました。駅伝大会の最後の難関の蛋白研の前の坂は苦しいけれども走り終わった後では、全員でがんばったという充実感に溢れていたものでした。

私達は大変良いライバルであり、練習をしながら、作戦をねったりするのも楽しかったものでした。私が蛋白研を離れてから畠中研究室が大変がんばっていらしたことをうかがっておりましたが一緒に走っていた仲間であった畠中先生の今回の知らせには単なる悲しみ以上のものがあります。

現在、脳研究は、多様化と統合の時代にあり、ゲノムサイエンスと向き合いながら大きな方向転換と飛躍を求められている時期にあって、日本神経化学会の全会員が畠中先生に大きな期待をよせていました。

明るく苦難を笑いでふきとばす力をもった畠中先生を私達が失ったことは、学会としても大変な損失であります。しかも今年は日本神経化学会と日本神経科学学会の合同大会であり、神経化学会側の会長として手腕をふるわれる大事な時でもありました。その意味で日本の神経研究の損失と言えます。「これから」という時に本当に残念です。しかし、畠中先生とこれまで歩んできた道を更に強固にして、私達は日本における神経研究を更に大きく展開させる所存です。どうかあたたかく見守って下さい。安らかにお眠り下さい。

2001.6.20



蛋白質研究所畠中研究室の集合写真（研究所前にて、平成12年初夏）

神経化学　Vol. 40(No. 2, 3), 2001

畠中寛先生のこと

新潟大学・脳研究所　**武井　延之**

5月25日、大阪大学たんぱく質研究所畠中寛教授が心筋梗塞で亡くなりました。たんぱく研恒例の駅伝大会で走られて、休憩中のあっというまの出来事だったそうです。56歳の若さでした。公私共にお付き合い（というか一方的にお世話になっていたわけですが）が長く、深かった私としてはショックと悲しみと、一方ではまだ信じられない信じたくない気持ちで混乱しています。畠中先生との思い出は尽きることがありませんが、ここでは神経化学に追悼文をということなので先生の研究について振り返ってみたいと思います。畠中先生は京都大学の化学科から大学院に進まれ、卒業後丁度設立された三菱化成（現、化学）生命科学研究所に入られ、生命の誕生、進化に化学から迫るという当時所長だった故江上先生のもとで生化学、有機化学的な研究をされていたそうです。(このへんのことは畠中先生と話しているときに聞いたことなので不正確な点もあるかもしれませんがお許し下さい)。神経の研究への転機となったのは、当時スイスのバーゼルにいたHans Thoenen教授のもとに留学してからのことです。Thoenen教授は神経成長因子、NGFとその後発見されたニューロトロフィンファミリーの研究の元締めのような人で、ここで始めた神経栄養因子の研究がその後のライフワークとなりました。またこの時代に培った「ニューロトロフィン人脈」も貴重なもので、私も随分その恩恵を被りました。現在も広く使われているPC12細胞もL.A. Greene 博士が樹立してすぐに供与されて使いはじめ、畠中先生が作ったサブクローンを使っている研究者の方も多いと思います。帰国後行った中枢コリン作働性ニューロンへのNGFの作用は少しの差で遅れを取りましたが、重要なものでした。阪大に移られてからは神経のアポトーシスの研究を重点的に行い、特に高酸素毒性というテーマは先駆的なものでした。当時はあまり注目されませんでしたが、その後の酸化ストレスや酸素ラジカルによるアポトーシスの研究の隆盛を見ると、畠中先生の目の付け所のよさを感じます。高酸素によりニューロンで変動する遺伝子の同定や解析も進行中で、これからというところだっただけに残念です。また最近はニューロトロフィンと神経伝達の研究も手掛けられ、成果を上げているところでした。アポトーシスのシグナル解析やそのニューロトロフィンによる調節機構など成果を上げているテーマもまだ多数あります。

畠中先生は一方でとても良い「先生」で、とにかく学生には論文を書かせるというポリシーをお持ちでした。現在の神経科学の分野でimpact factorの高い雑誌に論文を載せるには、多面的で多くのデータを要求されることが多く、必然的にプロジェクトチーム型の研究になることがあります。畠中先生は学生一人一人にテーマを与え、実験をして論文を書くまでを研究者としてその後やっていくのに必要な一連のトレーニングとして考えていたようです。そこにはジレンマもあったでしょうが教育者の観点を常に持っていたのだと思います。またそんな思い遣る心が、全ての学生やスタッフに慕われる秘密だった気がします。指導を受けた私達が一人前の研究者になることが、それに報いることになるのだと思います。

畠中先生はまた大のテニス好きでもあり、これも神経化学会とは切っても切れません。学会の時は必ずテニス大会があって、学会にはラケットを持って現れていました。ISNの時も必ずテニスをすることになっていて、海外にまでラケットとシューズを持っていくのには驚きました。テニスはうまいというより（ごめんなさい）試合に強いタイプで、口でも勝つものでした。もう一緒にテニスもできないと思うと寂しい限りです。

昨年の名市大の加藤先生につづき畠中先生と、神経栄養因子研究にとっても神経化学会にとっても大きな人を失ってしまいました。私達としては先生方から受け継いだものを基盤に、さらに発展させることでご恩の一部にでも報いられればと思っています。

いつもの笑顔で見守って下さいね。

理事会だより

～日本神経化学会の新たなる飛躍を期して～

日本神経化学会理事長　**御子柴　克彦**

日本神経化学会は今年で第44回の大会を迎えることになり、この長い歴史の中で本学会は育ってきました。

もともとは、戦後の精神医学研究者を指向するグループが日本精神神経学会の中に生まれ、このグループと生理学、生化学、薬理学の基礎研究者のうちで脳の生化学分析に興味を持つグループが一緒になり、神経化学懇話会が出来ました。これが本学会の前身であり、このように神経化学会は大変ユニークな発展を遂げてきました。この伝統を私達は引き継ごうとしています。しかし近年の新しいバイオサイエンスの流れの中で「神経化学」そのもののあり方も問われています。この様な変革の時期に理事長をお引き受けすることになり、責務の大きさに身の引き締まる思いです。

神経化学発足当初は、脳の機能を物質レベルで解明するということは、「新しい概念」であり、且つ、「新しい研究手法」でありましたが、44年後の現在では、この研究手法、考え方を強調しても新しく育ってきた人達には当たり前のことであり、言ってもほとんどインパクトがない状態となっています。神経化学会がこれ程までに考え方を常識化させたことは大変大きな貢献と言えましょう。

これまでの進展を第Ⅰ期とすると、私達に課せられているのは、これまでの伝統の上に立ち、神経化学発展の第Ⅱ期としてこれからの「新しい神経化学」を構築することでしょう。考え方及び研究手法に今は「新しい転換」が求められています。

学問の変遷をみても異分野間の触れあい、更には摩擦から常に新しいものが生まれてきたことは明らかです。現在の生物学の隆盛のもとを作り上げたのは、古典的な形態学、分類学を中心とした「生物学者」ではありませんでした。スタンレーのタバコモザイクウイルスの結晶化により「物質=生命」という発想に端を発して、当時先端的物理学であった量子力学をすすめていたシュレーディンガーやデルブリュックなどの先人達が生命現象に興味を持ったことはよく知られています。デルブリュックらがバクテリオファージなどを材料としての分裂、増殖のメカニズムの鮮明に着手して、はじめて現在の分子生物学の基礎を作ったことは一つの大事な例でありましょう。

現在私達の周囲を見回してみますと、物理・化学の大きな発展が目の前に横たわっています。量子力学的原理に基づくエバネセント光を利用した近接場顕微鏡により一分子の動きを視覚化できるようになりました。またクラゲの発光分子であったGFPなどがcDNAクリーニングされることにより、分子の動きすらリアルタイムで視覚化できるようになりましたし、更に蛍光エネルギー転移による分子間の相互作用を細胞内でリアルタイムで観察できるようになっています。

皆さん、この「神経化学」の発展の第Ⅱ期に際して、異分野との交流を含めて、積極的に新しい技術、考え方の導入、更には私達がそれらをこえた新しい手法や新しい概念を生み出そうではありませんか。

これまでの学問の発展をみても、技術開発と発見とは共に表裏一体となっています。発見により更に次への技術開発も要求されるでしょう。実は神経化学会では、これらの新しい試みが既に導入されております。新しい技術の紹介に関するランチョンセミナーがいくつか取り上げられ成功し、その後も、継続されています。今後も企業との良い意味での協調関係を保ちながら、益々発展させる必要があるでしょう。

「神経化学」の中からいくつかの分派が生み出されてきていることも大変喜ばしいことと受け取るべきでしょう。その一つが「神経組織の成長・再生・移植研究会」でありますし、その中でも幹細胞の問題もクローズアップされています。神経化学の生み出された根元的な課題である精神・神経疾患は継続して重要な課題ですが、新しい切り口でその解決の糸口が見付かるかも知れません。

これまで純粋に電気生理学の課題は、神経化学会発足当初は、分野が異なるので演題発表をご遠慮願うという例が何度かありましたが、最近は電気生理学的な解析から生化学分析のみではわからなかった新しい概念が生みだされてきています。大いに機能生理学的な解析のグループも取り込んで、第Ⅱ期の神経化学の発展を目指したいと思います。

いずれにしても日本神経化学会に求められている重要なことは、純粋に学問的に世界の脳神経研究をリードするような「新しい学問的概念」を絶えず提出し得る高度に研究能力の高い研究者集団を結成することでしょう。「第Ⅱ期の日本神経化学会」の大いなる発展を目指して、皆で議論しながら、力を合わせて今後進んでゆきたいと存じます。皆様のご協力をお願い致します。

多くの皆様からご意見を伺い積極的に取り上げていきたいと考えております。ご意見を下記E-mailアドレスへお寄せください。

E-mail: mikosiba@ims.u-tokyo.ac.jp

日本神経化学会役員リスト

理事長

御子柴克彦（東京大学医科学研究所）

副理事長

宮本　英七（熊本大学医学部）

庶務担当理事

池中　一裕（岡崎国立共同研究機構生理学研究所）

会計担当理事

高坂　新一（国立精神・神経センター神経研究所）

出版広報担当理事

岡野　栄之（慶應義塾大学医学部）

理　　事

木山　博資（大阪市立大学大学院医学研究科）
熊倉鴻之助（上智大学生命科学研究所）
高橋　正身（三菱化学生命科学研究所）
武田　雅俊（大阪大学大学院医学系研究科）
田代　朋子（青山学院大学理工学部）
辻　　省次（新潟大学脳研究所）
野村　正彦（埼玉医科大学医学部）
馬場　明道（大阪大学大学院薬学研究科）
東田　陽博（金沢大学大学院医学研究科）
和中　明生（福島県立医科大学生体情報伝達研究所）

監　　事

佐武　　明（長岡療育園／新潟大学名誉教授）
中嶋　照夫（佛教大学社会学部／京都府立医科大学名誉教授）

各種委員会リスト

将来計画委員会

委員長　田代　朋子（青山学院大）
浅井　清文（名古屋市大）、池中　一裕（生理研）、木山　博資（大阪市大）
五嶋　良郎（横浜市大）、佐野　　輝（愛媛大）、仙波りつ子（愛知県コロニー）
高橋　正身（三菱化学生命研）、中村　洋一（金沢大）、馬場　広子（東京薬大）
柳澤　勝彦（長寿研）、山脇　成人（広島大）、吉川　和明（大阪大）

編集委員会

委員長　岡野　栄之（慶應大）
井上　和秀（医薬品食品衛生研）、神庭　重信（山梨医大）、木山　博資（大阪市大）
佐藤　　真（福井医大）、白尾　智明（群馬大）、平　　英一（大阪大）
馬場　広子（東京薬大）、村上富士夫（大阪大）

シンポジウム企画委員会

委員長　武田　雅俊（大阪大）

小川　紀雄（岡山大）、加藤　　武（横浜市大）、高橋　正身（三菱化学生命研）
田代　朋子（青山学院大）、田中　稔久（大阪大）、鍋島　俊隆（名古屋大）
西川　　徹（東京医歯大）、柳澤　勝彦（長寿研）、和田　圭司（精神・神経センター）

国際対応委員会

委員長　東田　陽博（金沢大）

浅井　清文（名古屋市大）、安藤　　進（都老人研）、池中　一裕（生理研）
一瀬　　宏（藤田保衛大）、大熊誠太郎（川崎医大）、高坂　新一（精神・神経センター）
融　　道男（東京医歯大）、鍋島　俊隆（名古屋大）、野村　靖幸（北海道大）
芳賀　達也（学習院大）、三木　直正（大阪大）、御子柴克彦（東京大）、宮本　英七（熊本大）
米田　幸雄（金沢大）

研究助成金等候補者選考委員会

委員長　馬場　明道（大阪大）

阿相　皓晃（都老人研）、工藤　　喬（大阪大）、塩坂　貞夫（奈良先端大）
古川　昭栄（岐阜薬大）、山形　要人（都神経研）

科研費調査委員会

委員長　小宮　義璋（群馬大）

熊倉鴻之助（上智大）、五嶋　良郎（横浜市大）、武井　延之（新潟大）
岡本　　仁（理化研）、斎藤祐見子（埼玉医大）

理事会議事録

2001年度第1回理事会

日　時：2001年2月28日（水）13:00～18:00
会　場：東京ガーデンパレス「橘」
出席者：池中　一裕、岡野　栄之、熊倉　鴻之助、高坂　新一、高橋　正身、野村　正彦、畠中　寛、
馬場　明道、御子柴　克彦
佐武　明（監事）
三木　直正（前 理事長）
小宮　義璋（前 科研費調査委員長）
遠山　正彌（前 研究助成金等候補者選考委員長）
欠席者：武田　雅俊、竹田　稔、宮本　英七（理事）
中嶋　照夫（監事）

議　題

1. 理事改選結果報告について

平成13年2月13日に開票された理事選挙結果について、選挙管理委員会委員長今泉美佳氏からの報告書が示された。

2. 理事選挙結果報告について

日本神経化学会細則第2条および同第4条の規定により理事選挙を実施したところ、下記の通りの結果となりましたので報告します。

記

1. 選挙経過

(1) 選挙日程
神経化学　第39巻4号（2000年12月1日発行）公示の要領に従い実施した。
(2) 投票用紙の開票
発送総数　1,537通（但し受取人不明で7通は返送された）
投票通数　505通（投票率32.9%）
有効通数　500通
(3) 開票場所
八重洲龍名館
(4) 開票立会人
小泉　修一
中山　孝
(5) その他
氏名の誤記等については、特定の被選挙人と判別できる場合には有効とした。

2. 得票順位

当　選　1　高坂　新一
同　2　御子柴克彦
同　3　岡野　栄之

同　4　熊倉鴻之助
同　5　馬場　明道
同　6　畠中　　寛

3. 理事長・副理事長選出の件

出席理事による協議の後投票が行われ、理事長に御子柴克彦氏（東京大学医科学研究所脳神経発生・分化分野）が、副理事長に畠中　寛氏（大阪大学蛋白質研究所蛋白質生合成部門）がそれぞれ選出された（任期はそれぞれ2003年2月末日迄）。

4. 補充理事選出の件

得票数、専門分野および地域性等を考慮し、出席理事による協議の後、下記の通りの補充理事を選出した。補充理事は細則第2条により3名と定められているが、継続理事の竹田　稔氏より辞表が提出され理事会で了承されたため、学会が迎えている局面を鑑み、1人でも多くの先生に理事会にご参加いただき学会の活性化を図りたいという理事会の意向により、欠員理事の空席を埋めるべく、今回に限り補充理事を4名選出した。補充理事は細則第2条により評議員会の承認事項となるため、前例に倣い文書で評議員に可否を伺うこととした。

木山　博資氏（大阪市大・医・解剖学）
田代　朋子氏（青山学院大・理工・化学）
辻　　省次氏（新潟大・脳研・神経内科）
和中　明生氏（福島県医大・生体情報伝達研・細胞科学）

5. 担当理事選任の件

協議の結果、各担当理事（任期2年）を以下の通りに選任した。

庶務担当：池中　一裕氏
会計担当：高坂　新一氏
出版広報担当：岡野　栄之氏

6. 各委員会委員長選任の件

協議の結果、各委員会の委員長（任期2年）を以下の通りに選任した。

国際対応委員会：東田　陽博氏
研究助成金等候補者選考委員会：馬場　明道氏
将来計画委員会：畠中　　寛氏（副理事長）
科研費調査委員会：小宮　義璋氏
シンポジウム企画委員会：武田　雅俊氏
編集委員会：岡野　栄之氏（出版広報担当理事）

7. 次期監事選出の件

出席理事による協議の結果、以下の2名が監事候補者として選任され、総会で承認を得ることとした。

・植村　慶一氏（慶應義塾大学）
・宮武　　正氏（昭和薬大・薬物治療学）

尚、今回の協議においても、監事は理事経験者の中から選出するという申し合せ事項や、基礎・臨床から各1名づつ選出すること等が考慮された。

8. 庶務報告

池中庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

・総会員数（平成12年12月31日現在）　1,845名
名誉会員　12名
一般会員　1,562名
学生会員　237名
賛助会員　22名
団体会員　12名
・会員異動状況（平成12年1月1日～12月31日）
新入会者　125名
退 会 者　180名

9. 会計報告

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

10. 出版広報報告

高橋前出版広報担当理事より、報告が行われた。

(1)「神経化学」出版の件

1号は合同大会の大会案内を掲載することもあり例年よりも早く3月末の発行を予定している。

尚、学会誌の通常号の発行部数を2000部とすることとした。

(2) 学会抄録データベースの件

前回の理事会で了承された国立情報学研究所の「学会発表データベース」と、科学技術振興事業団の「予稿集全文データ」の契約を締結した。

但し、現行での日本神経化学会の大会抄録の字数やキーワードの選定が、国立情報学研究所の「学会発表データベース」の著者用データシートのフォーマットと合わないという問題が生じていることが指摘された。学会として抄録の字数の問題等があるという事を申し入れてはどうかという意見が出た。本学会として出来る範囲で接点を持ちつつ今後も継続して審議することとした。

(3) 学術著作権協会への複写権等の委託の件

学術著作権協会と委託契約をすることが検討され了承された。

11. 委員会報告の件

(1) 国際対応委員会

御子柴前委員長より以下の報告がなされた。

第5回APSN会議が2001年1月28日にブリスベン（豪）でオーストラリア神経科学学会との共催で盛況に開催された。会期中にAPSNのカウンシルミーティングが開催され、財務担当が宮本英七教授から御子柴克彦教授に交代した。

第6回APSN会議は第19回国際神経化学会との併催で2003年に香港で開催される予定。

現在、ISNの傘下にAPSN、ASN、ESNというリージョナルな組織があり、国際神経化学会として神経化学を世界で3極化していく構想がある。JSNは地域的にAPSNの傘下に入ることになる。

日本以外の神経化学会は独自のローカルなアニュアル・ミーティングを開催出来る組織力を持たないため、3極化された何れかの組織のミーティングをローカルミーティングとして代用する形で各個人が参加しているのが実情となっている。

しかし、JSNは会員数も多く独自の学会活動をしており、JSNとしてのローカルなアニュアル・ミーティングは極めて重要な意味を持つためAPSNを代用することは出来ない。また、アジア・オセアニア地域は広域なため、距離的・時間的な問題を考えるとAPSNミーティングの開催地によってはJSNの会員の出席が困難な場合も少なくないと思われる。

ISNの3極化構想のうち、APSNに関してはJSNのこういった実情が理解されているとは言いがたいという問題が指摘され、JSNとして今後どのようにAPSNと関係を築いていくべきなのかといった議論がなされた。

(2) 研究助成金等候補者選考委員会

遠山前委員長より各財団の褒賞・助成への平成12年度の学会内申請及び採択状況が報告された。

・採択　日産科学振興財団　奨励研究助成　　榎戸　靖氏（大阪大学蛋白質研究所）

尚、各財団の各助成等に対する学会内の応募が減少している。助成金等の金銭的な問題ではなく、受賞する本人の業績の一つにもなるので、是非積極的に応募するように喚起を促すようにしたい。

(3) 科研費調査委員会

小宮委員長より以下の報告がなされた。

科研費の分科・細目については現在見直しの作業が日本学術会議の常置委員会で行われており2001年4月に新しい細目（案）がまとまる予定だという情報が入っている。尚、細目の見直しは5～10年ごとの周期で行われている。今回の細目見直しでは、各細目の過去4年間の申請件数が判断材料となるため、学会として細目「神経化学・神経薬理学」に多くの申請が出されるように呼びかけていきたい。

第17期日本学術会議において生物系の研究連絡委員会に再編の動きが見られ、第18期において新しく「神経生物学」研連が発足した場合に本学会は積極的に関与していくことが、既に理事会で提案され了承されている。

第4部に新しく「神経生物学」研究連絡委員会ができた場合に、本学会のスタンスを第7部から第4部に移し、今後は本学会の第1希望登録研連を第4部の「神経生物学」とする提案がなされた。尚、その場合には第7部「脳・神経学」研連は第2希望の登録研連とする。

(4) シンポジウム企画委員会

今年の合同大会におけるオープンシンポジウムの企画書が山脇前委員長より提出された。今回は武田雅俊教授（大阪大）をオーガナイザーに「アルツハイマー病の分子病態と創薬」をテーマとして開催される。

前回の理事会ではどういった聴講者を対象にした企画でオープンシンポジウムを開催するのかが話題となり、地元の医師会と密接な連絡をとり大会開催地域の医療従事者を対象に開催するのも方向性の一つとされた。今回のオープンシンポジウムはその試みを意識したものとなる。

オープンシンポジウムは学会本部主催のシンポジウムとなるため、委員長・オーガナイザーに一任せず、委員会で審議された企画案（内容・演者）を事前に理事会に提案していただき、理事会がある程度関与していくことが確認された。

12. 科研費審査委員候補者選出選挙の件

本学会では第一段科研費審査委員候補者を隔年毎に選挙を実施し、2年分の審査委員候補者を選出している。本年度は選挙実施の年にあたり、細目「神経化学・神経薬理学」及び「細胞生物学」の平成14・15年度審査委員候補者選出選挙を早急に実施することが確認された。

尚、今回は第一段審査委員候補者選出選挙のみ実施し、分科「神経科学」平成15年度第二段審査委員候補者選出選挙は来年度に実施することで了承された。

13. 評議員推薦の件

今回、評議員に3名推薦があり、候補者を審査し了承されたため次回の総会に諮ることとした。

また、現在の評議員の任期は本年度の総会までとなっている。次期（任期は2005年総会終了迄）も引き続き評議員を務めていただけるかどうかの諾否を全評議員を対象に諮ることとした。

14. 第44回日本神経化学会大会の件

畠中　寛大会長より日本神経科学学会との合同大会となる「Neuro2001」の概要が説明され、了承された。

15. 第45回日本神経化学会の件

野村靖幸大会長より提出された日程案が了承された。

第45回日本神経化学会大会

会　期：2002年7月17日（水）～7月19日（金）

会　場：ロイトン札幌

16. その他

(1) 長期会費滞納者の件

現在、長期会費滞納者が77名いる。長期滞納者には5月に発行する平成13年度第2回目会費請求書に督促状を同封し、本年7月末までに会費の納入がない場合には除名とすることが了承された。

(2) 平成13年度奨励賞選考委員会の件

奨励賞選考委員は1期2年だが、現在委員の御子柴委員が理事長に就任されたため委員を辞退された。理事会で委員候補を推薦し投票の結果、後任委員として仙波りつ子氏（愛知県コロニー）を選出した。

2001年度第2回理事会

日　時：2001年5月29日（火）13:00～17:00

会　場：主婦会館エフプラザ「パンジー」

出席者：御子柴克彦、宮本　英七、池中　一裕、岡野　栄之、木山　博資、熊倉鴻之助、高坂　新一、
高橋　正身、武田　雅俊、田代　朋子、辻　　省次、野村　正彦、馬場　明道、和中　明生
佐武　　明（監事）
東田　陽博（国際対応委員長）
三木　直正（前 理事長）
野村　靖幸（第45回大会長）、上原　　孝（第45回大会実行委員）

欠席者：中嶋　照夫（監事）
小宮　義璋（科研費調査委員長）

会議に先立ち、5月25日に急逝された畠中　寛副理事長に黙祷を捧げた。

議　題

1. 補充理事選考可否の件

池中庶務担当理事より以下の報告がなされた。前回理事会で選任された補充理事4名について、評議員（222名）に郵送による持ち回りの審議をお願いした。回答のあった221名のうち「可　217名」と圧倒的多数で承認された。

2. 理事補充の件

理事に欠員が生じた場合は以下の通りに定められている。

細則第4条7項により「選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員が生じた場合は得票数及び専門別を考慮して理事会において補充を決定する」とされ、会則第20条2項で「補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする」となる。

理事会で協議した結果、畠中　寛理事の後任として、過日行われた理事選出選挙で次点の辻　省次氏（新潟大）を正理事に繰上げ当選することとした（任期：2001年3月1日～2005年2月28日）。

辻氏は前回の理事会において補充理事に選定され、評議員による郵送での持ち回り審議で承認されているため、辻氏の補充理事としての後任を協議し投票の結果、東田陽博氏（金沢大）を選任した（任期：2001年3月1日～2003年2月28日）。

また、後任の副理事長について協議した結果、宮本英七氏（熊本大）を選出した。

3. 次期評議員就任諾否の件

現行の評議員の任期は今年の合同大会での総会終了までとなっている。各評議員に次期（任期：2001年総会終了後～2005年総会終了迄）も継続して評議員を務めてただけるかどうかの諾否を諮ったところ、222名中221名より回答があり、211名より継続して評議員を務めいただけるという回答があった。また主に年齢的なことを理由に10名の評議員より次期評議員を辞退された。次期評議員の就任については今年の総会の審議事項となる。

4. 科研費調査委員会報告

欠席された小宮委員長より以下の報告書が提出された。

科研費調査委員会報告

1. 科研費審査委員候補者の選考経過について

1）第1段審査委員

平成13年第1回の理事会において平成14年度審査委員候補者は分科細目「神経化学・神経薬理学」及び「細胞生物学」第1段審査委員のみを選出することとなった。そこで会員有資格者に委員候補適任者の推薦依頼を行ったところ、「神経化学・神経薬理学」及び「細胞生物学」に5名及び2名が推薦された。候補者が不足したため理事に追加推薦をお願いし、最終的にそれぞれの候補者23名及び10名で選挙を行った。

有権者数　903名
投票総数　344通
有効投票数　327通となり、結果を理事長に報告した。

2) 第2段審査委員

平成14年度の分科「神経科学（含脳科学)」の第2段審査委員は申し合わせにより日本薬理学会より推薦されることになっていたが、構成細目の変更と審査委員数の増員のため、本学会から推薦することになった。これに伴い急遽候補者の選挙が必要となり、理事に候補適任者の推薦を依頼した結果、11名が推薦され、選挙を行った。

有権者数　209名
投票総数　135通
有効投票数　128通となり、結果を理事長に報告した。

2. 日本神経化学会　文部省科学研究費審査委員候補者推薦方法及び同選挙に関する内規について

1) これらが制定されて既に10年が経過し、推薦すべき委員候補者の数も大幅に増員されていることから、一部に対応しがたい部分が生じてきている。現行のように2年に1度の選挙では候補適任者の推薦がいつも規定に足らず、追加推薦が必要な上、他細目などとの重複も多いため、推薦者の確保に困難をきたしている。もし推薦した候補者が何らかの理由で採用されない場合には再度依頼があることもあるが、他の学会からの推薦者にまわされてしまう場合もある。そのため、候補適任者を推薦し、割り当てられた人数を満たすように努力する必要がある。そのため、候補適任者の推薦方法、選挙の際の投票方法を含めて現状に合うような変更を検討してはいかがであろうか。

2) 第2段の審査委員については日本薬理学会との申し合せがあり、これに従って選挙を行ってきたが、分科「神経科学（含脳科学)」の構成細目の変更や、審査委員の増員があり、これに伴って今年度も急遽選挙を追加実施することになってしまった。そこでもう一度日本薬理学会と話し合って新しい事態に対応した申し合せを取り決めていただくよう理事長にお願いしたい。

3. 細胞生物学研究連絡委員会について

日本学術会議第4部に所属する細胞生物学研連では生物系研連の見直しを進める方向で議論が進んでいる。この中で現在7つある研連の整理統合に伴い、余裕のできた空席に新しく神経生物学研連を作ってはどうかという動きがあり、本学会としてもこれに積極的に関与していくべきではないかと考え、理事会で討議をお願いしたい。現在のように第7部の脳・神経学研連に所属していても、実質的には情報も少なく、イニシアチブを取りづらいと思われるので、新しく神経生物学研連ができるならば、ここに主体性を持って参加した方が有利になるのではないかと思われる。勿論複数の研連に登録が可能であるから、脳・神経学研連から撤退してしまう必要は全くなく、これまで通りに登録しておけばよいと思われるが、登録には順位をつける必要があるので、お考えいただきたい。

上記の報告に基づき審議が行われた。

報告書の「2.」で指摘された現行の「文部省科学研究費審査委員候補者推薦方法（以下、推薦方法という)」「文部省科学研究費審査委員候補者選挙に関する内規（以下、内規という)」は、その後の審査委員数倍増といった状況の変化に対して、必ずしも対応できない箇所も出てきている。「推薦方法」「内規」に関して推薦方法・選挙方式の変更も視野に入れ早急に新委員会で見直しを検討していただくこととした。

また、現行の「内規」では「5. 第2段審査委員候補適任者は、第1段審査委員候補適任者を兼ねることはできない」となっている。今回の第2段審査委員候補者選出選挙では第1段審査委員候補適任者となった何名かが第2段審査委員候補適任者として重複して推薦された。内規上では重複して推薦された場合、第1段審査委員候補適任者からはずれる事になる。しかし今回の第2段審査委員候補者選出選挙は第1段審査委員選挙が終了してから行われた緊急の選挙であること、重複して推薦された方を第1段候補適任者からはずすと来年度の第1段候補適任者が極めて少なくなり再度選挙を行わなければならなくなってしまう可能性がある。従って今回実際に第2段審査委員候補として推薦した2名以外の候補適任者は特例的に第1段審査委員候補適任者のままとすることが了承された。

5. 委員会編成の件

畠中将来計画委員長の後任として協議の結果、田代朋子氏を選出した。

各委員会の委員長より提出された委員候補リストを審議した。今回はなるべく委員会を兼任しないで多くの評議員に委員会に参加していただくように配慮がなされた。

6. 名誉会員推薦の件

今回、名誉会員に2名推薦があり、候補者を審査し了承されたため次回の総会に諮ることとした。

現在、名誉会員の推薦は細則第8条で満65歳以上と定められているが、理事会の申し合わせで70才以上の方を対象としていた。しかし、多くの大学・研究機関の定年が65歳のため、今後は条文通り満65歳以上の方を対象とすることとした。

7. 新評議員推薦の件

今回、新評議員として2名の推薦があり、候補者を審査し了承されたため次回の総会に諮ることとした。

8. 大会抄録Web投稿の件

昨年の金沢大会では大会抄録の投稿をWeb上から投稿できるようにし、東田前大会長から大会校の負担の軽減に役立ったというメリットと、今までにはなかったシステム関係経費が生じた件について説明がなされた。

昨今の状況を考えると大会抄録のWeb投稿をやめることは出来ないが、現在の学会の財政状況では学会本部がこの経費を毎年負担するのは極めて困難なため、今後はWeb投稿に係る経費は原則として大会校にご負担いただくものとした。Web投稿のシステムに関しての経費は業者によってばらつきがあるものと思われるため、他の学会が利用している印刷会社、コンベンション会社に大会長が相見積を取り検討してはどうかという意見が出た。

9. 2002年度予算案の件

高坂会計担当理事より現在の学会の財政状況と2002年度予算案の説明が行われた。現在、学会の会計状況は慢性的な単年度赤字となっており、支出を最低限に抑えた2002年度予算案においても400万円程度の赤字繰越が見込まれる。

1996年の松山大会総会において既に会費値上げについては承認されており、値上げ時期・値上げ幅については理事会に一任されていた。

今回の審議で2003年度からの値上げを予定し、改定会費額などを継続的に審議することとした。

尚、現在の正会員会費（7,000円）は1985年（昭和60年）の改定後は据え置かれたままとなっている。

10. 第44回大会の件

合同大会プログラム委員会にご出席いただいた三木前理事長より合同大会の準備状況についての説明がなされた。また、第44回大会長代行として三木直正氏を選出した。

11. 第45回大会の件

野村次期大会長より来年度の大会の概要について説明がなされた。

会　期：2002年7月17日（水）～7月19日（金）

会　場：ロイトン札幌（札幌市）

12. 日本神経化学会主催オープンシンポジウムの件

武田シンポジウム企画委員長より以下の説明がなされた。

本年度の合同大会で行われるオープンシンポジウム「アルツハイマー病の分子病態と創薬」は前回の理事会での報告から、若干演者を変更して行うこととした。

オープンシンポジウムは今まで病気を取り上げたシリーズが続いたため、前委員会ではテーマの切り口を変え「神経再生」を扱ってはどうかという意見が出ている。

オープンシンポジウムのあり方はその時々で若干スタンスや狙いが変っているが、学会主催のシンポジウムのため理事会とシンポジウム企画委員会、大会長が綿密な連携をとる必要性が確認された。また、連携強化のため、シンポジウム企画委員長は大会校のプログラム委員となっていただくこととした。

13. 今後の大会のあり方について

前回（1998年）の日本神経科学学会との合同大会後に将来計画委員会（三木委員長／当時）でアンケートを取ったところ、合同大会を希望する声も多く、本学会としては何年かに一度の開催というローテーションを組み、今後も継続して開催していく事が了承された。先方の意向もあるが本学会としては3～4年程度の間隔での合同大会開催を日本神経科学学会理事会に申し入れることとした。

今後のジョイント先としては特定の学会のみを想定するのではなく、学会としての特徴を出し周辺領域の研究者に本学会に興味を持っていただくために積極的に他の学会ともジョイントしていく事が提案され了承され、将来計画委員会にジョイント先の学会のリストアップをお願いすることとした。

また、学会によっては大会開催時期が異なり合同大会の開催が困難な場合もありうる。従ってテーマごとに合同シンポジウムを企画してはどうかという意見が出された。尚、合同シンポジウムについては2000年に日本生物学的精神医学会との間で行われている。

大会のあり方に関連し、大会のシンポジウムに特色を出すことや、学会の今後の将来計画や方向性にマッチした企画を将来計画委員会主催で行ってはどうかという意見も出された。

その一方でシンポジウムに比重がかかりすぎて一般口演が軽んじられないように配慮することへの重要性も指摘された。

今後、理事会が学会の方向性を打ち出すために大会運営・プログラムに関与する度合いが増すことも考えられる。その反面、大会長及び開催地域の特色・個性が大会に反映する事も重要であり、その兼合いの難しさが論じられた。

日本神経化学会からのお知らせ

1. 日本神経化学会理事会

日　時：9月25日（火）13時～17時
会　場：RoomH（1F）

2. 奨励賞選考シンポジウムおよび選考委員会

日　時：9月26日（水）9時～11時20分
会　場：I会場

榎戸　　靖（大阪大）
「神経細胞死と神経栄養因子」
大島登志男（理化学研究所）
「神経特異的サイクリン依存性キナーゼ（Cdk5）の個体レベルでの機能解析」
田中　正彦（藤田保衛大）
「小脳切片培養系を用いた神経系細胞の増殖・移動・分化・細胞死の機構解析」
谷口　泰造（兵庫県立高齢者脳機能研究センター）
「タウ蛋白のリン酸化制御機構と痴呆モデルマウス」

座　長：池中　一裕

日本神経化学会奨励賞選考委員会

日　時：9月26日（水）11時30分～12時30分
会　場：RoomH（1F）

3. 評議員会

日　時：9月26日（水）11時30分～12時30分
会　場：メインホール

平成13年度評議員会議題（案）
「日本神経化学会の今後の大いなる飛躍に向けて」

4. 公開シンポジウム

日　時：9月26日（水）16時～18時30分
会　場：メインホール

「アルツハイマー病の分子病態と創薬」

座　長：武田　雅俊、柳澤　勝彦

5. 各種委員会

日　時：9月27日（木）11時30分～12時30分

1）日本神経化学会将来計画委員会
会場：Room G（1F）
2）日本神経化学シンポジウム企画委員会
会場：Room H（1F）
3）日本神経化学会研究助成金等候補者選考委員会
会場：Room 670（6F）
4）日本神経化学会編集委員会
会場：Room 672（6F）

5）日本神経化学会科研費調査委員会
会場：Room 674（6F）

6. 総会

日　時：9月28日（金）11時30分～12時30分
会　場：メインホール
平成13年度総会議題（案）

1）平成13年度理事改選結果報告
2）理事長報告
3）庶務報告
4）出版広報報告
5）プログラム編成報告
6）委員会報告
7）平成13年度奨励賞選考結果報告
8）平成12年度決算の件
9）平成14年度予算の件
10）評議員選任の件
11）名誉会員推薦の件
12）監事選任の件
13）次期大会の件
14）その他

7. 次期大会について

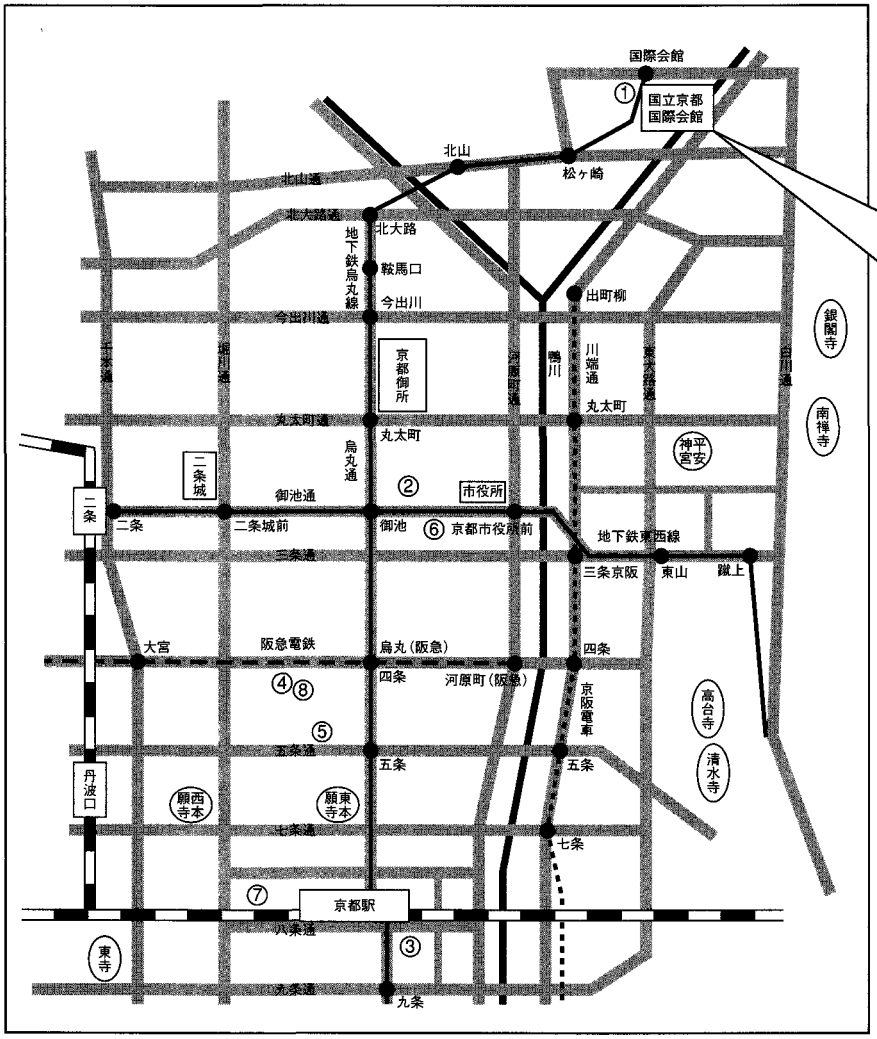
第45回日本神経化学会大会のご案内（第1報）
2002年の第45回日本神経化学会大会を札幌で開催することとなりました．
今大会は初夏の過ごしやすい時期に行うこととなりました．北海道の爽やかな季節の下で、有意義な実りある大会にしようと準備を進めております．奮ってご参集下さいますようご案内申し上げます．
なお、本大会の詳細についてはホームページにて順次ご案内いたします．
（URL http://www.hokudai.ac.jp/pharma/yakuri/45JSN.htm）
第45回大会では演題申し込みをすべてWebサイトを介して受け付けます．
従来方式の清打原稿でお申し込みの際には別途データ加工料として、3,000円を申し受ける予定です．
会　　期：平成14年（2002年）7月17日（水）～19日（金）
会　　場：かでる2.7、ホテル札幌ガーデンパレス
大会会長：野村　靖幸（北海道大学・大学院薬学研究科・薬理学分野　教授）

第45回日本神経化学会大会事務局

北海道大学・大学院薬学研究科・薬理学分野内
〒060-0812
札幌市北区北12条西6丁目
TEL:011-706-3246　FAX:011-706-4987
（URL http://www.hokudai.ac.jp/pharma/yakuri/45JSN.htm）

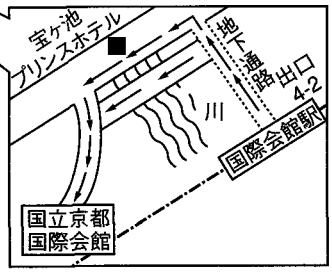
会場までの交通案内

京都市内ホテル案内図



最寄駅

☆地下鉄「国際会館駅」
(出口4-2を出てください。)



■各ホテル所在地

①宝ヶ池プリンスホテル　②ハートンホテル京都　③ホテル京阪京都　④三井ガーデンホテル京都四条
⑤アランヴェールホテル京都　⑥ホテルギンモンド　⑦ＡＰＡホテル京都　⑧マルコーイン京都

■国立京都国際会館までのアクセス

・お車ご利用の場合

名神高速道路 京都南I.C.または京都東I.C.より市内道路標示の「国立京都国際会館」を目印にお越しください。

・鉄道ご利用の場合

JR「京都駅」又は阪急電鉄京都線「烏丸駅」から地下鉄で「国際会館駅」下車〔京都駅より20分、烏丸駅より16分〕

京阪電鉄「三条駅」及び阪急電鉄「河原町駅」下車 市バス（5系統）乗車、「国際会館駅前」下車〔約30分〕

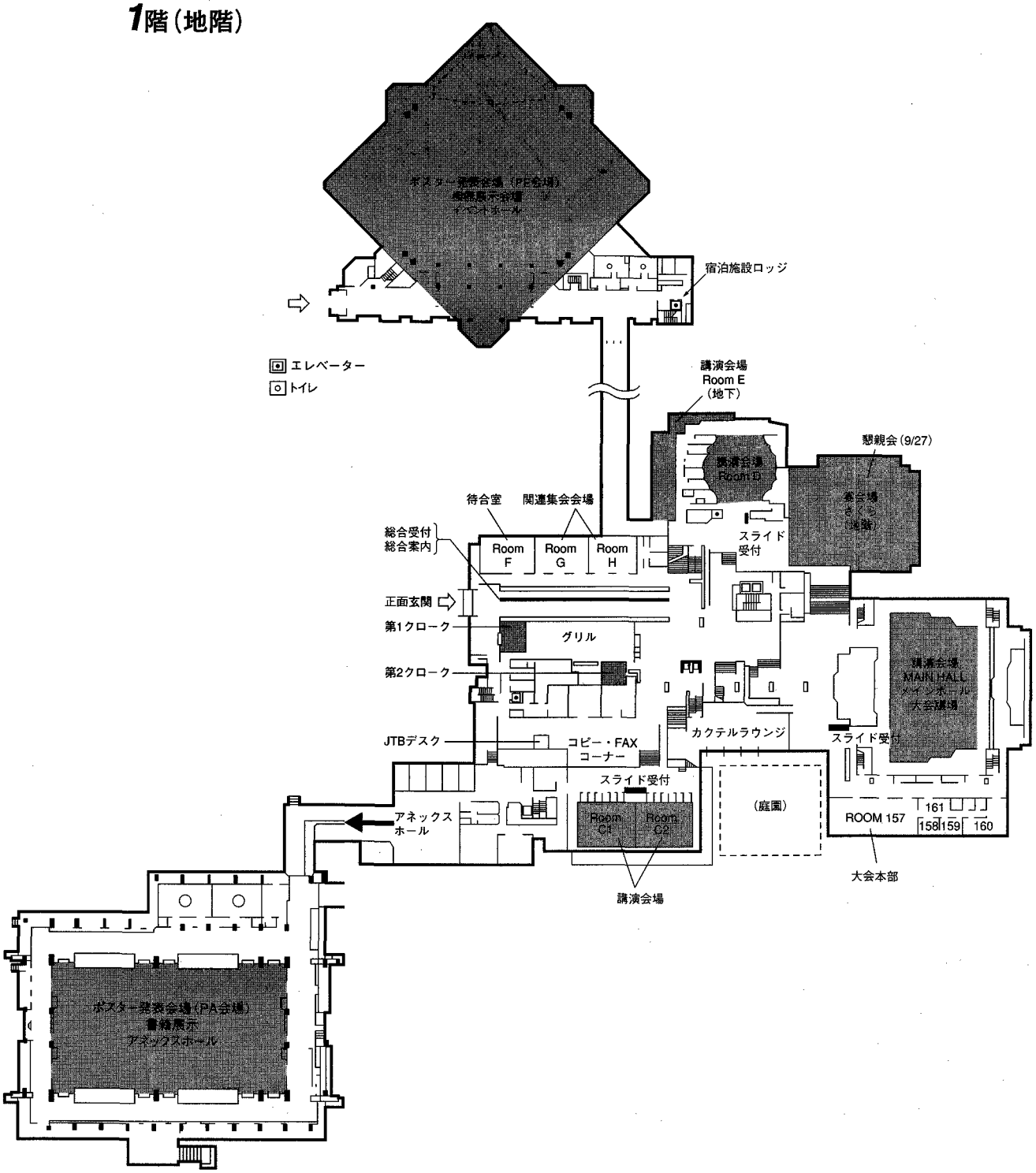
・飛行機ご利用の場合

関西国際空港・・JR関空駅より特急「はるか」〔約75分〕、リムジンバス〔約105分〕京都駅下車

大阪国際空港・・リムジンバス〔約55分〕京都駅下車　　※いずれの場合も京都駅からは上記参照

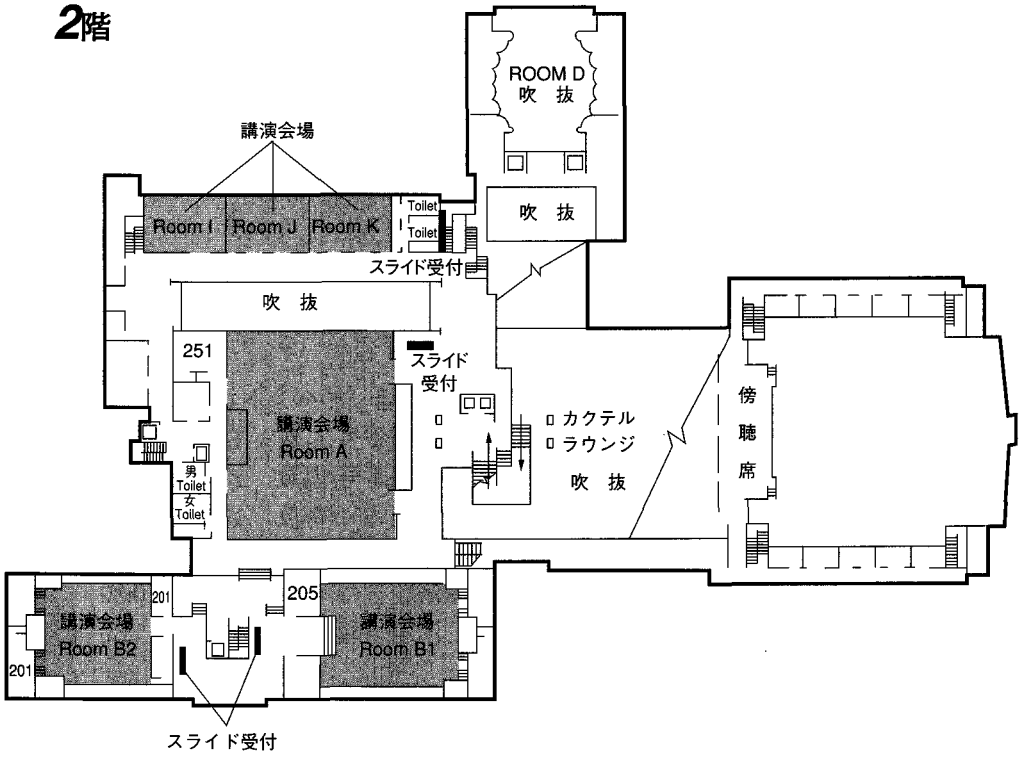
会場案内図

1階(地階)

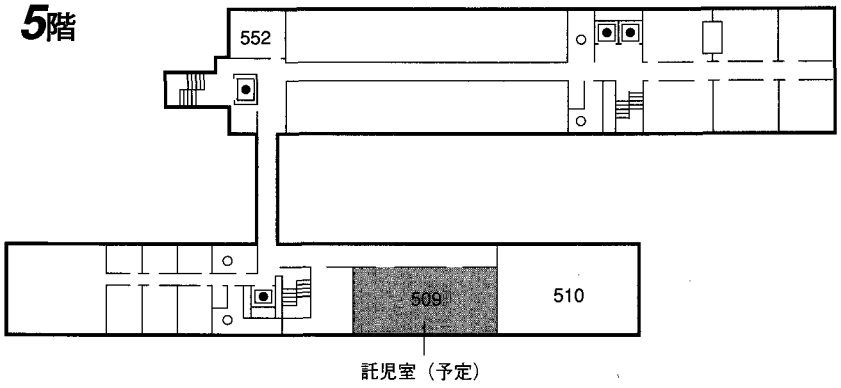

ポスター発表会場（PE会場）
機器展示会場
イベントホール
宿泊施設ロッジ
エレベーター
トイレ
講演会場
Room E
(地下)
懇親会(9/27)
講演会場
Room D
待合室
関連集会会場
総合受付
総合案内
Room F
Room G
Room H
スライド
受付
正面玄関
第1クローク
第2クローク
グリル
講演会場
MAIN HALL
メインホール
大会議場
JTBデスク
コピー・FAX
コーナー
カクテルラウンジ
スライド受付
スライド受付
アネックス
ホール
Room C1
Room C2
(庭園)
ROOM 157
161
158
159
160
大会本部
講演会場
ポスター発表会場(PA会場)
書籍展示
アネックスホール

会場案内図

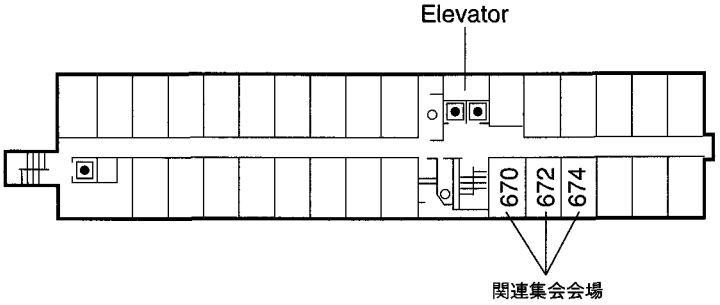
2階



5階



6階



大会日程概要

特別講演：メインホール、A会場

9月26日(水)　15:00－16:00
9月27日(木)　15:00－16:00
9月28日(金)　13:00－14:00

シンポジウム：メインホール、A、B-1、B-2、C-1、C-2、D、E、I、J、K会場

9月26日(水)　9:00－11:30
16:00－18:30 or 19:00
9月27日(木)　9:00－11:30
15:00 or 16:00－18:30 or 19:00
9月28日(金)　14:00－16:30

一般演題(ポスター発表)：PA会場(アネックスホール)、PE会場(イベントホール)

9月26日(水)	掲示時間	9:00－15:00	討論時間	演題番号 奇数	13:00－14:00
			討論時間	演題番号 偶数	14:00－15:00
9月27日(木)	掲示時間	9:00－15:00	討論時間	演題番号 奇数	13:00－14:00
			討論時間	演題番号 偶数	14:00－15:00
9月28日(金)	掲示時間	9:00－13:00	討論時間	演題番号 奇数	9:30－10:30
			討論時間	演題番号 偶数	10:30－11:30

ランチョンセミナー：A、B-2、C-1、D会場

9月26日(水)　12:00－13:00
9月27日(木)　12:00－13:00
9月28日(金)　11:45－12:45

機器展示：PE会場(イベントホール)

9月26日(水)　展示時間　9:00－16:30
9月27日(木)　展示時間　9:00－16:30
9月28日(金)　展示時間　9:00－14:00

書籍展示：PA会場(アネックスホール)

9月26日(水)　展示時間　9:00－16:30
9月27日(木)　展示時間　9:00－16:30
9月28日(金)　展示時間　9:00－14:00

日本神経科学学会総会：メインホール

9月27日(木)　11:30－12:30

日本神経化学会評議員会：メインホール

9月26日(水)　11:30－12:30

日本神経化学会総会：メインホール

9月28日(金)　11:30－12:30

Neuro2001 懇親会：国立京都国際会館宴会場「さくらSAKURA」

9月27日(木)　19:00－21:00

展示案内

機器展示

(株)アイシス
インビトロジェン(株)
(有)EGG（エッグ）
オリンパスプロマーケティング(株)
(有)キミタケコーポレーション
(株)サイメディア
シグマ アルドリッチジャパン(株)
スターメディカル(株)
ダイヤメディカルシステム(株)
(株)東京インスツルメンツ
豊田通商(株)
ナカライテスク(株)
ナモト貿易(株)
(株)ニコンインステック
日本バイオ・ラッド ラボラトリーズ(株)
(株)日本ローパー
バイオリサーチセンター(株)
ビー・エー・エス(株)
(株)プラネトロン
松下電器産業(株)
室町機械(株)
(株)メディカル・エイジェント
(株)ユニークメディカル
横河電機(株)
World Precision Instruments
(株)インターメディカル
(株)エイコム
エッペンドルフ(株)
カールツァイス(株)
コスモ・バイオ(株)
三和通商(株)
ショーシンEM(株)
住友ベークライト(株)
堂阪イーエム(株)
トミーデジタルバイオロジー(株)
TRANSGENOMIC Japan, INC.
(株)夏目製作所
(株)成茂科学器械研究所
日本光電工業(株)
日本ミリポア(株)
(株)ニューロサイエンス
浜松ホトニクス(株)
(株)フィジオテック
プライムテック(株)
松浪硝子工業(株)
盟和商事(株)
(株)免疫生物研究所
(有)ユニテクス
ライカマイクロシステムズ(株)

書籍展示

エルゼビア・サイエンス(株)
オックスフォード大学出版局
ネイチャー・ジャパン(株)
大阪大学生活協同組合・京都大学生活協同組合
シュプリンガー フェアラーク
ワイリー・ジャパン

(以上、2001年8月15日現在、五十音順)

大会1日目
2001年9月

会　場	メインホール 大会議場	A Room A	B-1 Room B-1	B-2 Room B-2	C-1 Room C-1	C-2 Room C-2	D Room D
8:00							
9:00	**S01** Neuro2001 特別企画 シンポジウム 21世紀の脳科学 佐藤公道 三木直正	**S02** 脳の進化： 脳創成の原理 松本　元 山森哲雄	**S03** 新しい遺伝子操作 動物を用いた 神経研究 斎藤尚亮 三品昌美	**S04** Gタンパク質 共役受容体： 最近の進歩 栗山貴治 芳賀達也	**S05** プロテオグリカン の神経生物学 大平敦彦 野田昌晴	**S06** 脳梁系の再生： 難聴の治療に 向けて 伊藤憲一 山下裕司	**S07** 嗅覚神経系の 分子基盤 平田たつみ 吉原良浩
10:00							
11:00							
12:00	日本神経化学会 評議員会	**LS-1** クロンテック カンパニー		**LS-2** カールツァイス(株)	**LS-3** 日本イーライリリー(株)		**LS-4** 明治製菓(株) 藤沢薬品工業(株)
13:00							
14:00							
15:00	**PL-1** Ferid Murad 座長：上昭善規	**PL-2** David Brooks 座長：柴崎　浩					
16:00	**S12** 日本神経化学会 "オープン" シンポジウム アルツハイマー病 の分子病態と創薬 武田雅俊 横澤勝彦	**S13** 21世紀の環境研究 裏出良博 早石　修	**S14** 神経細胞死を制御 する内在性因子 赤池昭紀 吉川昭栄	**S15** 神経系における脱分 因子の機能動態： 水溶性リガンドと 脂溶性リガンドの 役割 河田光博 喜田　聡	**S16** 脳機能発現におけ るグリア細胞のダ イナミックな役割 池中一裕 工藤佳久	**S17** 情と意を科学する 西条寿夫 船橋新太郎	**S18** Dendritic Integration 樹状突起における 情報処理 坪川　宏 宮川博義
17:00							
18:00							
19:00							

行事日程
26日(水)

E Room E	I Room I	J Room J	K Room K	PA アネックスホール		PE イベントホール		会　場
								8:00
S08 周波数プログラムによる脳の可塑性の制御：基礎研究から臨床応用まで 伊藤康一 尾崎美和子	S09 日本神経化学会奨励賞選考シンポジウム 池中一裕	S10 摂食関連ペプチドとストレス 上田陽一 尾仲達史	S11 記憶の形成と障害を調節する？プロテアーゼの研究 加藤　武 塩坂貞夫	ポスター掲示	書籍展示	ポスター掲示	機器展示	9:00
								10:00
								11:00
								12:00
								13:00
				ポスター討論（奇数番号）		ポスター討論（奇数番号）		14:00
				ポスター討論（偶数番号）		ポスター討論（偶数番号）		15:00
				ポスター撤去		ポスター撤去		16:00
ブレインサイエンス振興財団 第16回塚原仲晃記念賞授賞式および受賞記念講演会	S19 脳の形づくりのダイナミクス 仲嶋一範 山形要人	S20 脳の機能発達と内分泌撹乱化学物質 栗生修司 黒田洋一郎	S21 Multidisciplinary approaches for brain functional mapping 柿木隆介 福山秀直					17:00
								18:00
								19:00

大会2日目
2001年9月

会　場	メインホール 大会議場	A Room A	B-1 Room B-1	B-2 Room B-2	C-1 Room C-1	C-2 Room C-2	D Room D
8:00							
9:00	S22 脳神経の機能発達調節と神経栄養因子・サイトカイン 津本忠治 那波宏之	S23 神経細胞死研究の新展開 垣塚　彰 遠山正彌	S24 日仏神経科学学会合同シンポジウム Dynamics of Synaptic Transmission シナプス伝達のダイナミクス Dominique Ascher Kotosuke Kumakura	S25 先行発達モノアミン系シグナルによる脳発達制御と発達障害 岡戸晴生 渡辺雅彦	S26 ヒト、ニホンサルおよびロボットにおける歩行運動の制御機序 土屋和雄 森　俊樹	S27 学習と記憶：分子からまるごとの機能を見る 高橋　琢 野村正彦	S28 ブレインサイエンス振興財団シンポジウム Cerebellar Purkinje Cell: From Molecules to Function in vivo Chris I. De Zeeuw Tomoo Hirano
10:00							
11:00							
12:00	日本神経科学学会総会	LS-5 ファイザー製薬(株)		LS-6 京都ボトニクス(株)	LS-7 住友製薬(株)		LS-8 松下電器産業(株)
13:00							
14:00							
15:00	PL-3 Erwin Neher 座長：高橋晋幸	PL-4 Clifford Webb 座長：吉村　恵	S35 Brain Clock and Cell Clock 脳の時計と細胞の時計				
16:00	S33 細胞内からの Ca^{2+} チャネル制御：シナプス可塑性や神経細胞死の分子基盤 金子周司 森　泰生	S34 痛みの分子機構 野口光一 須田和裕	Hitoshi Okamura Cheryl M. Heppert	S36 中枢神経伝達機能イメージングと脳機能 能崎　喜 谷内一彦	S37 広汎投射神経系の機能と可塑性 中村彰治 西地秀隆	S38 中脳ドーパミンニューロン：21世紀における新展開 川野　仁 櫛川　聡	S39 Cholinergic Neurons: Physiological Role and Their Involvement in Diseases Ryosuke Takahashi Hiroshi Funakoshi
17:00							
18:00							
19:00	Neuro 2001懇親会　国立京都国際会館　宴会場「さくら」(地階)						
21:00							

行事日程
27日(木)

E Room E	I Room I	J Room J	K Room K	PA アネックスホール		PE イベントホール		会 場
								8:00
S29 Neural Stem cell and Cortical Development 神経幹細胞と皮質構築 Nobuaki Tamaki Takuki Miyata	S30 神経系における新たな機能因子 Galectin-1 加藤丈夫 門屋利彦	S31 リズムとゆらぎの神経科学 白尾智明 吉岡 亨	S32 神経接着のダイナミズム 稲垣 忍 吉田成孝	ポスター掲示	書籍展示	ポスター掲示	機器展示	9:00
								10:00
								11:00
								12:00
				ポスター討論 (奇数番号)		ポスター討論 (奇数番号)		13:00
				ポスター討論 (偶数番号)		ポスター討論 (偶数番号)		14:00
				ポスター撤去		ポスター撤去		15:00
								16:00
S40 神経系前駆細胞の系譜制御機構 影山龍一郎 田賀哲也	S41 オリゴデンドロサイト研究の新展開：新世紀の神経科学 阿相皓晃 三浦正幸	S42 脳内情報伝達における分子多様性：情報伝達の新しい担い手を求めて 木村 宏 杉本哲夫	S43 能動的CI ホメオスタシスと神経機能および病態：ミニレビューと最先端 稲垣千代子 鍋倉淳一					17:00
								18:00
								19:00
								21:00

大会3日目
2001年9月

会　場	メインホール 大会議場	A Room A	B-1 Room B-1	B-2 Room B-2	C-1 Room C-1	C-2 Room C-2	D Room D
8:00							
9:00							
10:00							
11:00							
12:00	日本神経化学会 総会	LS-9 ファイザー製薬(株) エーザイ(株)		LS-10 オリンパス プロマーケティング(株)	LS-11 インビトロジェン(株)		LS-12 田辺製薬(株)
13:00	PL-5 Anders Björklund 座長：岡野栄之	PL-6 Yves A. Barde 座長：塚本忠治					
14:00	S44 HFSPシンポジウム Neural Stem Cells Basic Biology and Putative Therapeutic Application Hideyuki Okano Steven Goldman	S45 シナプスの形成と リモデリングの 機構 高井義美 竹市雅俊	S46 脳虚血の病態生理 研究，臨床応用へ 向けての取り組み 田中耕太郎 田村　晃	S47 網膜—視神経投射 の発生と再生の共 通原理を探る 澤井　元 田中英明	S48 薬物依存と 精神障害 植田弘師 鍋島俊隆	S49 ニューロンにおけ るmRNAの局在と 局所的翻訳機構 田口隆久 武井延之	S50 脂質メディエーター と神経機能 清水孝雄 成宮　周
15:00							
16:00							
17:00							
18:00							
19:00							

行事日程
28日(金)

E Room E	I Room I	J Room J	K Room K	PA アネックスホール		PE イベントホール		会　場
								8:00
				ポスター掲示	書籍展示	ポスター掲示	機器展示	9:00
				ポスター討論（奇数番号）		ポスター討論（奇数番号）		10:00
				ポスター討論（偶数番号）		ポスター討論（偶数番号）		11:00
								12:00
				ポスター撤去		ポスター撤去		13:00
S51 Brain Aging 2001: 老化脳への挑戦 Hiroshi Kiyama Nozomu Mori	**S52** 海馬と記憶：ハトからヒトまで 小澤瀞司 山鳴哲盛	**S53** ゲノム時代と感情評価 玄番央恵 本間生夫	**S54** 行動神経内分泌学の新しい潮流 A New Trend of Behavioral Neuroendocrinology 青木　清 筒井和義					14:00
								15:00
								16:00
								17:00
								18:00
								19:00

参加される方へ

1．参加登録

事前参加登録をお済ませの方へ

予め送付しました参加登録証(名札)を大会当日、必ずご持参ください。また、会期中、会場内では必ず名札をおつけください。参加登録証(名札)なしでは入場できません。万一、お忘れになった場合には、総合受付までお申し出ください。

当日参加の方へ

大会当日、総合受付にてご登録ください。お支払いは、全て現金でお願いいたします。お渡しする参加登録証(名札)に所属、氏名を記入し、胸元等に付けてご入場ください。

＜受付日時＞

9月26日(水) 8：30−18：00
9月27日(木) 8：30−18：00
9月28日(金) 8：30−16：00

＜当日参加費＞

会員	11,000円
非会員	12,000円
学生会員	4,000円(学生証をご提示ください。)
学生非会員	4,000円(学生証をご提示ください。)

その他、ご希望の方には、総合受付にて、プログラム・抄録集を有料(3,000円)で販売いたします。

2．英文抄録

一般演題の英文抄録については、「Neuroscience Research 誌のSupplement(Elsevier)」あるいは「Neurochemical Research (Plenum Press)」のいずれか一方に、参加事前登録をされた際の「払込取扱票」の記入に従って掲載されます。特別講演およびシンポジウムの英文抄録は「Neuroscience Research 誌のSupplement」に掲載されます。

英文抄録投稿方法

英文抄録投稿は、インターネット経由でUMINのホームページ上で行ってください。演題登録用のホームページとは別に、英文抄録投稿用のホームページを開きます。投稿受付開始は9月5日(水)の予定です。英文抄録投稿の締切りは2001年10月3日(水)正午といたします。英文抄録投稿用ホームページに掲載する「英文抄録投稿要領」をよくお読みの上、所定の枠内に必要事項を記入もしくは選択してください。受領通知は電子メールにより行います。インターネットを利用できない場合は郵送でも受付いたしますが、その場合、締切りは2001年9月20日(木)必着で、大会事務局での代行入力の手数料2,000円(別途請求)が必要になります。(株)ジェイコム内Neuro2001大会事務局にご請求いただければ、英文抄録作成要領をお送りいたします。

英文抄録集配布方法

「Neuroscience Research 誌のSupplement」

＜大会に参加された方＞

参加登録費を納入された方全員（会員・非会員を問いません）に、後日郵送いたします。

＜大会に不参加の方＞

大会参加事前登録用の「払込取扱票」を用いて申し込むことにより、4,000円（会員・非会員を問いません）にて購入できます。

「Neurochemical Research（Plenum Press）」

Neurochemical Research 購読者の方に送付されます。大会ではSupplement 号の販売はいたしません。

3．単位取得について

本大会への参加は、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。詳細はそれぞれの学会に直接ご照会ください。

4．呼び出し、伝言

放送およびスライドでの呼び出しは行いませんが、総合受付の近くに伝言板を設置していますのでご利用ください。

5．待合室

会場には参加登録証（名札）をつけた方しか入場できません。学会に参加されない方との会場内での待ち合わせはご遠慮ください。国際会館正面玄関すぐ（総合受付の裏側）にあるRoom F を待合室としますので、大会参加者でない方との待ち合わせにはRoom F をご利用ください。

6．クローク

国際会館正面玄関すぐの第1クロークおよびメインロビー（1F）エレベーター横の第2クロークをご利用ください。

7．昼食

大会会期中3日間とも、情報収集と昼食を同時に行えるランチョンセミナーが開催されます（プログラム参照）。その他会館内では、メインロビー（1F）横のレストラン「グリル」、「スナック」（4F）イベントホール2階カフェテラスがご利用になれます。総合受付には付近の「昼食マップ」も用意しています。

8．ドリンクサービス

アネックスホールおよびイベントホールのポスター会場にてドリンクサービスを行います。

9．機器・書籍展示

会期中、イベントホールにて機器展示を、また、アネックスホールにて書籍の展示販売を行います。

10．託児室

国立京都国際会館内5階に設置します。

11. 関連行事

■日本神経科学学会関連

●Neuroscience Research 編集委員会

日時：9月25日（火）11：30－13：30
会場：Room G（1F）

●日本神経科学学会理事会

日時：9月25日（火）14：00－18：30
会場：Room G（1F）

●日本神経科学学会実験動物利用者会議

日時：9月26日（水）12：00－14：00
会場：Room E

●日本神経科学学会総会

日時：9月27日（木）11：30－12：30
会場：メインホール

理事会および各委員会報告

時実利彦記念賞授賞式

平成13年度受賞者（五十音順）

川人光男（エイ・ティ・アール人間情報通信研究所）

木村　實（京都府立医科大学）

特別賞受賞者

岩田　誠（東京女子医科大学脳神経センター）

日本神経科学学会奨励賞授賞式

平成13年度受賞者（五十音順）

池田和隆（東京都精神医学総合研究所）

酒井邦嘉（東京大学大学院総合文化研究科）

星　英司（東北大学大学院医学系研究科）

■日本神経化学会関連

●日本神経化学会理事会

日時：9月25日（火）13：00－17：00
会場：Room H（1F）

●日本神経化学会評議員会

日時：9月26日（水）11：30－12：30
会場：メインホール

●日本神経化学会奨励賞選考委員会

日時：9月26日（水）11：30－12：30
会場：Room H（1F）

●日本神経化学会将来計画委員会

日時：9月27日（木）11：30−12：30
会場：Room G（1F）

●日本神経化学会シンポジウム企画委員会

日時：9月27日（木）11：30−12：30
会場：Room H（1F）

●日本神経化学会研究助成金等候補者選考委員会

日時：9月27日（木）11：30−12：30
会場：Room 670（6F）

●日本神経化学会編集委員会

日時：9月27日（木）11：30−12：30
会場：Room 672（6F）

●日本神経化学会科研費調査委員会

日時：9月27日（木）11：30−12：30
会場：Room 674（6F）

●日本神経化学会総会

日時：9月28日（金）11：30−12：30
会場：メインホール

■第15回塚原仲晃記念賞授賞式および受賞記念講演会

日時：9月26日（水）16：00−18：00
会場：Room E

Takao Kurt Hensch（理化学研究所脳科学総合研究センター）

「大脳視覚野発達の臨界期の成因」

岡野栄之（慶應義塾大学医学部）

「神経幹細胞を用いた神経発生と再生の研究」

■世界脳週間会合（報告会と来年に向けて）

日時：9月28日（金）11：30−13：00
会場：Room H（1F）

■日本神経科学学会公開シンポジウム

「知」を科学する−「知」の進化・発達・創造−

日時：9月25日（火）14：00−16：30（13:00 受付開始）
会場：ぱるるプラザ京都　5階会議室A（JR京都駅前）

■Neuro2001 懇親会

日時：9月27日（木）19：00−21：00
会場：さくら（国立京都国際会館　地階）
懇親会費：5,000円（一般）、3,000円（学生）

講演発表(シンポジウム)要領

1．会場

シンポジウムはメインホール、Room A、B-1、B-2、C-1、C-2、D、E、I、J、Kの各会場において同時進行で行われます。

2．発表・討論、進行

1）各演者の発表・討論の時間はプログラムに記載されていますので、時間厳守でお願いいたします。
2）進行は座長の責任において行ってください。シンポジウム終了時間を厳守願います。
3）演者は講演開始10分前までに、次演者席にお着きください。
4）座長はご担当のシンポジウムの開始15分前までに、各シンポジウム会場の受付までお越しください。
5）討論者は、あらかじめ会場内の討論用マイクの前でお待ちください。
6）討論においては、簡潔にご発言ください。

3．発表機材

1）シンポジウムでは、4.～7.に記載の発表機材をご使用いただけます。ご使用にあたっては、4.～7.の各項にある使用上の注意をよくお読みください。
2）スクリーンは1面です。スライド並写や複数の機材による並写はできません。

4．スライド映写機

1）スライドは35mm判とします。
2）紙マウントのスライドは避け、できる限りプラスチックマウントのスライドをご用意ください。
3）スライド枚数に制限はありません(ただし、予定の発表時間はお守りください)。
4）同じスライドを重複して使用される場合は、必要枚数分をご用意ください。
5）スライド映写機の操作は演者の口頭の指示により係員が行います。

5．液晶プロジェクター(PC)

1）パソコンは演者が持参してください。
2）VGA 15pin (HD, female)のビデオ出力端子が本体またはアダプターにあることが必要です。
3）ソフトウエアは「PowerPoint」の使用を強く推奨いたします。「PowerPoint」以外のソフトウエアをご使用の方は、予め準備事務局 (E-mail: neuro21@pharm.kyoto-u.ac.jp, tel. 075-753-4549, fax. 075-753-4586)にご相談ください。
4）パソコン持参ではなく、MO, ZIP, CDRなどでご持参予定の方は予め準備事務局にご相談ください。
5）パソコンからの映写ができることを、実際にお使いになる会場で、事前にご確認くださるようお願いいたします。午前のシンポジウムの方は前日のポスター発表討論時間等、午後のシンポジウムの方は当日のポスター発表討論時間等、第1日目午前のシンポジウムの方は当日8時20分より、いずれもスタッフを配置していますので、会場にお越しいただき試写をお願いいたします。

6）プロジェクター、パソコンなどの不具合により映写不能となる事態も予想されますので、講演の主旨を聴衆に伝えることができる程度に、バックアップのスライドまたはOHPシートを必ずご用意ください。

7）パソコンの操作は演者が演台で行うことになりますが、一部の部屋では演台までケーブルが引けない場合もあります。その場合には、係員が演者の口頭の指示により操作します。

6．液晶プロジェクター(Video)

1）VHS方式(NTSC規格)で録画されたものに限ります。他の方式で録画されたビデオを使用予定の方は、予め準備事務局(E-mail: neuro21@pharm.kyoto-u.ac.jp, Tel.075-753-4549, Fax.075-753-4586)にご相談ください。

7．OHP

1）OHPシートの交換に補助が必要な場合は、各会場の受付にお申し出ください。その際には、番号を付けるなど映写順序が分かるようにしてください。

8．スライド等の受付および返却

1）スライド等は講演開始30分前までに各会場の受付にご提出下さい。スライド等引換証をお渡しします。

2）スライドをご使用の場合は、御自分で所定のスライドトレイにスライドを入れ、試写により確認の上、ご提出ください。

3）講演終了後は速やかに、各会場受付にてスライド等をお受け取り下さい。引換証と交換に返却いたします。

ポスター発表(一般演題)要領

1．会場

ポスター発表は、PA会場(アネックスホール)およびPE会場(イベントホール)にて行われます。

2．発表要領

1）右図のように、縦25cm×横125cmのサイズに演題、著者名、所属を記入したものをご用意ください。

2）発表内容は右図発表スペース（縦215cm×横150cm）に収まるようにしてください。

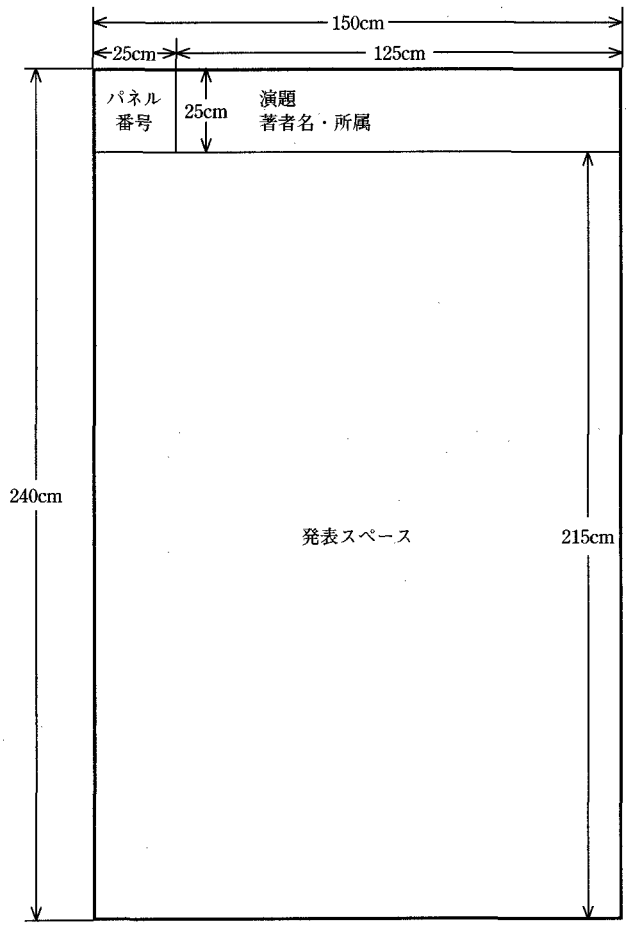
3）パネル番号は大会事務局にて用意します。

4）日本語を母国語としない参加者のために、英語のアブストラクトや図の説明を付ける等のご配慮をお願いいたします。

5）演題番号で示される会場、発表日、パネル番号に従って、下記の掲示時間の間、ポスターを掲示してください。

6）プッシュピンはポスター受付でお受け取りください。のり、セロハンテープ等は使用しないでください。

7）掲示時間が終了しましたら、ポスターは各自で撤去してください。撤去されなかった掲示物は大会本部にて処分しますのでご了承ください。



3．掲示時間

9月26日(水)　9:00－15:00
9月27日(木)　9:00－15:00
9月28日(金)　9:00－13:00

ポスター会場は3日間とも8:30より開場しています。

4．討論

1）発表者の方には、ポスター受付でリボンをお渡しいたしますので、討論の際には胸につけて、各ポスターパネルの前で参加者の質疑に応じてください。

2）討論は、演題番号の奇数・偶数で2つのグループに分け、2交替制で行います。下記の討論時間には発表者はポスターの前で待機してください。

9月26日（水）	演題番号　奇数	13:00－14:00
	演題番号　偶数	14:00－15:00
9月27日（木）	演題番号　奇数	13:00－14:00
	演題番号　偶数	14:00－15:00
9月28日（金）	演題番号　奇数	9:30－10:30
	演題番号　偶数	10:30－11:30

演題番号の見方

■特別講演

PL-1

↓

特別講演番号

■シンポジウム

S01-1

↙　↘

シンポジウム番号　シンポジウム内での発表順

■一般演題

PA 1-001

↙　↓　↘

会場　発表日　パネル番号

(PA：アネックスホール)

(PE：イベントホール)

■ランチョンセミナー

LS-1

↓

ランチョンセミナー番号

特別講演
シンポジウム
プログラム

特別講演

9月26日（水）

15:00～16:00　メインホール

PL-1

座長：上崎　善規（大阪大院・歯・歯科薬物学）

Role of nitric oxide and cGMP in cellular signaling

Ferid Murad[1,2]
[1]Department of Integrative Biology [2]Pharmacology Institute of Molecular Medicine, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA

15:00～16:00　Room A

PL-2

座長：柴崎　浩（京都大院・医・高次脳機能総合研究センター）

Imaging neurotransmission in human basal ganglia

David J. Brooks　MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London UK

9月27日（木）

15:00～16:00　メインホール

PL-3

座長：高橋　智幸（東京大院・医・神経生理）

New insights into mechanisms of neurotransmitter release and short-term synaptic plasticity

E. Neher[1]、F. Felmy[1]、T. Sakaba[1]、R. Schneggenburger[1]
[1]Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Goettingen, Germany

15:00～16:00　Room A

PL-4

座長：吉村　恵（九州大院・医・統合生理学）

Increased excitation and decreased inhibition; unraveling the mechanisms of pain

Clifford J. Woolf　Neural Plasticity Research Group, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, Boston MA USA

9月28日（金）

13:00～14:00　メインホール

PL-5

座長：岡野　栄之（慶応義塾大・医・生理）

Stem cell therapy for Parkinson's disease

Anders Björklund　Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, Sweden

13:00～14:00　Room A

PL-6

座長：津本　忠治（大阪大院・医・神経統合機能）

Neurotrophins: key regulators of cell fate, shape and function in the vertebrate nervous system

Yves-Alain Barde　Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, 66 Maulbeerstrasse 4058, Basel, Switzerland

シンポジウム

午前

9:00～11:30　メインホール

S01　Neuro2001 特別企画シンポジウム
21世紀の脳科学

座長：佐藤　公道（京都大院・薬・生体機能解析）
　　三木　直正（大阪大院・医・情報薬理）

9:00～9:05
はじめに

9:05～9:45
1. 高次脳機能の分子機構からの解明　ー学習、記憶の分子基盤ー
宮本　英七　　熊本大・医・第一薬理

9:45～10:25
2. 二十一世紀における脳の中心課題
伊藤　正男　　理研・脳科学総合研究センター

10:25～11:05
3. 生命科学の世紀における科学・倫理・社会
米本　昌平　　三菱化学生命科学研究所・社会生命科学

11:05～11:30
総合討論

9:00～11:30　Room A

S02　脳の進化：脳創成の原理

座長：松本　　元（理研・BSI）
　　山森　哲雄（基生研・種分化第1）

9:00～9:10
はじめに（演者紹介）

9:10～9:35
1. 大脳皮質感覚情報処理の基本原理とその進化ー脳を創る立場からー
松本　元　　理化学研究所・脳総研

9:35～10:00
2. CNRファミリーとその脳の機能進化における意味
八木　健[1,2,3]
[1]阪大・細生工セ・遺伝情報、[2]岡崎生理研・高次神経機構、[3]CREST

10:00～10:25
3. 霊長類大脳皮質領野に発現する遺伝子の解析
山森　哲雄　　岡崎国立共同研究機構　基礎生物学研究所

10:25～10:50
4. 霊長類の知覚的「論理」
藤田　和生　　京都大院・文・心理学

10:50～11:20
5. Arealization of the neocortex: genetic and epigentic contributions to the phenotype
Leah Krubitzer　　Center for Neuroscience, UC, Davis, Davis, CA 95616, USA

11:20～11:30
まとめ

9:00～11:30　Room B-1

S03　新しい遺伝子操作動物を用いた神経研究

座長：斎藤　尚亮（神戸大・バイオシグナル研・分子薬理）
三品　昌美（東京大院・医・薬理分子神経生物）

9:00～9:10
はじめに

9:10～9:40
1. Creリコンビナーゼと変異型ホルモン受容体融合蛋白による部位・時期特異的遺伝子ノックアウト法
辻田　実加[1]、松代　はるか[1]、竹内　倫徳[1]、森　寿[1]、崎村　建司[2,3]、三品　昌美[1,3]
[1]東大・院医・分子神経生物、[2]新潟大・脳研・細胞神経生物、[3]CREST・JST

9:40～10:10
2. イムノトキシン細胞標的法を用いた遺伝子操作動物
小林　和人[1]、八十島　安伸[1]、佐野　裕美[1]、小林　とも子[1]
[1]福島医大・医・生体機能

10:10～10:40
3. Tet制御システムを用いたＧＦＰ融合タンパク質の部位・時期特異的発現動物
酒井　規雄[1]、梶本　武利[1]、白井　康仁[1]、斎藤　尚亮[1]
[1]神戸大学・バイオシグナル研・分子薬理

10:40～11:10
4. タモキシフェン依存性変異型LBDを用いたCREBの記憶形成に対する役割の行動学的解析
喜田　聡　　東京農大・応生科・バイオ

11:10～11:20
総合討論

11:20～11:30
おわりに

9:00～11:30　Room B-2

S04　Gタンパク質共役受容体：最近の進歩

座長：寒川　賢治（国立循環器病センター）
芳賀　達也（学習院大学理学部生命分子科学研究所）

9:00～9:05
はじめに：　芳賀　達也

9:05～9:34
1. ロドプシンの立体構造
岡田　哲二　　京都大院・理・生物物理（バイオ産業情報化コンソーシアム）

9:34～10:03
2. 高次構造からみた代謝型受容体のグルタミン酸認識機構
森川　耿右[1]、陣上　久人[2]
[1]生物分子工学研究所・構造解析、[2]生物分子工学研究所・機能解析

10:03～10:32
3. ゲノム情報から新しいGPCRを検索する
武田　茂樹　　学習院大・生命研

10:32～11:01
4. 新しい生理活性ペプチド、グレリンの構造と機能
寒川　賢治　　国立循環器病センター研究所・生化学部

11:01～11:30
5. 代謝型グルタミン酸受容体の遺伝学的解析
饗場　篤　　神戸大院・医・分子細胞生物

9:00～11:30　Room C-1

S05　プロテオグリカンの神経生物学

座長：大平　敦彦（愛知県コロニー研・周生期）
野田　昌晴（基生研・感覚情報処理）

9:00～9:03
はじめに

9:03～9:27
1. グリコサミノグリカン糖鎖による神経細胞機能の調節
菅原　一幸　　神戸薬大・生化学

9:27～9:51
2. フロアープレート由来の新規スルファターゼの構造と機能
桝　正幸　　筑波大・基礎医・分子神経生物学

9:51～10:15
3. 脳特異的プロテオグリカン、ニューログリカンCの神経細胞での局在制御
時田　義人[1]、青野　幸子[1]、山内　忍[1]、周尾　卓也[1]、松井　ふみ子[1]、慶野　宏臣[1]、大平　敦彦[1]
[1]愛知県コロニー発達障害研究所・周生期学部門

10:15～10:39
4. 神経回路形成における細胞接着分子とプロテオグリカンの機能相関
武内　恒成[1]、川野　仁[2]
[1]名古屋大院・理・生命理学・機能調節学、[2]東京都神経研・発生形態

10:39～11:03
5. 神経細胞表面プロテオグリカンの機能
前田　信明　　基生研、総研大

11:03～11:27
6. 脳損傷における転写因子OASISとプロテオグリカンの発現
和中　明生[1]、伊関　憲[2]、萩野　精太[3]、森　徹自[1]、張　玉想[2]、樋掛　剛志[1]、竹内　真由美[1]、高木　裕美[1]、横屋　幸彦[1]
[1]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学、[2]福島医大・麻酔科、[3]福島医大・整形外科

11:27～11:30
おわりに

9:00～11:30　Room C-2

S06　聴覚系の再生ー難聴の治療に向けて

座長：伊藤　壽一（京都大院・医）
山下　裕司（山口大・医）

9:00～9:30
1. 内耳発生におけるbHLH型転写因子の働きの解明と再生の試み
楯谷　一郎[1,2]、影山　龍一郎[2]、平田　普三[2]、大澤　亮介[2]、中川　隆之[1]、村井　紀彦[1]、伊藤　壽一[1]
[1]京都大院・医・耳鼻咽喉科、[2]京都大・ウイルス研・増殖制御

9:30～10:00
2. 移植による内耳感覚器の神経修復の可能性
小島　憲　　京都大院・医・認知行動脳科学

10:00～10:30
3. 内耳への薬物輸送システム - 臨床応用と動物モデル -
山下　裕司[1]、下郡　博明[1]、菅原　一真[1]
[1]山口大学・医学部・耳鼻咽喉科

10:30～11:00
4. （演題未着）
Raphael Yehoash　　Dept. of Otolaryngology, Michigan Univ., USA

11:00～11:30
総合討論

9:00～11:30　Room D

S07　嗅覚神経系の分子基盤

座長：平田たつみ（国立遺伝研・脳機能）
吉原　良浩（理研・BSI）

9:00～9:05
はじめに

9:05～9:35
1. 嗅覚受容体の発現制御とそれに規定される軸索投射
坂野　仁　　東京大学・理・生物化学

9:35～10:05
2. 哺乳類嗅球の匂い地図
森　憲作　　東京大院・医・細胞分子生理

10:05～10:30
3. WGAトランスジーンを用いた嗅覚神経回路の解析
吉原　良浩　　理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム

10:30～11:00
4. 嗅覚系の二次神経細胞の軸索投射
平田　たつみ　　総研大, 遺伝研・脳機能

11:00～11:30
5. フェロモン記憶を支える情報分子
椛　秀人[1,2]、黄　光哲[1,2]
[1]高知医大・第一生理、[2]科技団・CREST

9:00～11:30　Room E

S08　周波数プログラムによる脳の可塑性の制御ー基礎研究から臨床応用までー

座長：伊藤　康一（臨床研・炎症）
尾崎美和子（理研・BSI）

9:00～9:20
1. 神経インパルスパターンと神経接着分子
伊藤　康一　　(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・炎症

9:20～9:40
2. 神経活動依存性Ca^{2+}シグナリングによるCREBリン酸化調節とアクチン制御
尾藤　晴彦　　京都大院・医・神経細胞薬理

9:40～10:00
3. 海馬シナプス可塑性の周波数依存性
真鍋　俊也[1,2]
[1]神戸大院・医・脳科学講座・細胞・神経生理学分野、[2]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門・神経ネットワーク分野

10:00～10:20
4. 神経活動のパターンの解析と脳の可塑性の制御
尾崎　美和子　　理研・脳総研・神経構築

10:20～10:40
5. 多点計測とその信号処理の技術的可能性と問題点
市川　道教[1]、冨永　貴志[1]
[1]理研・BSI・脳創成デバイス

10:40～11:00
6. 人工視覚システムの開発
八木　透　　名古屋大学院・工・計算理工

11:00～11:20
7. 機能的電気刺激(FES)における動作筋電図の活用
市江　雅芳　　東北大院・医・運動機能再建学

11:20～11:30
総合討論

9:00～11:00　Room I
S09　日本神経化学会奨励賞選考シンポジウム
座長：池中　一裕（生理研）

9:00～9:30
1. 神経細胞死と神経栄養因子
榎戸　靖　　大阪大

9:30～10:00
2. 神経特異的サイクリン依存性キナーゼ(Cdk5)の個体レベルでの機能解析
大島　登志男　　理化学研究所

10:00～10:30
3. 小脳切片培養系を用いた神経系細胞の増殖・移動・分化・細胞死の機構解析
田中　正彦　　藤田保衛大

10:30～11:00
4. タウ蛋白のリン酸化制御機構と痴呆モデルマウス
谷口　泰造　　兵庫県立高齢者脳機能研究センター

9:00～11:30　Room J
S10　摂食関連ペプチドとストレス
座長：上田　陽一（産業医大・医・第一生理）
尾仲　達史（自治医大・医・第二生理）

9:00～9:20
1. 条件恐怖刺激とPrRP・オキシトシン
尾仲　達史[1]、朱　玲玲[1]、矢田　俊彦[1]
[1]自治医科大学・医学部・生理学第二

9:20～9:40
2. ACTH分泌調節におけるレプチンとグレリンの相互作用
本多　一文[1]、尾仲　達史[2]、川上　昭雄[1]、六角　久美子[1]、井手野　順一[1]、石橋　俊[1]
[1]自治医大・内分泌代謝、[2]自治医大・生理学第2

9:40～10:00
3. オレキシン／ヒポクレチンとストレス
上田　陽一　　産業医科大学・医・第一生理学

10:00～10:30
4. 神経伝達物質および糖質コルチコイドによる視床下部CRH/AVP遺伝子転写調節機構
井樋　慶一[1]、Stanley Watson[2]
[1]東北大院・情報科学・情報生物、[2]ミシガン大学精神衛生研究所

10:30～11:00
5. Interaction of POMC peptides and oxytocin in feeding and reproduction related circuits in the brain
Mike Ludwig[1]、Nancy Sabatier[1]、Celine Caquineau[1]、Alison Douglas[1]、Gareth Leng[1]
[1]Department of Biomedical Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

11:00～11:30
6. 摂食障害(神経性食欲不振症)とストレス
野添　新一[1]、成尾　鉄朗[1]、田中　宗穀[1]
[1]鹿児島大学医学部附属病院・心身医療科

9:00～11:30　Room K

S11　記憶の形成と障害を調節するプロテアーゼの研究

座長：加藤　武（横浜市大院・総合理学）
塩坂　貞夫（奈良先端科学技術大学院大・バイオサイエンス）

9:00～9:05
はじめに： 加藤　武

9:05～9:30
1. 神経ペプチドとプロセシング酵素の記憶への関与
山本　賢[1]、加藤　武[1]
[1]横浜市立大院・総合理

9:30～9:55
2. 神経細胞間連絡における細胞質性プロテアーゼの役割
久永　真市[1]、魏　范研[1]、橋本　富美子[1]、佐々木　孝寛[1]、斎藤　太郎[1]
[1]都立大院・理・生物科学

9:55～10:20
3. 大脳皮質の発達可塑性におけるセリンプロテアーゼの役割
俣賀　宣子[1]、Takao Hensch[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム

10:20～10:45
4. シナプス可塑性におけるシナプス細胞外領域の改変メカニズム
松本-宮井　和政[1]、塩坂　貞夫[1]
[1]奈良先端科学技術大学院大学・バイオ・細胞構造

10:45～11:10
5. アルツハイマー病とプロテアーゼ
岩田　修永[1]、西道　隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御

11:10～11:30
総合討論： 塩坂　貞夫

午後

16:00～18:30　メインホール

S12　日本神経化学会オープン・シンポジウム　アルツハイマー病の分子病態と創薬

座長：武田　雅俊（大阪大院・医）
柳澤　勝彦（長寿医療研究センター）

16:00～16:25
1. 脂質代謝とアルツハイマー病の分子病理
柳澤　勝彦[1]、道川　誠[1]、林　秀樹[1]、澤村　直哉[1]、松崎　勝巳[2]
[1]長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]京都大学大学院・生命科学

16:25～16:50
2. アルツハイマー病のタウ蛋白リン酸化調節異常
田中　稔久[1]、和田　健二[2]、山森　英長[1]、武田　雅俊[1]
[1]大阪大院・医・精神医学、[2]鳥取大・医・脳神経内科

16:50～17:15
3. β-アミロイド蛋白により誘発される脳機能障害とシナプス蛋白のチロシンニトロ化
鍋島　俊隆[1]、Manh Hung Tran[1]、山田　清文[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤

17:15～17:40
4. 小胞体ストレスと神経細胞変性
今泉　和則[1]、片山　泰一[2]、遠山　正彌[2]
[1]奈良先端大院大・バイオ・細胞構造、[2]大阪大院・医・機能形態

17:40～17:57
5. ベンゾジアゼピン受容体と認知
加藤　晃[1]、松原　且明[2]、勝浦　五郎[1]
[1]塩野義製薬・油日ラボ・神経薬理、[2]塩野義製薬・医薬開発

17:57～18:14
6. 海馬機能とアルツハイマー病
松岡　信也　　藤沢薬品工業(株)薬理研究所

18:14～18:30
7. アルツハイマー病治療薬開発の現状と将来
武田　雅俊　　大阪大院・医・精神医学

16:00～19:00　Room A
S13　21世紀の睡眠研究

座長：裏出　良博（大阪バイオサイエンス研・分子行動生物学）
早石　　修（大阪バイオサイエンス研）

16:00～16:05
はじめに：　早石　　修

16:05～16:30
1. Narcolepsy and hypocretins (orexins)
Emmanuel Mignot　　Stanford Sleep Disorders Center, Stanford University, Stanford, CA, USA

16:30～16:55
2. 睡眠・覚醒と代謝系をつなぐオレキシン神経の役割
桜井　武　　筑波大学・基礎医学系・薬理

16:55～17:20
3. Adenosine and sleep
Robert McCarley　　Department of Psychiatry, Harvard Medical School/VA Boston Healthcare System, Boston, USA

17:20～17:45
4. プロスタグランジンによる睡眠覚醒調節の遺伝学的解析
裏出　良博　　(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門

17:45～18:10
5. Sleep regulation from insects to mice
Irene Tobler　　Institute of Pharmacology, University of Zurich, Switzerland

18:10～18:35
6. 睡眠と視覚皮質の可塑性
ヘンシュ　貴雄[1]、宮本　浩行[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合センター　神経回路発達研究チーム

18:35～18:55
総合討論

18:55～19:00
おわりに：　裏出　良博

16:00～18:30　Room B-1
S14　神経細胞死を制御する内在性因子

座長：赤池　昭紀（京都大院・薬・薬品作用）
古川　昭栄（岐阜薬大）

16:00～16:05
はじめに

16:05～16:30
1. 神経栄養因子による神経細胞死制御
古川　昭栄　　岐阜薬大・分子生物

16:30～17:00
2. 酸化型ガレクチン－1による神経再生・生存促進機構
堀江　秀典[1,2]、門屋　利彦[3]
[1]早稲田大学・先端バイオ研、[2]富士ゼロックス・中央研究所、[3]キリンビール医薬探索研究所

17:00～17:30
3. DNA傷害による神経細胞死とその制御
榎戸　靖[1]、村井　真知子[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・生合成

17:30～18:00
4. ドパミンニューロンの内在性保護因子
下濱　俊[1]、澤田　秀幸[1]
[1]京都大院・医・脳病態生理・臨床神経学

18:00～18:25
5. グルタミン酸神経毒性を制御する因子
赤池　昭紀[1]、香月　博志[1]、久米　利明[1]
[1]京都大学院・薬・薬品作用解析

18:25～18:30
おわりに

16:00～18:30　Room B-2
S15　神経系における転写因子の機能動態：水溶性リガンドと脂溶性リガンドの役割
座長：河田　光博（京都府医大・第一解剖）
喜田　　聡（東京農大・応用生物科学）

16:00～16:30
1. 核内レセプター・コレギュレーターによる転写制御機構－転写制御から胚発生まで－
黒川　理樹　　Dept. Cell. and Mol. Med., Univ. of California, San Diego, USA

16:30～17:00
2. 脂溶性リガンドに対する受容体の細胞内動態と神経形態への作用
河田　光博　　京都府立医科大学・第一解剖学

17:00～17:30
3. 転写調節のリアルタイムイメージングと脳高次機能制御に対する役割の解析
岩本　拓[1]、内田　周作[1]、城出　裕子[1]、舛重　正一[1]、喜田　聡[1]
[1]東京農大・応生科・バイオ

17:30～18:00
4. 峡部オーガナイザーにおけるbHLH型転写因子の役割
平田　普三[1]、影山　龍一郎[1]
[1]京都大・ウイルス研・増殖制御

18:00～18:30
5. 単一神経細胞からはじめる脳の発生機構の解析－神経初期発生における転写因子群の役割－
田辺　康人[1]、長谷川　潤[1]、高松　昌子[1]、成田　真一[1,2]
[1]科学技術振興事業団、若手さきがけ、[2]京都大学大学院生命科学研究科

16:00～18:30　Room C-1

S16　Dynamic Roles of Glial Cells in the Brain Functions

座長：Kazuhiro Ikenaka (National Institute for Physiological Sciences)
Yoshihisa Kudo (Tokyo University of Pharmacy and Life Science)

16:00～16:05
Opening remarks

16:05～16:30
1. Glial roles in neuronal dendritic outgrowth
Masahiko Watanabe　Department of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

16:30～16:55
2. ATP induces chemotaxis of microglia through $G_{i/o}$-coupled P2Y receptors
Shinichi Kohsaka[1]、Shizuyo Honda[1]、Yo Sasaki[1,2]、Chihiro Akazawa[1]、Yasuko Nakamura[1]、Kazuhide Inoue[3]
[1]Department of Neurochemistry, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan、[2]Japan Science and Technology Corporation Domestic Research Fellow, Kawaguchi, Japan、[3]Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

16:55～17:20
3. Molecular components of myelin that restrict channel localization to the nodal region.
Hiroko Baba[1]、Tomoko Ishibashi[1,2]、Kazuhiro Ikenaka[2]
[1]Dept of Molecular Neurobiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Hachioji, Japan、[2]National Institute for Physiological Sciences

17:20～17:45
4. Switching of calcium response in astrocyte and brain function
Mitsuhiro Morita[1]、Chitose Higuchi[1]、Yoshihisa Kudo[1]
[1]Laboratory of Cellular Neurobiology, School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Japan

17:45～18:25
5. Neuron glia interaction in the cerebellum
Helmut Kettenmann　Max Delbrueck Center for Molecular Medicine,Cellular Neurosciences, Robert-Roessle-Str.10,13092 Berlin, Germany

18:25～18:30
Closing remarks

16:00～18:30　Room C-2

S17　情と意を科学する

座長：西条　寿夫（富山医薬大・医・第一生理）
船橋新太郎（京都大・総合人間・環境適応論）

16:00～16:30
1. 情動と記憶の神経回路
石塚　典生　東京都神経科学総合研究所・脳構造

16:30～17:00
2. 情動と行動
西条　寿夫[1,2]、小野　武年[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団

17:00～17:30
3. 作業記憶と前頭葉
船橋　新太郎　京都大学・総合人間・環境適応論

17:30～18:00
4. うつ病と意欲
神庭　重信　山梨医科大・医・精神神経医学

18:00～18:30
5. 分裂病と自我意識の神経機構
倉知　正佳　　富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室

16:00～18:30　Room D
S18　Dendritic Integration（樹状突起における情報処理）
座長：Hiroshi Tubokawa（National Institute for Physiological Sciences）
Hiroyoshi Miyakawa（Tokyo University of Pharmacy and Life Science）

16:00～16:12
Opening remarks

16:12～16:37
1. Mechanisms of distance dependent synaptic scaling in hippocampal CA1 pyramidal neurons
Jeffery Magee　　Neuroscience Center, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, Louisiana, USA

16:37～17:02
2. Release of calcium from IP3-sensitive stores by activation of mGluRs paired with backpropagating action potentials
Takeshi Nakamura[1,2]、William Ross[2]
[1]Calcium Oscillation Project, ICORP, Japan Science and Technology Corporation、[2]Department of Physiology, New York Medical College, New York, USA.

17:02～17:27
3. Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials
Greg Stuart　　Div. Neuroscience,John Curtin School of Medical Research(J.C.S.M.R.), Australian National University, Canberra, Australia

17:27～17:52
4. Non-linear and non-uniform spread of electrical signals among dendrites of a retinal amacrine cell
Amane Koizumi[1]、Akimichi Kaneko[1]
[1]Dept Physiol, Keio Univ Sch Med, Tokyo, Japan

17:52～18:17
5. Network effects on dendritic activity in vivo
Gyorgy Buzsaki　　Center for Neuroscience, Rutgers, The State of New Jersey, 197 University Avenue, Newark, NJ 07102 USA

18:17～18:30
Closing remarks

16:00～18:30　Room I
S19　脳の形づくりのダイナミクス
座長：仲嶋　一範（東京慈恵医大・DNA医学研、さきがけ21）
山形　要人（東京都神経科学総合研・神経薬理）

16:00～16:20
1. 小型魚類を用いた神経系前後軸形成メカニズムの解析
古谷一清木　誠[1]、桃井　章裕[2]、依田　宏樹[3]、近藤　寿人[4]
[1]ERATO 近藤誘導分化プロジェクト、[2]東京工業大院・生命理工・生命情報、[3]大阪大院・理・生物科学、[4]大阪大・細胞生体工学センター・形態形成

16:20～16:40
2. 視床における神経核パターン形成機構
橋本　和枝[1]、嶋村　健児[1]
[1]東大・院医・神経生物

16:40～17:00
3. 大脳皮質層形成のメカニズム
仲嶋　一範[1,2]、田畑　秀典[1]
[1]東京慈恵会医科大学・DNA医学研・分子神経生物学、[2]科学技術振興事業団さきがけ研究21

17:00～17:20
4. 大脳皮質における層特異的な神経回路形成の分子基盤
山本　亘彦　　大阪大学院・基礎工・生物工学

17:20～17:40
5. 神経軸索ガイドと血管形成における細胞外シグナル因子の相互干渉
東海林　亙　　東北大学・加齢医学研究所・分子発生研究分野

17:40～18:00
6. 嗅神経の回路形成過程におけるセマフォリンの分子機能解析
谷口　雅彦　　東京大院・医・生化学分子生物学

18:00～18:20
7. シナプス活動による神経接着分子の発現調節
山形　要人　　都神経研・神経薬理

18:20～18:30
総合討論

16:00～18:30　Room J
S20　脳の機能発達と内分泌撹乱化学物質

座長：粟生　修司（九州大院・医・統合生理）
黒田　洋一郎（東京都神経科学総合研・分子神経生物）

16:00～16:05
はじめに

16:05～16:30
1. 甲状腺ホルモンのシナプス形成など脳の機能発達への影響
黒田　洋一郎[1,2]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生物学、[2]CREST

16:30～17:00
2. BDNFなど神経活動依存遺伝子の発現と環境化学物質による撹乱
津田　正明[1]、今村　理佐[1]、田渕　明子[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

17:00～17:30
3. Transcriptome studies in neurobiology using DNA microarrays
M.-C. Potier[1]、G. Golfier[1]、N. Gibelin[1]、J. Rossier[1]
[1]Neurobiologie, CNRS UMR7637, ESPCI and Faculte Necker-Enfants Malades, Paris,France

17:30～18:00
4. ビスフェノールAなど内分泌撹乱化学物質の次世代動物行動への影響
粟生　修司[1]、久保　和彦[1]、尾方　里香[2]、大村　実[2]、荒井　興夫[3]
[1]九州大院・医・統合生理、[2]九州大院・医・衛生、[3]獨協医大・生理

18:00～18:30
5. ADHDなど脳の機能発達異常と環境化学物質
加藤　進昌[1]、今井　英樹[2]、定松　美幸[3]、許　暁彬[1]、堤　治[4]
[1]東大院・精神医学、[2]国立環境研、[3]東大・保健センター、[4]東大院・女性科

16:00～18:30　Room K
S21　Multidisciplinary approaches for brain functional mapping

座長：柿木　隆介（生理研・統合生理研究施設）
福山　秀直（京都大院・医・高次脳機能総合研究センター）

16:00～16:05
はじめに

16:05～16:30
1. 脳磁図を用いたヒト脳機能の研究
柿木　隆介　　岡崎国立生理学研究所・統合生理研究施設

16:30～16:55
2. 視聴覚脱失に伴う脳可塑性：機能的MRIによるアプローチ
定藤　規弘　　生理研・心理生理

16:55～17:20
3. PETによる脳賦活試験の可能性
福山　秀直　　京都大・医・高次脳機能総合研究センター

17:20～17:35
4. PETによるサルの高次脳機能研究
達本　徹　　生理学研究所・脳機能計測センター

17:35～18:00
5. 光CTの現状と問題点
田村　守　　北海道大学・電子科学研究所・超分子分光

18:00～18:25
総合討論

18:25～18:30
おわりに

午前

9:00～11:30　メインホール

S22　脳神経の機能発達調節と神経栄養因子・サイトカイン

座長：津本　忠治（大阪大院・医）
那波　宏之（新潟大・脳研）

9:00～9:30

1. BDNFによる神経可塑性と神経伝達物質放出制御

沼川　忠広[1,2]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学蛋白質研究所生合成部門、[2]日本学術振興会特別研究員

9:30～10:00

2. 大脳皮質神経細胞における脳由来神経栄養因子の動態ーシナプス後細胞への活動依存的移動

小原　圭吾[1,2]、津本　忠治[1,2]
[1]大阪大院・医・神経統合機能、[2]JST・CREST

10:00～10:30

3. サイトカインによる拮抗的シナプス発達と脳機能の調節

那波　宏之[1]、Jourdi Hussam[1]、難波　寿明[1]、永野　忠聖[1]、武井　延之[1]、齋藤　真子[1]
[1]新潟大學・脳研・分子神経

10:30～11:00

4. サイレントシナプスの活性化における脳由来神経栄養因子、BDNFの役割

中村　俊[1]、木村　文隆[2,3]、津本　忠治[2,3]、伊丹　千晶[1]
[1]国立精神・神経セ、[2]阪大院・医、[3]CREST

11:00～11:30

5. 霊長類における認知記憶形成とニューロトロフィンの機能

徳山　宣[1]、宮下　保司[1,2]
[1]東京大学大学院・医・統合生理、[2]生理学研究所

9:00～11:30　Room A

S23　神経細胞死研究の新展開

座長：垣塚　　彰（京都大院・生命科学）
遠山　正彌（大阪大院・医）

9:00～9:30

1. 神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質の蓄積から空胞形成・細胞死への分子シグナル

垣塚　彰　　京都大院・生命・高次生体統御学

9:30～10:00

2. オートファジー性神経細胞死の分子機構

内山　安男　　大阪大院・医・機能形態

10:00～10:30

3. ASK1キナーゼカスケイドと小胞体ストレス

一條　秀憲　　東京医科歯科大院・医歯総合・分子情報

10:30～11:00

4. プレセニリン2スプライシング異常と神経細胞死

片山　泰一[1,3]、眞部　孝幸[1,3]、今泉　和則[2]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大・院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]奈良先端科学技術大学院大・バイオサイエンス・細胞構造、[3]科学技術振興事業団

11:00～11:30

5. A novel suppressor of neuronal cell death by Alzheimer's disease-related insults: a clue for the basis of curative therapy

西本　征央　　慶應義塾大学医学部　薬理学教室

9:00～11:30　Room B-1

S24　日仏神経科学学会合同シンポジウム

Dynamics of Synaptic Transmission シナプス伝達のダイナミクス

座長：Dominique Aunis （INSERM, France）
Konosuke Kumakura（Sophia Univ., Japan）

9:00～9:05
Opening remarks

9:05～9:40
1. The novel protein interaction with syntaxin
Michihiro Igarashi　Div Molec Cell Biol, Niigata Univ, Graduate Sch Med Dent Sci, Niigata, Japan

9:40～10:15
2. Calcium-dependent regulation of synaptic SNARE complex assembly
Michael Seagar[1]、S. Quetglas[1]、C. Leveque[1]、C. Iborra[1]、R. Miquelis[2]、A. Sato[3]
[1]INSERM U464, 13916 Marseille, France、[2]CNRS UMR 6560, 13916 Marseille, France、[3]Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences, Tokyo 194, Japan

10:15～10:50
3. Synaptic vesicle pools and their replenishments
Hiroshi Kuromi　Institute for Behavioral Sciences, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan

10:50～11:25
4. Dynamic of post-synaptic glycine receptor accumulation
Antoine Triller　INSERM UR497, ENS, Paris F75005, France

Commentator: Masami Takahashi (Mitsubishi Kasei Institute of Life Science)

11:25～11:30
Discussion

9:00～11:30　Room B-2

S25　**先行発達モノアミン系シグナルによる脳発達制御と発達障害**

座長：岡戸　信男（筑波大学・基礎医学系・神経生物）
渡辺　恭良（大阪市大院・医・システム神経科学）

9:00～9:10
はじめに

9:10～9:32
1. 小児神経疾患と環境要因による精神遅滞・発達障害をもたらす生体アミン・シナプス仮説
岡戸　信男　筑波大学・基礎医学系・神経生物

9:32～9:54
2. モノアミン系発達異常による神経学的症状（日内リズムを中心として）
瀬川　昌也　瀬川小児神経学クリニック

9:54～10:16
3. 小児自閉症の病因におけるセクレチンとモノアミン系について
野崎　聡[1]、中田　梨香[2]、水間　広[2]、西村　伸大[2]、小橋　隆一郎[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]杏林大・保健・臨床病理

10:16～10:38
4. ドーパミン神経系による行動の制御
彦坂　興秀　順天堂大・医・第1生理

10:38～11:00
5. 脳中脳：脳発達をチェックする分子神経メカニズム
渡辺　恭良[1,2]、野崎　聡[1,2]、李　慶華[1,2]、今村　一之[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学

11:00～11:22
6. モノアミン系のイメージングとモノアミン伝達物質遊離の測定
塚田　秀夫　　浜松ホトニクス(株)中央研究所

11:22～11:30
総合討論

9:00～11:30　Room C-1
S26　ヒト、ニホンサルおよびロボットにおける歩行運動の制御機序
座長：土屋　和雄（京都大院・工）
森　　茂美（生理研）

9:00～9:05
はじめに

9:05～9:30
1. ヒトの直立二足歩行と高次脳機能
柴崎　浩　　京都大院・医・高次脳機能総合研究センター

9:30～9:55
2. 運動学習によって獲得したトレッドミル上におけるニホンサルの直立二足歩行運動
森　茂美　　岡崎国立共同研究機構　生理学研究所　生体システム部門

9:55～10:20
3. ホンダヒューマノイドロボットの開発経緯とASIMO技術について
広瀬　真人　　本田技術研究所　和光研究センター

10:20～10:45
4. ヒトの視覚誘導歩行に関する非線形動力学モデル
多賀　厳太郎[1,2]
[1]東京大院・教育、[2]科学技術振興事業団さきがけ21

10:45～11:10
5. CPGモデルに基づく四脚歩行ロボットの歩行制御
土屋　和雄[1]、辻田　勝吉[1]
[1]京都大院・工・航空宇宙工学専攻

11:10～11:30
総合討論

9:00～11:30　Room C-2
S27　学習と記憶：分子からまるごとの機能をみる
座長：高松　　研（東邦大・医・第2生理）
野村　正彦（埼玉医大・第一生理）

9:00～9:25
1. ノックアウトマウスの学習実験はどこまで進んだか
野村　正彦　　埼玉医科大学・医・第一生理学

9:25～9:50
2. 小胞体膜上カルシウムチャネル欠損マウスのシナプス可塑性と学習・行動
御子柴　克彦[1,2,3]、二木　啓[2,3]
[1]東大・医科研・脳神経発生分化、[2]科技団・国際プロジェクト・カルシウム振動、[3]理研BSI・発生神経生物

9:50～10:15
3. ヒポカルシンノックアウトマウスの学習能力
高松　研　　東邦大・医・第２生理

10:15～10:40
4. 遺伝子変異マウスを用いた潜在学習の形成機序の解明
野田　幸裕[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大・医・医療薬学・附属病院薬剤

10:40～11:05
5. グルタミン酸受容体チャネルノックアウトマウスを用いた学習機構解析
森　寿[1]、三品　昌美[1]
[1]東京大・院医・分子神経生物学、CREST・JST

11:05～11:30
総合討論

9:00～11:30　Room D
S28　ブレインサイエンス振興財団シンポジウム
Cerebellar Purkinje Cell: From Molecules to Function in vivo
小脳プルキンエ細胞：特異的分子から生体での役割まで
座長：Tomoo Hirano（Kyoto University）
Chris I. De Zeeuw（Erasmus University）

9:00～9:05
Opening remarks

9:05～9:35
1. Towards a molecular understanding of cerebellar LTD expression
D.J. Linden[1]、J. Xia[1,2]、H.J. Chung[1,2]、R. Huganir[1,2]
[1]Johns Hopkins Univ. Sch. Med. Baltimore, USA、[2]HHMI, Johns Hopkins Univ. Sch. Med. Baltimore, USA

9:35～10:00
2. Modulation of synaptic transmission mediated by retrograde signaling in cerebellar Purkinje cells
Masanobu Kano[1]、Takashi Maejima[1]、Kouichi Hashimoto[1]、Takayuki Yoshida[1]、Kenji Araishi[1]
[1]Department of Cellular Neurophysiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

10:00～10:25
3. Regulation of GABAergic synaptic transmission in a Purkinje neuron
Tomoo Hirano[1,2]、Shin-ya Kawaguchi[1,2]
[1,2]Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan、[2]CREST, Japan Science and Technology Corporation, Saitama, Japan

10:25～10:55
4. The role of the olivocerebellar system in the control of the timing and amplitude of movements
Chris I. De Zeeuw　Dept. Anatomy, Neurosci. Inst., Erasmus Univ. Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

10:55～11:20
5. Purkinje cell activities in target-reaching
Shigeru Kitazawa　Neuroscience Research Institute, National Institute of AIST, Japan

11:20～11:30
Discussion

9:00～11:30　Room E
S29　**Neural Stem Cell and Cortical Development　神経幹細胞と皮質構築**
座長：Nobuaki Tamamaki（Kyoto University）
Takaki Miyata（BSI, RIKEN）

9:00～9:25
1. How does the developing cerebral wall thicken?
Takaki Miyata[1,2]、Ayano Kawaguchi[1,2,4]、Hideyuki Okano[2,3]、Masaharu Ogawa[1,2]
[1]Cell Culture Development, BSI, RIKEN, Saitama, Japan、[2]CREST, Tokyo, Japan、[3]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan、[4]Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

9:25～9:50
2. Genetic control of early cortical development
Susan K. McConnell　Dept. of Biological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

9:50～10:15
3. Production and migration of neocortical neurons in the developing mouse embryo
Nobuaki Tamamaki　Department of Morphological Brain Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, 606-8501 Japan

10:15～10:40
4. Analysis of the molecular mechanism of corticogenesis using mutant mice which have defective neuronal migration
Toshio Ohshima　Lab. for Developmental Neurobiology, BSI, RIKEN

10:40～11:05
5. Adult neurogenesis and persistent cortical development in the hippocampus
Tatsunori Seki　Department of Anatomy, Juntendo University School of Medicine

11:05～11:30
Discussion

9:00～11:30　Room I
S30　神経系における新たな機能因子Galectin-1
座長：加藤　丈夫（山形大・医・第三内科）
門屋　利彦（キリンビール医薬探索研）

9:00～9:05
はじめに

9:05～9:30
1. 新しいタイプの神経再生促進因子の発見－酸化型Galectin-1の構造と活性及び作用メカニズム
門屋　利彦[1]、稲垣　好昌[1]、相馬　良明[1]、堀江　秀典[2]
[1]キリンビール(株)医薬探索研究所、[2]横浜市立大学・医・生理学

9:30～9:55
2. 神経損傷後の軸索変性－再生過程に与える酸化型Galectin-1の効果
長谷川　光広[1]、深谷　賢司[1]、増谷　剛[1]、山下　純宏[1]、門屋　利彦[2]、堀江　秀典[3]
[1]金沢大院・医・脳機能制御学、[2]キリンビール(株)医薬探索研究所、[3]横浜市立大学医学部生理学

9:55～10:20
3. *fosB*遺伝子による細胞運命とGalectin-1の発現制御
中別府　雄作[1,2]、作見　邦彦[1,2]、西岡　智子[1,2]、田原　一樹[1,2]、三浦　智史[1,2]、久留島　秀朗[1,2]、門屋　利彦[3]、堀江　秀典[4]
[1]九州大・生医研・脳機能、[2]科技団・CREST、[3]キリンビール・医薬探索研、[4]早稲田大・先端バイオ研

10:20～10:45
4. 損傷された神経・筋におけるgalectin-1の発現変化と機能について
仙波　恵美子[1]、井辺　弘樹[1]、上　勝也[2]、森川　吉博[1]
[1]和歌山県立医大・第二解剖、[2]大阪体育大・健康科学

10:45～11:10
5. Galectin-1は筋萎縮性側索硬化症の脊髄運動ニューロン軸索腫大の構成成分である
加藤　丈夫[1]、栗田　啓司[1]
[1]山形大・医・第三内科

11:10～11:25
総合討論

11:25～11:30
おわりに

9:00～11:30　Room J

S31　リズムとゆらぎの神経科学

座長：白尾　智明（群馬大・医・行動分析）
吉岡　　亨（早稲田大・人間科学）

9:00～9:25

1. 生体時計リズム

柴田　重信　　早稲田大・人間科学部・薬理

9:25～9:50

2. ショウジョウバエの性行動における周期性と遺伝子

山元　大輔　　早大・人間科学・遺伝

9:50～10:15

3. ＲＥＭ睡眠の単一リズムとゆらぎ

市川　一寿[1]、山口　功[1]、吉岡　亨[2]
[1]富士ゼロックス(株)・中央研究所・脳情報科学研究室、[2]早稲田大学・人間科学部

10:15～10:40

4. 海馬のリズム

関野　祐子　　群馬大学・医・行動分析学

10:40～11:05

5. 細胞内情報伝達リズムとゆらぎ

宮脇　敦史[1]、永井　健治[1]、水野　秀昭[1]、濱　裕[1]、沢野　朝子[1]
[1]理化学研究所・脳センター・細胞機能探索技術開発チーム

11:05～11:30

6. 神経成長円錐のリズミカルな運動を見る

加藤　薫[1]、山田　雅弘[1,2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報、[2]東京都立科技大・工

9:00～11:30　Room K

S32　神経接着のダイナミズム

座長：稲垣　忍（大阪大・医・保健・神経生物研）
吉田　成孝（旭川医大・解剖第一）

9:00～9:25

1. 神経回路・シナプス形成におけるセマフォリン/プレキシンシグナル

稲垣　忍[1]、大岡　嘉治[1]、廣谷　睦[1]、増田　健太[1]
[1]大阪大学・医・保健・神経生物研

9:25～9:50

2. 接着斑蛋白Casとperoxynitriteによる細胞死

佐伯　万騎男[1]、前田　定秋[2]、上崎　善規[1]
[1]阪大院・歯・薬理、[2]摂南大・薬・薬物治療

9:50～10:20

3. 中枢神経系における細胞外プロテアーゼの機能　ー神経可塑性から脱髄まで

吉田　成孝　　旭川医科大学・解剖学第一

10:20～10:50

4. 軸索成長円錐における神経接着分子L1のダイナミズム

上口　裕之　　理化学研究所・脳科学総合研究センター・発生・分化研究グループ

10:50～11:20

5. カドヘリンのシナプス接着構造におけるダイナミズム

田中　秀和[1]、藤本　崇宏[1]、施　虹[1]、溝口　明[2]、山形　要人[3]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]三重大・医・一解剖、[3]東京都神経研・神経薬理

11:20～11:30

総合討論

午後

16:00～18:30　メインホール

S33　細胞内からのCa^{2+}チャネル制御：シナプス可塑性や神経細胞死の分子基盤

座長：金子　周司（京都大院・薬・医療薬理）
森　泰生（岡崎国研・統合バイオ・生命環境）

16:00～16:05
はじめに

16:05～16:35
1. Regulation of presynaptic calcium channels
Gerald W. Zamponi　Univeresity of Calgary, Canada

16:35～17:05
2. Dynamic complexes of Ca^{2+} channel and signaling molecules propagate receptor-mediated signals in a time-dependent manner
Maria Diverse-Pierluissi[1]、Arun Anantharam[1]、Eugene Tombler[1]、Max Schiff[1]
[1]Dept. of Pharmacol., Mount Sinai Sch. of Med., New York, USA

17:05～17:25
3. 受容体活性化されるTRP Caチャネル群の分子的実体と生理学的意義
森　泰生[1]、原　雄二[1]、山田　久信[1]
[1]岡崎国研・統合バイオ・生命環境

17:25～17:50
4. 神経終末端カルシウムチャネルの修飾による伝達物質放出の調節
高橋　智幸[1]、辻本　哲宏[1]、梶川　是直[1]、斎藤　直人[1]
[1]東京大院・医・神経生理

17:50～18:15
5. Protein Kinase A リン酸化によるCa^{2+}チャンネルの制御
額田　敏秀[1]、古川　泰司[2]、並木　芳子[1]、森　泰生[3]
[1]都精神研・神化、[2]帝京大・医・内、[3]生理研・液情

18:15～18:30
6. Gタンパク質によるCa^{2+}チャネルの制御ー脱分極プレパルスで解除されない抑制における$G\alpha_o$の関与ー
金子　周司[1]、木下　真理子[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理

16:00～19:00　Room A

S34　痛みの分子機構

座長：野口　光一（兵庫医大）
福田　和彦（京都大院・医）

16:00～16:10
はじめに：　野口　光一

16:10～16:38
1. 代謝型受容体によるカプサイシン受容体機能制御
富永　真琴[1]、和田　真[2]、杉浦　健之[3]、水村　和枝[3]、桝　正幸[2]
[1]三重大・医・生理1、[2]筑波大・基礎医・分子神経生物、[3]名古屋大・環境医学研・神経性調節

16:38～17:06
2. ATP受容体と痛み
井上　和秀[1]、津田　誠[1]、小泉　修一[1]
[1]国立衛生研・薬理

17:06～17:34
3. 炎症性疼痛における脊髄疼痛情報伝達機構
表　圭一　札幌医大・医・麻酔

17:34～18:02
4. 神経特異的Caチャネルの痛覚伝達機構における役割
田邊　勉　　東京医科歯科大院・医・高次機能薬理学

18:02～18:30
5. 神経障害性疼痛とプロスタグランジン
倉石　泰　　富山医薬大・薬・薬品作用

18:30～18:58
6. 中脳水道灰白質へのシナプス入力の役割
岸本　恭紀[1]、赤池　紀扶[1]
[1]九州大院・医・細胞システム生理

18:58～19:00
おわりに：　福田　和彦

15:00～19:00　Room B-1
S35　Brain Clock and Cell Clock　脳の時計と細胞の時計
座長：Hitoshi Okamura（Kobe Univ, Graduate School of Med）
Steven M. Reppert（University of Massachusetts）

15:00～15:05
Opening remarks

15:05～15:30
1. Molecular genetics of Drosophila circadian rhythms
Michael Rosbash[1]、Patrick Emery[1]、Carolyn Kotarski[1]、Daniel Lee[1]、Mike McDonald[1]、Pipat Nawathean[1]、Ying Peng[1]、Orie Shafer[1]、Jie Zhao[1]
[1]Howard Hughes Medical Institute, Department of Biology, Brandeis University, Waltham, MA, USA

15:30～15:55
2. Molecular regulation of the mammalian circadian clock
Steven M. Reppert　　Department of Neurobiology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

15:55～16:20
3. Molecular networks of circadian clock in mice
Hitoshi Okamura[1]、Shun Yamaguchi[1]、Kazuhiro Yagita[1]
[1]Division of Molecular Brain Science Kobe Univ Graduate School of Med, Kobe Japan

16:20～16:45
4. Signaling to the vertebrate circadian clock
P. Sassone-Corsi[1]、M.P. Pando[1]、N. Cermakian[1]、Z. Travnickova[1]
[1]IGBMC, CNRS, Inserm, Universit Louis Pasteur, Strasbourg, France

16:45～17:10
5. Control mechanisms of the mammalian circadian clock in cultured cells
Eisuke Nishida[1,2]、Makoto Akashi[2]
[1]Department of Cell and Developmental Biology, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan、[2]Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan

17:10～17:35
6. Cryptochrome and the biological clock
G.T.J. van-der-Horst[1]、J.H.J Hoeijmakers[1]、H. Okamura[2]
[1]Dept. of Cell Biology & Genetics, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands、[2]Kobe Univ, Kobe, Japan

17:35～18:00
7. Building a circadian clock of independent oscillators and gatekeepers
Rae Silver　　Columbia University, New York, NY, USA

18:00～18:25
8. A clockwork green: exploring the living biological clock with a short half-life GFP transgene reporter
D.G. McMahon[1]、S.J. Kuhlman[1]、G. Quintero[1]
[1]Dept. Physiology, Univ. of Kentucky, Lexington, KY, USA

18:25～18:50
9. Time KeePER: dissecting the basis of human circadian rhythms
Y. Fu[1]、C.R. Jones[1]、K. Toh[1]、D. Virshup[1]、L.J. Ptacek[1]
[1]Neurobiology & Anatomy Univ. Utah USA

18:50～19:00
Closing remarks

16:00～18:30　Room B-2
S36　中枢神経伝達機能イメージングと脳機能
座長：柴崎　浩（京都大院・医）
谷内　一彦（東北大院・医）

16:00～16:05
はじめに

16:05～16:40
1. PET studies on the role of dopamine and serotonin in brain function
David J. Brooks　MRC Clinical Sciencies Centre, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London UK

16:40～17:10
2. 神経受容体のインビボイメージング
佐治　英郎　京都大院・薬・病態機能分析学

17:10～17:40
3. 分子イメージング法としてのＰＥＴの新展開：ヒスタミン神経系を例に
谷内　一彦　東北大院・医・病態薬理

17:40～18:10
4. Pathophysiology of dementia: PET investigations
Satoshi Minoshima　Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA

18:10～18:30
総合討論

16:00～18:30　Room C-1
S37　広汎投射神経系の機能と可塑性
座長：中村　彰治（山口大・医・生理第二）
西池　季隆（大阪大院・医・耳鼻咽喉科）

16:00～16:10
はじめに

16:10～16:30
1. 前庭自律神経反射に関与する広汎投射神経系
西池　季隆　大阪大学大学院・医・耳鼻咽喉科

16:30～17:00
2. 不安におけるセロトニン神経系の機能的役割
井上　猛[1]、小山　司[1]
[1]北海道大院・医・精神医学

17:00～17:30
3. 睡眠・覚醒調節における汎性投射神経系の相互作用
小山　純正[1]、香山　雪彦[1]
[1]福島県医大・医・第二生理

17:30～18:00
4. 老化脳におけるノルアドレナリン神経系の可塑性
城川　哲也　　国立長寿医療研究センター・老化機構研究部

18:00～18:20
5. ストレスとモノアミン線維の可塑性
中村　彰治[1]、リュウ　イン[1]、石田　佳幸[1]、篠田　晃[1]
[1]山口大学・医・高次神経科学

18:20～18:30
おわりに

16:00～18:30　Room C-2
S38　中脳ドーパミンニューロン：21世紀における新展開
座長：川野　仁（東京都神経科学総合研・発生形態）
西川　徹（東京医歯大院、国立精神神経センター）

16:00～16:25
1. 神経幹細胞からドーパミンニューロンへの分化機構
中山　耕造[1,2]
[1]信州大学・医・第二解剖、[2]目標達成型脳科学研究

16:25～16:50
2. 中脳DAニューロンの神経路形成の機序
川野　仁　　東京都神経研・発生形態

16:50～17:15
3. 遺伝子操作によるドーパミンニューロンの機能解析
佐野　裕美[1,2]、小林　和人[2]
[1]奈良先端大・遺伝子教育研究センター、[2]福島医大・生体機能

17:15～17:40
4. 中脳ドーパミンニューロンと精神機能
西川　徹[1,2]、梶井　靖[1,2]、村岡　新一郎[1,2]、藤山　航[2]、海野　麻未[2]、黒田　安計[1,2]
[1]医歯大院・医歯総合・精神行動、[2]国立精・神セ・神経研・疾病3部

17:40～18:05
5. 老化に伴う選択的黒質ドーパミンニューロン細胞死を起こすミュータントラット
上田　秀一　　獨協医大・解剖

18:05～18:30
6. パーキンソン病の遺伝子治療ーモデルサルでの前臨床試験ー
池口　邦彦[1]、中野　今治[1]
[1]自治医大・神経内科

16:00～18:30　Room D
S39　Cholinergic Neurons: Physiological Role and Their Involvement in Diseases
座長：Ryosuke Takahashi（RIKEN Brain Science Institute）
Hiroshi Funakoshi（Osaka University Graduate school of Medicine）

16:00～16:05
Opening remarks

16:05～16:35
1. Trophic signaling by GDNF and its receptors
Carlos Ibanez　　Div. Mol. Neurobiol., Dept. Neurosci., Karolinska Institute, S171-77, Stockholm, Sweden

16:35～16:58

2. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function

Satoshi Kaneko[1,2]、Takatoshi Hikida[2]、Dai Watanabe[2]、Hiroshi Ichinose[3]、Toshiharu Nagatsu[3]、Robert J. Kreitman[4]、Ira Pastan[4]、Shigetada Nakanishi[2]
[1]Department of Neurology, Kitano Hospital, Osaka, Japan、[2]Department of Biological Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan、[3]Fujita Health University, Toyoake, Japan、[4]National Institute of Health, Bethesda, USA

16:58～17:21

3. New insight into muscarinic receptor function using gene-knockout approaches

Masahisa Yamada[1]、Tsuyoshi Miyakawa[2]、Akihiro Yamanaka[3]、Masaharu Ogawa[1]、Jurgen Wess[4]
[1]Lab. for Cell Culture Dev., RIKEN, Saitama, Japan、[2]Center for Learning and Memory, MIT, MA, USA、[3]Dep. of Pharmacol., Univ. of Tsukuba, Ibaraki, Japan、[4]Lab. of Bioorganic Chem., NIDDK, MD, USA

17:21～17:44

4. Choline acetyltransferase of peripheral type: structure, function and localization

Ikuo Tooyama[1]、Yoshinari Aimi[1]、Osamu Yasuhara[1]、Hiroshi Kimura[1]
[1]Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

17:44～18:07

5. Developmental alteration of nerve injury induced gene expression is crucial for the determination of the injured motor neuron fate

Hiroshi Kiyama　Dept. of Anatomy, Osaka City University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

18:07～18:30

6. Role of HGF in amyotrohic lateral sclerosis (ALS)

Hiroshi Funakoshi[1]、Woong Sun[2]、Toshikazu Nakamura[1]
[1]Div. Molecular regenerative Medicine, Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan、[2]Department of Neurobiology and Anatomy, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, USA

16:00～18:30　Room E

S40　神経系前駆細胞の系譜制御機構

座長：影山龍一郎（京都大・ウイルス研・増殖制御）
田賀　哲也（熊本大・発生医学研究ｾﾝﾀｰ・転写制御）

16:00～16:30

1. bHLH因子による神経分化制御

影山　龍一郎　　京都大・ウイルス研

16:30～17:00

2. サイトカインシグナルによる中枢神経系前駆細胞の系譜制御

田賀　哲也[1]、滝沢　琢己[1]、柳澤　亮[1]、中島　欽一[1]
[1]熊本大・発生医学研究センター・転写制御

17:00～17:30

3. オリゴデンドロサイト前駆細胞の可塑性

近藤　亨[1,2]
[1]熊本大学・発生医学研究センター・転写制御分野、[2]ロンドン大学MRC分子細胞生物学研究所

17:30～18:00

4. 神経堤細胞の初期分化制御の分子機構

笹井　芳樹　　京都大学・再生研・再生誘導

18:00～18:30

5. 神経系前駆細胞の生死の制御機構

後藤　由季子[1]、大石　康二[1]、鎌倉　幸子[1]、砂澤　裕子[1]、増山　典久[1]
[1]東京大・分生研

16:00～18:30　Room I

S41　オリゴデンドロサイト研究の新展開　ー新世紀の神経科学ー

座長：阿相　皓晃（東京都老人総合研・神経生物）
三浦　正幸（理研・BSI）

はじめに

16:00～16:30

1. 脱髄疾患に関与するカスパーゼとアポトーシス

三浦　正幸　　理化学研究所・脳センター・細胞修復機構

16:30～17:00

2. 多発性硬化症の治療へ向けたミエリン形成機構の究明

中原　仁[1,2]、清和　千佳[2]、竹内　京子[3]、相磯　貞和[1]
[1]慶應大・医・解剖学教室、[2]東京都老人総合研究所・神経生物部門、[3]理研・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発

17:00～17:30

3. オリゴデンドロサイトの分化を制御する分子について

霜田　靖[1]、阿相　皓晃[1]
[1]都老人研・神経生物

17:30～18:00

4. DAP12欠損マウスにおける前脳・視床中心性のオリゴデンドロサイト発達障害とゲート異常

海部　知則[1]、乾　匡範[1]、氏家　あづさ[1]、高井　俊行[1]、鍛冶　光司[2]、中原　仁[3,4]、竹内　京子[3,5]、阿相　皓晃[3]、三島　健一[6]、岩崎　克典[6]、藤原　道弘[6]
[1]東北大・加齢研・遺伝子導入研究分野、[2]東北大・加齢研・癌化学療法研究分野、[3]東京都・老人総合研・神経生物学部門、[4]慶應大・医・解剖学教室、[5]理化研・脳科学・細胞培養、[6]福岡大・薬・応用薬理学教室

18:00～18:20

5. 先天性代謝疾患とオリゴデンドロサイト

吉村　和法[1]、霜田　靖[2]、藤牧　香代[1]、桜井　洋子[2]、亀谷　富由樹[3]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大学・医・第一生理学、[2]東京都老人総合研究所・神経生物学、[3]東京都精神医学総合研究所・分子神経生物学

18:20～18:30

6. 新世紀のオリゴデンドロサイト

阿相　皓晃[1]、霜田　靖[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物部門

16:00～18:30　Room J

S42　脳内情報伝達における分子多様性：情報伝達の新しい担い手を求めて

座長：木村　　宏（滋賀医大・分子神経科学研究センター）
杉本　哲夫（関西医大・脳構築）

16:00～16:10

はじめに

16:10～16:35

1. 新規イオンチャネル型受容体の探索

宝谷　剛志[1]、杉本　哲夫[1]
[1]関西医大・医・脳構築学

16:35～17:00

2. ストレス蛋白質ヘムオキシゲナーゼ-1による神経保護作用

北村　佳久[1]、柿村　順一[1]、谷口　隆之[1]
[1]京都薬大・病態生理

17:00～17:25

3. ラット弓状核腹内側部ニューロン活動に対する種々の新規摂食調節物質の作用

佐々木　和男[1]、山田　泰英[1]、石橋　賢[1]、白石　武昌[2]、中里　雅光[3]、大村　裕[4]
[1]富山大学・工、[2]前東海大・医、[3]宮崎医大・医、[4]九州大・医

17:25～17:50

4. 選択的スプライシングによる脳内アセチルコリン合成酵素の多様性

安原　治[1]、遠山　育夫[1]、相見　良成[1]、松尾　明典[1]、金山　秀彦[1]、木村　宏[1]
[1]滋賀医大・分子神経科学

17:50～18:15
5. 神経系における脂質シグナルとプロテインキナーゼCのターゲティング
斎藤　尚亮[1]、酒井　規雄[1]、白井　康仁[1]、内野　基[1]
[1]神戸大・バイオシグナル研・分子薬理

18:15～18:30
総合討論

16:00～18:30　Room K
S43　能動的Cl-ホメオスタシスと神経機能および病態 ーミニレビューと最先端ー
座長：稲垣千代子（関西医大・薬理）
鍋倉　淳一（九州大院・医・第二生理）

16:00～16:10
はじめに

16:10～16:35
1. Cl^-能動輸送とアミロイドβ蛋白毒性
北川　香織[1]、稲垣　千代子[1]
[1]関西医大・薬理

16:35～17:00
2. K-Cl cotransporterと細胞内Cl調節 ー機能的特徴と発達および傷害時の変化ー
鍋倉　淳一　　九州大学　医　細胞システム生理

17:00～17:25
3. Cl^-ホメオスタシス変化による神経回路機能変化
福田　敦夫　　浜松医大・医・1生理

17:25～17:50
4. 神経成長円錐の機械受容性Cl^-チャネル
今井　健[1,2]、片山　芳文[2]
[1]東京医歯大院・環境皮膚免疫学、[2]東京医歯大・難治疾患研究所・自律生理

17:50～18:15
5. Na^+駆動型Cl^-/HCO_3^-交換系による細胞内pH調節
矢野　秀樹[1]、清野　進[1]
[1]千葉大院・医・細胞分子医学

18:15～18:25
総合討論

午後

14:00～16:30　メインホール

S44　HFSPシンポジウム

Neural Stem Cells: Basic Biology and Putative Therapeutic Application

座長：Hideyuki Okano（Keio University School of Medicine）
Steven Goldman（Cornell University Medical College）

14:00～14:05

Opening remarks： Masao Ito（BSI, RIKEN）

14:05～14:34

1. CNS stem cells and Notch signaling

Urban Lendahl[1]、Paul Beatus[1]、Camilla Öberg[1]
[1]Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

14:34～15:03

2. Transplantation of FACS-sorted mesencephalic neural progenitor cells and DA neurons into a rat model of Parkinsonism

Hideyuki Okano　Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

15:03～15:32

3. Application of neural stem cells to transient global ischemia

Jun Takahashi　Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

15:32～16:01

4. Neural stem cells - from mice to men

Clive Svendsen　Dept. of Anatomy and Neurology, Waisman Center, Stem Cell Research Program, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

16:01～16:30

5. Isolation and induction of adult neural progenitor cells

Steven Goldman　Neurology and Neuroscience, Cornell University Medical Center, New York, USA

Closing remarks

14:00～16:30　Room A

S45　**シナプスの形成とリモデリングの機構**

座長：高井　義美（大阪大院・医）
竹市　雅俊（京都大院・生命科学）

14:00～14:30

1. 上皮細胞の細胞間接着機構

月田　承一郎　京都大院・医・分子細胞情報学

14:30～15:00

2. シナプス形成におけるカドヘリンの役割

竹市　雅俊[1]、富樫　英[1]
[1]京都大院・生命科学

15:00～15:30

3. 接着分子ネクチンによる神経シナプスの形成機構

高井　義美[1]、中西　宏之[1]、溝口　明[2]
[1]阪大院・医・分子生理化学、[2]三重大学・医・解剖1

15:30～16:00

4. シナプスに存在する多様化カドヘリン分子群: CNRファミリー

濱田　俊[1,3]、八木　健[1,2,3]
[1]大阪大・細胞生体工学センター、[2]生理研、[3]科技団・CREST

16:00～16:30

5. NMDA受容体を裏打ちする分子をシナプスに局在させる機構

畑　裕[1]、飯塚　利彦[1]
[1]東京医科歯科大院・医歯総合・病態代謝解析学

14:00～16:30　Room B-1
S46　脳虚血の病態生理研究 ー臨床応用へ向けての取り組みー
座長：田中　耕太郎（慶應義塾大・医）
田村　晃（帝京大・医）

14:00～14:05
はじめに

14:05～14:20
1. 基礎研究はなぜ臨床に生かされないか？
田村　晃[1]、中山　比登志[1]、土屋　喜照[1]、冲永　貴美子[1]
[1]帝京大学・医・脳神経外科

14:20～14:40
2. 小胞体ストレス蛋白による神経細胞死抑制
小川　智[1,4]、小澤　健太郎[1]、遠山　正彌[2,4]、松山　知弘[3]、堀　修[1]、北尾　康子[1]
[1]金沢大院・医・神経分子標的、[2]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[3]兵庫医科大学総合内科、[4]CREST, JST

14:40～15:00
3. 実験的脳梗塞モデルによる神経細胞死のメカニズムの解明と臨床応用
田中　耕太郎　　慶應義塾大学医学部神経内科

15:00～15:20
4. 新しい脳細胞保護薬の標的としての脳内ケモカイン類
南　雅文[1]、佐藤　公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

15:20～15:40
5. 脳虚血における病理組織学的所見とMRイメージ
黒岩　俊彦[1]、宮坂　尚幸[2]、長岡　司[3]、山田　一郎[4]、趙　豊宇[5]
[1]東京医科歯科大学・難治疾患研究所・神経病理、[2]東京医科歯科大学・医学部・産婦人科、[3]東京医科歯科大学・医学部・脳外科、[4]東京医科歯科大学・医学部・放射線科、[5]東京医科歯科大学・医学部・神経内科

15:40～16:00
6. 脳低温療法はどの様にして重症脳損傷患者を治すか？
林　成之　　日本大・医・救急医学

16:00～16:25
総合討論

16:25～16:30
おわりに

14:00～16:30　Room B-2
S47　網膜 ー視神経投射の発生と再生の共通原理を探る
座長：Hajime Sawai (Osaka University)
Hideaki Tanaka (Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences)

14:00～14:25
1. Regulation of retinal progenitor cell proliferation by neurotrophins
Barbara L. Hempstead　Departements of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA

14:25～14:50
2. Retinal transplantation of neural stem or progenitor cells.
Masayo Takahashi　Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

14:50～15:15
3. Screening and functional analysis of topographic molecules in the developing retina
Masaharu Noda[1,2]
[1]Division of Molecular Neurobiology, National Institute for Basic Biology (NIBB), Okazaki, Japan、[2]CREST of JST

15:15～15:40
4. Graded expression patterns of ephrin-As in the superior colliculus after lesion of the adult mouse optic nerve
Uwe Drescher　MRC Centre for Developmental Neurobiology, King's College London, London, UK

15:40～16:05
5. Retinotopy in the superior colliculus of adult hamsters reinnervated by ganglion cell axons regenerating via peripheral nerve grafts
Hajime Sawai　Department of Physiology, Osaka University, Suita, Japan

16:05～16:30
6. Strategies to promote regeneration of adult rat retinal ganglion cell axons in the optic nerve
Lisa McKerracher　Dept. Pathology and cellular biology, University of Montreal, Quebec, Canada

14:00～16:30　Room C-1
S48　薬物依存と精神障害

座長：植田　弘師（長崎大・薬・分子薬理）
鍋島　俊隆（名古屋大院・医・医療薬学）

14:00～14:10
はじめに

14:10～14:35
1. 麻薬依存における脳内グリア型グルタミン酸トランスポーターの関与
中川　貴之[1]、佐藤　公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

14:35～15:00
2. モルヒネ耐性・依存のアンチオピオイド神経を介する可塑的応答
植田　弘師[1]、吉田　明[1]、井上　誠[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

15:00～15:25
3. メタンフェタミンによるArcの誘導機構とArcと相互作用するAmidaの機能解析
三木　直正[1]、市川　久詞[1]、甘　業華[1]、藤本　崇宏[1]、入江　康至[1]、山形　要人[2]、平　英一[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]東京都神経研・分子神経生物

15:25～15:50
4. メタンフェタミンの精神依存および神経毒性におけるTNF-αの役割
山田　清文[1]、中島　晶[1]、溝口　博之[1]、内山　武久[1]、宮本　嘉明[1]、石川　和宏[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤

15:50～16:15
5. 覚せい剤関連疾患に関する脳画像所見
伊豫　雅臣　千葉大院・医学・精神医学

16:15～16:30
おわりに

14:00～16:30　Room C-2
S49　ニューロンにおけるmRNAの局在と局所的翻訳機構

座長：田口　隆久（産業技術総合研究所）
武井　延之（新潟大・脳研・分子神経生物）

14:00～14:05
はじめに：　田口　隆久

14:05～14:30
1. mRNA樹状突起輸送と局所蛋白合成
田口　隆久[1]、石本　哲也[1,2]
[1]産業技術総合研究所・人間系・ニューロニクス、[2]科学技術振興事業団 特別研究員

14:30～15:00
2. 神経細胞におけるαCaMKII mRNAの樹状突起への輸送機構
森　泰丈[1,2]、宮田　信吾[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座、[2]科学技術振興事業団

15:00～15:30
3. 小脳Purkinje細胞における樹状突起へのmRNA輸送機構
飯島　崇利[1,2,3]、今井　貴雄[1]、木村　友喜[4]、Alan Bernstein[4]、岡野　栄之[1,2,4]
[1]慶大・医・生理学、[2]科技団・CREST、[3]阪大・院医・第一解剖、[4]Samuel Lunenfeld Res. Inst. Mount Sinai Hospital, CAN

15:30～16:00
4. 脆弱X症候群：RNA結合タンパク質の発現異常に伴う遺伝病の分子病態機能の解析
塩見　春彦　　徳島大学・ゲノム機能研究センター

16:00～16:25
5. 神経栄養因子による局所的翻訳調節機構
武井　延之[1]、稲村　直子[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

16:25～16:30
おわりに：　武井　延之

14:00～16:30　Room D
S50　脂質メディエーターと神経機能
座長：清水　孝雄（東京大学院・医・細胞情報）
成宮　　周（京都大院・医・神経細胞薬理）

14:00～14:21
1. 細胞質型ホスホリパーゼA2の神経機能
清水　孝雄　　東京大学院・医・細胞情報

14:21～14:42
2. 脂質メディエーターと痛み受容
伊藤　誠二[1]、馬渕　圭生[1]、南　敏明[2]
[1]関西医大・医化学、[2]大阪医大・麻酔

14:42～15:03
3. 新規中枢神経型プロスタサイクリン受容体
渡辺　由美子[1,2]、鈴木　正昭[3]、Bengt Langstrom[4]、渡辺　恭良[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学、[3]岐阜大・工・生命工学、[4]ウプサラ大学ＰＥＴセンター

15:03～15:24
4. 内在性カンナビノイド受容体リガンドの生理的意義
杉浦　隆之[1]、和久　敬蔵[1]
[1]帝京大・薬・衛生化学

15:24～15:45
5. Neurodevelopmental functions for lysophospholipid signaling
Jerold Chun　　Department of Pharamacology and Neuroscience Program, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

15:45～16:06
6. 神経細胞の遊走とTubulin Organizationの制御
広常　真治　　埼玉医大・ゲノム医学研究セ・神経科学

16:06～16:27
7. プロスタグランジンの中枢機能
成宮　周　　京都大院・医・神経細胞薬理

14:00～16:30　Room E
S51　Brain Aging 2001　老化脳への挑戦
座長：Nozomu Mori (National Institute for Longevity Sciences)
Hiroshi Kiyama (Osaka City University Medical School)

14:00～14:05
Opening remarks

14:05～14:35
1. Aging and the hippocampus: neural plasticity, ensemble dynamics, and gene transcription
Carol Barnes　　Division of Neural Systems, Memory and Aging, University of Arizona, Tucson, USA

14:35～15:05
2. Molecular basis of the loss of neuronal plasticity in the aged brain: From gene transcription to neural remodeling
Nozomu Mori[1,2]
[1]Department of Molecular Genetics, National Institute for Longevity Sciences (NILS), Oobu, Japan、
[2]Program of Protecting the Brain, CREST, JST, Japan

15:05～15:35
3. An introduction to gene array analysis
Mike Starkey[1]、M. Ryan[1]、H. Longland[1]、S. Bahn[2]、P.C. Emson[2]
[1]MRC UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Hinxton, Cambridge, UK、[2]Dept Neurobiology, Babraham Institute, Cambridge, UK

15:35～16:05
4. Proteolytic processes in the decades-long cascade of brain aging
Takaomi Saido　Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute

16:05～16:25
Discussion

16:25～16:30
Closing remarks

14:00～16:30　Room I
S52　海馬と記憶　ーハトからヒトまでー

座長：小澤　瀞司（群馬大・医・第二生理）
山嶋　哲盛（金沢大院・医・脳機能制御学）

14:00～14:05
はじめに：　小澤　瀞司

14:05～14:25
1. 鳥類海馬の空間認知機能
渡辺　茂　　慶応義塾大・文・心理学

14:25～14:45
2. ラット海馬へのカルシウム透過性AMPA受容体の強制発現と空間学習
岡田　隆[1,2,3]、田中　光一[1]、小澤　瀞司[2,3]
[1]東京医科歯科大・難研・分子神経、[2]群馬大・医・第二生理、[3]科技団・CREST

14:45～15:05
3. ラット海馬体と場所記憶
田村　了以[1]、小野　武年[1]
[1]富山医薬大・医・第2生理

15:05～15:25
4. 霊長類に特異的な虚血性神経細胞死
山嶋　哲盛　　金沢大院・医・脳病態医学講座・脳機能制御学

15:25～15:45
5. サル海馬体損傷と記憶障害
鞠負　正雄　　(財)東京都医学研究機構・東京都神経研・認知行動

15:45～16:05
6. 側頭葉てんかんに対する側頭下アプローチによる扁桃体海馬切除術前・術後の神経心理学的検査結果
堀　智勝　　東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

16:05～16:25
総合討論

16:25～16:30
おわりに：　山嶋　哲盛

14:00～16:30　Room J
S53　ゲノム時代と感情評価

座長：玄番　典恵（関西医大・第二生理）
本間　生夫（昭和大・医・第二生理）

14:00～14:05
はじめに

14:05～14:32
1. 認知の土台としての感情ー神経心理学の視点
山鳥　重　　東北大院・医・高次機能障害学

14:32～14:59
2. 唾液と感情評価
玄番　央恵　　関西医大・第二生理

14:59～15:26
3. 手掌部発汗・心拍と感情評価
大橋　俊夫　　信州大・医・第一生理

15:26～15:53
4. 呼吸と感情評価
本間　生夫[1]、政岡　ゆり[1]
[1]昭和大学・医・第二生理学教室

15:53～16:20
5. 脳内サイトカインと感情評価
片渕　俊彦[1]、近藤　哲哉[1]、久保　和彦[1]
[1]九州大院・医・統合生理

16:20～16:30
総合討論

14:00～16:30　Room K
S54　行動神経内分泌学の新しい潮流　A New Trend of Behavioral Neuroendocrinology
座長：青木　清（上智大・生命研）
筒井　和義（広島大・総合科学・脳科学）

14:00～14:05
はじめに

14:05～14:45
1. Avoiding the "costs" of testosterone: a convergence of endocrinology and behavioral ecology
John C. Wingfield　Department of Zoology, University of Washington, Seattle, Washington 98195, USA
指定討論者： 和田　勝（東京医科歯科大）

14:45～15:10
2. アロマターゼ遺伝子破壊マウスの性行動解析を通した脳の性分化におけるアロマターゼ・エストロゲン仮説の検証
原田　信広[1]、松本　高広[1]、本田　伸一郎[1]
[1]藤田保衛大・医・生化学
指定討論者： 佐久間　康夫（日本医大）

15:10～15:35
3. キンギョの性行動を支配する脳の両性性とステロイド調節
小林　牧人　　東京大院・農・水圏生物科学
指定討論者： 山内　兄人（早稲田大・人間科学）

15:35～16:00
4. ジュズカケバトの親行動を制御するニューロステロイドの合成と作用
筒井　和義[1]、浮穴　和義[2]、Robert W. Lea[3]
[1]広島大・総科・脳科学、[2]広島大・総科・脳科学、[3]University of Central Lancashire, UK
指定討論者： 岡本　光弘（大阪大院・医）

16:00～16:25
5. ニホンウズラの発声行動の発現を制御するICo核におけるテストステロンの作用
青木　清[1]、杉山　陽子[1]、松島　俊也[2]
[1]上智大学・生命科学研究所、[2]名古屋大学大学院・生命農学
指定討論者： 川戸　佳（東京大・総合文化）

16:25～16:30
おわりに

一般演題（ポスター発表）
プログラム

	1日目		2日目		3日目	
	PA	PE	PA	PE	PA	PE
1. イオンチャネル、興奮性膜		001～012	001～022			001～013
2. シナプス		013～028	023～035			014～030
3. シナプス可塑性		029～045	036～050			031～050
4. 神経伝達物質、修飾物質		046～065	051～062			051～065
5. 受容体、輸送体		066～090	063～076			066～080
6. 情報伝達、変換、修飾		091～110	077～089			081～100
7. 軸索輸送、細胞運動、細胞骨格		111～129				
8. グリア、ミエリン				001～016		101～118
9. 血液脳関門						119～124
10. パターン形成	001～017					
11. 細胞分化	018～034			017～032		125～140
12. 突起伸展、回路網形成	035～055			033～053		141～161
13. 栄養因子、サイトカイン	056～070			054～067	001～015	
14. 細胞接着因子	071～088					
15. 再生、移植				068～081	016～024	
16. 神経細胞死、アポトーシス	089～109			082～100	025～036	
17. 運動		130～148	090～108		037～059	
18. 視覚		149～169	109～126		060～078	
19. 聴覚、前庭感覚	110～122					
20. 嗅覚、味覚、化学感覚	123～134			101～116		
21. 体性感覚	135～151					
22. 痛覚				117～136		
23. 自律神経系				137～155		162～176
24. 神経内分泌				156～172		177～194
25. 神経免疫				173～176		
26. 本能と情動行動	152～170					
27. 睡眠、生体リズム	171～184		127～139			195～208
28. 学習、記憶		170～198	140～165			209～236
29. 認知		199～213	166～184			
30. 疾患モデル					079～096	
31. 発育、発達障害					097～100	
32. 変性疾患				177～192	101～113	
33. 精神神経疾患					114～117	
34. 筋疾患					118～119	
35. 虚血					120～137	
36. 外傷					138～143	
37. 老化、痴呆、アルツハイマー				193～211	144～161	
38. 薬物依存、精神薬理					162～170	
39. 中毒症					171～173	
40. 脳腫瘍					174	
41. てんかん					175～187	
42. 感染症						
43. 脳血流、代謝				212～224		
44. イメージング		214～223		225～239		
45. 分子生物学的、細胞生物学的方法		224～235				
46. 学習理論			185			
47. コンピューター科学、ロボット			186～189			

PA: アネックスホール　　PE: イベントホール

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
　　偶数番号 14:00～15:00

一般演題（ポスター発表）

パターン形成

PA1-001　NMHC-Bミオシン欠損マウスの初期発生異常：神経上皮細胞の配列、分裂、分化の異常と細胞接着構造
原　嘉信[1]、原　由紀子[1]、市野瀬　志津子[2]
[1]東京医科歯科大・疾患遺伝子実験センター・分子神経変性、[2]機器分析センター

PA1-002　LIM-homeodomain転写調節因子L3/Lhx8のマウスおよびヒト遺伝子構造
北中　純一[1]、北中　順惠[1]、松本　和政[2]、森　徹自[3]、和中　明生[3]、竹村　基彦[1]
[1]兵庫医大・薬理、[2]奈良先端大・バイオサイエンス・細胞構造、[3]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学

PA1-003　視蓋領域形成におけるPax3/7の機能解析
松永　英治[1]、仲村　春和[1]
[1]東北大・加齢研・分子神経

PA1-004　ニワトリ胚脳におけるリーリン発現細胞の起源および移動
丹-竹内　京子[1]、小川　正晴[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チーム

PA1-005　LIM Homeobox型転写調節因子L3/Lhx8の神経発生における役割
森　徹自[1]、張　玉想[2]、高木　裕美[1]、竹内　真由美[1]、伊関　憲[1]、萩野　精太[3]、横屋　幸彦[1]、和中　明生[1]
[1]福島医大・医・生体情報伝達研究所・細胞科学、[2]福島医大・医・麻酔科、[3]福島医大・医・整形外科

PA1-006　ゼブラフィッシュ前脳形成異常ミュータントのスクリーニング
森田　規之[1]、Michael Brand[2]、楊　易木[1]、Wieland B. Huttner[2]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖学、[2]マックスプランク分子細胞生物学遺伝学研究所

PA1-007　リーラーマウスにおける梨状葉皮質の構築異常
宮下　英将[1,2]、小川　正晴[2]
[1]高知医科大・小児科、[2]理研・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チーム

PA1-008　Etsファミリー転写因子の神経誘導・パターニングへの関与
本郷　育子[1]、岡本　治正[1]
[1]産総研・脳神経情報研究部門

PA1-009　ミュータントマウスリーラーの扁桃体にみられる異質の球形のニューロン集塊
小川　正晴[1]、吉田　玲子[1]、須田　容子[2,3]、相沢　慎一[2,3]、山本　三幸[4]
[1]理研・脳科学センター・細胞培養技術開発、[2]熊本大学発生医学研究センター胚形成部門形態形成分野、[3]理研発生・再生科学研究センター・ボディプラングループ、[4]筑波大学基礎医学系

PA1-010　神経マーカー転写因子遺伝子、*Xkrox-20* 及び *Xrx1a* のプロモーター解析
渡辺　崇[1,2]、岡本　治正[2]、城所　良明[1]
[1]群馬大院・医・行動生理、[2]産総研・脳神経情報部門

PA1-011　黒質ドーパミン作動性神経細胞に対するreelinの役割
西川　重幸[1]、後藤　恵[1]、浜崎　禎[1]、生塩　之敬[1]
[1]熊本大学・医・脳神経外科

PA1-012　アデノウイルスベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入
橋本　光広[1]、御子柴　克彦[1,2]
[1]理研　脳センター　発生神経生物、[2]東大　医科研　化学

PA1-013　Pax6変異ラットを用いた嗅球神経細胞の発生機構の解析
野村　真[1]、平田　たつみ[2]、大隅　典子[1]
[1]東北大・院・器官構築学、[2]国立遺伝学研究所・脳機能研究部門

PA1-014　Iot細胞の移動制御機構
川崎　能彦[1]、中福　雅人[2]、平田　たつみ[1]
[1]遺伝研・脳機能、[2]東大院・医・神経生物学

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA1-015 視床下部視索上核(SON)の形成メカニズムについて
堀江 正男[1]、大隅 典子[2]、武内 恒成[3]、大平 敦彦[4]、江藤 一洋[5]、川野 仁[1]
[1]東京都神経科学総合研究所 発生形態、[2]東北大学大学院 発生神経生物学、[3]名古屋大学大学院 理学研究科 超分子システム、[4]愛知県コロニー発達障害研究所 周生期学部、[5]東京都医科歯科大学大学院 発生機構制御学

PA1-016 リーリン欠損ラットSRKの上丘細胞構築異常と線維構築異常
榊原 俊介[1,2]、寺島 俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大学医学部医学科 (学生)

PA1-017 SHAKING RAT KAWASAKI (SRK) におけるバレル形成とその可塑性
東 秀二[1]
[1]京都府立医科大学・第2生理

細胞分化 I

PA1-018 マウス胎児性癌の細胞株P19のGABAニューロンへのレチノイン酸による分化
黒川 清[1]、工藤 基[1]
[1]滋賀医大・医・解剖二

PA1-019 P19胚性腫瘍細胞のレチノイン酸依存性神経分化におけるJNKの活性上昇機構
小林 孝安[1]、秋山 聖子[1]、田村 眞理[1]
[1]東北大・加齢研

PA1-020 TPR タンパク質 CRN と ATH55 の機能解析
天田 直樹[1]、前田 明[2]、戸所 一雄[3]、手塚 智章[1]、荒木 一明[1]、武井 延之[1]、那波 宏之[1]
[1]新潟大学・脳研究所・分子神経生物学教室、[2]マイアミ大学・医学部・生化学分子生物学科、[3]理化学研究所・筑波研究所・分子細胞生物学教室

PA1-021 小脳顆粒細胞の分化過程における新たな遺伝子発現制御機構
佐野 訓明[1]、筒井 公子[1]、徳永 叡[1]、筒井 研[2]
[1]岡山大院・医歯学・神経機能構造、[2]分子生物

PA1-022 ニューロンに存在する増殖抑制因子necdinの機能ドメインの解析
谷浦 秀夫[1]、吉川 和明[1]
[1]大阪大・蛋白質研究所・機能制御

PA1-023 カルシウム結合タンパク質Iba2の神経幹細胞における発現
上田 睦明[1,2]、今井 嘉紀[1]、大澤 圭子[1]、金澤 裕子[1]、佐々木 洋[1]、高坂 新一[1]
[1]国立精神神経センター・神経研・代謝、[2]天理よろづ相談所病院・薬剤

PA1-024 p53欠損マウス胎仔大脳皮質からの神経系幹細胞株の樹立
堀内 真[1]、友岡 康弘[1]
[1]東京理科大院・基礎工・生物工

PA1-025 アストロサイトと上衣細胞を認識する新規モノクローナル抗体A3B10について
桜井 洋子[1]、藤牧 香代[2]、吉村 和法[2]、小林 淳子[1]、霜田 靖[1]、野村 正彦[2]、阿相 皓晃[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物学、[2]埼玉医科大学・医・第一生理学

PA1-026 ガレクチン-1はアストロサイトの分化を誘導する
佐々木 翼[1]、平林 淳[2]、笠井 献一[2]、遠藤 玉夫[1]
[1]都老人研・糖鎖生物、[2]帝京大・薬・生物化学

PA1-027 脊髄背側から放出されるオリゴデンドロサイト分化抑制因子の解析
和田 圭樹[1]、清水 健史[1]、鹿川 哲史[1]、高田 慎治[2,3,4]、室山 優子[3,5]、池中 一裕[1]
[1]生理研、[2]京大・理、[3]ERATO分化誘導、[4]岡崎統合バイオ、[5]阪大・細胞工学センター

PA1-028 Wntシグナリングによるオリゴデンドロサイト分化抑制
清水 健史[1]、和田 圭樹[1]、鹿川 哲史[1]、高田 慎治[2,3,4]、室山 優子[2,5]、池中 一裕[1]
[1]国立生理研、[2]ERATO誘導分化、[3]京大、理、[4]国立統合バイオ、[5]阪大、細胞工学センター

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-029　**ショウジョウバエの神経特異的C2HC型Znフィンガー遺伝子dNZF-1の構造と機能**
大迫　俊二[1]、高松　芳樹[1]
[1]東京都神経研・脳構造

PA1-030　**神経細胞系譜に特異的に発現する膜蛋白質（RANDAM-2）の遺伝子クローニング**
小谷　政晴[1]、田島　陽一[2]、小山内　たか[2]、金田　秀貴[3]、設楽　浩志[3]、岩槻　健[4]、久保　英夫[5]、桜庭　均[1]
[1]都臨床研・臨床遺伝、[2]都臨床研・生命情報、[3]都臨床研・実験動物、[4]都臨床研・腫瘍生化学、[5]都臨床研・総合

PA1-031　**マウス胎児脳における新規転写因子zfh-Xの発現様式 --- アンチセンスRNAによる発現抑制の可能性**
小峰　由里子[1]、山森　哲雄[1]
[1]基礎生物学研究所

PA1-032　**転写調節因子Eosの過剰発現がzebrafishの神経系の形成に及ぼす影響**
横屋　幸彦[1]、森　徹自[1]、伊関　憲[1]、萩野　精太[1]、張　玉想[1]、竹内　真由美[1]、高木　裕美[1]、和中　明生[1]
[1]福島医大 生体情報伝達研 細胞科学

PA1-033　**Notch signal調節因子Mouse Numbの神経分化に対する効果**
徳永　暁憲[1,2]、中尾　啓子[2]、岡野　栄之[2]
[1]大阪大院・医・神経機能解剖、[2]慶應大・医・生理学

PA1-034　**培養小脳組織の分化とグルタミン酸放出パターン**
上松　正和[1]、太田　靖一[1]、吉田　祥子[1]
[1]豊橋技大・物質工学系

突起伸展、回路網形成 I

PA1-035　**発生期中枢神経系におけるdepolarization waveの伝播メカニズム　ー光学的イメージングによる解析ー**
佐藤　容子[1]、持田　啓[1]、矢澤　格[1]、佐々木　真一[1]、佐藤　勝重[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

PA1-036　**鶏胚脊髄神経刺激により広範囲に誘発されるdepolarization waveの光学計測による解析**
持田　啓[1]、佐藤　勝重[1]、佐々木　真一[1]、矢澤　格[1]、佐藤　容子[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

PA1-037　**鶏胚菱脳における舌咽・迷走神経運動核の機能的分節構造　ー膜電位の光学的計測法による解析ー**
佐藤　勝重[1]、持田　啓[1]、矢澤　格[1]、佐々木　真一[1]、佐藤　容子[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

PA1-038　**In vivoラット脊髄における末梢神経応答パターンの生後変化　ー内因性光学イメージング法による解析ー**
佐々木　真一[1]、持田　啓[1]、矢澤　格[1]、佐藤　容子[1]、佐藤　勝重[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

PA1-039　**神経回路形成を制御する遺伝子のショウジョウバエを用いた異所発現スクリーニング**
織原　美奈子[1,2]、斎藤　麻衣[1,2]、問田　有香[2]、相垣　敏郎[3]、浜　千尋[1,2]
[1]理研・発生再生研・神経回路発生、[2]科技団・戦略、[3]東京都立大・院理・生物

PA1-040　**大脳新皮質におけるカルレチニン免疫活性細胞の化学的性質の生後発生過程での変化**
瀧　公介[1]、玉巻　伸章[1]、金子　武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

PA1-041　**発達過程の延髄孤束核におけるGABA性シナプス除去の分子メカニズム**
河合　良訓[1]、仙波　恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学・第二解剖学教室

PA1-042　**大脳皮質の発達過程におけるCl⁻ホメオスタシス調節遺伝子の発現変化**
岡部-清水　千草[1]、横倉　正倫[1]、岡部　明仁[1]、豊田　博紀[1]、大野　浩司[2]、佐藤　康二[2]、福田　敦夫[1]
[1]浜松医科大・医・生理第一、[2]浜松医科大・医・解剖第一

PA1-043　**新規CRMPファミリー分子、CRMP5の同定と機能解析**
深田　斉秀[1,2,3]、渡我部　育子[1,3]、湯浅　純一[1,2,3]、河内　浩行[1,3]、黒岩　麻里[4]、松田　洋一[4]、野田　昌晴[1,2,3]
[1]基生研　感覚情報、[2]総研大　生命科学　分子生物機構論、[3]CREST、[4]北大院　地球環境科学　生態環境科学

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA1-044 **Cdk5/P35-dependent and Independent Pathways through Which ephrin-A5 Induces Morphological Changs of Neuronal and Non-neuronal Cells**
Chi Cheng[1,2]、佐々木 幸生[2]、中山 孝[3]、田中 英明[4]、大野 重昭[5]、五嶋 良郎[2,6]
[1]横浜市立大学・医・眼科、[2]横浜市立大学・医・薬理学、[3]横浜市立大学・医・生化学、[4]熊本大院・医・神経分化学、[5]北海道大学・医・眼科、[6]CREST JST, Japan

PA1-045 **カルシウムウェーブに対するNMDA型グルタミン酸受容体(NMDAR)の作用機構の解明**
岡田 英嗣[1]、宮川 尚久[1]、森 寿[2]、三品 昌美[2]、上野川 修一[3]、宮本 有正[1]、久恒 辰博[1]
[1]東大院・新領域・先端生命、[2]東大院・医・分子神経生物、[3]東大院・農生科・応生化

PA1-046 **セマフォリン4Dとその受容体プレキシンB1の細胞内情報伝達系の解析**
廣谷 睦[1]、大岡 嘉治[2]、山本 貴啓[2]、古郷 幹彦[1]、松矢 篤三[1]、稲垣 忍[2]
[1]大阪大院・歯・第一口腔外科、[2]大阪大・医・保健

PA1-047 **セマフォリン3A情報伝達はFyn-Cdk5リン酸化カスケードを介する**
佐々木 幸生[1]、Chi Cheng[1,2]、内田 穣[1,4]、大島 登志男[5]、八木 健[6]、谷口 雅彦[7]、中山 孝[3]、工藤 佳久[4]、大野 重昭[2]、中村 史雄[1]、五嶋 良郎[1,8]
[1]横浜市大・医・薬理、[2]横浜市大・医・眼科、[3]横浜市大・医・一生化、[4]東薬大・生命科学、[5]理研・脳科学総合セ、[6]阪大・細胞生体工学セ、[7]東大院・医・生化分子生物、[8]CREST, JST

PA1-048 **LIMキナーゼ1による神経成長円錐の形態制御機構**
大橋 一正[1]、遠藤 光晴[1]、佐々木 幸生[2]、五嶋 良郎[2]、水野 健作[1]
[1]東北大・院・生命科学・情報伝達分子解析、[2]横浜市大・医・薬理

PA1-049 **小脳顆粒細胞の極性形成に関与する新規候補分子の同定**
永楽 元次[1,2]、平野 丈夫[1,2]、見学 美根子[1,2]
[1]京都大院・理・生物物理、[2]CREST

PA1-050 **神経ガイダンス分子群CRAM/CRMPs複合体に会合するチロシンキナーゼFes/Fpsの同定と機能解析**
柳 茂[1]、三井 教寛[1]、稲留 涼子[1]、高橋 秀典[1]、山村 博平[1]
[1]神戸大院・医・ゲノム科学

PA1-051 **培養神経細胞における樹状突起からの軸索再生**
林 謙介[1]、平井 里香[1]、石川 巧一[2]、高田 邦昭[1]
[1]群馬大学・生体調節研究所・細胞構造分野、[2]群馬大学・生体調節研究所・分子調節分野

PA1-052 **神経突起の伸長に果たすM6aの役割**
佐藤 泰史[1]、藤澤 肇[2]、平田 たつみ[1]
[1]遺伝研・脳機能、[2]名古屋大・院・理学

PA1-053 **神経成長円錐におけるフィロポディア形成に果たすWAVEの役割**
宮本 茂昭[1]、野住 素広[1]、中川 裕之[1]、三木 裕明[2]、竹縄 忠臣[2]
[1]九州工大・情報工・生化システム、[2]東京大・医科研・腫瘍分子

PA1-054 **後根神経節ニューロンにおけるセマフォリン4Dの生理作用の検討**
増田 健太[1]、藤岡 しほ[1]、大岡 嘉治[1]、Marcia Toguchi[1]、宮崎 信雄[1]、稲垣 忍[1]
[1]大阪大院・医・保健学科・神経生物学

PA1-055 **Sema4D欠損マウス作製とSema4D機能の解析**
竹田 雄一[1,2]、天崎 真由実[1]、古山 達雄[3]、宮崎 純一[4]、丹羽 仁史[4]、田代 文[4]、倉本 恵梨子[1]、松山 知弘[5]、古郷 幹彦[2]、松矢 篤三[2]、稲垣 忍[1]
[1]大阪大院・医・保健学科・神経生物学、[2]大阪大院・歯学研究科・統合機能口腔科学専攻顎口腔病因病態制御学講座(口腔外科第一教室)、[3]大阪大院・医学研究科・機能形態学、[4]大阪大院・医学研究科・幹細胞制御学、[5]兵庫医大・5内科

栄養因子、サイトカインI

PA1-056 **TGFαのシナプス発達にたいする抑制因子としての役割**
難波 寿明[1]、武井 延之[1]、那波 宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-057　**NGFを介したNa^+-Ca^{2+} Exchanger サブタイプ2 mRNAの特異的発現増加**
大山　博之[1]、小池　達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

PA1-058　**脳由来神経栄養因子（BDNF）によるグルタミン酸放出の増強作用は、細胞内Ca^{2+}ストアの活性化を必要とする。**
松本　知也[1]、沼川　忠広[1,2]、安達　直樹[1]、横幕　大作[1]、山岸　覚[1]、武井　延之[3]、畠中　寛[1]
[1]阪大院・蛋白研・生合成、[2]日本学術振興会特別研究員、[3]新潟大・脳研

PA1-059　**上皮成長因子EGFファミリーのラット脳内分布とその発現制御：精神刺激薬の効果**
二村　隆史[1,3]、豊岡　和彦[1,2]、那波　宏之[1]
[1]新潟大学・脳研・分子神経生物、[2]新潟大学・医・精神医学、[3]ウェルファイド・創薬研

PA1-060　**ドパミンD2L受容体を介するCaM KIIの活性化とBDNFの発現**
竹内　有輔[1]、福永　浩司[1]、宮本　英七[1]
[1]熊本大・医・第一薬理

PA1-061　**ヒト羊膜上皮細胞（HAEC）の activin と noggin の合成・分泌能について**
児矢野　聡[1]、福井　彰雅[2]、内田　彩子[1]、山田　一登[1]、浅島　誠[2]、桜川　宣男[1]
[1]国立精神・神経センター神経研究所、[2]東京大学教養学部

PA1-062　**チロシンキナーゼ欠損型TrkBによるアクチン細胞骨格とMAPキナーゼの制御**
大平　耕司[1]、本間　光一[2]、林　基治[1]
[1]京大・霊長研・分子生理、[2]東大院・薬・発生細胞化学

PA1-063　**ニューロトロフィン間における細胞内シグナル伝達の活性化様式の相違**
山田　雅司[1]、沼川　忠広[1]、小清水　久嗣[1]、田辺　圭子[2]、小泉　信一[2]、畠中　寛[1]
[1]阪大蛋白研、[2]ノバルティスファーマ筑波研

PA1-064　**神経細胞におけるTrkBとNck2の相互作用解析**
鈴木　辰吾[1,2]、小島　正己[1,2]、近江谷　克裕[2]、山田　雅司[1]、小泉　信一[3]、畠中　寛[1]
[1]阪大・蛋白研・生合成部門、[2]産総研・人間系・細胞機能操作、[3]ノバルティスファーマK.K. 筑波研究所

PA1-065　**神経栄養因子シグナリングにおけるアダプター分子N-Shcの特異的アウトプット**
中村　岳史[1,2]、佐藤　仁彦[1,2]、小島　拓哉[1]、森　望[1,2]
[1]長寿研・分子遺伝、[2]科技団・戦略基礎

PA1-066　**BDNFプロモーターIにおけるカルシウム応答配列と転写因子の同定**
宮下　敏秀[1]、田渕　明子[1]、坂谷　英亨[1]、津田　正明[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

PA1-067　**ニューロトロフィン-3(NT-3)遺伝子のカルシウム応答抑制エレメントとDNA結合因子の解析**
田渕　明子[1]、林　裕之[1]、安原　昌宏[1]、津田　正明[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

PA1-068　**GDNF によるチロシン水酸化酵素遺伝子の発現**
木内　一壽[1,2]、肖　恒怡[1]、平田　洋子[1,2]、磯部　健一[3]
[1]理研・BMC・運動遺伝子、[2]岐大・工・生命工学、[3]長寿研・老化機構

PA1-069　**神経栄養因子受容体p75細胞内領域に結合する分子の検索**
樋口　晴久[1]、山下　俊英[1,2]、遠山　正弥[1,2]
[1]大阪大学院・医・機能形態学、[2]科学技術振興事業団

PA1-070　**マウスシュワン細胞由来IMS32細胞のアドレナリン刺激による神経栄養因子過剰産生機構について**
福山　隆一[1]、太田　好美[1,2]、太田　潔江[3]、太田　光ひろ[4]、才脇　卓也[1]、伏木　信次[1]
[1]京都府立医大・病態病理、[2]京都府立医大学・精神医学、[3]国立宇多野病院・臨床研究部、[4]神戸薬科大学・臨床化学部

細胞接着因子

PA1-071　**カドヘリン機能阻害によるシナプス形成への影響**
富樫　英[1]、竹市　雅俊[1]
[1]京都大院・生命科学・細胞認識

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA1-072 免疫グロブリンスーパーファミリー接着因子Kilon及びOBCAMの脳内発現
松本 尚子[1]、前川 昌平[2]、清原 壽一[1]、宮田 清司[1]
[1]京都工芸繊維大・応用生物、[2]神戸大学大学院・生命科学

PA1-073 神経活動によって誘導される神経接着分子arcadlinの細胞内情報伝達機構
安田 新[1]、杉浦 弘子[1]、鈴木 香子[1]、山形 要人[1]
[1]東京都神経研・神経薬理

PA1-074 神経接着分子L1はOPCからOLへの発達過程で発現する
伊藤 康一[1]
[1] (財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・炎症

PA1-075 DSCAMサブファミリーメンバー(DSCAML1)のクローニング及び機能解析
天野 賢治[1]、Kishan Lal Agarwala[1]、Sabramaniam Ganesh[1]、堤 享枝[1]、鈴木 俊光[1]、山川 和弘[1]
[1]理研・脳センター・神経遺伝

PA1-076 contactinサブグループに属する神経接着分子NB-2:神経突起伸長活性の特異性とその発現部位の解析
小川 順子[1]、李 順姫[1,2]、伊藤 康一[3]、永田 三郎[4]、町田 武夫[5]、武田 泰生[1]、渡辺 和忠[6]
[1]東京都老人総合研究所・細胞認識、[2]東京農工大学・連合農学研究科・生物工学、[3]東京都臨床医学総合研究所・炎症、[4]日本女子大学・理学科・物質環境科学、[5]埼玉大学・理工学科・生物環境科学、[6]長岡技術大学・生物系

PA1-077 GPI-アンカー型神経認識分子NB-3を介するシグナル伝達機構の解析
李 順姫[1,2]、武田 泰生[1]、Vance Lemmon[3]、高橋 信弘[2]、渡邊 和忠[1,4]
[1]都老研・細胞認識、[2]東京農工大・連合農・生物工、[3]Dept. Neurosci., CWRU、[4]長岡技科大・生物

PA1-078 ヒト脳におけるニューログリカンC遺伝子の発現様式の解析
青野 幸子[1]、慶野 宏臣[1]、島田 厚良[2]、川島 祥子[1]、金子 律子[1]、時田 義人[1]、山内 忍[1,3]、周尾 卓也[1,4]、松井 ふみ子[1]、岸川 正大[2]、大平 敦彦[1,3]
[1]愛知県コロニー・研・周生期、[2]愛知県コロニー・研・形態、[3]名古屋大院・医、[4]名古屋市大院・システム自然科学

PA1-079 神経認識分子NB-2欠損マウスの作製と解析
Hong Li[1]、小川 順子[1]、赤阪 啓子[1]、二木 宏明[2]、浅野 雅秀[3]、須藤 カツ子[4]、岩倉 洋一郎[4]、武田 泰生[1]、渡辺 和忠[1,5]
[1]都老人研・細胞認識、[2]理研・脳科学総研セ、[3]金沢大・動物実験施設、[4]東大・医科研、[5]長岡技科大・生物系

PA1-080 脳特異的に発現する膜型タンパク質をコードする新規遺伝子の単離
道下 正貴[1,2]、池田 敏男[3]、仲柴 俊昭[3]、田代 啓[4]、本庶 佑[5]、土井 邦雄[1]、糸原 重美[3]、遠藤 昌吾[6]
[1]東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医病理、[2]理研 脳センター 記憶学習、[3]理研 脳センター 行動遺伝、[4]京大 遺伝子、[5]京大 医 分子生物、[6]理研 脳センター 神経回路メカニズム

PA1-081 HNK-1糖鎖抗原の生合成に関与する転移酵素の発現分布に関する研究
三本 靖洋[1]、岡 昌吾[1]、川嵜 敏祐[1]
[1]京都大院・薬・生体分子認識

PA1-082 神経回路形成期における OL-プロトカドヘリンの分布
青木 英子[1]、平野 伸二[1,2]、鈴木 信太郎[1]
[1]愛知県コロニー研究所、発生学部、[2]科技団、さきがけ研究21

PA1-083 HNK-1糖鎖抗原の生合成に関わるグルクロン酸転移酵素GlcAT-P遺伝子の構造及び転写調節機構の解析
山本 昌司[1,2]、岡 昌吾[1,2]、斎藤 深美子[3]、稲澤 譲治[3]、川嵜 敏祐[1,2]
[1]京都大院・薬・生化、[2]科技団・CREST、[3]東京医歯大・難研・分子細胞遺伝

PA1-084 CARの細胞内ドメインに相互作用するタンパク質の同定
細谷 純一[1]、本田 岳夫[1]、堀田 優子[1]、渡辺 雅彦[2]、小谷 昌司[3]、桑野 良三[1]
[1]新潟大学・遺伝子実験施設、[2]北海道大学・医学研究科、[3]新潟大学・自然科学研究科

PA1-085 新規免疫イムノグロブリンスーパーファミリーに属する、RA175/TSLC1の脳での発現と機能
桃井 隆[1]、浦瀬 香子[1]、藤田 恵理子[1]、祖山 晃子[1]
[1]国立精神神経セ・5部

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
　　偶数番号 14:00～15:00

PA1-086　**mCARの細胞内局在と時期、組織特異的な発現の変化について**
堀田　優子[1,2]、本田　岳夫[1]、内藤　眞[2]、山田　光則[3]、高橋　均[3]、桑野　良三[1]
[1]新潟大学遺伝子実験施設、[2]新潟大学大学院医歯学総合研究科、[3]新潟大学脳研究所

PA1-087　**視床下部大細胞性神経における樹状突起特異的接着因子OBCAMの局在と機能に関する研究**
田口　勝敏[1]、清原　壽一[1]、宮田　清司[1]
[1]京都工芸繊維大学・応用生物

PA1-088　**カイニン酸誘発てんかんモデルでのラット海馬内におけるN－カドヘリンの変化**
藤田　政隆[1]、相原　徳孝[1]、山本　愛美[2]、山本　直樹[2]、浅井　清文[2]、多田　豊曠[3]、加藤　泰治[2]、山田　和雄[1]
[1]名古屋市立大学・医・脳神経外科、[2]名古屋市立大学・医・分子研生体制御、[3]名古屋市立大学・看・病理学

神経細胞死、アポトーシスⅠ

PA1-089　**NMDA誘発神経毒性およびホールセル電流に対するneuroactive steroidの作用**
白川　久志[1]、香月　博志[1]、田口　良太[1]、篠原　温美[1]、久米　利明[1]、金子　周司[2]、伊藤　壽一[3]、赤池　昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・医療薬理、[3]京都大院・医・聴覚言語病態

PA1-090　**グルタミン酸による急性神経細胞死の核DNA断片化を引き起こすIP_3**
山本　清二[1]、坪井　貴司[1]、櫻井　孝司[1]、寺川　進[1]
[1]浜松医大・光量子医学研究センター

PA1-091　**脳に特異的なBINPに結合する新規受容体蛋白質のカイニン酸投与後の変化**
濱　登希子[1]、丸山　六三[1]、仙波　りつ子[2]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]愛知県コロニー発達障害研究所

PA1-092　**JNK(SAPK)下流におけるストレス応答性転写因子ATF3の細胞死防御及び突起伸展作用**
中込　咲綾[1]、鈴木　康博[1]、木山　博資[1]
[1]大阪市大・医・機能細胞形態学（解剖学第一）

PA1-093　**NO誘導性神経細胞死におけるBcl-2のリン酸化とBaxトランスロケーション**
石川　保幸[1]、日下　永子[1]、池内　俊彦[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学・蛋白質研究所・生合成部門

PA1-094　**脳機能改善薬T-588のマウス海馬ERKリン酸化に対する作用**
横山　郁子[1]、江川　弘明[1]、山室　晶子[1]、田熊　一敞[3]、小山　豊[1]、馬場　明道[2]、松田　敏夫[1]
[1]大阪大院・薬・複合薬物、[2]大阪大院・薬・神経薬理、[3]神戸学院大・薬・分析

PA1-095　**Guanylate cyclaseによる一酸化窒素誘発細胞死の制御**
吉岡　靖啓[1]、山室　晶子[1]、前田　定秋[1]
[1]摂南大学・薬学部・薬物治療学教室

PA1-096　**小胞体ストレス感知機構に関わる分子と相互作用する蛋白質群の同定**
大野　加代子[1,3]、米田　託成[1,3]、今泉　和則[2]、由井　大錦[1,3]、片山　泰一[1,3]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[2]奈良先端科学技術大院・バイオサイエンス・細胞構造学、[3]科学技術振興事業団

PA1-097　**プロテアーゼ阻害剤TLCKによるカスパーゼ非依存細胞死経路の抑制**
小池　達郎[1]、三井　千珠[1]、二宮　孝文[2]
[1]北海道大院・理・生物科学、[2]札幌医科大学・医・解剖学

PA1-098　**ウォーラー変性遅延突然変異マウス（C57BL/Wld）における微小管重合阻害剤に対する細胞死と突起変性の独立性**
池上　浩司[1]、小池　達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

PA1-099　**トリメチル錫投与ラットの海馬の神経細胞死およびアストロサイト活性化におけるII型グルココルチコイド受容体の役割**
今井　秀樹[1]、西村　敏[2]、定松　美幸[2]、劉　影[2]、兜　真徳[1]、加藤　進昌[2]
[1]国立環境研究所・環境ホルモン、ダイオキシンプロジェクト、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-100　凍結障害がマウス大脳皮質の遺伝子発現に及ぼす影響
増尾　好則[1]、石川　陽子[1]、小酒井　貴晴[2]、打出　毅[3]、齊田　要[2]、小松　泰彦[1]
[1]産総研・特許生物寄託センター、[2]産総研・分子細胞工学、[3]北里大・獣医・毒性

PA1-101　粘菌分化誘導因子(DIF-1)のラット大脳皮質神経細胞に及ぼす作用
管野　敏夫[1,3]、久保原　禅[2]、後藤　文夫[3]、高田　邦昭[1,4]、林　謙介[1]
[1]群馬大学・生体調節研究所・細胞構造分野、[2]群馬大学・生体調節研究所・附属生理活性物質センター、[3]群馬大学・医・麻酔蘇生学教室、[4]群馬大学・医・解剖学第一教室

PA1-102　脳の初期発生における細胞死の役割
砂澤　裕子[1]、杉森　道也[2]、中福　雅人[2]、増山　典久[1]、後藤　由季子[1]
[1]東大・分生研、[2]東大・院医・神経生物

PA1-103　発生早期のニワトリ胚頚髄に起こる運動神経細胞死におけるカスパーゼの役割
八木沼　洋行[1]、白岩　伸子[2]、島田　孝子[1]、西山　慶治[1]、桃井　隆[3]、内山　安男[4]、オッペンハイム　ロナルド[2]
[1]福島医大・医・解剖、[2]ウエイクフォレスト大・医・神経生物、[3]国立精神神経センター・神経研・疾病研究第5部、[4]大阪大学・医・細胞生物

PA1-104　p38a の新規スプライス産物、 p38a2 は細胞死を誘導する
日下　永子[1]、石川　保幸[1]、池内　俊彦[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学蛋白質研究所蛋白質生合成部門

PA1-105　Heme oxygenase-1の誘導を介した神経栄養因子様低分子化合物による神経細胞生存維持機構
佐藤　託実[1,2]、中塚　大策[2,3]、石川　保幸[1]、畠中　寛[1]、油谷　浩幸[4]、古田　享史[5]、鈴木　正昭[5]、渡辺　恭良[2,3]
[1]阪大・蛋白研・生合成、[2]大阪バイオサイエンス研究所、[3]阪市大大学院・医学研究科・システム神経科学、[4]東大・先端研・ゲノムサイエンス、[5]岐大・工・生命工学科

PA1-106　培養小脳顆粒細胞におけるPI3キナーゼ経路を介するp38 MAPKの活性制御とアポトーシス抑制
山岸　覚[1]、山田　雅司[1]、松本　知也[1]、横幕　大作[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大院・蛋白研・生合成

PA1-107　小脳顆粒細胞死におけるVitamin D3 Up-regulated Protein 1 (VDUP1) mRNAの迅速な発現上昇
斎藤　達哉[1]、田中　秀逸[1]、小池　達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

PA1-108　マウス胎生期の神経形成におけるJNKMAPキナーゼカスケードの働き
松岡　秀忠[1]
[1]大阪大学・蛋白研・蛋白質生合成部門

PA1-109　転写因子NF-kappa Bの中枢神経系細胞アポトーシス制御活性
浜之上　誠[1]、仲嶋　一範[2]、衛藤　義勝[3]、高松　研[1]
[1]東邦大・医・第2生理、[2]慈恵医大・分子神経、[3]慈恵医大・遺伝子治療

聴覚、前庭感覚

PA1-110　層状核神経細胞・同時検出器の機能的成熟
久場　博司[1]、古谷野　好[1]、大森　治紀[1]
[1]京都大院・医・生理

PA1-111　カエルの前庭二次ニューロンにおける半規管、耳石器からの求心入力の収束について
五島　史行[1]、Hans Straka[2]
[1]慶応大院・耳鼻咽喉科、[2]ミュンヘン大学生理学教室

PA1-112　砂ネズミ下丘細胞の音刺激に対する時間-周波数応答パターン
牧　勝弘[1]、力丸　裕[1]
[1]同志社大・工

PA1-113　異なる皮質周波数帯に由来する皮質下丘投射
高柳　雅朗[1]、小島　久幸[2]、木村　明彦[1]、石川　陽一[1]、岸　清[1]
[1]東邦大・医・解剖学第一、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・脳皮質機能構造チーム

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-114　モルモット聴覚中枢活動の光学的観察
橋本　享[1]
[1]東京医歯大・生体材料工学研

PA1-115　卵形嚢刺激に応答する交連性前庭神経核ニューロン
今川　美登里[1]、白　日淑[1]、蒙　暉[1]、佐藤　斎[1]、内野　善生[1]
[1]東京医大・医・第二生理

PA1-116　ラット一次聴覚野と高次感覚領野との機能的結合は活動依存的に誘導される
菱田　竜一[1]、工藤　雅治[1]、澁木　克栄[1]
[1]新潟大・脳研・システム脳生理

PA1-117　学童児における聴覚誘発磁場反応の発達変化
竹下　和秀[1]、長峯　隆[1]、Dinh Ha Duy Thuy[1]、藤原　直仁[1]、佐藤　岳史[1]、松橋　眞生[1]、山本　順一[1]、柴崎　浩[1]
[1]京都大学・医・高次脳機能総合研究センター

PA1-118　覚醒ネコ大脳皮質一次聴覚野ニューロンの純音刺激に対する応答パターン
地本　宗平[1]、北間　敏弘[1]、秦　嶺[1]、酒寄　秀一[1]、佐藤　悠[1]
[1]山梨医科大・第二生理

PA1-119　白色雑音を挟む音に対する聴覚皮質活動の光学的計測
堀川　順生[1]、倉井　利直[1]、釆女　大悟[1]、八田　崇[1]、太田　昌吉[1]、谷口　郁夫[2]
[1]豊橋技科大・工・知識情報、[2]東京医歯大・難研・神経情報

PA1-120　Converging projections in prefrontal cortex (PFC) from auditory association cortex (AAC) in Japanese monkeys
小島　久幸[1]、キャサリン　ロックランド[1]
[1]RIKEN・BSI・Cort. Organ. System.

PA1-121　過重力刺激によるラット扁桃体の神経活性化
中川　あや[1]、宇野　敦彦[1]、堀井　新[1]、西池　季隆[1]、北原　糺[1]、武田　憲昭[2]、久保　武[1]
[1]大阪大院・医・耳鼻咽喉科、[2]徳島大学・医・耳鼻咽喉科

PA1-122　骨導可聴音および骨導超音波による誘発脳磁界の計測
中川　誠司[1]、山口　雅彦[1]、外池　光雄[1]、今泉　敏[2]、細井　裕司[3]、渡辺　好章[4]
[1]産業技術総合研究所・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]広島県立保健福祉大・コミュニケーション障害学、[3]奈良県立医科大・耳鼻咽喉科、[4]同志社大・工・電子工学

嗅覚、味覚、化学感覚 I

PA1-123　ショウジョウバエを用いた嗅覚系投射介在神経の投射様式の解析
田中　暢明[1,2]、粟崎　健[2,3]、伊藤　啓[2,3]
[1]総研大・分子生物機構論、[2]基生研、[3]科技団・さきがけ

PA1-124　マウス嗅球におけるモノクローナル抗体H1-2C7陽性細胞の中枢投射パターン
山谷　仁志[1]、佐藤　泰史[2]、藤澤　肇[3]、平田　たつみ[1,2]
[1]総研大・遺伝学、[2]遺伝研・脳機能、[3]名大院・理・生命理学

PA1-125　嗅覚系・鋤鼻系におけるアルカドリンの発現様式の検討
松岡　勝人[1]、山形　要人[2]、杉浦　弘子[2]、松岡　淳子[1,3]、市川　眞澄[3,4]、車田　正男[1]
[1]新潟大院 医歯学総合研究科 神経生物解剖学、[2]都神経研・神経薬理、[3]科技団、[4]都神経研・発生形態

PA1-126　マウス嗅球におけるneuropilin-2陽性糸球の空間分布
長尾　伯[1]、三津井　五智子[2]、森　憲作[1]
[1]東京大院・医・細胞分子生理、[2]理研・ＢＳＩ・シナプス分子機構

PA1-127　ラットのストレス応答に及ぼす植物由来におい物質の影響
阿久津　仁美[1]、菊水　健史[1]、武内　ゆかり[1]、佐野　孝太[2]、畑中　顯和[3]、森　裕司[1]
[1]東京大院・農・獣医動物行動、[2]曽田香料株式会社、[3]東亜大・植物生命科学

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-128 **嗅覚刺激によって誘発されるマウス嗅球の低周波活動**
田仲 祐介[1,2,3]、八木 健[1,2,3]
[1]生理学研究所・高次神経機構、[2]阪大・細胞生体工学センター・染色体構造機能、[3]科技団・CREST

PA1-129 **側坐核および嗅結節における投射ニューロンの化学的構成**
周 里鋼[1]、古田 貴寛[1]、金子 武嗣[1,2]
[1]京都大院、医、高次脳形態、[2]科技団

PA1-130 **チャコウラナメクジ*Limax marginatus*の末梢嗅覚神経組織での自発的な同期的電位振動とにおい刺激による変化**
伊藤 伊織[1]、木村 哲也[2]、伊藤 悦朗[1]
[1]北大・院理・生物科学、[2]理研・BSI

PA1-131 **嗅覚機能に必要な嗅球投射ニューロン数の決定**
横内 久美子[1]、福島 菜奈恵[1]、森泉 哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

PA1-132 **マウス嗅球における鏡像対称的な匂い分子応答領域の空間分布**
稲木 公一郎[1]、高橋 雄二[1]、永山 晋[1]、森 憲作[1]
[1]東大院・医・細胞分子生理

PA1-133 **嗅球内の鏡対称な匂い応答部位間を結ぶTufted Cell軸索側枝の相互投射**
永山 晋[1,2]、高橋 雄二[1]、稲木 公一郎[1]、吉原 良浩[2]、森 憲作[1,2]
[1]東京大院・医・細胞分子生理、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構

PA1-134 **鋤鼻系及び主嗅覚系におけるシバヤギフェロモン受容体遺伝子の発現**
若林 嘉浩[1,2]、森 裕司[1]、市川 真澄[3,4]、矢崎 和盛[2]、山岸 公子[2]
[1]東大院・農生命・動物行動、[2]都臨床研・超微形態、[3]都神経研・発生形態、[4]CREST

体性感覚

PA1-135 **メントールが培養冷受容細胞を興奮させるイオン機構**
岡澤 慎[1]、寺内 智哉[1]、白木 琢磨[1]、松村 潔[1]、小林 茂夫[1]
[1]京都大院・情報学・生体情報処理

PA1-136 **大脳皮質特異的NMDAR1欠損マウスの体性感覚野における発達期可塑性**
岩里 琢治[1]、Akash Datwani[2]、Reha Erzurumlu[2]、糸原 重美[1]
[1]理研・脳科学・行動遺伝学、[2]LSU Health Scicence Center

PA1-137 **三叉神経節ニューロンの興奮性に対するアドレナリンα$_2$受容体の修飾作用**
武田 守[1]、池田 水脈[1]、谷本 武[1]、Lipski Janusz[2]、松本 茂二[1]
[1]日本歯科大・歯・生理学、[2]Faculty of Medicine and Health Science, University of Auckland, Auckland, New Zealand

PA1-138 **歯髄電気刺激に応答する頸髄後角ニューロンへの迷走神経求心路の収束投射**
谷本 武[1]、武田 守[1]、伊藤 雅宏[2]、西川 利実[1]、松本 茂二[1]
[1]日本歯科大・歯・生理学、[2]自衛隊横須賀病院・歯科診療部

PA1-139 **RESPONSES OF INFRARED RECEPTORS TO CAPSAICIN APPLIED VIA CIRCULATION**
寺嶋 真一[1]、文 彰鐘[1]
[1]琉球大学 医学部 生理学第二講座

PA1-140 **湿疹病変から生じる知覚刺激は中枢での知覚神経回路を変化させる**
清家 正博[1]、重田 真由美[1]、池田 光徳[1]、小玉 肇[1]
[1]高知医科大学・皮膚科・神経科学解析

PA1-141 **Developmental dependency of Merkel endings on trks in the palate**
H. Ichikawa[1]、S. Matsuo[2]、I Silos-Santiago[3]、M.F. Jacquin[4]、T. Sugimoto[1]
[1]Dept Oral Anat 2, Okayama Univ Dent Sch、[2]Dept Toxicol, Sch Veterinary Med, Osaka Pref Univ、[3]Millennium Pharmac INC、[4]Neurol, Washington Univ Sch Med

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-142　CCDビデオカメラによる直立時身体動揺の測定法
長崎　幸雄[1]、江　依法[1]、早川　麻理子[1]、古田　善伯[1]、小栗　和雄[1]、江川　秀文[1]、宮本　敬[1]、ミルボドセイドモハマド[1]、加藤　善弘[1]、松岡　敏男[1]
[1]岐阜大・医・スポ-ツ医・科学

PA1-143　炎症性疼痛における視床phospholipase C β4の役割
宮田　麻理子[1]、林　隆之[1]、矢島　義識[2]、成田　年[2]、鈴木　勉[2]、川上　順子[1]
[1]東京女子医大. 医. 第一生理、[2]星薬科大学. 薬. 薬品毒性

PA1-144　末梢カプサイシン刺激に対する視床ニューロンのスパイク応答はPLCβ4によって修飾される
柏谷　英樹[1]、宮田　麻理子[1]、川上　順子[1]
[1]東京女子医大・医・第一生理

PA1-145　マカクザル第二体性感覚野で見つかった全身を覆う受容野を持つニューロン
田岡　三希[1]、戸田　孝史[1]
[1]東邦大・医・第一生理

PA1-146　サル第1体性感覚野、口腔再現領域の複雑な受容野をもつニューロンについて
戸田　孝史[1]、田岡　三希[1]
[1]東邦大・医・第一生理

PA1-147　ひ腹筋からの無髄求心性線維の脊髄終末
凌　麗君[1]、本多　たかし[2]、杉浦　康夫[1]
[1]名古屋大院・医・機能形態、[2]福島県立医科大学解剖学第2

PA1-148　一次知覚神経系におけるgalectin-1, galectin-3の局在とその機能
井辺　弘樹[1]、阿部　哲也[1]、森川　吉博[1]、仙波　恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学　第二解剖学教室

PA1-149　ラット体性感覚野における刺激運動方向表現の神経メカニズム
木田　裕之[1]、七五三木　聡[1]、佐藤　宏道[1]
[1]大阪大院・健康体育部

PA1-150　脳磁図を用いた耳電気刺激時における触覚刺激干渉作用の検討
二橋　尚志[1]、柿木　隆介[1]、宝珠山　稔[2]、梶田　泰一[3]、吉田　純[3]
[1]生理医学研究所・統合生理、[2]名古屋大学保健学科、[3]名古屋大学脳神経外科

PA1-151　Cortical representation of temporal information in rat barrel cortex
安島　綾子[1]、田中　繁[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・視覚神経回路モデル

本能と情動行動

PA1-152　プロスタグランジンE受容体EP1によるストレス行動の制御
松岡　陽子[1,2]、尾藤　晴彦[1]、山田　清文[3]、He Jue[3]、小林　拓也[1]、牛首　文隆[4]、鍋島　俊隆[3]、中尾　一和[2]、成宮　周[1]
[1]京都大院・医・神経細胞薬理、[2]京都大院・医・臨床病態医科学、[3]名古屋大院・医・薬剤部、[4]旭川医大・薬理学

PA1-153　レプチン・オレキシン・ニューロペプチドYの視床下部ヒスタミン遊離への影響
石塚　智子[1]、山本　由美子[1]、橋本　剛[1]、山本　浩一[1]、大和谷　厚[1]
[1]大阪大・医・保健

PA1-154　自由行動下ラットの味溶液摂取に関連したニューロン活動
金森　弓枝[1]、志村　剛[2]、伏木　亨[1]、山本　隆[2]
[1]京都大院・農・食品生物・栄養化学、[2]大阪大院・人間科学・行動生理

PA1-155　甘味溶液摂取におけるコルチコトロピン放出因子の役割
深堀　良二[1]、山本　隆[1]
[1]阪大院・人間科学・行動生理

9月26日(水)　大会1日目（一般演題（ポスター発表））

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA1-156　侵害刺激によるあくび反応とオキシトシン神経
北　一郎[1]、鈴木　郁子[1]、関　由成[1]、小栗　貢[1]、有田　秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

PA1-157　摂食促進神経ペプチドＭＣＨに対する受容体の脳内局在
本間　静[1,2]、本間　明子[1]、斎藤　祐見子[3]、三五　一憲[1]、川野　仁[1]、林　しん治[2]
[1]東京都神経科学総合研究所 発生形態研究部門、[2]横浜市立大学大学院 総合理学研究科、[3]埼玉医科大学 薬理学教室

PA1-158　雌ラット扁桃体内側核による情動反応と交尾ペースの調節
近藤　保彦[1]、佐久間　康夫[1]
[1]日本医大・生理学第一

PA1-159　エストロゲン及びレチノイン酸受容体の不安行動に対する役割とその作用機構の解析
内田　周作[1]、城出　裕子[1]、林　秀樹[1]、鈴木　礼子[1]、舛重　正一[1,2]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

PA1-160　演題取り消し

PA1-161　脳視床下部における摂食状態の変化に応じた遺伝子発現調節機構の解析
兵藤　知正[1]、加藤　春乃[2]、松田　麻未[1]、舛重　正一[1,2]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

PA1-162　雌ラットにおける雄型性行動の誘発：視床下部腹内側核後部切断の効果
大西　裕子[1]、近藤　保彦[1]、佐久間　康夫[1]
[1]日本医科大・第一生理

PA1-163　場所回避学習における扁桃体損傷の影響
福田　正治[1]、畠山　寛子[1]、谷川　恭子[1]
[1]富山医科薬科大学・行動科学

PA1-164　サル前帯状皮質のニューロンは報酬の期待の程度をコードする
設楽　宗孝[1]、リッチモンド　バリー[2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報・システム脳科学、[2]米国国立衛生研究所

PA1-165　ラット視床背内側核ニューロンの嗅覚条件刺激-報酬連合学習課題に対する応答性
川越　隆[1]、旭　雄士[1]、田村　了以[1]、上野　照子[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[1]
[1]富山医科薬科大学　医学部　第二生理学教室、[2]富山医科薬科大学　医学部　第一生理学教室

PA1-166　予期不安時の脳内電源と随意呼吸の効果 ー双極子追跡法（SSB/DT）と不安心理変化ー
政岡　ゆり[1]、本間　生夫[1]、岡本　良夫[2]
[1]昭和大学医学部第二生理学教室、[2]千葉工業大学電子工学科

PA1-167　PACAP遺伝子欠損マウスにおける情動関連行動の変化
新谷　紀人[1]、橋本　均[1]、田中　一裕[1]、森　若葉[1]、廣瀬　惠[1]、阪上　匡紀[1]、松田　敏夫[2]、馬場　明道[1,3]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・薬・複合薬物、[3]大阪大院・医・分子医薬

PA1-168　背側縫線核GABA神経伝達制御が攻撃行動の発現に果たす役割
西山　信好[1]、島崎　聡立[1]、池谷　裕二[1]、松木　則夫[1]
[1]東京大・院薬・薬品作用

PA1-169　健常者における憑依トランスの神経生理学的検討
河合　徳枝[1,2]、本田　学[3]、中村　聡[4]、Samatra Purwa[5]、Sukardika Ketut[5]、中谷　陽二[6]、下條　信弘[6]、大橋　力[7,8]
[1]筑波大院・医学研究科、[2]国際科学振興財団、[3]岡崎国立共同研究機構・生理研、[4]福井医大・高エネ研、[5]ウダヤナ大・医、[6]筑波大・社会医学、[7]千葉工大・情報科学、[8]ATR人間情報通信研・感性脳機能

PA1-170　マウスにおける２つの脳内自己刺激解析方法の比較：ヘッドディッピング法と滞在学習法
池田　和隆[1,2]、モス　シェルダン[2,3]、スティーブン　ファウラー[3]、曽良　一郎[1]、二木　宏明[2]
[1]都精神研・分子精神医学、[2]理研・脳センター・情動機構、[3]カンザス大学・薬理学、毒物学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

睡眠、生体リズムI

PA1-171　脳波と呼吸の同時測定によるマウスの睡眠時無呼吸の研究
中村　晃[1]、福田　康一郎[1]、桑木　共之[1]
[1]千葉大院・医・自律機能生理学・分子統合生理学

PA1-172　光刺激によるあくび反応の誘発
鈴木　郁子[1]、関　由成[1]、北　一郎[1]、小栗　貢[1]、有田　秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

PA1-173　Melatonin 投与による視交叉上核、室傍核、視索上核及び松果体における rPer2 mRNA の変動
磯部　芳明[1]
[1]名古屋市立大学・医・第2生理

PA1-174　絶食による体温の概日リズム変動のメカニズム
永島　計[1]、松江　健太[1]、彼末　一之[1]
[1]大阪大・医・保健・病態生態情報

PA1-175　老齢雌ラットの睡眠一覚醒リズムに対するエストロゲン補充の効果
木村　昌由美[1]、井上　昌次郎[1]
[1]東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　システム研究部門　制御分野

PA1-176　ラット視交叉上核における*Period*遺伝子のエストロジェンによる発現調節
中村　孝博[1]、篠原　一之[1,2]、舩橋　利也[1]、貴邑　冨久子[1]
[1]横浜市立大学　医学部　第二生理学講座、[2]獨協医科大学　生理学(液性統御)

PA1-177　Excessive testosterone treatment and castration induce reactive astrocytes in suprachiasmatic nucleus of the male mice
Irawan Satriotomo[1]、三木　崇範[1]、竹内　義喜[1]
[1]香川医科大学・医・解剖学

PA1-178　概日時計の光位相制御に関わる転写因子E4BP4の同定
土居　雅夫[1]、中島　芳人[1]、岡野　俊行[1]、深田　吉孝[1]
[1]東大・院理・生化

PA1-179　Gene expressions in the *Period1* transgenic rat
泉　貴志[1]、梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、佐村　知紀[1]、筋野　貢[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工・自然情報科学、[2]東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

PA1-180　ラットの視交叉上核から視床髄板内核群および視床正中核群への投射
河野　純[1,2]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）、[2]Dept Anat & Neurobiol, Washington Univ, Sch Med, St. Louis, USA

PA1-181　CS系マウスの摂食サイクルへの行動リズム同調と脳の*mPer*遺伝子発現リズム
安倍　博[1]、本間　さと[1]、波平　昌一[1]、増渕　悟[1]、太田　英伸[1]、本間　研一[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

PA1-182　マウスＳＣＮにおけるＰＥＲタンパクの組織科学
佐村　知紀[1]、梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、泉　貴志[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工学・自然情報、[2]東京大学　医科学研究所　ヒトゲノム解析センター

PA1-183　*Period1*トランスジェニックラットの解析
梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、佐村　知紀[1]、筋野　貢[1]、渡辺　絢子[1]、泉　貴志[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院　理工　自然情報科学、[2]東京大学医科学研究所　ヒトゲノム解析センター

PA1-184　リズム性運動によるセロトニン神経系の賦活について(第二報)
佐野　新一[1]、坂本　正裕[1]、蒲　真理子[2]、鈴木　郁子[3]、有田　秀穂[3]
[1]北陸大・外国語、[2]北陸大・薬、[3]東邦大・医・一生理

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

イオンチャネル、興奮性膜 I

PE1-001　脳特異的リンクプロテイン(Bral1)の発現パターンの解析
別宮　洋子[1]、大橋　俊孝[1]、平川　聡史[1]、蘇　衛東[1,2]、大塚　愛二[2]、二宮　善文[1]
[1]岡山大院・医歯・分子医化学、[2]岡山大院・医歯・人体構成学

PE1-002　ホヤ神経細胞のI_Aを担う電位依存性K^+チャネルTuKv4の一次構造、機能、発現様式
中條　浩一[1,2]、勝山　裕[3]、岡村　康司[2,4]
[1]東京大院・総合文化・生命環境、[2]産総研・脳神経情報研究部門、[3]カリフォルニア大アーバイン校、[4]岡崎国立共同研究機構・統合バイオサイエンスセンター

PE1-003　胃腸管においてSmall conductance Ca^{2+}-activated K^+ channelのSK3はカハールの介在細胞に特異的に発現する
藤田　秋一[1]、竹内　正吉[1]、西東　規子[1]、花井　淳[2]、畑　文明[1]
[1]大阪府大院・農・応用薬理、[2]堺市立病院・病理研

PE1-004　Na_xチャンネルは中枢における塩分濃度のセンサーである
檜山　武史[1,3,4]、渡辺　英治[1,2,3,4]、吉田　繁[5,6]、野田　昌晴[1,2,3,4]
[1]基礎生物学研究所　感覚情報処理部門、[2]形質転換生物研究施設、[3]総合研究大学院大学　生命科学研究科、[4]CREST、[5]長崎大学医学部　神経感覚医学講座、[6]生理学研究所　細胞内代謝部門

PE1-005　脳スライスにおける電極刺激法の膜電位イメージングによる評価
橋本　容範[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

PE1-006　新規な特異的蛍光インジケーターを用いたPC12細胞内Mg^{2+}動員機構解析
久保田　健[1]、中川　潤[2]、北村　美一郎[3]、小川　宏人[4]、鈴木　祥夫[5]、鈴木　孝治[6]、岡　浩太郎[2]
[1]慶應義塾大学　理工学部　基礎理工学専攻、[2]慶應義塾大学　理工学部　システムデザイン工学科、[3]慶應義塾大学　理工学部　生体医工学専攻、[4]埼玉医科大学　医学基礎部門　生物学教室、[5]神奈川科学技術アカデミー、[6]慶應義塾大学　理工学部　応用化学科

PE1-007　神経系における電位依存性カルシウムチャネルの部位別発現カタログ
高橋　祐二[1]、鄭　善容[1]、尾方　克久[1]、橋田　秀司[1]、後藤　順[1]、金澤　一郎[1]
[1]東京大院・医・神経内科，科学技術振興事業団SORST

PE1-008　神経系に発現するナトリウムチャネル各分子種の分布
尾方　克久[1,2]、鄭　善容[1,2]、高橋　祐二[1,2]、後藤　順[1,2]、金澤　一郎[1,2]
[1]東京大院・医・神経内科、[2]科学技術振興事業団SORST

PE1-009　揮発性麻酔薬によるCa依存性Kチャネル抑制の分子機構
難波　恒久[1]、池田　光子[1]、福田　和彦[1]
[1]京都大院・医・麻酔

PE1-010　N末にGFPを融合したKv4.3LサブタイプK^+チャネルと修飾因子KChIP1の機能的連関
今泉　祐治[1]、波多野　紀行[1]、大矢　進[1]、奥　琢磨[1]、村木　克彦[1]
[1]名古屋市大院・薬・細胞分子薬効解析

PE1-011　動眼神経核ニューロンのK^+イオン流
林　民[1]、西村　嘉洋[1]、浅原　俊弘[1]、山本　哲朗[1]
[1]三重大学・医・生理学

PE1-012　変異型Kv1.2チャネルのCHO細胞における発現
宇都宮　郁[1]、田口　恭治[1]、任　進[1]、河合　美和[1]、佐々木　幸恵[1]、古田　大[2]、金子　清俊[2]、宮武　正[1]
[1]昭和薬大・薬物治療学、[2]国立精神・神経センター疾病研究第7部

シナプス I

PE1-013　シナプス形成関連遺伝子 nbla0761/RIM1の神経芽細胞腫における発現とその解析
青山　峰芳[1,4]、浅井　清文[2]、宍倉　朋胤[1]、大平　美紀[1]、犬塚　博之[1]、諸橋　愛子[1]、赤澤　智宏[3]、高坂新一[3]、加藤　泰治[2]、中川原　章[1]
[1]千葉県がんセンター生化学研究部、[2]名古屋市立大学・医・分子医学研究所生体制御、[3]国立精神・神経センター神経研究所代謝研究部、[4]名古屋市立大学・医・小児科

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-014　**シナプス後細胞内CaMKII活性化によるシナプス形成過程の調節：ダブルパッチクランプ法を用いた解析**
森本　高子[1]、風間　北斗[1]、能瀬　聡直[1]
[1]東京大院・理・物理学

PE1-015　**小脳皮質神経回路形成過程における興奮伝播の時空間的解析**
伊藤　淳[1,2]、大槻　元[1]、平野　丈夫[1,2]
[1]京都大　理　生物物理、[2]CREST

PE1-016　**ラット大脳皮質ニューロンのシナプス発達におけるGABAの役割**
中西　圭子[1]、浅井　清文[2]、加藤　泰治[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・生理学部、[2]名古屋市立大学分子医学研究所・生体制御部門

PE1-017　**中枢神経細胞におけるCD47/IAP、BIT/SHPS-1のRAFT領域への局在**
小清水　久嗣[1]、石川　保幸[1]、高井　里美[1]、山田　雅司[1]、小島　正己[2]、佐野　慎一郎[3]、久保田　美佐江[3]、畠中　寛[1]
[1]阪大・蛋白研、[2]産総研、[3]三菱化学生命研

PE1-018　**スパイン形成過程における樹状突起性細胞接着分子テレンセファリンの局在変化**
松野　仁美[1,2]、岡部　繁男[3]、柳田　敏雄[2]、吉原　良浩[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム、[2]大阪大学大学院・基礎工学研究科・生物工学分野、[3]東京医科歯科大学・細胞相関機構学

PE1-019　**MuSKリセプター型タイロシンキナーゼ細胞外ドメインの機能解析**
丸山　直記[1]、久保　幸穂[1]、近藤　郁子[2]、重本　和宏[2]
[1]都老人研・分子病理、[2]愛媛大・医・衛生学

PE1-020　**活動依存的神経細胞死に先行するシナプス廃止**
橋本　典和[1]、冨永-吉野　恵子[1]、小倉　明彦[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

PE1-021　**大脳皮質錐体ニューロンから皮質脊髄路ニューロンへの局所神経連絡**
趙　龍昊[1]、金子　武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

PE1-022　**網膜で発現するシナプスタンパク質 amphiphysin Ir の局在**
細谷　修[1]、筒井　公子[1]、筒井　研[2]、佐野　訓明[1]、徳永　叡[1]
[1]岡山大・院・医歯・神経機能構造、[2]岡山大・院・医歯・分子生物

PE1-023　**網膜双極細胞におけるシナプス小胞の配置に対するフォルボール・エステルの効果**
バーグランド　健[1]、塚本　吉彦[2]、緑川　光春[1]、立花　政夫[1]
[1]東京大・大学院人文社会系研究科・心理学、[2]兵庫医大・生物学

PE1-024　**大脳新皮質から大脳辺縁系への振動性興奮伝播の光学的解析**
吉村　弘[1]、須貝　外喜夫[2]、加藤　伸郎[3]、瀬上　夏樹[1]、小野田　法彦[2]
[1]金沢医大・口腔科学、[2]金沢医大・第一生理、[3]京都大院・医・認知行動脳科学

PE1-025　**光学的計測による電気感覚葉モルミロマスト領域の感覚入力修飾作用**
菅原　美子[1]、桑名　俊一[1]、岡田　泰昌[2]、吉田　英彰[3]
[1]帝京大学・医・生理、[2]慶応義塾大学月ヶ瀬リハセンター内科、[3]慶応義塾大学月ヶ瀬リハセンター整形外科

PE1-026　**抑制・興奮性Hodgkin-Huxley素子を相互作用させた振動子系の外部刺激に対する応答の理論解析**
野村　真樹[1,3]、青柳　富誌生[2,3]
[1]京都大院・情報学・数理工学、[2]京都大院・情報学・複雑系科学、[3]科学技術振興事業団

PE1-027　**神経筋シナプスの加齢に伴う生理学的変化**
小橋　良子[1]、喜多　弘[1]
[1]川崎医療福祉大・医療技術・感覚矯正

PE1-028　**ラット大脳皮質シナプスにおける開口放出の加齢変化**
萩下　大郎[1,2]、田中　康一[1]、岩本　真知子[1]、安藤　進[1]
[1]都老人研・生体膜、[2]科技団・科技特

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

シナプス可塑性 I

PE1-029　視覚野の興奮性と抑制性シナプスの可塑性には異なるNMDA受容体サブタイプが関与する
吉村　由美子[1]、小松　由紀夫[1]
[1]名古屋大・環境医学研・視覚神経科学

PE1-030　マウス視覚野におけるGABAA受容体クラスタリングの臨界期開始への寄与
槌本　佳子[1]、John Renger[1]、小幡　邦彦[2]、Takao Hensch[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム、[2]生理学研究所　神経化学

PE1-031　中枢前庭系の神経可塑性におけるpreproenkephalin陽性内側前庭神経核ニューロンの役割
北原　糺[1,2]、中川　あや[2]、福嶋　宗久[2]、宇野　敦彦[2]、久保　武[2]、奥村　新一[1]、金子　武嗣[3]、木山　博資[4]
[1]大阪労災病院・耳鼻咽喉科、[2]大阪大院・感覚器外科・耳鼻咽喉科、[3]京都大院・医学研究科・高次脳形態、[4]大阪市大院・医学研究科・機能細胞形態

PE1-032　フェロモン記憶の電気生理学的相関
黄　光哲[1]、椛　秀人[1,2]
[1]高知医科大学第一生理学教室、[2]科学技術振興事業団　基礎研究推進部

PE1-033　alphaCaMKII過剰発現マウスを用いた情動行動制御に対するalphaCaMKIIの機能解析
遠藤　健悟[1]、吉田　太郎[1]、前田　良太[1]、吉田　綾[1]、舛重　正一[1,2]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

PE1-034　Inhibition of protein phosphatase 2A induces a use-dependent depression of granule-Purkinje cell synapse
Thomas Launey[1]、遠藤　昌吾[2]、伊藤　正男[1]
[1]理研・脳・記憶学習機構、[2]理研・脳・神経回路メカニズム

PE1-035　海馬ー前頭前野路の長期抑圧のグルタミン酸受容体機構
瀧田　正寿[1]、井沢　優美[2]、倉持　真人[3]、大富　美智子[3]
[1]産業技術総合研・ニューロバイオニクス、[2]筑波大・バイオシステム、[3]東邦大・理・生物分子

PE1-036　大人の小脳におけるδ2グルタミン酸受容体シグナルの役割 - 協調運動、運動学習への関与について -
平井　宏和[1,2]、ローニー　トーマス[1]、三河　須美子[1,5]、柳原　大[3,4]、笠浦　毅[3]、宮本　章弘[3]、柚崎　通介[2]
[1]理研・脳科学総合研究センター・記憶学習機構研究チーム、[2]セントジュード小児研究病院、[3]豊橋技術科学大学、[4]CREST, JST、[5]浜松医科大学

PE1-037　海馬CA1錐体細胞の発火タイミング依存可塑性におけるシナプス増強，抑圧混在の機能的意義の解明
加藤　英之[1]、深井　朋樹[1,2]
[1]科学技術振興事業団、[2]玉川大学工学部

PE1-038　カルシウムイメージング法による海馬顆粒細胞シナプス長期増強現象の計測
片山　統裕[1]、小沢　雅人[1]、中尾　光之[1]、山本　光璋[1]
[1]東北大学・大学院情報科学研究科・生体情報学研究室

PE1-039　海馬長期増強における CaM キナーゼ活性化反応の時間的，空間的動態
福永　浩司[1]、笠原　二郎[1]、宮本　英七[1]
[1]熊本大学・医・第一薬理

PE1-040　SynGAP欠損マウスにおける海馬LTPおよび空間学習行動の解析ーNMDA受容体複合体による可塑性と学習ルールの制御ー
渡部　文子[1,2]、小見山　上[3]、H. Carlisle[2]、Richard Morris[3]、Thomas O' Dell[2]、Seth Grant[3]
[1]東大医科研・基礎医科学・神経ネットワーク、[2]UCLA医学部生理学科、[3]エジンバラ大学神経科学科

PE1-041　妊娠・出産時におけるオキシトシンの記憶学習向上効果
富澤　一仁[1]、伊賀　徳周[1]、李　勝天[1]、松下　正之[1]、森脇　晃義[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大院・医・細胞生理

PE1-042　スパイクタイミング依存シナプス可塑性による大脳皮質神経回路の持続発火活動の自己組織化
北野　勝則[1]、加藤　英之[2]、深井　朋樹[1,2]
[1]玉川大・工・情報通信工学科、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究プロジェクト

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-043　**マウス海馬スライスのLTPに関わるグルタミン酸受容体サブタイプのアゴニスト投与によるCa変化のイメージング**
別所　親房[1]、星島　康[1]、林　高志[1]
[1]京都産業大・理・物理

PE1-044　**老齢ラット海馬のシナプス可塑性は、アラキドン酸の摂取によって改善される**
小谷　進[1]、藤田　知宏[2]、秋元　健吾[3]、河島　洋[3]、小野　佳子[3]、岡市　廣成[4]、榊原　学[2]
[1]東海大院・医・機能系、[2]東海大・開発工、[3]サントリー（株）・基礎研、[4]同志社大・文

PE1-045　**モルモット海馬切片における乳酸/ピルビン酸のシナプス可塑性に及ぼす作用**
Bo Yang[1]、桜井　孝[1]、高田　俊宏[1]、田中　陽一郎[1]、劉　嘉忠[1]、横野　浩一[1]
[1]神戸大院・医・老年科

神経伝達物質、修飾物質 I

PE1-046　**メチルフェニデート（リタリン）の青斑核ニューロンにおけるシナプス後電位の検討**
木谷　有里[1]、石松　秀[1]、赤須　崇[1]
[1]久留米大学・医・第2生理

PE1-047　**各発達段階のラット青斑核ニューロンに対するmethylphenidate（リタリン）の作用の違い**
石松　秀[1]、木谷　有里[1]、赤須　崇[1]
[1]久留米大学・医・第2生理

PE1-048　**シナプトジャニン2B の局在と性状**
根本　康夫[1]、Markus R. Wenk[3]、渡部　昌美[2]、Laurie Daniell[3]、根本　朋子[1]、村上　朋重[1]、Niels Ringstad[3]、山田　浩司[2]、竹居　孝二[2]、Pietro De Camilli[3]
[1]理研・脳センター、[2]エール大・細胞生物、[3]岡山大・医・生化学

PE1-049　**GABAニューロンをGFPで標識した遺伝子改変マウスの開発**
柳川　右千夫[1,2,3]、兼子　幸一[1,3]、神原　叙子[1,3]、戸塚　昌子[3]、八木　健[4,5]、小幡　邦彦[1,2]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、CREST、[4]生理学研究所・高次神経機構、[5]大阪大学細胞生体工学センター

PE1-050　**大脳皮質白質層内のGABA作動性神経細胞の分布と投射**
冨岡　良平[1]、中村　公一[2]、金子　武嗣[1,3]、玉巻　伸章[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態、[2]京都大院・理・自然人類、[3]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究推進事業

PE1-051　**GFPノックインマウスを用いた扁桃体外側核および基底外側核GABA作動性ニューロンの電気生理学的特性とモノアミンによる修飾作用の解析**
兼子　幸一[1,2]、小幡　邦彦[1,3]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]科学技術振興事業団、CREST、[3]総合研究大学院大学

PE1-052　**大脳基底核による中脳ドパミン系の修飾機構**
斎藤　和也[1]、高草木　薫[1]、伊佐　正[2]
[1]旭川医科大学・生理学第二講座、[2]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・統合生理

PE1-053　**新しい量子解析法によるラット小脳GABA作動性シナプス伝達の解析**
吉岡　耕一[1,3]、久保田　英雄[1,3]、坂井　敦[1]、江口　真透[2]
[1]東京医科歯科大院・保健衛生・分子生命情報解析学、[2]統計数理研究所、[3]CREST

PE1-054　**ムスカリンによる前庭小脳プルキンエ細胞における自発性EPSC発生の増加**
高安　幸弘[1,2]、飯野　昌枝[1,2]、小澤　瀞司[1,2]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]科学技術振興事業団（CREST）

PE1-055　**抗精神病薬投与によるマウス前脳c-Fos発現に対するNMDA受容体拮抗薬MK-801及びイフェンプロジル前処置の効果**
柳橋　諭[1]、久保田　統[1,2]、服部　功太郎[3]、伊豫　雅臣[2]、湯浅　茂樹[2]
[1]千葉大院・医・形態形成学、[2]千葉大院・医・精神医学、[3]大阪大・細胞生体工学センター

PE1-056　**ニジマス視蓋におけるグルタミン酸受容体の分布**
木下　雅恵[1]、深谷　昌弘[2]、安東　宏徳[1]、渡辺　雅彦[2]、浦野　明央[1]、伊藤　悦朗[1]
[1]北大院・理・生物科学、[2]北大院・医・生体構造解析

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PE1-057 **Cyclic AMP系シグナル伝達を介したアデノシンA2A受容体による淡蒼球GABAシナプス伝達促進作用**
新道 智視[1]、野中 裕美[1]、森 明久[1]、加瀬 広[1]、P.J. Richardson[2]、市村 通朗[1]
[1]協和発酵・医薬総研、[2]ケンブリッジ大・薬理学

PE1-058 **正常ラット中枢神経系におけるα-およびβ-synucleinの局在に関する比較検討**
森 文秋[1]、丹治 邦和[1]、吉本 真[2]、高橋 均[3]、若林 孝一[1]
[1]弘前大・脳研・分子病態、[2]大正製薬・医薬研究所、[3]新潟大・脳研・病理

PE1-059 **脳幹のD-セリン含有神経線維はグリシン含有神経線維と一致する**
仙波 禮治[1]、安田 映津子[1]、馬 寧[1]
[1]三重大・医・解剖第2講座

PE1-060 **神経ペプチドNPYの受容体サブタイプと血管収縮反応**
弦巻 立[1]、村岡 修[1]、山口 剛[1]、樋口 宗史[1]
[1]新潟大学・院・医系・薬理

PE1-061 **マウス脳におけるReceptor activity modifying protein(RAMP) mRNAs の特異的発現**
植田 高史[1]、鵜川 眞也[1]、高橋 絵里[1]、島田 昌一[1]
[1]名古屋市大・医・第2解剖

PE1-062 **生後発達に伴うセロトニン受容体2Aと2Cの発現パターンの変化**
李 慶華[1,2]、中舘 和彦[2]、田中一中舘 佐和子[2]、中塚 大策[1,2]、野崎 聡[1,2]、崔 翼龍[1,2]、渡辺 恭良[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学

PE1-063 **中枢性疲労に対するトリプトファンの直接作用**
山本 隆宣[1]、ニュースホルム エリック、エイ[2]
[1]帝塚山大、健康科学、[2]英国オックスフォード大、生化学

PE1-064 **ラット線条体ドパミン(DA)神経活動におよぼす皮質前頭前野の機能的役割**
松本 真知子[1]、富樫 広子[1]、大橋 聡[1]、上野 健一[1]、管野 学[1]、尾谷 浩[1]、吉岡 充弘[1]
[1]北大院・医・機能薬理

PE1-065 **低マグネシウム刺激によるラット海馬のグルタミン酸放出および神経電気活動への影響**
河西 奈保子[1]、神保 泰彦[1]、鳥光 慶一[1]
[1]NTT物性基礎研

受容体、輸送体 I

PE1-066 **ラット脳における Vesicular glutamate transporter の候補の分布を免疫組織化学的に研究する**
金子 武嗣[1]、藤山 文乃[1]、日置 寛之[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態学

PE1-067 **AP-4 interacts with delta 2 glutamate receptor suggesting its function in receptor transportation in neurons**
Chan Choo Yap[1]、村手 源英[2]、岸上 哲士[1]、武藤 有子[2]、岸田 治夫[2]、端川 勉[2]、矢野 良治[1]
[1]理研 脳センター細胞内情報、[2]理研 脳センター神経構築技術開発チーム

PE1-068 **大脳皮質におけるシナプス小胞性グルタミン酸トランスポーターの候補の光顕および電顕的免疫組織学的研究**
藤山 文乃[1]、古田 貴寛[1]、金子 武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

PE1-069 **Homer分子が代謝型グルタミン酸受容体の応答特性に及ぼす作用**
阿部 秀樹[1,2]、久保 義弘[1,2]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]CREST

PE1-070 **視床下部ペプチド作動性ニューロンにおけるシナプス小胞性グルタミン酸輸送体の発現**
茂木 浩一[1]、一條 裕之[1]、池田 やよい[1]、武田 純[2]、野上 晴雄[1]、久野 節二[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・神経内分泌、[2]群馬大学・生体調節研究所・調節機構部門

PE1-071 **小胞性グルタミン酸トランスポーターの同定**
高森 茂雄[1]、Jeong-Seop Rhee[1]、Christian Rosenmund[1]、Reinhard Jahn[1]
[1]マックス・プランク研究所

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-072　**マウスグリシントランスポーター2の遺伝子構造と発現調節機構**
山本　友美[1]、小幡　邦彦[1,2]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、CREST

PE1-073　**脳内グルタミン酸トランスポーターのオートラジオグラフィー法による検出**
高本　晃子[1]、V. J. バルツァー[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

PE1-074　**アデノシンA2a受容体を介した海馬神経伝達促進作用**
西崎　知之[1]、菅野　武史[1]、戸崎　秀俊[1]、太田　耕平[1]、長井　薫[1]
[1]兵庫医大・第二生理

PE1-075　**小脳皮質におけるVesicular glutamate transporterの候補の分布**
日置　寛之[1]、藤山　文乃[1]、金子　武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態学

PE1-076　**マウスヴェシクル型GABAトランスポーター遺伝子プロモーターの解析**
海老原　利枝[1,2]、小幡　邦彦[1,2]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、CREST

PE1-077　**高親和性コリントランスポーター遺伝子の単一塩基多型**
奥田　隆志[1]、貝塚　千奈[2]、芳賀　達也[2]
[1]東京大院・医・神経生化、[2]学習院大・理・生命研

PE1-078　**ヒト由来細胞株におけるメラニン凝集ホルモン受容体を介した情報伝達機構**
斎藤　祐見子[1]、手塚　満恵[1]、李　月[1]、丸山　敬[1]
[1]埼玉医大・薬理

PE1-079　**Src ファミリーチロシンキナーゼによるAMPA型グルタミン酸受容体のリン酸化と制御**
林　崇[1]、Richard Huganir[1]
[1]Dept. Neurosci., Johns Hopkins Univ. Sch. Med.

PE1-080　**ヒスタミンH1受容体のアゴニスト依存性ダウンレギュレーションに関与する受容体リン酸化部位**
堀尾　修平[1]、小川　真紀[1]、藤本　勝巳[2]、福井　裕行[1]
[1]徳島大・薬・薬理、[2]広島大学・歯学部・生化学

PE1-081　**遊離二価鉄イオンのNMDA受容体チャネル開口阻害効果**
中道　範隆[1]、大野　博司[1]、中村　洋一[2]、米田　幸雄[2]
[1]金沢大・がん研・分子薬理、[2]金沢大・薬・薬物

PE1-082　**ラット脳神経系におけるプリン受容体のヘテロ複合体形成**
吉岡　和晃[1,2]、神谷　敏夫[1]、齊藤　修[1]、中田　裕康[1]
[1]都神経研・生体機能分子、[2]科技団

PE1-083　***ob/ob*マウスにおける視床下部インスリン受容体とそのシグナル伝達に関する検討**
岩本　武史[1]、森川　吉博[1]、仙波　恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学　第二解剖学教室

PE1-084　**エストロゲンはラット海馬神経細胞膜エストロゲン受容体に作用してその細胞死を抑止する**
黒木　康富[1]、諫田　泰成[1]、水野　勝重[1]、西尾　昌洋[1]、渡辺　康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

PE1-085　**骨芽細胞の分化メカニズムにおけるNMDAレセプターの機能探索**
檜井　栄一[1]、藤森　さゆ美[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

PE1-086　**三量体G蛋白活性化に対するσ$_1$受容体刺激の影響**
小田垣　雄二[1]、山内　俊雄[1]
[1]埼玉医大・精神

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PE1-087 小脳におけるXRE結合蛋白質
馬場 勝弘[1]、中村 洋一[1]、米田 幸雄[1]
[1]金沢大院・薬・薬物

PE1-088 グルタメイトレセプターサブユニットの免疫組織化学的検出
米山 雅紀[1]、北山 友也[1]、中村 洋一[1]、米田 幸雄[1]
[1]金沢大学・薬・薬物

PE1-089 培養骨芽細胞におけるGABAレセプターの発現
藤森 さゆ美[1]、檜井 栄一[1]、倉林 広明[1]、中村 洋一[1]、米田 幸雄[1]
[1]金沢大学・薬・薬物

PE1-090 神経成熟過程におけるGAD発現にはNMDA受容体の活性化が必要である
近藤 真啓[1,2,3]、岡戸 晴生[1,3]
[1]東京都・神経研・分子神経生理、[2]日本大・歯・生理、[3]科学技術振興事業団、CREST

情報伝達、変換、修飾 I

PE1-091 Arc蛋白質の核-細胞質間輸送
市川 久詞[1]、平 英一[1]、山形 要人[2]、三木 直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]東京都神経科学総合研究所・神経薬理

PE1-092 DARPP-32リン酸化を介するドーパミン情報伝達:グルタミン酸による調節
西 昭徳[1]、浜田 美保[1]、東 英穂[1]
[1]久留米大学・医・生理1

PE1-093 V-1過剰発現PC12D細胞におけるcAMP応答配列を介したtyrosine hydroxylaseとGTP cyclohydrolase Iの発現誘導
鈴木 崇弘[1]、稲垣 秀人[1]、萩原 正敏[2]、山国 徹[3]、永津 俊治[1]、一瀬 宏[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・分子遺伝、[2]東京医科歯科大・難治研・形質発現、[3]三菱化学・生命研

PE1-094 アメフラシ神経節細胞におけるイオノトロピック受容体応答に対する複数のステロイドホルモンの急性修飾効果の比較
高島 浩一郎[1]、川崎 敏[1]、木村 眞吾[1]、藤田 玲子[2]、佐々木 和彦[1]
[1]岩手医大・医・第一生理、[2]岩手医大・教養・化学

PE1-095 カルシウムシグナル伝達系に及ぼすD2Oの効果
平倉 穣[1]、吉岡 亨[1,2,3]
[1]早稲田大・人総研、[2]早稲田大・理工総研、[3]早稲田大・人間科学部

PE1-096 分化H19-7海馬神経細胞に対するエストロゲンの神経栄養因子様作用
新郷 明子[1]、鬼頭 昭三[1]
[1]兵庫大学健康科学部

PE1-097 ラット脳由来ラフトに局在する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの同定
農山 賢次朗[1]、前川 昌平[1]
[1]神戸大院・自然

PE1-098 IP_3可視化によって明らかになった小脳プルキンエ細胞におけるCa^{2+}流入依存性IP_3産生
大久保 洋平[1]、柿澤 昌[1]、廣瀬 謙造[1]、飯野 正光[1]
[1]東京大院・医・細胞分子薬理

PE1-099 オーファンステロイドホルモンレセプターNurr1, Nur77およびNor1の免疫組織化学的同定とけいれん誘発剤による発現上昇
稲生 英俊[1]、北城 敬子[1]、千葉 胤道[1]
[1]千葉大院・医・神経生物学 (C1)

PE1-100 ゴルジストレスによって誘導される因子の同定
板東 良雄[1,2]、片山 泰一[1,2]、眞部 孝幸[1,2]、馬場 孝輔[1,2]、遠山 正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態学分野 (旧第二解剖)、[2]科学技術振興事業団

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-101　**マイクロアレイを用いたゴルジストレスによって誘導される因子の探索**
馬場　孝輔[1,2]、板東　良雄[1,2]、片山　泰一[1,2]、山下　俊英[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大・医・ポストゲノム疾患解析、[2]科学技術振興事業団

PE1-102　**Gi共役型受容体を介したシグナル伝達の多様性**
上園　保仁[1]、貝原　宗重[1]、村崎　修[1]、林　日出喜[1]、谷山　紘太郎[1]
[1]長崎大・医・第2薬理

PE1-103　**神経特異タンパクNAP-22の機能解析**
寺下　彰[1]、船津　宣雄[2]、前川　昌平[1]
[1]神戸大・自然、[2]国立精神神経センター・神経研究所

PE1-104　**レセプター型チロシンキナーゼ様分子RYKの発現および機能解析**
神鳥　和代[1]、冨田　一彦[1,2]、中福　雅人[3]、高坂　新一[1,2]
[1]国立精神・神経センター・神経研・代謝、[2]東京薬科大院・生命科学、[3]東京大院・医・神経生物

PE1-105　**新規Rhoファミリー低分子量G蛋白質Rnd2のラット脳の発達過程における免疫組織化学的解析**
加藤　裕教[1]、中村　和弘[1]、山下　陽子[1]、根岸　学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム学

PE1-106　**脳特異的受容体型プロテオグリカン、ニューログリカンCのリン酸化と脂質ラフトへの局在**
山内　忍[1,2]、青野　幸子[1]、時田　義人[1]、松井　ふみ子[1]、周尾　卓也[1]、笠原　浩二[3]、大平　敦彦[1,2]
[1]愛知県コロニー研・周生期、[2]名古屋大院・医・神経生化学、[3]都臨床研

PE1-107　**神経突起形成時のNGFによるRac1とRhoAの活性制御とそのクロストーク**
山口　賀章[1]、加藤　裕教[1]、根岸　学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム学

PE1-108　**脳特異的RhoファミリーGタンパク質Rnd1の神経突起形成作用とRhoシグナル伝達経路の抑制機構**
青木　純子[1]、加藤　裕教[1]、根岸　学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム

PE1-109　**聴覚中枢から歌制御中枢への興奮伝播回路：キンカチョウ脳スライスの光計測**
陳　玲[1]、坂口　博信[2]、曽我部　正博[1,3]
[1]JST国際共同研究「細胞力覚プロジェクト」、[2]獨協医科大学　生理2、[3]名古屋大学　医　生理2

PE1-110　**NF-κB活性化経路におけるハービマイシンAの抑制効果とその作用標的の探索**
荻野　真一[1]、上原　孝[1]、野村　靖幸[1]
[1]北大・院薬・薬理

軸索輸送、細胞運動、細胞骨格

PE1-111　**cGMP依存性キナーゼ基質G-substrateのクローニングと特徴付け**
遠藤　昌吾[1]、鈴木　真佐子[1]、角　真理子[1]、伊藤　正男[1]
[1]理研・脳・神経回路メカニズム

PE1-112　**単一クロマフィン細胞における分泌顆粒動態と分泌特性～アクチン-ミオシン相互作用による調節～**
林　光紀[1]、保坂　早苗[1]、笹川　展幸[1]、熊倉　鴻之助[1]
[1]上智大学・生命科学研究所

PE1-113　**単一クロマフィン細胞における分泌顆粒動態と分泌特性－Protein Kinase C活性化の効果－**
保坂　早苗[1]、林　光紀[1]、笹川　展幸[1]、熊倉　鴻之助[1]
[1]上智大学・生命科学研究所

PE1-114　**B型モノアミン酸化酵素のセロトニンニューロンにおける細胞内局在**
新井　良八[1]、唐沢　延幸[2]、黒川　清[1]、中村　高秋[1]、林　直樹[1]、藤宮　峯子[1]、工藤　基[1]、堀池　喜八郎[3]、伊藤　明夫[4]
[1]滋賀医科大・解剖、[2]藤田保健衛生大・医・解剖、[3]滋賀医科大・生化、[4]九大・理・生物

PE1-115　**血小板活性化因子受容体欠損マウスを用いた神経細胞移動の解析**
徳岡　涼美[1,3]、石井　聡[1,3]、島田　厚良[2,3]、清水　孝雄[1,3]
[1]東京大院・医・細胞情報、[2]愛知県コロニー・発障研・形態、[3]科学技術振興事業団・CREST

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-116　**IP_3 receptor type 1 mRNA の3'末端非翻訳領域に結合する遺伝子産物と小脳Purkinje細胞におけるmRNA局在化機構**
飯島　崇利[1,2,3]、今井　貴雄[1]、木村　友喜[4]、Alan Bernstein[4]、岡野　栄之[1,2]
[1]慶大・医・生理学、[2]科技団・CREST、[3]阪大・院医・第一解剖、[4]Samuel Lunenfeld Res. Inst. Mount Sinai Hospital, CAN

PE1-117　**大脳皮質神経上皮由来の細胞移動調節因子FILIPの新しい分子種とその機能**
永野　隆[1]、畠中　由美子[2,3]、久保田　力[1,4]、村上　富士夫[2,3,5]、佐藤　真[1,3]
[1]福井医大・医・解剖２、[2]基生研・行動制御、[3]CREST, JST、[4]福井医大・医・整形、[5]阪大院・基礎工・生物工学

PE1-118　**大脳皮質層構造形成におけるDab1シグナルの関与**
川北　晃裕[1,3]、山下　俊英[1,3]、満田　憲昭[2]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態学分野、[2]愛媛大学医学部生理学第二、[3]科学技術振興事業団

PE1-119　**PC12D 細胞神経突起内におけるペルオキシソームの motility に関する解析**
石川　哲也[1]、川井　千景[1]、佐野　護[2]、湊川　洋介[1]
[1]川崎医大・生化学、[2]京都府医大・生物

PE1-120　**培養神経細胞におけるコレステロールによる樹状突起伸張調節作用の検討**
道川　誠[1]、ファン　キブン[2]、ユ　ウェイ[3]、千田　隆夫[4]、キョウ　ケンセイ[1]、ゾウ　クン[1]、柳澤　勝彦[1]
[1]国立長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]カリフォルニア大学・神経、[3]カリフォルニア大学・解剖、[4]藤田保健衛生大・第一解剖

PE1-121　**哺乳類胎児脳におけるMicrotuble-Associated Protein 2 （MAP2）新規エキソン5Aの発現**
中村　公一[1]、金子　武嗣[2,3]、玉巻　伸章[2]
[1]京都大院・理・自然人類学、[2]京都大院・医・高次脳形態学、[3]CREST, JST

PE1-122　**神経特異的微小管調節因子SCG10のリン酸化制御及び神経突起伸展での役割**
森井　博史[1]、中野　伊津子[1,2]、山田　登美子[1,2]、森　望[1,2]
[1]科技団・戦略、[2]国立長寿研・分子遺伝

PE1-123　**神経細胞の樹状突起伸長と細胞移動における微小管関連蛋白（MAP2・MAP1B）の役割**
滕　俊琳[1]、武井　陽介[1]、原田　彰宏[1]、中田　隆夫[1]、広川　信隆[1]
[1]東京大院・医・細胞生物／解剖

PE1-124　**フィロポディアのアクチン束化蛋白質ファシンの極性的束形成能、及びミオシンとの相互作用様式の解析**
石川　良樹[1]、坂本　武史[2]、藤目　杉江[3]、安藤　敏夫[2]、小浜　一弘[1]
[1]群馬大・医・薬理、[2]金沢大学・理・物理、[3]名古屋大・理・分子生物

PE1-125　**イモリ嗅細胞の繊毛運動における浸透圧効果**
若園　佳彦[1]、櫻井　孝司[1]、寺川　進[1]
[1]浜松医大・光量子

PE1-126　**新しい分子モーターKIF1Bβはシャルコー・マリー・トゥース病2A(CMT2A)の原因遺伝子である**
田中　庸介[1]、趙　春杰[1]、滝田　順子[2]、瀬藤　光利[1]、中川　輝良[1]、竹田　扇[1]、楊　宏偉[2]、寺田　純雄[1]、中田　隆夫[1]、武井　陽介[1]、斎藤　正明[3]、辻　省次[3]、林　泰秀[2]、廣川　信隆[1]
[1]東京大院・医・細胞生物、[2]東京大院・医・小児科学、[3]新潟大・脳研・神経内科

PE1-127　**発育に伴うニューロフィラメントサブユニット構成の変化**
内田　敦子[1]、津田　守弘[2]、小宮　義璋[2]、田代　朋子[1]
[1]青山学院大・理工・化、[2]群馬大・医・分子病態

PE1-128　**培養大脳皮質ニューロブラストの示すミラー類似パターン：生細胞蛍光標識法を用いた遊走細胞のイメージング**
永田　功[1]、木村-黒田　純子[1]
[1]東京都神経研、脳構造

PE1-129　**単離ニューロフィラメントによるin vitroゲル形成とその特性**
倉知　正[1]、秡川　慎平[2]、小宮　義璋[1]、田代　朋子[2]
[1]群馬大・医・分子病態、[2]青山学院大・理工・化

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

運動 I

PE1-130　経皮的高頻度電気刺激（TENS）は運動野の活動性を抑制する
美馬　達哉[1]、大賀　辰秀[1]、佐藤　岳志[1]、山本　順一[1]、Rothwell John[2]、柴崎　浩[1]
[1]京大・医・高次脳機能総合研究センター・臨床脳生理、[2]京大・医・高次脳機能総合研究センター・神経心理生理学

PE1-131　サル前頭眼野後部領域に再現される3次元視線運動信号
福島　菊郎[1]、山野辺　貴信[1]、新明　康弘[1]、福島　順子[1]、Sergei Kurkin[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

PE1-132　手の視覚像移動課題遂行時のサル背側運動前野の細胞活動
落合　哲治[1,2]、虫明　元[1,3]、丹治　順[1,2,3]
[1]東北大学・医・生体システム生理、[2]宮城産業振興機構、[3]科学技術振興事業団

PE1-133　プリズム適応における大脳運動前野腹側部と一次運動野のニューロン活動の比較
蔵田　潔[1]
[1]弘前大・医・第二生理

PE1-134　サル腹側運動前野における運動関連活動と体性感覚反応の空間的表現
筧　慎治[1,2]、ホフマン　ドナ[2]、ストリック　ピーター[2]
[1]東北大院・生命科学・脳情報処理、[2]ピッツバーグ大学・医・神経生物学・精神医学・認知神経科学センター

PE1-135　遅延・条件性Go/No-go弁別課題に関連した帯状皮質運動野吻側部および尾側部の神経活動
儀村　宜和[1,2]、伊東　由美[1]、赤沢　年一[1]、南部　篤[1,2]、高田　昌彦[1,2]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]科学技術振興事業団・CREST

PE1-136　到達運動の準備における運動前野背側部と腹側部の機能的差異
星　英司[1,2]、丹治　順[1]
[1]東北大院・医・生体システム生理、[2]日本学術振興会

PE1-137　ニホンザル運動前野の三領域に投射する前頭前野ニューロンの多重標識方法による解析
王　艷[1,2]、嶋　啓節[1]、磯田　昌岐[1]、澤村　裕正[1]、丹治　順[1,2]
[1]東北大学医学部．医学系研究科 生体システム生理学、[2]科学技術振興事業団

PE1-138　Internally simulated movement sensations activate cortical motor areas and the cerebellum during motor imagery
北田　亮[1]、内藤　栄一[2]、河内山　隆紀[1]、中村　聡[3]、松村　道一[1,2]、米倉　義晴[3]、定藤　規弘[4]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]京都大学総合人間学部、[3]福井医科大学、[4]生理学研究所

PE1-139　上肢到達運動遂行中のサル運動野神経細胞活動の動力学パラメータによる定量化
宮下　英三[1]、阪口　豊[2]
[1]東工大院・総理工・知能システム科学、[2]電通大院・情報システム学・情報ネットワーク学

PE1-140　系列効果を生じるスパイク平均発火率の状態依存性 - 力学系モデルと実験的検証 -
渡邉　正[1]、郷原　一寿[1]、宮下　英三[2]、西川　淳[1]
[1]北海道大院・工・非線形物理工学、[2]東京工業大院・総合理工・知能システム科学

PE1-141　視覚ターゲットに対する指上げ及び狙準動作の反応時間
石原　正規[1]、今中　國泰[1]、北　一郎[1]
[1]都立大院・理・身体運動科学

PE1-142　ラット空中立ち直り反射の異常：筋活動解析
玉川　俊一[1]、山口　峻司[1]、増田　健[1]、山本　幸正[1]
[1]山形大学大学院理工学研究科生体センシング機能工学専攻

PE1-143　ラット培養脳幹を用いた嚥下様活動の誘発
山西　整[1]、古郷　幹彦[1]、小泉　英彦[1]、森　厚行[1]、石濱　孝二[1]、小牧　誠史[1]、榎本　明史[1]、松矢　篤三[1]
[1]大阪大院・歯研・病因病態制御学（口腔外科第一教室）

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-144　**視床束傍核ニューロンへの抑制性入力線維:ラットにおける電顕的解析**
津森　登志子[1]、横田　茂文[1]、小野　勝彦[1]、安井　幸彦[1]
[1]島根医大・医・第2解剖

PE1-145　**ヒト腕橈骨筋と橈側手根伸筋の間の促通性神経投射**
内藤　輝[1]、篠崎　克洋[2]、小林　真司[3]、藤井　浩美[1]、佐藤　寿晃[1]、宮坂　卓治[4]、進藤　政臣[5]
[1]山形大・医・第一解剖、[2]三友堂病院、[3]山形大・医・リハビリテーション部、[4]信州大・医・第三内科、[5]信州大・保健管理センター

PE1-146　**ヒト腕橈骨筋と橈側手根屈筋の間の抑制性神経投射**
藤井　浩美[1]、小林　真司[2]、内藤　輝[1]、佐藤　寿晃[1]、篠崎　克洋[3]、宮坂　卓治[4]、進藤　政臣[5]
[1]山形大・医・第一解剖、[2]山形大・医学部・リハビリテーション部、[3]三友堂病院、[4]信州大・医・第三内科、[5]信州大学保健管理センター

PE1-147　**ヒト正中神経から腕橈骨筋への抑制性と促通性の投射について**
宮坂　卓治[1]、内藤　輝[2]、進藤　政臣[3]、小林　真司[4]、篠崎　克洋[5]
[1]信州大・医・第3内科、[2]山形大・医・第1解剖、[3]信州大　保健管理センター、[4]山形大・医・附属病院リハビリテーション部、[5]三友堂病院

PE1-148　**硬骨魚類ティラピアの後交連傍核の線維連絡：終脳-小脳路と軸索側副枝の投射**
井村　幸介[1]、山本　直之[1]、澤井　信彦[1]、吉本　正美[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学第二解剖学教室

視覚 I

PE1-149　**硬骨魚類の終脳：ティラピアにおいて発達している背側野中心部**
澤井　信彦[1]、井村　幸介[1]、山本　直之[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大・第二解剖

PE1-150　**硬骨魚類のコイとティラピアにおける峡核の線維連絡**
Haogang Xue[1]、山本　直之[1]、吉本　正美[1]、楊　春英[1]、Gulnisa Kerem[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学第ニ解剖学教室

PE1-151　**Microkinetics of bloodflow in the infrared organs of pythons**
Richard Goris[1]、中野　真人[1]、跡部　好敏[1]、久島　達也[1]、岸田　令次[1]
[1]横浜市大医学部第2解剖

PE1-152　**ヒト杆体視細胞のNaスパイクは視覚信号を増幅する**
河合　房夫[1]、堀口　正之[2]、鈴木　宏光[2]、宮地　栄一[1]
[1]藤田保健衛生大学・医・生理学II、[2]藤田保健衛生大学・眼科

PE1-153　**網膜アマクリン細胞における緩電位の樹状突起への広がり**
木内　哲平[1]、小泉　周[1]、林田　祐樹[2]、山田　祥岳[1]、八木　哲也[2]、金子　章道[1]
[1]慶應義塾大学・医学部・生理学教室、[2]九州工業大学・情報工学部

PE1-154　**コイ網膜の一過性on-offアマクリン細胞受容野の時空間特性**
青木　謙二[1]、八木　哲也[2,3]
[1]九州工業大院・情報工学・情報科学、[2]大阪大院・工学・電子工学、[3]九州工業大院・生命体工学・脳情報

PE1-155　**代謝型グルタミン酸受容体による網膜神経節細胞光応答の調節**
細井　延武[1]、洪　鍾哲[1]、立花　政夫[1]
[1]東京大・大学院人文社会系研究科・心理学

PE1-156　**杆体入力型双極細胞は高Cl^-濃度である**
佐藤　寛栄[1]、金田　誠[1]、金子　章道[1]
[1]慶應大・医・生理

PE1-157　**マウス網膜プリン受容体の免疫組織化学的検討**
金田　誠[1]、石井　勝好[2]、赤木　巧[2,3]、金子　章道[1]、端川　勉[2]
[1]慶應義塾大学医学部生理学教室、[2]理研脳センター神経構築、[3]脳科学・ライフテクノロジー研究所

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-158　網膜周皮細胞株(TR-rPCT)の樹立とα-smooth muscle actinの発現解析
近藤　徹[1]、堀　里子[2,3]、細谷　健一[2,4]、高長　ひとみ[1,2,3]、大槻　純男[1,2,3]、寺崎　哲也[1,2,3]
[1]東北大院　薬、[2]CREST、[3]東北大　未来研、[4]富山医薬大　薬

PE1-159　ヒヨコ網膜節細胞の分類と視蓋投射
内藤　順平[1]、陳　耀星[2]、藤原　明士[3]
[1]名古屋大院・生命農学・動物形態情報、[2]中国農業大学獣医学部、[3]メニコン株式会社

PE1-160　Direct Connection from Inferior Parietal Lobule (IPL) to Anterior Inferotemporal Cortex (aTE) in Monkey
鐘　咏梅[1]、ロックランド　キャサリン[1]
[1]RIKEN. BSI.Cort. Organ. System.

PE1-161　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (1) 分子遺伝学的手法による同定
大西　暁士[1]、小池　智[2]、井田　美樹[2]、今井　啓雄[1]、七田　芳則[1]、竹中　修[4]、花沢　明俊[5]、小松　英彦[5]、三上　章允[6]、後藤　俊二[7]、北原　健二[8]、Achmad Farajallah[9]、Bambang Suryobroto[9]、山森　哲雄[3]
[1]京都大院・理・生物物理、[2]都神経研・微生物、[3]基生研・種分化１、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]生理研・高次神経性調節、[6]京都大・霊長研・行動神経、[7]京都大・霊長研・進化モデル、[8]慈恵医大・眼科、[9]ボゴール農大・生物

PE1-162　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (2) ERGによる網膜の赤/緑感度比測定
花沢　明俊[1]、三上　章允[2]、Puti Sulistyo Angelika[3]、竹中　修[4]、後藤　俊二[5]、大西　暁士[6]、小池　智[7]、山森　哲雄[8]、加藤　啓一郎[2]、近藤　彩[4]、Bambang Suryobroto[3]、Achmad Farajallah[3]、小松　英彦[1]
[1]生理研・高次神経性調節、[2]京都大・霊長研・行動神経、[3]ボゴール農大・生物、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]京都大・霊長研・進化モデル、[6]京都大院・理・生物物理、[7]都神経研・微生物、[8]基生研・種分化１

PE1-163　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (3) 混同色図形の弁別課題による判定
三上　章允[1]、Puti Sulistyo Angelika[2]、Achmad Farajallah[2]、Bambang Suryobroto[2]、花沢　明俊[3]、小松　英彦[3]、鯉田　孝和[3]、竹中　修[4]、後藤　俊二[5]、大西　暁士[6]、小池　智[7]、山森　哲雄[8]、松村　秀一[9]、加藤　啓一郎[1]、近藤　彩[4]
[1]京都大・霊長研・行動神経、[2]ボゴール農大・生物、[3]生理研・高次神経性調節、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]京都大・霊長研・進化モデル、[6]京都大院・理・生物物理、[7]都神経研・微生物、[8]基生研・種分化１、[9]京都大・霊長研・生態機構

PE1-164　カテプシンD欠損マウスにおける網膜萎縮
小池　正人[1]、柴田　昌宏[1]、和栗　聡[1]、Paul Saftig[2]、Christoph Peters[3]、木南　英紀[4]、Kurt von Figura[2]、内山　安男[1]
[1]大阪大・医・機能形態学、[2]ゲッティンゲン大学、[3]フライブルグ大学、[4]順天堂大学医学部

PE1-165　酸化ストレスにて誘導される網膜色素上皮細胞遺伝子群の解析
松田　理[1,2,3]、五味　文[1,2,3]、片山　泰一[1,2]、遠山　正彌[1,2]、田野　保雄[3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]科学技術振興事業団、[3]大阪大学眼科学教室

PE1-166　ネコ視床、内側外側核ー膝上核におけるコリン作動性支配と介在ニューロンの発達
星野　嘉恵子[1]、車田　正男[1]
[1]新潟大学院医歯学総合研究科．生態機能調節医学専攻．感覚統合医学講座．神経生物解剖学

PE1-167　GAD67遺伝子GFPノックインマウスを用いた上丘浅層GABA作動性ニューロンの電気生理学的特性と形態的特徴の解析
遠藤　利朗[1]、伊佐　正[1]、兼子　幸一[2]、小幡　邦彦[2]、柳川　右千夫[2]
[1]生理学研究所・統合生理、[2]生理学研究所・神経化学

PE1-168　発達脳視覚野へのBDNF投与による外側膝状体ニューロンの軸索形態への影響
大島　稔[1,2]、畠　義郎[2,3]、一坂　吏志[2,3]、亀山　克朗[2,3]、津本　忠治[2,3]
[1]関西鍼灸短期大学・生理、[2]大阪大・院・医・神経統合機能、[3]クレスト

PE1-169　ニホンザルにおける間脳から網膜に投射する神経細胞について
中河　志朗[1]、Ahsan Jamil Kazi[1]
[1]鹿児島大・医・解剖学第１

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

学習、記憶 I

PE1-170　ニューロプシン遺伝子欠損マウスの行動異常
二宮　文子[1]、松本-宮井　和政[1]、坂本　敏郎[2]、二木　宏明[2]、塩坂　貞夫[1]
[1]奈良先端大・バイオ・細胞構造学講座、[2]理研・脳センター・情動機構研究チーム

PE1-171　A role of Fos expression in the CA3 region of the hippocampus in spatial memory formation in rats
Jue He[1]、山田　清文[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

PE1-172　海馬依存的記憶の再固定化に対する新規タンパク質合成の役割の解析
鈴木　章円[1]、Josselyn Sheena[3]、舛重　正一[1,2]、Silva AlcinoJ.[3]、喜田　聡[1,2]
[1]東農大・農・農化、[2]東農大・応生科・バイオ、[3]Dep. of neurobiology, Univ. of California, Los Angeles, USA

PE1-173　$Ca_V2.3$ (α_{1E})チャネル欠損マウスにおける空間学習能の低下と海馬シナプス伝達機能
窪田　美恵[1]、村越　隆之[1]、三枝　弘尚[1]、数野　安亜[1]、宗　淑琴[1]、胡　秋平[1]、野田　哲生[2]、田邊　勉[1]
[1]東京医科歯科大・院・高次機能薬理、[2]東北大・院医・分子遺伝

PE1-174　前脳特異的αCaMKII過剰発現マウスを用いたαCaMKIIの学習・記憶形成に対する役割の解析
前田　良太[1]、吉田　太郎[1]、遠藤　健悟[1]、吉田　綾[1]、舛重　正一[1,2]、Silva AlcinoJ.[3]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ、[3]Department of neurobiology, University of California, Los Angeles, USA

PE1-175　4ヶ所からの餌取り装置（4PTT）を用いた、一過性前脳虚血砂ネズミの学習行動
李　建民[1]、佐々木　寛[1]、五十嵐　浩太郎[1]、藤井　聡[1]、金子　健也[1]、伊藤　憲一[1]、加藤　宏司[1]
[1]山形大・医・第二生理

PE1-176　文脈恐怖条件付けに伴う海馬MAP Kinase活性の時空間変化
庄野　修[1]、松本　元[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター

PE1-177　放射状迷路における空間記憶形成に必要なシグナル伝達
水野　誠[1]、山田　清文[1]、トラン　マンハング[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

PE1-178　明暗弁別学習がMSGの神経毒性に及ぼす影響
白　文忠[1]
[1]河北師範大学生命科学学院

PE1-179　学習・記憶と細胞内情報伝達分子
湯川　和典[1]、坪田　裕司[1]、真壁　恭子[1]、前田　正信[1]
[1]和歌山県立医科大学第二生理学教室

PE1-180　海馬もしくは小脳の発生学的形態異常を有する実験的小頭（脳）症ラットの空間認知学習
杉岡　幸三[1]、薛　富義[1]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生

PE1-181　居住型迷路によるラットの迷路学習行動の測定：海馬損傷とアセチルコリン受容体拮抗薬の効果
一谷　幸男[1]、山田　一夫[2]
[1]筑波大・心理、[2]目白大・心理

PE1-182　ラットの放射状迷路課題遂行に及ぼすAP5およびNBQX海馬内投与の効果：迷路内手がかり課題による検討
吉原　亨[1]、一谷　幸男[1]
[1]筑波大学・心理

PE1-183　ラット場所細胞応答の学習形成にともなう変化ー経路形成との相関
小林　恒之[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[3]、松本　元[1]
[1]理化学研究所・BSI・ブレインウェイグループ、[2]富山医科薬科大学医学部第１生理学、[3]富山医科薬科大学医学部第2生理学

PE1-184　エイズ脳症におけるHIV-TAT蛋白質の役割
李　勝天[1]、松下　正之[1]、森脇　晃義[1]、富沢　一仁[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大院・医・細胞生理

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-185　食餌探索課題による暗期活動期のマウス記憶学習能測定システムの新規開発
黒川　衛[1]、藤村　幸一[2]
[1]長崎大学・医・発生分化再生、[2]長崎大学・医・第二生理

PE1-186　シナプス可塑性に関連した海馬 CA3 の自発神経細胞活動の変化
木村　晃久[1]、堂西　倫弘[1]、玉井　靖彦[1]
[1]和歌山県立医科大学・第一生理

PE1-187　ラット海馬神経回路特性の可塑性を光学的に測定する
冨永　貴志[1]、冨永　洋子[1]、市川　道教[1]
[1]理研・BSI・脳創成デバイス

PE1-188　ラット背側海馬の電気刺激(バースト刺激)により前頭前野に誘発されるガンマオシレーション
伊崎　義憲[1]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大・生理

PE1-189　自由行動下ラットの多種脳領域からのニューロン活動記録
田渕　英一[1,2]、梅野　克身[1,2]、堀　悦郎[1,2]、小野　武年[1]、西条　寿夫[1,2]
[1]富山医薬大・医・生理、[2]科学技術振興事業団

PE1-190　ラット脳NCAM分子種発現パターンの脂質栄養・学習行動依存性変化
吉田　敏[1]、櫻井　マミ[2]、酒井　久美子[2]、池本　敦[3]、奥山　治美[3]
[1]岐阜大・工・生命工、[2]大分医大・実験セ、[3]名古屋市大・薬

PE1-191　レプチンは脳の高次機能を促進させる
大村　裕[1]、白石　武昌[2]、武田　弘志[3]、福永　浩司[4]、佐々木　和男[5]
[1]九州大・医・生理、[2]東海大・医・生理、[3]東京医大・薬理、[4]熊本大・医・薬理、[5]富山大・工・生体情報

PE1-192　一酸化炭素負荷マウスにおけるprodynorphin mRNA発現量の変動について
平松　正行[1]、渡辺　美菜子[1]、鵜飼　良[1]、小島　良二[2]
[1]名城大・薬・薬品作用、[2]名城大・薬・薬理

PE1-193　恐怖条件付け獲得過程と発現過程に及ぼすラット脳扁桃体及び視床背内側核破壊の影響
李　暁白[1]、井上　猛[1]、小山　司[1]
[1]北海道大院・医・神経機能・精神医学

PE1-194　NMDA受容体サブユニット2B阻害の恐怖条件づけおよびタンパク質チロシンリン酸化に及ぼす効果
児島　伸彦[1]、坂本　敏郎[1]、二木　宏明[1]
[1]理研・脳センター・情動機構

PE1-195　恐怖条件づけに伴って発現制御される遺伝子のDNAチップを用いた探索
木村　光宏[1]、児島　伸彦[1]、二木　宏明[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・情動機構研究チーム

PE1-196　ハト海馬の終脳内での線維連絡
阿閉　泰郎[1]、山本　欣郎[1]、鈴木　義孝[1]
[1]岐阜大・農・家畜解剖

PE1-197　ウサギ29d野から前帯状野および前頭前野への投射
柴田　秀史[1]
[1]東京農工大・農・家畜解剖

PE1-198　ラット後帯状皮質2/3層の非錐体細胞への前脳基底部コリナージック投射
村上　邦夫[1]、横藤田　純子[1]、五十嵐　広明[1]、岡田　詔子[1]、黒田　優[1]
[1]東邦大・医・第２解剖

認知 I

PE1-199　大脳前頭皮質におけるシータリズム生成機構：ペースメーカV層錐体細胞のモデル
深井　朋樹[1,2]、北野　勝則[1]、青柳　富誌生[2,3]、姜　英男[2,4]
[1]玉川大・工・情報通信工、[2]科学技術振興事業団、戦略的基礎研究、[3]京大院・情報学・複雑系、[4]北海道医療大・医・生理

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PE1-200 遂行回数情報を基にした運動の切替えにおけるサルarea 5不活性化の影響
澤村 裕正[1]、嶋 啓節[1]、丹治 順[1,2]
[1]東北大学 医学部 生体システム生理、[2]科学技術振興事業団

PE1-201 オブジェクト順序選択課題遂行中のサル前頭前野の細胞活動
二ノ倉 欣久[1,2]、虫明 元[1,2]、丹治 順[1,2]
[1]東北大学大学院・医学系研究科・生体システム生理学、[2]科学技術振興事業団

PE1-202 Working memory of rule and behavioral errors represented by monkey prefrontal cells in an analog of Wisconsin Card Sorting Test (WCST).
Farshad A. Mansouri[1]、松元 健二[1]、田中 啓治[1,2]
[1]理研脳センター・認知機能表現、[2]科学技術振興事業団・戦略基礎

PE1-203 ニホンザルにおける表情弁別~個体内弁別と個体間弁別の相違~
渡辺 桃子[1]、望月 登志子[2]、尾上 浩隆[3]
[1]日本女子大院・人間社会研究・心理、[2]日本女子大・人間社会・心理、[3]東京都神経研・心理

PE1-204 表情識別遅延非見本合わせ課題におけるサル扁桃体ニューロンの応答性
堀 悦郎[1,2]、田積 徹[1,2]、永福 智志[1,2]、田淵 英一[1,2]、梅野 克身[1,2]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団

PE1-205 熟練した視覚性レバー押し課題の連続試行で認められる反応時間の疲労的遅延
尾上 浩隆[1]、横山 ちひろ[2,3]、塚田 秀夫[4]、渡辺 恭良[3]
[1]東京都神経研・心理、[2]大阪バイオ研・神経科学、[3]大阪市大院・医・システム神経科学、[4]浜松ホトニクス(株)・中研

PE1-206 Information processing domains in the mediodorsal nucleus of the primate thalamus
Ikuo Tanibuchi[1,2]、Patricia Goldman-Rakic[1]
[1]Neurobiology, Yale Univ. Med. Sch.、[2]The First Depart. of Physiology, Shiga Univ. of Med. Sci.

PE1-207 視覚情報から運動情報への変換に関わる遅延期間活動の時間変化
ーポピュレーション・ヒストグラムによる解析ー
竹田 和良[1]、船橋 新太郎[1]
[1]京都大・院・人間環境学・環境情報認知論

PE1-208 サル視床内側部における作業記憶関連活動の方向選択性の比較
渡辺 由美子[1]、船橋 新太郎[1]
[1]京都大院・人間環境学・環境情報認知論

PE1-209 サル前頭前野の反応抑制活動のマッピング: 事象関連機能的磁気共鳴画像法を用いた計測
森田 将史[1]、林 俊宏[1]、中原 潔[1]、小山 実[1]、長谷川 功[1]、宮下 保司[1]
[1]東京大・医・生理

PE1-210 サル前頭前野へのmuscimol注入が行動干渉課題に与える影響
坂上 雅道[1]、小泉 昌司[2]、小林 俊輔[1,2,3]、Johan Lauwereyns[2]、彦坂 興秀[2]
[1]玉川大学 学術研究所 脳科学研究施設、[2]順天堂大学 第一生理、[3]東京大学医学部神経内科

PE1-211 海馬ＮＭＤＡ－R1受容体の３０％発現抑制は空間記憶に影響しないが認知障害をきたす
稲田 健[1,2]、小林 利佳[1]、安斎 健[1]、石郷岡 純[2]、鈴木 映二[2]、宮岡 等[2]、佐治 真理[3]
[1]北里大学大学院医療系研究科、[2]北里大学医学部精神科、[3]北里大学医療衛生学部生理学

PE1-212 アンチセンスによるドレブリン発現全脳ノックダウンラットの認知障害
小林 利佳[1]、田中 聡一[2]、稲田 健[3]、白尾 智明[2]、佐治 眞理[1,4]
[1]北里大院・医療系・脳機能科学、[2]群馬大・医・行動分析学、[3]北里大学・医・精神科、[4]北里大学・医療衛生・生理学

PE1-213 刺激の行動的意味に依存したラット感覚野におけるFosの発現は興奮性細胞に選択的である
坂田 秀三[1,2]、木津川 尚史[1]、金子 武嗣[3]、山森 哲雄[1]、櫻井 芳雄[4]
[1]基礎生物学研究所・種分化機構第一研究部門、[2]京都大院・理・生物物理学教室、[3]京都大院・医・高次脳形態学教室、[4]京都大院・文・心理学研究室

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

イメージングⅠ

PE1-214　脳卒中リハビリテーションによる歩行時の大脳賦活の変化。光トポグラフィーによる検討
宮井　一郎[1]、矢倉　一[1]、小田　一郎[2]、小西　郁夫[2]、江田　英雄[3]、田邊　宏樹[3]、佐瀬　一郎[3]、鈴木　恒彦[1]、久保田　競[1]
[1]ボバース記念病院神経リハ研、[2]島津製作所基盤技術研、[3]通信総合研究所　関西先端研究センター　柳田結集型特別グループ

PE1-215　機能的近赤外線スペクロスコピー(NIRS)における解析法
河内山　隆紀[1]、中村　聡[2]、松村　道一[1]、米倉　義晴[2]、岡田　知久[3]、定藤　規弘[3]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]福井医科大学高エネルギー医学研究センター、[3]生理学研究所

PE1-216　超音波ドプラー法を応用して運動課題に関連した皮質の血流変化を記録する
畑中　伸彦[1,3]、徳野　博信[1,3]、南部　篤[2,3]、高田　昌彦[2,3]
[1]東京都神経研　脳構造研究部門、[2]東京都神経研　統合生理研究部門、[3]CREST,JST

PE1-217　細胞内カルシウム蛍光指示薬の選択的負荷法による海馬歯状回ネットワーク活動の観察
村山　正宜[1]、井上　雅司[1]、宮崎　憲一[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

PE1-218　ゼブラフィッシュ後脳における抑制性シナプス入力の*in vivo*光学計測
高橋　正治[1,2]、鳴島　円[1]、村山　嘉延[1]、小田　洋一[1,3]
[1]大阪大院・基礎工・脳科学、[2]日本学術振興会、[3]さきがけ２１

PE1-219　Design and characterization of a DNA encoded voltage sensitive fluorescent protein.
坂井　理映子[1]、Vez Repunte-Canonigo[1]、Christopher Dinesh Raj[1]、Thomas Knopfel[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経回路ダイナミクス研究チーム

PE1-220　内因性フラビン蛋白蛍光による脳機能の高精度イメージング
澁木　克栄[1]、菱田　竜一[1]、村上　博淳[1,2]、工藤　雅治[1]、川口　正[2]、講内　毅[3]、田中　隆一[2]
[1]新潟大・脳研・生理、[2]新潟大・脳研・脳外科、[3]浜松ホトニクス

PE1-221　細胞内Cl⁻濃度と細胞容積変化の同時測定法、及びMEQ蛍光に及ぼすCl⁻代替イオンの影響
鮫島　道和[1]、池田　昌彦[1]、講内　毅[2,3]、福田　敦夫[1,2]
[1]浜松医科大学・第一生理、[2]静岡大学・電子科学研究科・生体情報、[3]浜松ホトニクス（株）システム事業部

PE1-222　膜電位感受性色素を用いた長期シナプス可塑性の定量化
篠田　陽[1]、冨永（吉野）　恵子[1]、小倉　明彦[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

PE1-223　電子スピン共鳴画像法によるカイニン酸誘発けいれん後ラットにおける脳内酸化ストレス分析
横山　秀克[1]、伊東　治[1]、青山　正明[1]、小原　平太郎[1]、大矢　博昭[1]、鎌田　仁[1]
[1]生物ラジカル研究所

分子生物学的、細胞生物学的方法

PE1-224　*Islet-1* 遺伝子の感覚神経特異的なエンハンサー解析
植村　修[1,3]、東島　眞一[2]、千野　直一[3]、岡本　仁[1]
[1]理研・脳セ・発生遺伝子制御、[2]ニューヨーク州立大、[3]慶應・医・リハ

PE1-225　GDRDA法から物理的地図作成によるゼブラフィッシュ運動変異遺伝子の探索
佐藤　智美[1]、三品　昌美[1]
[1]東京大院・医・分子神経生物、CREST・JST

PE1-226　2種類のタンパク質をコードするC184遺伝子の解析
高木　充弘[1,2]、坂口　玲子[1]、遠山　陽子[2]、山田　純司[1]、渡辺　隆史[1]、栗原　正[2]、須賀　哲弥[1]
[1]東薬大・薬・臨床生化学、[2]創価大・生命研・神経化学

PE1-227　中枢神経系特異的な遺伝子欠損のためのCre蛋白質発現マウスの開発
二木　啓[1,2]、鈴木　昇[3]、御子柴　克彦[1,2,4]
[1]科技団・国際プロジェクト・カルシウム振動、[2]理研BSI・発生神経生物、[3]三重大・医・実験動物、[4]東大・医科研・脳神経発生分化

9月26日(水)　大会1日目（一般演題（ポスター発表））

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE1-228　遺伝学的手法を用いた神経細胞の除去
池田　敏男[1]、片山一盛田　真理子[2,3]、糸原　重美[1]
[1]理研・脳研・行動遺伝、[2]先端技術、[3]脳科学・ライフテクノロジー研究所

PE1-229　サル胎仔大脳からの神経細胞、アストロサイト、およびミクログリア初代選択培養法の確立
根岸　隆之[1,3]、石井　寿幸[1]、久和　茂[1]、吉川　泰弘[1,3]、黒田　洋一郎[2,3]
[1]東京大学大学院農学生命科学研究科・実験動物学、[2]東京都神経科学総合研究所・分子神経生物学、[3]CREST, JST

PE1-230　遺伝子組替えシンドビスウイルスを用いた生体内中枢神経における形質導入：膜移行性蛍光蛋白による樹状突起および軸索のゴルジ染色様標識
古田　貴寛[1]、富岡　良平[1]、瀧　公介[1]、中村　公一[1]、玉巻　伸章[1]、金子　武嗣[1,2]
[1]京都大院・医・高次脳形態、[2]科技団

PE1-231　超音波ガイド下子宮内胚操作法と電気穿孔法を組み合わせた新規遺伝子導入技術の開発と大脳皮質形成メカニズム研究への応用
佐藤　健一[1]、吉本　高志[1]、大隅　典子[2]
[1]東北大学院・医・神経外科学、[2]東北大学院・医・器官構築

PE1-232　大脳発生過程を解析する新しい細胞移動追跡方法の確立
中平　英子[1]、鹿川　哲史[1]、Martyn M. Goulding[2]、池中　一裕[1]
[1]生理研・神経情報、[2]The Salk Institute MNL-G

PE1-233　樹状突起中での局所翻訳の観察
石本　哲也[1,2]、二宮　賢介[1,3]、清末　和之[1]、畠中　寛[3]、田口　隆久[1]
[1]産業技術総合研究所・人間系・ニューロニクス、[2]科学技術振興事業団特別研究員、[3]大阪大学・蛋白質研究所

PE1-234　採水点に装着する限外濾過膜による、RNase及びエンドトキシン除去
黒木　祥文[1]、金沢　旬宣[1]、加納　一郎[1]
[1]日本ミリポア（株）ラボラトリーウォーター事業本部

PE1-235　PtdIns(4,5)P_2の分解とエンドサイトーシス
山田　浩司[1]、絹田　正裕[1]、阿部　匡史[1]、李　順愛[1]、渡部　昌美[2]、紙谷　章弘[2]、公文　裕巳[2]、竹居　孝二[1]
[1]岡山大院・医歯・生体制御、[2]岡山大院・医歯・病態制御

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

イオンチャネル、興奮性膜II

PA2-001　**ラット胎仔由来初代培養大脳皮質ニューロンおけるTrpの発現と機能に関する検討**
樋口　里[1]、神吉　秀明[1]、久米　利明[2]、赤池　昭紀[2]、佐藤　公道[3]、森　泰生[4]、金子　周司[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]京都大院・薬・薬品作用解析、[3]京都大院・薬・生体機能解析、[4]岡崎国研・統合バイオサイエンス・生命環境

PA2-002　**南米産サンゴヘビ由来神経毒様ペプチドの生理特性解析**
久保　泰[1]、Gandhi R. Baptista[1,2]、楊　仙玉[1]、竹田　摩美[1]、Alvaro R.B. Silva[2]、Tetsuo Yamane[2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報・脳機能調節因子、[2]Molecular Toxinology, Center for Applied Toxinology, Butantan Institute

PA2-003　**Hotfoot 4J変異によるグルタミン酸受容体の小胞体での集積**
松田　信爾[1]、紙谷　義孝[1]、柚崎　通介[1]
[1]St.Jude Children's Research Hospital

PA2-004　**カプサイシン受容体の熱応答部位**
白木　琢磨[1]、藤本　義人[1]、松村　潔[1]、小林　茂夫[1]
[1]京都大院・情報

PA2-005　**チロシンリン酸化酵素によるNR1/NR2AサブタイプNMDA受容体チャンネル活性化へのPSD-95の効果**
山田　康枝[1]、岩本　敬[2]、乾　誠[1]
[1]山口大・医・薬理、[2]山口大・医・神経精神

PA2-006　**2-aminoethoxydiphenyl borate(2-APB)のcapacitative calcium entryに対する効果**
岩崎　広英[1,2]、森　泰生[3]、原　雄二[3]、内田　敬子[2,4]、周　虹[2]、御子柴　克彦[1,2]
[1]理研・脳総研・発生神経生物、[2]東大・医科研・脳神経、[3]生理研・液性情報、[4]慶応・医・小児科

PA2-007　**内向き整流K^+チャネルの内向き整流性決定に関与する第4の部位の検索**
藤原　祐一郎[1]、久保　義弘[1,2]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]CREST

PA2-008　**三叉神経中脳路核ニューロンにおけるh-チャネルとNa^+/K^+ポンプの機能協関**
姜　英男[1]、永瀬　佳孝[1]、重永　凱男[2]
[1]北海道医療大・歯・生理、[2]大阪大院・歯・高次脳口腔機能学

PA2-009　**三叉神経中脳路核ニューロンにおけるGABA(A)受容体の内在化に関与するα,β,γサブユニットのSingle-Cell RT-PCR解析**
石井　久淑[1]、赤坂　徹[1]、永瀬　佳孝[1]、姜　英男[1]
[1]北海道医療大学・歯・口腔生理

PA2-010　**閉口筋運動ニューロンと開口筋運動ニューロンは膜特性が異なっている**
井上　富雄[1]、齋藤　充[1]、臼井　美恵子[1]、山上　芳雄[1]、鶴岡　正吉[1]
[1]昭和大学・歯・口腔生理

PA2-011　**HCNチャネルの脳内局在**
納富　拓也[1,2]、重本　隆一[1,2]
[1]生理学研究所・脳形態解析研究部門、[2]総合研究大学院大学・生命科学研究科

PA2-012　**神経細胞型Naポンプのイオン輸送活性の制御機構**
井上　順雄[1]、曽我　智子[1]、中山　孝[1]
[1]横浜市大・医・生化学第一

PA2-013　**weaverマウス膵ラ氏島α細胞におけるGIRKチャネルの電気生理学特性**
稲毛田　清[1]、倉智　嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理学第二

PA2-014　**ラット脳のニューロンとグリア細胞におけるsulphonylurea 受容体の局在**
Ming Zhou[1]、田中　理[2]、関口　雅樹[2]、河原　克雅[3]、阿部　寛[1]
[1]秋田大学医学部解剖学第一講座、[2]東海大学医学部形態学部門、[3]北里大学医学部生理学教室

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-015 角状核を構成する神経細胞の膜興奮特性とそれに関与するK⁺電流
福井 巌[1]、古谷野 好[1]、大森 治紀[1]
[1]京都大学院・医・生理

PA2-016 Diacylglycerolは神経型ニコチン受容体を直接抑制する
安藤 富男[1]、伊藤 英基[1]、佐々木 俊郎[1]、松浦 孝幸[1]
[1]横浜市大・医・麻酔科学

PA2-017 チャタリングニューロンのネットワークにおけるγ周波数帯バースト発火の同期・非同期の切り替わり
竹川 高志[1]、青柳 富誌生[1]、金子 武嗣[2]、姜 英男[3]、深井 朋樹[4]
[1]京都大院・情報・複雑系科学、[2]京都大院・医・高次脳形態、[3]北海道医療大・歯、[4]玉川大・工・情報通信

PA2-018 細胞膜の興奮がRGS蛋白を介してG蛋白質シグナルを動的に調節する
石井 優[1]、稲野辺 厚[1]、藤田 聡[1]、間木野 泰祥[1]、細谷 幸雄[1]、倉智 嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

PA2-019 Gタンパク質による神経型カルシウムチャネルの抑制へのRGSタンパク質の関与
間木野 泰祥[1]、藤田 聡[2]、石井 優[1]、稲野辺 厚[1]、倉智 嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理学、[2]新潟大学医学部 第一内科

PA2-020 α_{1E}型電位依存性Ca^{2+}チャネルに選択的なバッタ由来新規ペプチドPMP-D2の抑制作用
木下 真理子[1]、Christine Kellenberger[2]、Bang Luu[2]、鈴木 篤[1]、赤池 昭紀[3]、佐藤 公道[4]、金子 周司[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]ルイパスツール大・神経化学、[3]京都大院・薬・薬品作用解析、[4]京都大院・薬・生体機能解析

PA2-021 硬骨魚類糸球体核「大型細胞」のlow-pass filter特性を担う新規Na⁺チャネル
筒井 秀和[1]、岡 良隆[1]
[1]東大院・理・臨海

PA2-022 線条体コリン作動性ニューロンにおける遅延整流性K⁺チャネルの生後発達
服部 聡子[1]、村上 富士夫[2,3]、宋 文杰[1]
[1]大阪大院・工・電子工、[2]大阪大院・基礎工・生物工、[3]戦略的基礎研究 日本学術振興事業団

シナプスII

PA2-023 顔面神経切断後のKCC2 mRNA発現減少に伴うGABAの抑制性から興奮性への変化
豊田 博紀[1,2]、大野 浩二[3]、岡部 明仁[1]、池田 昌彦[1]、山田 順子[1]、佐藤 康司[3]、橋本 賢二[2]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医科大学・医学部・第一生理、[2]浜松医科大学・医学部・口腔外科、[3]浜松医科大学・医学部・第一解剖

PA2-024 グルタミン酸トランスポーター活性の光学的観測による伝達物質放出調整の解析
真仁田 聡[1]、河村 吉信[1]、井上 雅司[1]、工藤 佳久[1]、宮川 博義[1]
[1]東京薬科大・生命科学・生体高次機能学

PA2-025 高頻度シナプス刺激により誘発される海馬CA1錐体細胞のθリズム
塚元 葉子[1,2,3]、礒村 宜和[1,2]、南部 篤[1]、高田 昌彦[1,2]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]科学技術振興事業団・CREST、[3]都立大・院理・生物

PA2-026 海馬抑制性シナプス伝達におけるミダゾラムの効果の領域差
小林 卓[1]、藤戸 裕[1]、松山 清治[1]、青木 藩[1]
[1]札幌医大・医・生理2

PA2-027 神経伝達物質放出の2価カチオン依存性
安藤 公祐[1,2]、片岡 正和[3]、高橋 正身[4]、吉岡 亨[5]
[1]東京薬大・生命科学、[2]三菱化学生命研、[3]信州大・環境科学、[4]三菱化学生命研、[5]早大・人間科学

PA2-028 アメフラシ中枢CB_M1ニューロンによるシナプス調節メカニズム
長濱 辰文[1]
[1]神戸大・理・生物

PA2-029 ゴルジ体から液胞/リソソームへの輸送経路に関与する線虫*vps45*ホモログ (*Cevps45*)の機能解析
安藤 恵子[1]、町山 悦子[1]、野口 幸子[1]、三谷 昌平[1,2]
[1]東女医大・医・第二生理、[2]さきがけ21

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
　　偶数番号 14:00～15:00

PA2-030　**成熟ラット海馬におけるCDCrel-1 septinアイソフォーム（CDCrel-1F/CDCrel-1A）の発現**
梶井　靖[1,2]、戸田　重誠[3]、西川　徹[1,2]
[1]国立精・神セ・神経研・疾病3部、[2]医歯大院・医歯総合・精神行動、[3]東北大院・医・精神神経学

PA2-031　**βアドレナリン受容体を介する小脳GABAシナプス増強の作用機序**
斎藤　文仁[1]、池渕　穣[1]、小西　史朗[1]
[1]三菱生命研・分子神経生物＆CREST・JST

PA2-032　**シナプスにおける膜結合性エノラーゼの解析**
永沢　秀子[1]、上田　祐司[1]、大藪　友利子[1]、樋田　一徳[2]、石村　和敬[2]、大倉　多美子[3]、堀　均[1]
[1]徳島大・工・生物工、[2]徳島大・医・解剖学第一、[3]慶應大・先端研

PA2-033　**高張液によるシナプス伝達の増強と抑制**
鈴木　一弘[1]、城所　良明[1]
[1]群馬大学・医・行動生理

PA2-034　**p120:シナプス結合に濃縮しその細胞骨格に強く結合している新規蛋白質の同定**
高尾　絵津子[1]、大塚　稔久[1]、竹内　勝一[1]、中西　宏之[2]、井上　英二[1]、井上　真理枝[1]、松原　佳穂[1]、高井　義美[2]
[1]株式会社　カン研究所、[2]大阪大学大学院医学系研究科　生体制御医学　生化学・分子生物学講座

PA2-035　**チュブリンによるシナプス小胞リサイクルプールの制御**
本多　敦子[1]、西須　英雄[1]、黒見　坦[2]、城所　良明[2]、阿部　輝雄[1]
[1]新潟大・脳研・細胞神経生物、[2]群馬大・医・行動医学研究施設

シナプス可塑性II

PA2-036　**細胞内AMPA受容体含有小胞の単離**
板倉　誠[1]、山森　早織[1]、高橋　正身[1]
[1]三菱化学生命研

PA2-037　**海馬CA1長期増強誘発におけるNMDA受容体チャネルと電位依存性Ca^{2+}チャネル**
水野　智之[1]、桜井　正樹[1]
[1]帝京大・医・生理

PA2-038　**βアミロイド蛋白誘発ラット海馬スライスLTP抑制に対するGLP-1受容体拮抗薬の作用：MAPキナーゼ系の関与の有無**
岡　淳一郎[1]、岩井　孝志[1]、中村　敬之[1,2]
[1]東京理科大・薬・薬理、[2]名城大・薬・薬品作用

PA2-039　**Neuregulinの海馬$GABA_A$受容体発現抑制作用**
岡田　誠剛[1,2]、コルファース　ガブリエル[3]、高橋　智幸[1]
[1]東京大院・医・神経生理、[2]新潟大院・医・薬理、[3]ハーバード大・医・チルドレンズホスピタル

PA2-040　**NMDA型グルタミン酸受容体サブユニット構成の活動依存的な調節**
中山　貴美子[1,2]、清末　和之[1]、田口　隆久[1]
[1]産業総合技術研究所人間系特別研究体ニューロニクス研究グループ、[2]大阪大学大学院基礎工学研究科

PA2-041　**神経活動依存的に変動する後シナプス肥厚分画分子の質量分析装置を用いた同定**
堀川　啓子[1]、竹内　勝一[1]、小田　吉哉[2]、俵田　真紀[1]、坂本　佳正[1]、松原　佳穂[1]、長洲　毅志[2]、高井　義美[3]
[1]株式会社　カン研究所、[2]エーザイ株式会社　シーズ研究所、[3]大阪大学大学院医学系研究科　生体制御医学　生化学・分子生物学講座

PA2-042　**BDNF-MAPK カスケードの活性化によりVesl-1S/Homer-1aはシナプス部位に局在化する**
加藤　明彦[1]、深澤　有吾[2]、福田　孝一[3]、井ノ口　馨[2]、杉山　博之[1]
[1]九大院・理・生物科学、[2]三菱化学生命研、[3]九大院・医・神経形態

PA2-043　**神経可塑性関連タンパク質Vesl-2/Homer-2bのC末端領域に特異的に結合する新規タンパク質2B28は、Vesl-2を介して代謝調節型グルタミン酸レセプターの細胞内局在を制御する**
石橋　孝昌[1,2]、明石　馨[2]、水上　令子[3]、加藤　明彦[2]、杉山　博之[2]
[1]九大院・医・分子生命科学、[2]九大院・理・生物学、[3]九大・医療短期大学

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-044 **一過性に神経症状を表すミオシンV遺伝子変異マウス(*dilute-neurological*)小脳のプルキンエ細胞樹状突起棘における滑面小胞体の局在**
高岸 芳子[1]、村田 善晴[1]
[1]名古屋大学・環境医学研究所・発生遺伝

PA2-045 **Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide(PACAP)はPC12細胞と培養小脳顆粒細胞において細胞内Ca^{2+}動態を変化させずにCa^{2+}依存的な神経伝達物質放出を増強する**
青柳 共太[1]、高橋 正身[2]
[1]東京大院・総合・広域、[2]三菱化学生命科学研究所

PA2-046 **LTPの長期的な維持には樹状突起スパインのアクチン重合が必要である**
深澤 有吾[1]、斎藤 喜人[1]、小澤 史子[1]、太田 康彦[2]、井ノ口 馨[1]
[1]三菱化学生命研、[2]鳥取大・農

PA2-047 **神経活動により発現上昇する新規因子、Neural activity-related RING finger protein (NARF) は5型ミオシンと会合し突起伸長に関与する**
大川 宜昭[1]、古倉 健嗣[1]、松浦 徹[1]、大日方 昂[1]、小西 慶幸[1]、田村 隆明[1]
[1]千葉大・理・生物

PA2-048 **海馬ニューロンにおける翻訳調節因子の発現変動と細胞内局在**
稲村 直子[1]、那波 宏之[1]、武井 延之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

PA2-049 **グルタミン酸受容体δ2サブユニット欠損マウスのプルキンエ細胞における登上線維シナプスの様式**
市川 量一[1]、辰巳 治之[1]、三品 昌美[2]、井上 芳郎[3]、渡辺 雅彦[4]
[1]札幌医大・医・解剖学第一、[2]東京大院・医・薬理学、[3]北海道大院・医・神経機能学、[4]北海道大院・医・生体機能構造学

PA2-050 **インシュリン様成長因子Iのマウス小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスの生後発達に及ぼす影響**
柿澤 昌[1,2,3]、山田 和之[4]、渡辺 雅彦[4]、狩野 方伸[2,3]
[1]東京大院・医・細胞分子薬理、[2]CREST・科技団、[3]金沢大院・医・シナプス発達・機能学、[4]北海道大院・医・生体機能構造

神経伝達物質、修飾物質II

PA2-051 **コリン性投射による入力由来依存性の制御:ニコチニック受容体による視床一皮質投射の促通作用**
木村 文隆[1]、伊丹 千晶[2]、津本 忠治[1]
[1]大阪大院・医・神経統合機能分野、[2]国立精神神経センター・診断研究部

PA2-052 **Substance P immunoreactivity in axon terminals in the superficial spinal dorsal horn of the chicken; special reference to co-localization with CGRP**
坂本 宏史[1]、川手 豊子[1]、李 永男[1]、熱海 佐保子[1]
[1]山梨医大・第二解剖

PA2-053 **ラット神経系における細胞質型プロスタグランジンE合成酵素の局在**
松村 潔[1]、堀 あいこ[1]、山本 知子[1]、井上 渉[1]、開発 壮平[1]、白木 琢磨[1]、中谷 良人[2]、谷岡 利裕[2]、村上 誠[2]、工藤 一郎[2]、小林 茂夫[1]
[1]京都大院・情報学・知能情報学・生体情報処理、[2]昭和大学薬学部衛生化学

PA2-054 **体温調節におけるラット視索前野/前視床下部の役割**
石渡 貴之[1]、長谷川 博[2]、齊藤 武比斗[1]、相原 康二[1]
[1]都立大・理、[2]広大・総科

PA2-055 **長期隔離飼育による大脳皮質前頭葉ドーパミン遊離調節の変化**
阪上 匡紀[1]、吾郷 由希夫[2]、小山 豊[2]、馬場 明道[1]、松田 敏夫[2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・薬・複合薬物

PA2-056 **チロシン水酸化酵素の新しいスプライシングアイソフォーム**
大江 瑞恵[1]、一瀬 宏[1]、吉澤 利弘[2]、金沢 一郎[3]、永津 俊治[1]
[1]藤田保健衛生大学・総医研、[2]筑波大学・神経内科、[3]東京大学・神経内科

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-057　**ラット大脳皮質においてD-セリンによって誘導される遺伝子*dsr-1*の解析**
山本　直樹[1]、土田　英人[1]、梶井　靖[1]、海野　麻未[1]、西川　徹[1,2]
[1]国立精・神セ・神経研・疾病3部、[2]医歯大院・医歯総合・精神行動

PA2-058　**ダイオキシン胎盤・母乳暴露マウスにおける脳セロトニン異常**
口岩　聡[1]、程　世斌[1]、長友　医継[2]、赤崎　安昭[2]、内田　将博[2]、富永　雅孝[2]、橋口　渡[2]、口岩　俊子[3]
[1]鹿児島大学・医・第一解剖、[2]鹿児島大学・医・精神神経学、[3]鹿児島純心女子短大・生活・解剖生理

PA2-059　**Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) pretreatment on fos expression in the brain of the Long-Evans rat**
Shi-Bin Cheng[1]、口岩　聡[1]、長友　医継[2]、赤崎　安昭[2]、内田　将博[2]、富永　雅孝[2]、橋口　渡[2]、口岩　俊子[3]、中河　志朗[1]
[1]鹿児島大学、医、解剖一、[2]鹿児島大学、医、精神神経学、[3]鹿児島純心女子短大、生活、解剖生理

PA2-060　**てんかんモデル動物における神経ペプチドとそのプロセシング酵素レベルの変化**
中島　良子[1]、土田　健[1]、知久馬　敏幸[2]、加藤　武[1]
[1]横浜市立大院・総合理、[2]昭和薬大・衛生化

PA2-061　**新型 バイオセンサーを用いてin vivo microdialysisによるラット前頭皮質glucoseのon-line連続測定と神経伝達物質放出の関係**
浅野　昌雄[1]、徐　帆[1]、山本　勝信[1]、丹羽　修[2]、田部井　久男[3]、栗田　僚二[3]、加藤　武[4]
[1]ビー・エー・エス（株）　研究開発、[2]NTT生活環境研究所、[3]NTT-AT、[4]横浜市大院・総合理

PA2-062　**単一分泌顆粒におけるエキソ・エンドサイトーシス反応の全反射蛍光顕微鏡による解析**
坪井　貴司[1]、山本　清二[1]、Andreas Jeromin[2]、Claire Fantus[2]、若園　佳彦[1]、櫻井　孝司[1]、John Roder[2]、寺川　進[1]
[1]浜松医大・光量子・細胞イメージング、[2]Samuel Lunenfeld Research Institute, Mt. Sinai Hospital

受容体、輸送体II

PA2-063　**培養アストロサイトにおける低酸素ー再酸素化によるAQPs遺伝子の発現変化**
山本　直樹[1]、浅井　清文[1]、祖父江　和哉[2]、多田　豊曠[3]、藤田　政隆[4]、山田　和雄[4]、三浦　裕[1]、加藤　泰治[1]
[1]名市大・医・生体制御、[2]麻酔・蘇生、[3]看護、[4]脳神経外科

PA2-064　**アストロサイトにおけるドパミンレセプターおよびトランスポーターの発現**
宮崎　育子[1]、浅沼　幹人[1]、東　洋一郎[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報学

PA2-065　**ミトコンドリア トリカルボキシレイト キャリアー ファミリーの同定とその特性**
三宅　進一[1,6]、山下　俊英[1,6]、玉谷　実智夫[1,6]、谷口　学[1,6]、佐藤　康二[2]、河合　良訓[3]、仙波　恵美子[3]、満田　憲昭[4]、堀　修[5]、山口　淳[1,6]、遠山　正彌[1,6]
[1]大阪大・医・未来医・ポストゲノム疾患解析、[2]浜松医科大・第一解剖、[3]和歌山県立医科大・第二解剖、[4]愛媛大・医・第二生理、[5]金沢大・医・第三解剖、[6]科学技術振興財団、CREST、JST

PA2-066　**ニワトリ胚脳におけるGABA-A受容体サブユニットの発現と局在性の発生に伴う変化**
廣田　秋彦[1]、榎本　浩一[1]
[1]島根医大・医・生理学

PA2-067　**NMDA 受容体のカルシウム透過性に依存しないグルタミン酸細胞毒性**
三輪　昭子[1,4]、須藤　亮[2,3]、山田　伸明[2,4]、小澤　瀞司[2,4]、岡戸　晴生[1,4]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生理、[2]群馬大学・医学部・第二生理、[3]群馬大学・医学部・麻酔蘇生、[4]科学技術振興事業団

PA2-068　**ヒトとニホンザルの脊髄における高親和性コリントランスポーターの局在**
小林　靖[1]、奥田　隆志[2]、藤岡　保範[3]、松村　譲兒[1]、西村　ゆう[3]、芳賀　達也[4]
[1]杏林大・医・解剖、[2]東京大院・医・神経生化、[3]杏林大・医・病理、[4]学習院大・理・生命分子科学研

PA2-069　**糖尿病ラット脊髄におけるグルタミン酸受容体mRNAの発現**
古澤　健一[1]、冨山　誠彦[2]、木村　珠喜[2]、田中　洋康[2]、前田　哲也[2]、土生　美樹子[1,3]、松永　宗雄[1]
[1]弘前大・脳研・神経統御部門、[2]弘前大・第3内科、[3]愛知医科大学・第2解剖

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-070　**内側視索前野へ投射するセロトニンニューロンとエストロゲンレセプター**
陸　海平[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学

PA2-071　**卵巣摘除およびエストロゲン投与ラットにおける脳内エストロゲンレセプターβmRNA陽性細胞の分布**
島　奈緒子[1]、山口　宜秀[1]、由利　和也[1]
[1]高知医大・第一解剖

PA2-072　**海馬CA1野ニューロンの5-HT$_4$受容体を介する興奮作用と反復電撃けいれんショック処置による無影響**
石原　熊寿[1]、笹　征史[2]
[1]広島大院・医・臨床薬・薬物治療、[2]広島大・医・薬理

PA2-073　**電気けいれんによるGABAトランスポーターmRNA発現の変化について**
勝元　栄一[1]、原田　智行[1]、切池　信夫[1]
[1]大阪市大院・医・神経精神医学

PA2-074　**GFPとの融合タンパクによるβ2アドレナリン作働性受容体の生細胞内での可視化**
砂口　眞毅[1]、西　真弓[2]、河田　光博[2]
[1]京都府立医科大学・麻酔学教室、[2]京都府立医科大学・第一解剖学教室

PA2-075　**GFPを用いたFRETによるステロイドホルモンレセプターと転写共役因子の相互作用の解析**
西　真弓[1]、松田　賢一[1]、小川　弘[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学教室

PA2-076　**絶食による脳内NPY受容体サブクラスの遺伝子発現変化**
山口　剛[1]、貝津　雅稔[1]、長谷川　歩未[1]、三富　明夫[1]、樋口　宗史[1]
[1]新潟大・院・医系・薬理

情報伝達、変換、修飾Ⅱ

PA2-077　**磁場による脊髄損傷ラットの神経伝導抑制（K-channelに対する影響について）**
龍岡　穂積[1]、鈴木　俊雄[1]、千葉　胤道[1]
[1]千葉大学・大学院・医学研究院・神経生物学（C1）

PA2-078　**ラット脊髄切片後角における脱分極性後光応答の細胞外カルシウムイオン濃度依存性**
浅井　竜哉[1]、楠堂　圭[1]、村瀬　一之[1]
[1]福井大学・工・知能システム

PA2-079　**モノクローナル抗体 #27 が認識する海馬シナプス蛋白の機能解析**
丸山　悦子[1]、小川　健司[2]、矢野　良治[1]
[1]理研・脳セ・細胞内情報、[2]理研・細胞生化学

PA2-080　**培養小脳顆粒細胞でのNMDA受容体刺激とBDNFによるMAPキナーゼカスケードを介したHomer 1a mRNAの誘導**
佐藤　正晃[1]、鈴木　一典[1]、中西　重忠[1,2]
[1]京都大院・生命科学・認知情報学、[2]京都大院・医・生体情報科学

PA2-081　**生体内におけるシナプシンⅠのリン酸化 ― MAP キナーゼによる調節**
山肩　葉子[1]、小幡　邦彦[1]
[1]生理研・神経化学

PA2-082　**カルモデュリン依存性プロテインキナーゼⅡβアイソフォーム遺伝子のプロモーターの解析**
美馬　佳寿子[1]、土内　瞳[1]、山内　卓[1]
[1]徳島大院・薬・生化

PA2-083　**PSD におけるカルモデュリン依存性プロティンキナーゼⅡの基質**
吉村　好之[1]、小林　加奈[1]、山内　卓[1]
[1]徳島大・薬

PA2-084　**ラット培養海馬神経細胞におけるCaMキナーゼⅠの局在部位とリン酸化、活性化反応**
上江洲　章吉[1]、福永　浩司[1]、笠原　二郎[2]、宮本　英七[1]
[1]熊本大学・医・薬理学第一、[2]マサチューセッツ工科大学Center of learning and Memory

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-085　**カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ(CaMキナーゼ)IIとカルシウム／カルモデュリンの結合親和性**
奥野　幸子[1]、木谷　隆子[1]、藤澤　仁[1]
[1]旭川医大・医・一生化

PA2-086　**初代培養海馬神経細胞への磁力線短期暴露に伴う転写制御因子AP1 DNA結合の上昇**
平居　貴生[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

PA2-087　**FRETを用いた神経細胞における転写調節因子CREBとCBPとのタンパク質間相互作用のモニタリング**
岩本　拓[1]、浅野　秀徳[1]、村上　耕平[1]、舛重　正一[1,2]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

PA2-088　**CRE::GFPモニタリングベクターを用いた線虫生体内でのCREB活性化の解析**
木村　芳滋[1]、徳光　浩[2]、萩原　正敏[1]
[1]東京医歯大・難治疾患研究所・形質発現、[2]香川医科大学

PA2-089　**ヒポカルシン欠損マウスでのカルシウム依存性CREB応答の低下**
小林　正明[1]、高松　研[1]
[1]東邦大・医・第2生理

運動II

PA2-090　**ネコ感覚運動野・頭頂連合野III層錐体細胞の群発放電のイオン機構**
西村　嘉洋[1]、林　民[1]、塩崎　隆也[1]、中下　聡子[1]、山本　哲朗[1]
[1]三重大学・医・生理学

PA2-091　**視床下核－淡蒼球回路モデルにおける周期的なバースト活動の発生**
大塚　岳[1]、安倍　隆文[1]、塚川　貴久[1]、宋　文杰[1]
[1]大阪大学，工学研究科，電子工学専攻

PA2-092　**イムノトキシン細胞標的法を応用した視床下核細胞の選択的破壊**
八十島　安伸[1]、吉田　成孝[2]、塩坂　貞夫[3]、Pastan Ira[4]、小林　憲太[1]、小林　和人[1]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]旭川医大・解剖第一、[3]奈良先端大・バイオサイエンス・細胞構造、[4]Laboratory of Molecular Biology, National Cancer Institute, NIH

PA2-093　**イムノトキシン細胞標的法の改良と線条体GABA性介在ニューロンの誘導的除去への利用**
小林　とも子[1]、高野　由喜子[1]、金子　武嗣[2]、Pastan Ira[3]、小林　和人[1]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]京大院・医、[3]NCI, NIH

PA2-094　**運動制御における線条体ドーパミンD_2受容体発現ニューロンの機能解析**
佐野　裕美[1,2]、八十島　安伸[2]、松下　夏樹[2]、Pastan Ira[3]、小林　和人[2]
[1]奈良先端大・遺伝子教育研究センター、[2]福島医大・生体機能、[3]Laboratory of Molecular Biology, Division of Basic Science, National Cancer Institute, NIH

PA2-095　**大脳基底核情報処理における線条体 substance P の役割**
徳野　博信[1,2]、知見　聡美[1]
[1]東京都神経研・脳構造、[2]CREST, 科学技術振興事業団

PA2-096　**代謝型グルタミン酸受容体を介したサル淡蒼球ニューロン活動の調節作用**
金田　勝幸[1,3]、南部　篤[1,3]、今西　美知子[1]、重本　隆一[2,3]、高田　昌彦[1,3]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]生理学研究所、[3]科学技術振興事業団 CREST

PA2-097　**皮質－線条体－淡蒼球・黒質投射による運動情報伝達様式**
高田　昌彦[1,2]、金田　勝幸[1,2]、徳野　博信[1,2]、南部　篤[1,2]
[1]東京都・神経研、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究

PA2-098　**覚醒下のサルにおける線条体投射ニューロンの双安定状態：生理学的実験と理論的モデル**
南部　篤[1,2]、北野　勝則[3]、加藤　英之[2]、金田　勝幸[1,2]、高田　昌彦[1,2]、深井　朋樹[2,3]
[1]東京都・神経研、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究、[3]玉川大学工学部情報通信工学科

PA2-099　**正常サルにおける抗パーキンソン薬剤の運動機能に対する効果の検討**
知見　聡美[1]、徳野　博信[1,2]
[1]東京都神経研、[2]CREST, 科学技術振興事業団

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-100 **運動パターン学習における線条体介在神経細胞種の組織化学的解析**
木津川 尚史[1]、冨岡 良平[2]、内海 秀子[1]、山森 哲雄[1]
[1]基礎生物学研究所・種分化第一、[2]京都大院・医・高次脳形態

PA2-101 **大脳皮質顎運動野から黒質への下行性経路および顎運動に関連した黒質ニューロン活動**
笹本 一茂[1]、西牟田 国博[2]、藏岡 直史[2]、二ノ宮 裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析、[2]九州大院・歯・咀嚼機能再建

PA2-102 **脚橋被蓋核ニューロンのサッカード課題遂行への寄与**
小林 康[1]、井上 由香[1,2]、ゴア ジョアンナ[3]、ミウノッツ ダグラス[3]、伊佐 正[1]
[1]岡崎共同研究機構・生理学研究所・統合生理、[2]日本学術振興会、[3]クイーンズ大学・生理学

PA2-103 **ヒト歯状核の3次元形態:ｺﾝﾋﾟｭｰﾀｰ再構築法による検討**
山口 勝之[1]
[1]獨協医大・病理学(形態)

PA2-104 **ネコ室頂核-視床路終末線維の視床内分布と形態的特徴**
奥村 哲[1]、Julita Czarkowska-Bauch[1,2]、中溝 克己[1]、森 茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム、[2]Nencki Institute of Experimental Biolology, Warsaw, Poland

PA2-105 **単一下オリーブ小脳投射軸索の形態とその小脳皮質の機能区分に対する寄与**
杉原 泉[1]、呉 海松[1]、郭 常顕[1]、篠田 義一[1]
[1]東京医科歯科大学・大学院・システム神経機能学分野

PA2-106 **猿傍片葉岩様小葉の入出力の特徴と眼球運動との関連**
熊 国祥[1,2]、首藤 文洋[1,2]、北澤 宏理[1,2]、永雄 総一[1,2]
[1]自治医科大学第一生理学教室、[2]クレスト

PA2-107 **ラット嗅周囲皮質から前頭運動野への投射について**
久宝 真一[1]、玄番 央恵[1]
[1]関西医科大学・第2生理

PA2-108 **サル視床一頭頂連合野投射の電気生理学的研究**
松崎 竜一[1]、久宝 真一[1]、松浦 和子[1]、網野 八重[1]、玄番 央恵[1]
[1]関西医大・第二生理

視覚II

PA2-109 **ショウジョウバエを用いた低次視覚野と高次領域を結ぶ投射神経経路の網羅的解析**
大綱 英生[1,2]、西田 育巧[2]、伊藤 啓[1,3]
[1]基生研・細胞増殖、[2]名大院・理、[3]科技団さきがけ21

PA2-110 **MULTIMODAL CONVERGENCE IN CALCARINE VISUAL AREAS**
Kathleen S. Rockland[1]、小島 久幸[1]
[1]理化学研究所・BSI・脳皮質機能構造研究チーム

PA2-111 **情報幾何学によるスパイク統計解析**
中原 裕之[1,2]、甘利 俊一[1]、龍野 正実[1]、姜 時友[3]、小林 景[4]
[1]理化学研究所・脳総研・脳数理研究チーム、[2]北陸先端科学技術大学院大学・知識科学研究科、[3]玉川大学・工学研究科・生産開発工学専攻、[4]東京大学・工学研究科・計数工学専攻

PA2-112 **第一次視覚野皮質のMaynert細胞と機能コラムとの関係**
李 紅彬[1]、福田 光洋[1]、谷藤 学[1]、ロックランド キャサリン[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センター

PA2-113 **視差選択性のある単純型細胞の自己組織化に関する研究**
宮下 真信[1,2]、田中 繁[2]
[1]NEC基礎研究所、[2]理化学研究所 脳科学総合研究センター 視覚神経回路モデル研究チーム

PA2-114 **ネコの初期視覚野における一様な面に対する反応**
谷 利樹[1,2]、横井 功[1]、伊藤 南[1]、田中 繁[3]、小松 英彦[1,2]
[1]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・高次神経性調節部門、[2]総合研究大学院大学・生命科学研究科、[3]理化学研究所・脳総研・視覚神経回路モデル研究チーム

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-115　**一次視覚野ニューロン活動に対する受容野外刺激による抑制性修飾の皮質内メカニズムの解析**
定金　理[1]、尾関　宏文[1]、赤崎　孝文[1]、内藤　智之[1]、佐藤　宏道[1]
[1]大阪大学大学院　医学系研究科　健康体育部

PA2-116　**大脳一次視覚野における運動方向選択性細胞の時空間受容野特性の形成について**
西本　伸志[1]、G. C. DeAngelis[2]、大澤　五住[1]、R. D. Freeman[3]
[1]大阪大院・基礎工・生物工学分野、[2]Washington University School of Medicine、[3]School of Optometry, University of California, Berkeley

PA2-117　**視覚探索課題遂行中のサルV4の神経細胞活動**
猿渡　正則[1]、井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現

PA2-118　**多次元視覚探索課題を遂行中のサルＶ４野のニューロン活動**
小川　正[1]、小松　英彦[1]
[1]生理学研究所　高次神経性調節部門

PA2-119　**形と色彩を統合的に判断する課題中のサルの大脳皮質事象関連電位**
佐藤　孝行[1]、河村　健[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・認知行動部門

PA2-120　**下側頭葉皮質コラム構造での視覚情報処理：複数細胞活動の同時記録による解析**
田村　弘[1]、金子　秀和[2]、藤田　一郎[1,3]
[1]大阪大院・基礎工・生物、[2]産業技術総合研究所、[3]CREST

PA2-121　**観察角度を越えて起こるサルTE野細胞の物体像への反応のマッチ／非マッチ変調**
杉原　忠[1]、Shimon Edelman[2]、田中　啓治[1,3]
[1]理研脳センター・認知機能表現、[2]コーネル大・心理、[3]科学技術振興事業団・戦略基礎

PA2-122　**マカクザル下部側頭葉後方部損傷による重度健忘症**
柳沼　重弥[1]、大沢　康隆[1]、山口　清子[1]
[1]東京都神経研・認知行動

PA2-123　**α-クロラロース麻酔下におけるラットの先行刺激抑制効果**
佐々木　仁[1]、福田　淳[1]
[1]大阪大学大学院・医学系研究科・情報生理学

PA2-124　**輻輳眼球運動に対する大脳高次視覚領のムシモール注入の効果**
谷本　直之[1,2]、戸田　春男[1]、高田　律子[2]、高木　峰夫[2]、阿部　春樹[2]、板東　武彦[1]
[1]新潟大・医・第一生理、[2]新潟大・医・眼科

PA2-125　**ラット大脳皮質感覚領野のFeedback回路について**
白　万柱[1]、石田　真美[1]、有松　靖温[1]
[1]三菱化学生命科学研究所

PA2-126　**加速度に基づくrolling wheel motionの共通運動・相対運動の分解**
坂本　一寛[1]、鬼澤　徹[1]、矢野　雅文[1]
[1]東北大・電気通信研究所

睡眠、生体リズムII

PA2-127　***Clock*変異マウスの視交叉上核神経細胞は長周期のリズムを発振する**
本間　さと[1]、中村　渉[1,2]、白川　哲夫[2]、本間　研一[1]
[1]北海道大院・医・統合生理、[2]北海道大院・歯・口腔機能

PA2-128　**視交叉上核破壊マウスへのマウス視交叉上核移植による概日リズムの回復**
筋野　貢[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、岡村　均[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工・自然情報科学、[2]神戸大院・医・脳科学

PA2-129　**NMDA受容体NR2Aサブユニットを介した睡眠と皮質可塑性の相互作用**
宮本　浩行[1]、森　寿[2]、三品　昌美[2]、ヘンシュ　貴雄[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム、[2]東京大学　大学院医学系研究科分子神経生物学教室

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-130 **レム断眠はヒトの瞬目反射条件付けを抑制する**
勢井 宏義[1]、大野 洋美[1]、漆原 良[1]、藤原 広明[1]、森田 雄介[1]
[1]徳島大学・医・2生理

PA2-131 **海馬θ波リズムと孤立および群発PGO波との時間関係**
辛島 彰洋[1]、中尾 光之[1]、中村 和浩[2]、片山 統裕[1]、山本 光璋[1]
[1]東北大院・情報科学・生体情報学、[2]東北大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー

PA2-132 **マウスのMethamphetamine予知行動リズムとそれに伴う*Period*遺伝子の発現リズム**
飯島 通彦[1]、二階堂 隆人[1]、守屋 孝洋[1]、秋山 正志[1]、柴田 重信[1]
[1]早稲田大学・人間科学部・薬理

PA2-133 **線虫 C. elegans の寿命変異体の行動の概日リズム**
三枝 徹[1]、石崎 茂生[2]、石井 直明[3]、田中館 明博[4]、岩井 榮一[1]、長谷川 建治[1]
[1]北里大院医療系研究科、[2]東北大院情報科学、[3]東海大学医学部、[4]北里大学医療衛生学部

PA2-134 **睡眠覚醒リズム障害とヒト*period3*遺伝子多型との相関**
海老澤 尚[1]、内山 真[2]、梶村 尚史[2]、三島 和夫[3]、亀井 雄一[2]、加藤 昌明[2]、渡辺 剛[2]、関本 正規[2]、渋井 佳代[2]、金 圭子[4]、工藤 吉尚[2]、尾関 祐二[5]、杉下 真理子[1]、豊嶋 良一[1]、井上 雄一[6]、山田 尚登[5]、長瀬 隆弘[7]、尾崎 紀夫[8]、小原 収[7]、石田 直理雄[5]、大川 匡子、高橋 清久[2]、山内 俊雄[1]
[1]埼玉医大・精神、[2]国立精神神経センター、[3]秋田大・医・精神、[4]東京女子医大・精神、[5]滋賀医大・精神、[6]順天堂大・医・精神、[7]かずさDNA研、[8]藤田保健衛生大・精神、[9]通産省工技院

PA2-135 **Interlocked loops in circadian oscillators: BMAL1 is transcriptionally upregulated by CRY1 and PER2**
Wangjie Yu[1]、池田 正明[1]、野村 正彦[1]
[1]埼玉医大・第一生理学

PA2-136 **PLCβ4ノックアウトマウス睡眠時EEGの位相空間軌跡解析**
亀山 未帆[1]、杉山 崇[2]、広野 守俊[3]、池田 真行[3]、堀 裕和[4]、山口 功[5]、桑幡 裕子[6]、江口 直美[6]、裏出 良博[6]、吉岡 亨[1]
[1]早稲田大・人間科学・分子神経生物学、[2]早稲田大・人間総合研究センター、[3]早稲田大・理工学総合研究センター、[4]山梨大・工・電気システム工学、[5]富士ゼロックス株式会社・中央研究所、[6]大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門

PA2-137 **時計遺伝子*Per1*の転写制御機構の解析**
鳴瀬 善久[1]、飯島 典生[1]、大橋 憲太郎[1]、井端 泰彦[1]、田中 雅樹[1]
[1]京都府立医大・第二解剖

PA2-138 **ラット前脳に発現する新規遺伝子の解析**
大橋 憲太郎[1]、鳴瀬 善久[1]、飯島 典生[1]、井端 泰彦[2]、田中 雅樹[1]
[1]京都府立医科大学・医・第二解剖、[2]京都府立医科大学

PA2-139 **ゼブラフィッシュ培養線維芽細胞株におけるPeriod2遺伝子の光誘導**
飯郷 雅之[1]、水澤 寛太[2]、増田 智浩[2]、小林 百合[3]、石川 智子[3]、平山 順[3]、三谷 啓志[4]、嶋 昭紘[4]、会田 勝美[2]、藤堂 剛[3]
[1]聖マリアンナ医大・解剖、[2]東大院・農学生命科学、[3]京大・放生研、[4]東大院・新領域創成科学

学習、記憶II

PA2-140 **新生ラット摘出小脳ー橋ー延髄標本におけるプルキンエ細胞の下オリーブ核、平行線維刺激に対するシナプス応答**
荒田 晶子[1]、伊藤 正男[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・記憶学習チーム

PA2-141 **サル小脳におけるプロテインキナーゼ C基質の遺伝子発現**
肥後 範行[1,2]、大石 高生[1]、山下 晶子[3]、松田 圭司[1]、林 基治[4]
[1]産総研・脳神経情報、[2]筑波大・基礎医・生理、[3]日大・医・第二解剖、[4]京都大・霊長研・分子生理

PA2-142 **レバー押し課題遂行時のラット線条体ドーパミン放出変化について:高速in vivo voltammetryによる測定**
中里 泰三[1]、秋山 明胤[2]
[1]順天堂大・医・生理1、[2]レインボーサイエンス研究所

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-143　小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反射条件付けにおける海馬の関与
高月　香菜子[1]、川原　茂敬[1,3]、小谷　定治[1]、森　寿[2]、三品　昌美[2,3]、桐野　豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]東大院・医・分子神経生物、[3]CREST, JST

PA2-144　瞬目反射条件付けにおける小脳LTDの役割：NO合成阻害の効果
鈴木　成教[1]、川原　茂敬[1,2]、桐野　豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]CREST

PA2-145　除脳モルモットとintactモルモットにおける瞬目反射条件付けの比較
小谷　定治[1]、川原　茂敬[1,2]、桐野　豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]CREST, JST

PA2-146　mGluR1-レスキューマウスを用いた小脳学習および海馬学習におけるmGluR1の機能解析
岸本　泰司[1,2,3]、富士道　涼子[3]、川原　茂敬[3]、狩野　方伸[1]、桐野　豊[3]、饗場　篤[4]
[1]金沢大院・医・シナプス発達・機能学、[2]三菱化学生命科学研究所、[3]東京大院・薬・神経生物物理、[4]神戸大院・医・細胞生物

PA2-147　GluRδ2欠損マウス及び *lurcher* マウスにおける反射性眼球運動の異常
加藤　明[1,2]、吉田　盛史[1,2]、平野　丈夫[1,2]
[1]京都大・理・生物物理、[2]CREST

PA2-148　PKC-γ欠損マウスの眼球運動障害とその原因の探索
首藤　文洋[1,3]、加藤　明[3]、北澤　宏理[1,3]、大木　雅文[2,3]、糸原　重美[2,3]、永雄　総一[1,3]
[1]自治医大・医・第一生理、[2]理研脳科学研究センター・行動遺伝、[3]CREST・JST

PA2-149　小脳の矢状aldolase C (Zebrin) mRNA stripeの細分化と移動とc-*fos* mRNA 発現との関係
濱村　みつ子[1]、尾崎　美和子[2]、服巻　保幸[1]
[1]九州大学、生体防御医学研究所遺伝情報実験センター、ゲノム機能学分野、[2]理化学研究所、脳科学総合研究センター、神経構築研究チーム

PA2-150　雛鳥の大脳基底核は報酬予期/評価を表現する
伊澤　栄一[1]
[1]名古屋大院・生命農・生物機構・機能科学

PA2-151　ラットの放射状迷路行動に及ぼすGABA$_A$受容体拮抗薬脳内投与の効果
高濱　祥子[1]、一谷　幸男[2]
[1]（財）国際科学振興財団、[2]筑波大学心理学系

PA2-152　副嗅球神経回路におけるノルアドレナリンシステムの形態学的解析
瀧上　周[1,2]、宮下　知之[3]、市川　眞澄[1,2]
[1]都神経研・発生形態、[2]科学技術振興事業団・CREST、[3]都神経研・分子神経生理

PA2-153　幼若ラットのにおい学習におけるMAPキナーゼ阻害剤投与の影響
張　敬姫[1]、奥谷　文乃[2]、椛　秀人[2]
[1]高知医大・医・神経精神医学、[2]高知医大・医・第一生理

PA2-154　幼若ラットのにおいの学習における嗅球内mGluR2の役割
奥谷　文乃[1]、椛　秀人[1]
[1]高知医大・医・第一生理

PA2-155　雌ラットの発情周期が弁別学習能力に与える影響
宮久保　浩子[1]、酒巻　和弘[2]、田中　淳一[3]
[1]鳴門教育大学・人間形成基礎講座、[2]埼玉医科大学・第一生理、[3]鳴門教育大学・授業開発講座

PA2-156　新生仔期エストロゲン(neo-E)処理した雌マウスの認知・記憶
廣井　有理[1]、林　しん治[1]
[1]横浜市大院・総合理・内分泌

PA2-157　キンカチョウ歌学習脳におけるHVC－Shelf神経回路の光学的計測法による解析
張田　由希[1,2]、曽我部　正博[1,3]、坂口　博信[4,5]
[1]名古屋大学・医学部・第二生理、[2]国立健康・栄養研究所、[3]科学技術振興事業団・「細胞力覚プロジェクト」、[4]独協医科大学・生理、[5]さきがけ研究21・科学技術振興事業団

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-158 **成虫脳でのショウジョウバエCaM キナーゼ II 分布解析**
高松 芳樹[1]、岸本 泰子[2]、大迫 俊二[1]
[1]都神経研・脳構造、[2]都神経研・基盤技術

PA2-159 **ショウジョウバエ細胞接着因子FasIIは麻酔耐性記憶への記憶統合に必須である**
齊藤 実[1]、田村 拓也[1,2]、宮下 知之[1]
[1]東京都神経科学総合研究所分子神経生理部門、[2]群馬大学・医・行動生理部門

PA2-160 **ショウジョウバエの長期記憶獲得における時計遺伝子*period*の関与**
坂井 貴臣[1]、城所 良明[1]
[1]群馬大・医・行動生理

PA2-161 **ショウジョウバエにおける学習記憶関連遺伝子のボケに対する関与の解析**
田村 拓也[1,2]、齊藤 実[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生理、[2]群馬大院・医・行動生理

PA2-162 **ミミズの*in vitro*標本における古典的条件付け時の神経活動変化**
金子 仁[1]、高矢 知宏[2]、清水 亮作[2]、小川 宏人[3]、岡 浩太郎[1,2]
[1]慶應義塾大学大学院 理工学研究科 基礎理工学専攻、[2]慶應義塾大学 理工学部 システムデザイン工学科、[3]埼玉医大 医学基礎部門 生物学教室

PA2-163 **ウミウシ単離脳条件付けによるB型視細胞へのリアノジン受容体の関与**
川合 亮[1,2]、安岡 高志[1]、堀越 哲郎[2]、榊原 学[2]
[1]東海大院・理・化学、[2]東海大・開発工・生物工

PA2-164 **ホヤ幼生の連続明暗刺激による遊泳行動の鋭敏化と慣れ**
津田 基之[1]、川上 功[1]、白石 修平[1]
[1]姫路工大・理・生命科学

PA2-165 **タップ刺激に対する線虫後退反応の「慣れ」ー蛍光色素FM1-43を用いた可視化ー**
倉田 祥子[1]、小川 宏人[2]、川村 清[3]、岡 浩太郎[4]
[1]慶応義塾大学大学院理工学研究科、[2]埼玉医科大学基礎部門生物学教室、[3]慶應義塾大学理工学部物理学科、[4]慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科

認知 II

PA2-166 **外側運動前野の認知機能:経頭蓋磁気刺激による検討**
本田 学[1]、Konrad Werhahn[2]、花川 隆[3]、Leonardo Cohen[2]
[1]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・心理生理学、[2]HCPS, NINDS, NIH, Bethesda, USA、[3]HMCS, NINDS, NIH, Bethesda, USA

PA2-167 **内部モデルの切り替えに関連する脳活動**
今水 寛[1]、黒田 朋枝[1]、吉岡 利福[1]、川人 光男[1,2]
[1]JST川人学習動態脳プロジェクト、[2]ATR

PA2-168 **左右空間認識におけるcrossed-hand 効果について:fMRIを用いた検討**
松本 絵理子[1]、三崎 将也[1]、大城 敬良[2]、宮内 哲[1]
[1]独立行政法人通信総合研究所・関西先端研究センター・脳機能グループ、[2]大阪市立大学大学院文学研究科

PA2-169 **刺激間隔における1/f^{n}ゆらぎのミスマッチフィールド(MMF)およびN100m成分に及ぼす影響**
原田 暢善[1]、増田 正[2,4]、遠藤 博史[3,4]、中村 亨弥[2]、外池 光雄[1]、守谷 哲郎[1]、武田 常広[4,5]
[1]産業技術総合研究所・関西センター・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]産業技術総合研究所・つくば中央第六事業所・人間福祉医工学研究部門、[3]産業技術総合研究所・つくば中央第六事業所・脳神経情報研究部門、[4]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業、[5]東京大学大学院・新領域創成科学研究科

PA2-170 **聴覚的言語刺激の途切れに関連する脳磁界の計測**
岩木 直[1]、浜田 隆史[1]、東 義隆[2]、川野 常夫[3]、外池 光雄[1]、森脇 俊道[4]
[1]産業技術総合研究所・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]神戸大院・自然科学研究科、[3]摂南大・工、[4]神戸大・工

PA2-171 **腕交差による時間順序判断の逆転**
北澤 茂[1,2]、山本 慎也[1,2,3]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門、[2]TOREST・科学技術振興事業団、[3]筑波大学大学院医学研究科

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PA2-172　**fMRIによる盲聾者の指点字解読に関わる脳活動の記録**
中島　八十一[1]、荒牧　勇[1,2]、森　浩一[1]
[1]国立身障者リハセンター・研究所・感覚機能障害、[2]東京大学大学院・教育

PA2-173　**音韻判断および意味判断と対比させた文法判断の機能局在：事象関連fMRIによる研究**
鈴木　慶[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究推進事業

PA2-174　**統語処理と言語性短期記憶の前頭葉における二重解離：fMRIによる言語研究**
橋本　龍一郎[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業

PA2-175　**文法処理における左下前頭回の選択的役割：事象関連光トポグラフィーによる検討**
野口　泰基[1]、竹内　達也[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学　大学院総合文化研究科　認知行動科学、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究推進事業

PA2-176　**左下前頭回における入力モダリティーに共通した文レベルの処理**
保前　文高[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業

PA2-177　**顔の表情における左右差評価法の開発と解釈**
竹田　俊明[1]、赤澤　幸恵[1]、豊岡　美帆[1]、岩村　和花子[1]、仲野　裕美[1]、駿河　絵理子[1]
[1]自治医科大学看護短期大学・解剖生理学研究室

PA2-178　**ヒトの視覚性空間性注意の神経基盤．－皮質電気刺激による検討－**
鈴木　匡子[1]、中里　信和[2]、丹治　和世[1]、社本　博[2]、山鳥　重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]財団法人広南会広南病院脳神経外科

PA2-179　**感情プライミングにおける神経ネットワーク**
野村　理朗[1]、大平　英樹[2]、羽田　薫子[3]、飯高　哲也[4]、定籐　規弘[5]、岡田　知久[5]、米倉　義晴[6]
[1]名古屋大・人間情報、[2]名古屋大・環境、[3]東海女子大、[4]名古屋大・情報文化、[5]岡崎国立共同研究機構・生理研、[6]福井医大・高エネルギー研究センター

PA2-180　**アレキシサイミア（失感情症）の表情認知による情動機構の解明　－PETによる解析－**
鹿野　理子[1,2]、福土　審[2,3]、本郷　道夫[4]、谷内　一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北大・医・心療内科、[3]東北大院・医・人間行動学、[4]東北大・医・附属病院総合診療部

PA2-181　**乳幼児の言語音処理時の脳機能の左右差：近赤外分光法による検討**
古屋　泉[1]、森　浩一[1]、皆川　泰代[1]、林　良子[1]
[1]国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

PA2-182　**顔面と手指にわたる複合受容野をもつニホンザル頭頂葉ニューロン**
横地　博子[1]、神代　真里[1]、田中　美智雄[1]、入來　篤史[1]
[1]東医歯大・大学院・顎顔面生理

PA2-183　**瞬時力学系による創造的バインド神経回路モデル挙動による心理分析挙動の解釈**
高瀬　光雄

PA2-184　**反応時間生成の神経機構のモデル**
岡本　洋[1,3]、深井　朋樹[2,3]
[1]富士ゼロックス(株)中央研究所、[2]玉川大学工学部、[3]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究推進事業

学習理論

PA2-185　**Predictability modulates thalamic response in stimulus-reward association**
小村　豊[1,2]、田村　了以[2]、上野　照子[2]、西条　寿夫[2]、加我　君孝[1]、小野　武年[2]
[1]東京大・医・感覚運動、[2]富山医薬大・生理

コンピューター科学、ロボット

PA2-186　**導電性高分子を用いた神経刺激電極の作製における基礎研究**
伊藤　雄一郎[1,2]、大西　保志[3]、木内　一壽[2,4]、八木　透[1,2]
[1]名古屋大院・工・計算理工、[2]理研・BMC研究センター、[3]愛知県工業技術センター、[4]岐阜大・工・生命工

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PA2-187 独立成分分析によるマルチニューロン活動の自動的Spike Sorting
高橋 晋[1]、櫻井 芳雄[2]、安西 祐一郎[1]
[1]慶應大院・理工・計算機科学、[2]京都大院・文・心理

PA2-188 コンピュータ制御による多機能記録解析システム
中田 泰司[1]、三上 隆[2]、藤川 孝満[1,3]、宮田 和子[1]、吉野 美幸[1]、鈴木 義久[1,4]、遠藤 克昭[1,4]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]バイオテックスKK、[3]滋賀医療技術専門学校、[4]京都大学大学院医学研究科

PA2-189 計算論的神経構築学の方法論
内山 博之[1]
[1]鹿児島大・工・情報工学

グリア、ミエリンI

PE2-001 グリア細胞の分化・発達に及ぼす細胞密度および甲状腺ホルモンの影響
足立 達美[1,2]、高永 博実[2,3]、桜井 洋子[4]、石堂 正美[2]、国本 学[2,3]、阿相 皓晃[4]
[1]国立水俣病総合研セ、[2]国立環境研、[3]北里大・薬、[4]都老人研・神経生物

PE2-002 新規myelin-associated glycoprotein (f-MAG)の構造および発現調節機構の解析
小糸 寿美[1]、奥村 宜明[1]、永井 克也[1]
[1]大阪大学・蛋白研・代謝

PE2-003 shiverer mutant mouse由来オリゴデンドロサイト前駆細胞の性状
清和 千佳[1,2]、杉山 一郎[1,3]、松本 勲武[2]、阿相 皓晃[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物、[2]お茶の水女子大、[3]慶應義塾大・医

PE2-004 Heat shock protein 108 mRNA expression during the development of chicken brain and retina
Dong Hoon Shin[1]
[1]Department of Anatomy, Dankook University College of Medicine, Chonan, Korea

PE2-005 オリゴデンドロサイトの分化過程におけるCREBの発現とリン酸化
志賀 葉月[1]、久保 稔[1]、山根 ゆか子[1]、桜井 洋子[2]、阿相 皓晃[2]、伊藤 悦朗[1]
[1]北海道大・院理・生物科学、[2]東京都老人研・神経生物学

PE2-006 L-Serine合成酵素 3PGDH遺伝子のアストロサイト特異的発現
古屋 茂樹[1]、三苫 純也[2]、清水 基宏[1,3]、吉田 一之[1,4]、篠田 陽子[1]、鈴木 康夫[3]、東 徳洋[5]、田中 秀幸[4,5]、渡辺 雅彦[6]、平林 義雄[1]
[1]理研・脳総研・神経回路メカニズム、[2]The Burnham Institute、[3]静岡県大・薬学研究科、[4]東京農工大・連合農学研究科、[5]宇都宮大・農学部、[6]北大・医学研究科

PE2-007 中枢神経系Axo-glial paranodal junction形成におけるCD9の新たな役割
石橋 智子[1,2]、池中 一裕[2]、井上 芳郎[3]、目加田 英輔[4]、馬場 広子[1]
[1]東京薬・薬、[2]国立生理学研究所・神経情報、[3]北大院・医、[4]大阪大学・微研

PE2-008 末梢神経再生過程における糖蛋白質糖鎖の変化
北村 邦男[1]、閻 剣虹[1]、野村 正彦[1]
[1]埼玉医科大学・第一生理

PE2-009 脊髄および末梢神経におけるセリン合成酵素(3PGDH)の発現局在および損傷後の発現増強
山下 登[1]、渡辺 雅彦[1]
[1]北海道大学医学研究科生体構造解析学分野

PE2-010 NOGO-A EXPRESSION IN OLIGODENDROCYTES DURING THE POSTNATAL DEVELPOMENT OF RAT SPINAL CORD DORSAL FUNICULUS
武富 雅則[1]、木下 暢暁[1]、木村 一志[1]、北田 容章[1]、井出 千束[1]
[1]京都大院・医・生体構造医学機能微細

PE2-011 ラット大脳皮質由来培養Type I Astrocyteのカルシウム応答性及び成長因子誘発性Calcium Oscillationに対する炎症性サイトカインの抑制的効果
樋口 千登世[1]、工藤 佳久[1]、森田 光洋[1]
[1]東京薬大・生命・生体高次機能学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-012　アストロサイトにおけるα-およびβ-synucleinの発現
丹治　邦和[1]、森　文秋[1]、中条　茂男[2]、今泉　忠淳[3]、吉田　秀見[3]、平林　敬浩[2]、吉本　真[4]、佐藤　敬[3]、高橋　均[5]、若林　孝一[1]
[1]弘前大・脳研・分子病態、[2]昭和大・薬学部・生物化学、[3]弘前大・脳研・脳血管病態、[4]大正製薬・医薬研究所、[5]新潟大・脳研・病理

PE2-013　有機リン系神経剤による培養アストロサイトの細胞障害と細胞内シグナル伝達系の関連
磯部　一郎[1]、清水　秀夫[2]、前野　善孝[1]、岩佐　峰雄[1]、小山　宏義[1]、中村　昌美[1]、大瀧　純[1]、長尾　正崇[1]
[1]名古屋市立大・医・法医、[2]名古屋市立大・医・共同研究教育センター

PE2-014　APOA-I 依存性コレステロール放出におけるスフィンゴミエリンの役割
伊藤　仁一[1]、長安　祐子[1]、横山　信治[1]
[1]名古屋市大・医・生化Ⅰ

PE2-015　セロトニンによるアストロサイトのコレステロール代謝制御
上野　幸子[1,2]、伊藤　仁一[2]、長安　祐子[2]、横山　信治[2]
[1]名市大、医、精神、[2]名市大、医、1生化

PE2-016　アストログリアーサブセットの機能解析
池島（片岡）　宏子[1]、相磯　貞和[2]、湯浅　茂樹[3]
[1]慶應大・医・解剖、[2]慶應大・医・解剖、[3]千葉大・医・第2解剖

細胞分化Ⅱ

PE2-017　網膜再生過程における未分化細胞のギャップ結合と細胞分化に伴うその消失
大井　華子[1]、桑田　治[1]、斎藤　建彦[1]
[1]筑波大学・生物科学

PE2-018　サル大脳新皮質におけるc-myc 遺伝子の領野特異的、層特異的な発現パターンについて
渡我部　昭哉[1]、山森　哲雄[1]
[1]基生研・種分化第一

PE2-019　2種類の嗅覚系神経幹細胞によるニューロン形成とグリア形成
福島　菜奈恵[1]、横内　久美子[1]、川岸　久太郎[1]、森泉　哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

PE2-020　副嗅球および鋤鼻神経細胞の共培養系におけるチロシン水酸化酵素含有神経細胞の分化誘導
村本　和世[1]、長田　俊哉[3]、根岸-加藤　みどり[2,4]、守屋　敬子[2,4]、黒田　洋一郎[1]、市川　眞澄[2,4]
[1]東京都神経研・分子神経生物、[2]東京都神経研・発生形態、[3]東工大院・生命理工・分子生命科学、[4]科学技術振興事業団

PE2-021　ATBF1(AT-motif Binding Factor 1) のラット脳における発現解析
石井　陽子[1]、川口　誠[1]、野上　重治[1]、高川　清[1]、尾矢　剛志[1]、井戸　章雄[2]、三浦　裕[3]、橋本ー玉置　知子[4]、坂田　宣夫[5]、Yingulan Zhao[1]、玉置　大器[6]、笹原　正清[1]
[1]富山医薬大・医・第2病理、[2]宮崎医大・内科、[3]名市大・医・生体制御、[4]兵庫医大・遺伝、[5]昭和薬大・生化、[6]カルガリー大・医・生化分子生物

PE2-022　P19 神経細胞分化におけるGQ1bと神経特異蛋白質の局在
小山内　たか[1]、小谷　政晴[2]、ユエン　シーテー[3]、佐内　豊[4]、武田　茂樹[5]
[1]都臨床研・生命情報、[2]都臨床研・臨床遺伝、[3]英国・国立生物学研究所、[4]都臨床研・生命情報、[5]新潟脳外科病院

PE2-023　神経特異的RNA結合蛋白質Huの機能解析
岡野　J洋尚[1]、赤松　和土[1]、矢野　真人[1]、早川　佳芳[1]、Robert Darnell[2]、岡野　栄之[1]
[1]慶應大・医・生理、[2]Rockefeller University

PE2-024　脊髄後根神経節ニューロンの分化に与えるNecdinの影響
高崎　理紗[1]、西村　伊三男[1]、植月　太一[1]、谷浦　秀夫[1]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御

PE2-025　マウス中枢神経幹細胞のin vitro分化時におけるNecdinの発現解析
福永　典子[1]、谷浦　秀夫[1]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-026　神経分化におけるvon Hippel-Lindau遺伝子の役割
田嶋　信義[1]、村田　英俊[2]、菅野　洋[2]、安藤　冨男[3]、奥田　研爾[1]
[1]横浜市大・医・細菌、[2]横浜市大・医・脳外、[3]横浜市大・医・麻酔

PE2-027　p53欠損成体マウス小脳より樹立した神経株細胞における新規遺伝子の探索
冨永　光俊[1]、友岡　康弘[1]
[1]東京理科大院・基礎工・生物工

PE2-028　大脳皮質ニューロンの分化過程における分子発現タイムテーブル
川口　綾乃[1,2,3]、宮田　卓樹[1,3]、斎藤　加奈子[1]、岡野　栄之[3,4]、小川　正晴[1,3]
[1]理研・脳センター・細胞培養技術開発チーム、[2]大阪大学医学部眼科、[3]CREST、[4]慶應大学医学部生理学教室

PE2-029　マウス網膜スライス培養法：網膜発生のリアルタイム断面視
齋藤　加奈子[1,3]、宮田　卓樹[1]、川口　綾乃[1]、倉持　浩[1]、永井　健治[2]、宮脇　敦史[2]、八杉　貞雄[3]、小川　正晴[1]
[1]理化学研究所　脳総合科学センター　細胞培養技術開発チーム、[2]理化学研究所　脳総合科学センター　細胞機能探索技術開発チーム、[3]東京都立大学大学院 理学研究科　生物科学専攻　発生プログラム研究室

PE2-030　GeneChipを用いた胎生マウス脳の発達時期における遺伝子発現プロファイル
松木　亨[1]、古市　貞一[1]
[1]理研・脳センター・分子神経形成

PE2-031　小脳顆粒細胞・前駆細胞の増殖調節
岡野-内田　孝幸[1]、小宮　義璋[1]、新関　亮[2]、石崎　泰樹[1]
[1]群馬大・医・分子病態、[2]神戸大・医・衛生学

PE2-032　神経細胞分化の規定要素としての神経選択的サイレンサー（NRS）のレパートリーとその進化的意義
泉　七衣[1,2]、森　望[1,2]
[1]国立長寿研・分子遺伝、[2]科技団・戦略「脳を守る」

突起伸展、回路網形成 II

PE2-033　ゼブラフィッシュ網膜視蓋投射系における前シナプス分化とWntシグナル
徳岡　宏文[1]、吉田　知之[1]、松田　尚人[1]、三品　昌美[1]
[1]東大・院医・分子神経生物、CREST・JST

PE2-034　脈絡叢はSlit2を介して嗅球僧帽細胞の軸索を反発する
玉田　篤史[1,2]、村上　富士夫[1,2,3]
[1]基礎生物学研究所　行動制御部門、[2]科学技術振興事業団　CREST、[3]大阪大学大学院　基礎工学研究科　脳科学

PE2-035　視床ニューロンにおけるBDNFとNT3の基質依存性の軸索伸長制御機構
花村　健次[1]、原田　昭子[1]、村上　富士夫[1,2]、山本　亘彦[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工、[2]科学技術振興事業団、戦略的基礎研究推進事業

PE2-036　神経突起伸長因子(Z-Leu-Leu-Leu-H)は脳型クレアチンキナーゼ活性を阻害する
大津　昌弘[1]、下田　裕太[1]、岩山　賢一[1]、伊藤　尚[1]、米本　恭三[2]、笠井　久隆[2]
[1]青山学院大院・理工・化学、[2]東京都立保健科学大学

PE2-037　軸索進展時におけるPlexinA2とSlitの機能的相互作用の検証
宮下　俊雄[1]、呂　さんよぶ[1]、平手　良和[1]、岡本　仁[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・発生遺伝子制御研究チーム

PE2-038　一次求心性軸索の脊髄への投射路形成とcadherin-7の発現
井上　喜久代[1]、岡戸　信男[2]、志賀　隆[2]
[1]筑波大学修士課程医科学研究科、[2]筑波大学基礎医学系解剖

PE2-039　発生期大脳皮質で発現するプロトカドヘリン分子の軸索伸長活性
Yun Zhong[1]、竹本　誠[1]、福田　剛[1]、村上　富士夫[1]、山本　亘彦[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工

PE2-040　受容体型チロシンキナーゼEphAはリガンドephrin-Aとcisにも相互作用する
田中　英明[1]、尹　延植[1]、山下　ゆきえ[1]、野田　裕乃[1]、郷　正博[1]
[1]熊本大学大学院、医学研究科、神経分化学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-041　光漂白法を用いたメルケル細胞除去による、毛包の感覚神経誘引性の消失
福田　潤[1]、石嶺　久子[1]、真崎　義憲[1]、塚田　信吾[1]、桝　和子[1]
[1]防衛医大・生理一

PE2-042　網膜神経節細胞軸索路形成における終脳細胞と終脳由来chondroitin sulfateの役割
一條　裕之[1]、川端　いづみ[1]、久野　節二[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・解剖学

PE2-043　in vitro皮質脊髄投射の部位特異性とその発生過程
大野　孝恵[1,2]、金澤　一郎[1]、桜井　正樹[2]
[1]東京大学・医・神経内科、[2]帝京大学・生理学

PE2-044　神経突起伸長蛋白質Neurocrescinの活性部位
川崎　隆史[1]、波佐間　久美子[1]、藤森　一浩[1]、田口　隆久[1]
[1]産総研・関西センター・人間系・ニューロニクス

PE2-045　脊髄伸長反射路形成における末梢標的の影響（Bax欠損マウスを用いた解析）
絹笠　友則[1]、尾崎　繁[1]、濱中　宗司[1]、工藤　典雄[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・生理

PE2-046　マウス胎仔初期自発運動における頭部と左右前肢の運動の時間空間的パターンの関連性
鈴江　俊彦[1]
[1]東京医科歯科大学・大学院・システム神経機能学

PE2-047　片側運動感覚野障害後の運動訓練が脳機構に与える影響
一原　里江[1]、村上　新治[2]、藤戸　裕[3]、松山　清治[3]
[1]札幌医大院・保・作業、[2]札幌医大・保・作業、[3]札幌医大・医・第2生理

PE2-048　嗅球の未分化顆粒細胞の発達に及ぼす匂い刺激の影響
山口　正洋[1]、森　憲作[1]
[1]東京大院・医・細胞分子生理

PE2-049　プルキンエ細胞が合成するニューロステロイドによる樹状突起スパイン形成の促進作用
坂本　浩隆[1]、浮穴　和義[1]、筒井　和義[1]
[1]広島大・総科・脳科学

PE2-050　一本鎖 CRE と calmodulin による Purα蛋白の構造変化と Purαの一本鎖 CREとの結合
郭　哲輝[1]、曽　玲暉[1]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

PE2-051　mRNA Subtraction法を用いた新規小脳特異的遺伝子の単離
片岡　宏隆[1]、深谷　昌弘[2]、渡辺　文寛[1]、キム　ジョムヒ[1]、森　寿[1]、渡辺　雅彦[2]、三品　昌美[1]
[1]東京大学・院医・分子神経生物、[2]北海道大学・院医・生体構造解析

PE2-052　新規モデル動物・プラナリアを用いた神経回路形成とIgスーパーファミリー接着分子群の解析
房岡　恵理[1,2]、岡本　圭司[3]、峯田　克彦[4,5]、池尾　一穂[4,5]、五條堀　孝[4,5]、阿形　清和[3,6]、楠見　明弘[1]、武内　恒成[1]
[1]名古屋大院・理・生命理学、[2]奈良先端大・バイオ、[3]岡山大・理・生物、[4]総研大・遺伝学、[5]遺伝研・生命情報センター、[6]理研・発生再生センター

PE2-053　三叉神経の軸索形成過程において、プラコード由来の神経細胞がパイオニア・ニューロンとして働く
和田　浩則[1]、東島　眞一[2]、岡本　仁[1]
[1]理研・BSI・発生遺伝子、[2]ニューヨーク州立大

栄養因子、サイトカインII

PE2-054　ミクログリア由来BDNFのセラミドによる産生・分泌促進作用
中嶋　一行[1,2]、高坂　新一[2]、遠山　陽子[1]、栗原　正[1]
[1]創価大・生命研・神経化学、[2]国立精神・神経センター、神経研究所

PE2-055　末梢神経再生におけるPDGF-B発現
尾矢　剛志[1]、Yingluan Zhao[1]、笹原　正清[1]
[1]富山医科薬科大学・医・第2病理

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PE2-056 **脳発達期に発現するグリア細胞増殖因子としてのFGF-18**
星川 雅充[1]、今西 麻由美[1]、大林 典彦[1]、伊藤 信行[1]
[1]京都大院・薬・遺伝子薬学

PE2-057 **シュワン細胞におけるNGF産生誘導因子とポリオール経路 - 糖尿病性神経障害への関与**
鈴木 猛志[1]、関戸 洋美[1]、城森 孝仁[1]、矢部 千尋[2]
[1]三和化学研究所・総合研究所、[2]京都府立医大・薬理

PE2-058 **培養シュワン細胞におけるBMP2とRAによる神経栄養因子の発現調節機構**
木滑 恵未[1]、松岡 一郎[1]
[1]北海道大院・薬・神経科学

PE2-059 **パーキンソン病治療薬によるラット初代培養アストロサイトにおける神経栄養因子産生刺激作用の検討**
水田 依久子[1]、岩下 靖史[1]、太田 潔江[1]、太田 壮一[1,2]、太田 光熙[1,3]、久野 貞子[1]
[1]国療宇多野病院・臨床研究部、[2]京都大院・医・整形外科、[3]神戸薬大・臨床化学

PE2-060 **GDNF遺伝子の発現調節機構の解析**
伊藤 佐知子[1]、田中 幹衛[1]、木内 一壽[1,2]
[1]理化学研究所・BMC研究センター・運動遺伝子、[2]岐阜大・工・生命工学

PE2-061 **ATPによるグリア細胞のケモカイン遺伝子発現**
中村 純治[1]、大谷 賀一[1]、中村 美香[1]、中川 貴之[1]、南 雅文[1]、佐藤 公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

PE2-062 **温度感受性SV40T遺伝子導入トランスジェニックマウスを用いた副腎髄質不死化細胞株の樹立**
村田 富保[1]、疋田 清美[1]、金田 典雄[1]
[1]名城大・薬・生体機能分析

PE2-063 **PC12 と PC12h 細胞の NGF による突起伸展過程における NO-cGMP-PKG 経路の関与の相違**
山崎 眞津美[1]、千葉 賢三[1]、毛利 哲郎[1]
[1]北陸大・薬・生物活性

PE2-064 **運動ニューロン生存活性をもつRNAの構造と分布**
程 久美子[1]、永野 昌俊[1]、浜田 剛[1]、高橋 史峰[1]、実川 佐智恵[1]、太田 成男[2]、宮田 雄平[1]
[1]日医大・薬理、[2]日医大・老人研

PE2-065 **成熟ラットの運動ニューロンで発現する新規細胞増殖因子-SCDGF-B**
浜田 剛[1]、程 久美子[1]、高橋 史峰[1]、今城 純子[2]、小野寺 英貴[2]、三嶋 拓也[2]、宮田 雄平[1]
[1]日本医科大学・薬理、[2]日本医科大学・第一解剖

PE2-066 **発達期マカクサルの小脳におけるニューロトロフィンの分布**
森 琢磨[1]、清水 慶子[1]、林 基治[1]
[1]京都大・霊長研・分子生理部門

PE2-067 **NGFで活性化されるBDNFレセプター (TrkA/TrkBキメラ)の培養ニューロン発現系を用いたTrkBの分子機能解析**
佐藤 洋助[1]、小島 正己[3]、鈴木 健二[2]、山田 雅司[1]、畠中 寛[1]
[1]阪大蛋白研、[2]杏林大医学部、[3]産総研人間系

再生、移植 I

PE2-068 **正常脊髄内へ移植した胎児海馬由来神経幹細胞の移動様式と分化能**
榎本 光裕[1,2]、岡部 繁男[2]、若林 良明[1]、四宮 謙一[1]
[1]東京医科歯科大学大学院 脊椎脊髄神経外科学、[2]東京医科歯科大学大学院 細胞相関機構学

PE2-069 **骨髄間質細胞の分化誘導並びに神経再生への応用**
出澤 真理[1]、高野 雅彦[2]、高橋 泉[2]、澤田 元[1]
[1]横浜市立大学・医・第一解剖、[2]横浜市立大学・医・眼科

PE2-070 **神経幹細胞から、ドーパミンニューロン誘導の試み**
徳武 百合子[1]、中山 典子[1]、牛山 英理子[1]、中山 耕造[1,2]
[1]信州大、医学部、第二解剖、[2]目標達成型脳科学研究

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-071　**ヒト羊膜間葉細胞におけるnestin陽性細胞の同定と神経幹細胞の検討**
桜川　宣男[1]、大杉　圭子[1]、内田　彩子[1]
[1]国立精神・神経センター・神経研・疾病第５部

PE2-072　**骨髄に由来する脳移行細胞の性質**
小野　健治[1,2]、田中　謙二[1]、瀧井　猛将[2]、小野寄　菊夫[2]、澤田　誠[1,3]
[1]藤田保衛大・総医研・難病治療、[2]名市大院・薬・生体防御機能、[3]JST・PRESTO

PE2-073　**成熟ラット大脳皮質局所損傷後の線条体神経細胞のネスチン産生**
伊藤　和夫[1]、黒田　竜也[1,2]、中村　浩幸[1]
[1]岐阜大学・医・解剖二、[2]岐阜大学医学部脳外科

PE2-074　**キンギョ視神経再生中 Na-K-ATPase alpha 3 subunitの分子クローニングおよび発現解析**
劉　中武[1]、松川　通[1]、荒井　國三[1]、加藤　聖[1]
[1]金沢大院・医・脳情報分子学

PE2-075　**Effects of restraint stress and exercise on degeneration and regeneration of central serotonergic fibers**
Ying Liu[1]、石田　佳幸[1]、篠田　晃[1]、中村　彰治[1]
[1]山口大学　医学部　高次神経科学講座

PE2-076　**人工材料による成熟ラット脊髄の再生**
鈴木　義久[1,2]、片岡　和哉[2]、北田　容章[2]、鈴木　京子[1,2]、大西　克則[1,2]、西村　善彦[2]、井出　千束[2]、遠藤　克昭[1,2]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]京都大学大学院医学研究科

PE2-077　**アカゲザル皮質脊髄路の再生**
荒木　辰之助[1]、姜　英男[3]、堀　雄一[4]、吉野　美幸[1]、藤川　孝満[1,2]、宮田　和子[1]、鈴木　義久[1,3]、大西　克則[1,3]、遠藤　克昭[1,2,3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]滋賀医療技術専門学校、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]獨協大学医学部第一生理

PE2-078　**細胞移植による成熟ラット脊髄損傷の再生**
遠藤　克昭[1,3]、鈴木　義久[1,3]、北田　容章[3]、大西　克則[1,3]、藤川　孝満[1,4]、大石　仁[2]、川口　三郎[3]、井出　千束[3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]四條畷学院短期大学・リハビリテーション学科、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]滋賀医療技術専門学校

PE2-079　**人工材料によるネコ末梢神経の再生**
大石　仁[1,2]、鈴木　京子[1,3]、大西　克則[1,3]、中村　達雄[4]、鈴木　義久[1,3]、遠藤　克昭[1,3]、清水　慶彦[4]、西村　善彦[3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]四條畷学園短期大学、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]京都大学再生医科学研究所

PE2-080　**ラット脊髄損傷の神経修復：グリア細胞移植が脊髄全切断後の対麻痺から四肢協調歩行への回復をもたらす**
西尾　健資[1]、伊勢田　努力[1]、長谷　隆生[1]、小島　憲[1]、長谷部　敏郎[1]、川崎　隆之[1]、川口　三郎[1]
[1]京都大院・医・認知行動脳科学

PE2-081　**成ラット赤核脊髄路の再生: 再生線維は正しい経路を通り正しい標的にたどり着く**
小島　憲[1]、川口　三郎[1]、西尾　健資[1]、長谷部　敏郎[1]、伊勢田　努力[1]、長谷　隆生[1]、川崎　隆之[1]
[1]京都大院・医・認知行動脳科学

神経細胞死、アポトーシスII

PE2-082　**ラット海馬へのイボテン酸投与により出現するDark NeuronはCaspase 3の活性化から細胞死に至る**
石田　和人[1,2]、飛田　秀樹[2]、猪田　邦雄[1]、西野　仁雄[2]
[1]名古屋大・医・保健・理学療法、[2]名古屋市立大・医・第二生理

PE2-083　**電気刺激による網膜神経節細胞の生存促進効果**
森本　壮[1,2,3]、三好　智満[1]、井上　徹[1]、澤井　元[1]、不二門　尚[2]、田野　保雄[3]、福田　淳[1]
[1]大阪大院・医・情報生理学、[2]大阪大院・医・感覚機能形成学、[3]大阪大院・医・視覚科学

PE2-084　**ネコ網膜神経節細胞の軸索切断後のアポトーシス-細胞タイプによる違い-**
栗本　拓治[1,2]、三好　智満[1]、渡部　眞三[3]、三村　治[2]、福田　淳[1]
[1]大阪大学・大学院医学系研究科・情報生理学講座、[2]兵庫医科大学・眼科学教室、[3]愛知県発達障害研究所・生理学部門

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-085　網膜神経細胞のグルタミン酸毒性におけるミトコンドリアの役割
山内　知房[1]、柏井　聡[1]、本田　孔士[1]、赤池　昭紀[2]
[1]京都大院・医・視覚病態、[2]京都大院・薬・薬品作用解析

PE2-086　片眼視覚遮断ラットの外側膝状体と網膜-膝状体終末の形態学的変化
川端　慶吾[1]、前田　誠司[1]、高長　明律[1]、田中　宏一[1]、伊東　久男[2]、早川　徹[1]、関　真[1]
[1]兵庫医大・第一解剖、[2]兵庫医大・動物実験施設

PE2-087　内因性ポリフェノール 3,4-dihydroxyphenylethanol(DOPE) による細胞保護作用 - 酸化的ストレス負荷 PC12 細胞を用いた解析 -
橋本　恒一[1]、矢部　千尋[1]
[1]京都府立医大・薬理

PE2-088　神経型一酸化窒素合成酵素の発現誘導がMPP+誘発神経毒に対して抵抗性を上昇させる
安東　嗣修[1]、Chuang Chin Chiueh[2]
[1]富山医薬大・薬・薬品作用、[2]米国国立精神健康研究所・臨床科学

PE2-089　6-hydroxydopamine誘導神経細胞死におけるPAG608の関与
東　洋一郎[1]、浅沼　幹人[1]、宮崎　育子[1]、M Emdadul Haque[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大学大学院医歯学総合研究科・神経情報学

PE2-090　MPP^+,6-OHDAによって誘導される神経細胞死と小胞輸送関連蛋白RA410の発現
谷口　学[1,5]、板東　良雄[1,5]、片山　泰一[1,5]、松尾　徳幸[2]、塚本　吉胤[4]、小川　智[3,5]、遠山　正彌[1,5]
[1]大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座機能形態学分野、[2]大日本製薬株式会社、[3]金沢大学医学部第3解剖、[4]国立循環器病センター臨床病理部、[5]CREST科学技術振興事業団

PE2-091　FK506はMPP^+による黒質線条体培養ドーパミンニューロンの細胞死を抑制する
西　克典[1]、三輪　英人[2]
[1]東京都神経科学総合研究所・神経学、[2]和歌山県立医科大学・神経内科

PE2-092　ポリグルタミン凝集とカスパーゼ１２活性化
藤田　恵理子[1,2]、高鹿　依子[1,2]、杭田　慶介[3]、米原　伸[4]、桃井　隆[1]
[1]国立精神神経セ・5部、[2]長寿科学振興財団、[3]Vertex Pharmaceuticals、[4]京大ウイルス研・がんウイルス

PE2-093　プロテインディスフィルドイソメラーゼとユビキリン様蛋白質であるユビキリンとの相互作用
Hansuk Ko[1]、上原　孝[1]、野村　靖幸[1]
[1]北海道大院・薬・薬理

PE2-094　カイニン酸誘導神経細胞死における細胞内プロテアーゼの役割：in vivo実験システムを用いた解析
富岡　正典[1]、城谷　圭朗[1]、岩田　修永[1]、脊山　洋右[2]、西道　隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御、[2]お茶大・人間文化・栄養科学

PE2-095　無血清培養におけるネクローシスからアポトーシスへの細胞死モードスイッチ
藤田　亮介[1]、濱邊　和歌子[1]、植田　弘師[1]
[1]長崎大学・薬・分子薬理学

PE2-096　無血清初代培養におけるネクローシス様神経細胞死を抑制するシグマ受容体関連化合物
濱邊　和歌子[1]、松野　聖[2]、米田　文郎[3]、植田　弘師[4]
[1]長崎大・薬・分子薬理学、[2]参天製薬、[3]藤本製薬、[4]長崎大・薬・分子薬理学

PE2-097　マウス網膜傷害モデルにおけるグルコースによる神経細胞死抑制作用の解析
植田　弘師[1]、陸丸　幹男[1]、藤田　亮介[1]、植田　睦美[2]
[1]長崎大・薬・分子薬理、[2]長崎大・医・第3解剖

PE2-098　一過性内耳虚血後の有毛細胞における遅発性細胞死
白馬　伸洋[1]、秦　龍二[2]、兵頭　純[1]、大河内　喜久[1]、谷口　昌史[1]、暁　清文[1]
[1]愛媛大学耳鼻咽喉科教室、[2]愛媛大学第一生理学教室

PE2-099　虚血性内耳障害に対する低体温の効果 スナネズミ内耳虚血モデルにおける検討
前谷　俊樹[1]、白馬　伸洋[1]、古賀　健一郎[1]、渡邊　太志[1]、大河内　喜久[1]、谷口　昌史[1]、暁　清文[1]
[1]愛媛大学・耳鼻咽喉科教室

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-100　**成体マウス海馬組織への炭素線局所照射からの早期応答**
野島　久美恵[1]、高井　伸彦[1]
[1]放医研・宇宙放射線防護プロジェクト

嗅覚、味覚、化学感覚II

PE2-101　**酸味受容体 MDEG1 のサブユニットの単離と機能解析**
鵜川　眞也[1]、植田　高史[1]、高橋　絵里[1]、石田　雄介[1]、島田　昌一[1]
[1]名古屋市立大・医・2解剖

PE2-102　**brain-mGluR4のラット味蕾における発現**
豊野　孝[1]、瀬田　祐司[1]、片岡　真司[2]、諸冨　孝彦[3]、川野　真太郎[4]、原田　英光[1]、重本　隆一[5]、豊島　邦昭[1]
[1]九歯大・口解2、[2]九歯大・口外1、[3]九歯大・保存1、[4]九大院・口腔顎顔面病態学、[5]生理学研究所・脳形態解析研究部門

PE2-103　**Dual effects of serotonin on the intracellular calcium concentration in taste receptor cells of bullfrog**
Kotapola Imendra[1]、宮本　武典[1]、岡田　幸雄[1]、戸田　一雄[1]
[1]長崎大・歯・口腔生理

PE2-104　**マウス切断鼓索神経の再生に伴う甘味(グルマリン感受性)及び塩味(アミロライド感受性)受容機構の再発現**
安松　啓子[1]、小島　博文[1]、貞光　千春[1]、二ノ宮　裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析

PE2-105　**アメフラシ摂食行動に関与する脳神経節内ニューロン群の探索と同定**
吉田　竜介[1]、長濱　辰文[1]
[1]神戸大・理・生物

PE2-106　**ラット舌におけるカプサイシン受容体の分布**
石田　雄介[1]、鵜川　眞也[2]、植田　高史[2]、高橋　絵里[2]、村上　信五[1]、島田　昌一[2]
[1]名古屋市立大院・医・耳鼻咽喉科、[2]名古屋市立大学　医学部　第2解剖学教室

PE2-107　**結合腕傍核味応答に対する大脳皮質と扁桃体からの影響**
時田　賢一[1]、志村　剛[1]、山本　隆[1]
[1]大阪大院・人間科学・行動生理

PE2-108　**マウス舌味蕾におけるレプチン受容体とSTAT3 mRNAの発現**
重村　憲徳[1]、二ノ宮　裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析

PE2-109　**マウス副嗅球スライス標本の僧帽細胞ー顆粒細胞間相反性シナプス電流に対するグルタミン酸受容体作動薬および拮抗薬の作用**
谷口　睦男[1,2]、桧　秀人[1,2]
[1]高知医大・医・第一生理、[2]科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業

PE2-110　**副嗅球初代培養ニューロンの薬物刺激に対する形態変化**
根岸ー加藤　みどり[1,2]、村本　和世[3]、黒田　洋一郎[3]、市川　眞澄[1,2]
[1]東京都神経研・発生形態、[2]科学技術振興事業団(CREST)、[3]東京都神経研・分子神経生物学

PE2-111　**Ca^{2+}結合蛋白質p26olfの標的蛋白質の同定**
上尾　達也[1]、三輪　尚史[1]、河村　悟[1]
[1]大阪大学・院・理・生物

PE2-112　**チャコウラナメクジLimax marginatusの中枢および末梢神経系におけるNOS活性とNO誘導性cGMP含有細胞の分布**
藤江　紗代子[1]、青沼　仁志[2]、伊藤　伊織[1]、伊藤　悦朗[1]
[1]北海道大学・大学院理学研究科・生物科学専攻、[2]北海道大学・電子科学研究所

PE2-113　**アセチルコリンによるイモリ嗅細胞の膜電位応答の修飾**
大熊　真人[1]、河合　房夫[1]、宮地　栄一[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理II

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-114　**ナメクジ第一次嗅覚中枢における同期振動の解析**
渡辺　恵[1]、猪熊　泰子[1]、井上　剛[1]、桐野　豊[1]
[1]東京大院・薬・神経生物物理

PE2-115　**キイチゴおよびムスクの香りを識別する供与性フロンティア電子密度**
石川　陽一[1]、角田　幸子[1]、小田　哲子[1]、高柳　雅朗[1]、Afraz Ul Quraish[1]、楊　俊麗[1]、岸　清[1]
[1]東邦・医・解剖学第一

PE2-116　**ラット副嗅球ニューロンの形態と機能の解析**
横須賀　誠[1]、佐原　資謹[2]、加藤　みどり[3,4]、市川　眞澄[3,4]
[1]聖マリ医大・医・解剖学、[2]東京医科歯科大・院・顎顔面生理、[3]東京都神経研・発生形態、[4]科学技術振興事業団

痛覚

PE2-117　**ブラジキニンによるVR1の熱活性化閾値に対する修飾作用、特にその濃度依存性について**
杉浦　健之[1]、富永　真琴[2]、竹内　昭憲[1]、伊藤　彰師[1]、勝屋　弘忠[1]、水村　和枝[3]
[1]名古屋市立大学麻酔・蘇生学教室、[2]三重大学医学部生理学第一講座、[3]名古屋大学環境医学研究所神経性調節分野

PE2-118　**CO_2レーザー光線刺激と発痛物質メリチン刺激による軸索反射**
小山　なつ[1]、柿木　隆介[2]、横田　敏勝[1]
[1]滋賀医大・医・第一生理、[2]生理学研究所　統合生理研究施設

PE2-119　**マウス後根神経節におけるP2X 受容体 mRNA 量の定量**
上野　伸哉[1]、山田　博美[1]、森山　朋子[2]、本多　健治[2]、高野　行夫[2]、桂木　猛[1]、神谷　大雄[2]
[1]福岡大・医・薬理、[2]福岡大学・薬・薬理

PE2-120　**糖尿病誘発性ニューロパシックペインにおけるP2X型ATP受容体の関与**
森山　朋子[1]、山田　博美[2]、上野　伸哉[2]、本多　健治[1]、高口　雅子[1]、古賀　浩平[1]、高野　行夫[1]、桂木　猛[2]、神谷　大雄[1]
[1]福岡大・薬・薬理、[2]福岡大・医・薬理

PE2-121　**CCIモデルのDRG非傷害ニューロンにおけるBDNFの発現**
小畑　浩一[1]、福岡　哲男[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医科大学・第2解剖

PE2-122　**一次感覚ニューロンにおける痛覚伝達に伴うMAPキナーゼの活性化**
Yi Dai[1]、岩田　幸一[2]、福岡　哲男[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医大・第二解剖、[2]大阪大・歯・口腔生理

PE2-123　**末梢神経損傷時の後根神経節・脊髄後角におけるPlasminogen activator とinhibitor の発現**
山中　博樹[1]、橋本　典夫[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医科大学・医・解剖学第二

PE2-124　**In vivo パッチクランプ法による脊髄膠様質細胞の形態と痛覚応答の解析**
古江　秀昌[1]、村田　祐造[2]、伊藤　彰敏[1]、増子　貞彦[2]、吉村　恵[1]
[1]九州大院・医・統合生理学、[2]佐賀医科大学・解剖学

PE2-125　**ラット脊髄後角におけるグリシン作動性抑制性シナプス伝達に対するムスカリン作動薬の作用**
安宅　豊史[1]、馬場　洋[1]、岡本　学[1]、若井　綾子[1]
[1]新潟大・医・麻酔学

PE2-126　**脊髄膠様質ニューロンの後根反復刺激誘発性緩徐脱分極反応に対するノシセプチン及びATPの作用**
吉田　耕平[1]、中川　貴之[2]、金子　周司[3]、赤池　昭紀[1]、佐藤　公道[2]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・生体機能解析、[3]京都大院・薬・医療薬理

PE2-127　**Wind-up現象誘発の刺激間隔時間要因についての検討**
神田　健郎[1]、佐藤　斉[2]、岩田　幸一[3]
[1]東京都老人総合研究所・中枢神経、[2]東京医大・生理学、[3]大阪大・歯学部・口腔生理学

PE2-128　**NMDA/一酸化窒素合成系の下歯槽神経結紮に伴うアロディニア発症への関わり**
米原　典史[1]、工藤　千穂[1]、Shakti Shakya[1]、上崎　善規[1]
[1]大阪大院・歯・歯科薬物学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-129 **Trigeminal nucleus neurons showed greater responses to the inflammation of Temporomandibular joint (TMJ) in female than male rats**
竹下　真一郎[1]、笹　征史[2]、Harumitsu Hirata[3]、Dominique Bereiter[3]、David Bereiter[3]
[1]広島大学・医・脳神経外科、[2]広島大学・医・薬理学、[3]Dept. of Surgery & Neuroscience, RI Hospital/Brown Univ.

PE2-130 **末梢の侵害刺激に対する網様体細胞の応答様式について**
渡辺　リサ[1]、北村　泰子[1]、山田　仁三[1]
[1]東京医大・第二解剖

PE2-131 **末梢組織炎症後に起こる下降性制御系の可塑性**
寺山　隆司[1]、Yun Guan[2]、Ronald Dubner[2]、Ke Ren[2]
[1]旭川医大・医・1解剖、[2]米国メリーランド州立大学歯学部

PE2-132 **痛覚過敏モデルサルの温度刺激弁別行動に対するN型カルシウムチャンネルブロッカー（ONO2921）投与の効果**
岩田　幸一[1]、松原　聡[2]、小川　明子[3]、森本　俊文[1]
[1]大阪大院・歯・高次脳口腔機能、[2]大阪大院・歯・顎口腔病因病態制御、[3]大阪大院・歯・高次脳口腔機能

PE2-133 **後索路伝導遮断による侵害受容薄束核ニューロンのbackground activityの変化**
坪井　美行[1]、呉　軍[1]、角野　隆二[1]
[1]日本大学・歯・生理

PE2-134 **驚愕反応後にみられる熱刺激に対するひっこめ反射の抑制**
鶴岡　正吉[1]、松谷　貴代[2]、井上　富雄[1]
[1]昭和大学・歯・口腔生理、[2]昭和大学・歯・冠橋義歯

PE2-135 **Altered nociception in mice lacking the histamine H2 receptors**
IzadiMobarakeh Jalal[1]、柴　智子[1]、櫻田　忍[2]、折戸　融[2]、望月　秀紀[1]、渡辺　武[3]、渡邉　建彦[1]、谷内一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北薬科大・薬・機能形態、[3]九州大・生体防御医学研・感染防御学

PE2-136 **ラット巨大細胞網様核における侵害性刺激下のmu-オピオイドペプチド受容体の内部移行**
川原田　宗市[1]、山口　朋美[1]、野島　浩史[1]、金子　武嗣[2]、倉石　泰[1]
[1]富山医薬大・薬・薬品作用、[2]京都大・医・高次脳形態

自律神経系 I

PE2-137 **新生ラットの呼吸運動出力パターンの形成におけるGABA$_A$受容体の役割**
飯塚　眞喜人[1]
[1]茨城県立医療大学・医科学センター・生理学

PE2-138 **嘔吐を誘発する中枢経路の免疫染色法による解析**
福田　博之[1,3]、柳原　衛[2]、中村　恵美[1]、古川　直裕[1]、野口　純矢[3]、河野　友子[3]
[1]川崎医科大学生理学教室、[2]岡山県立大学短期大学部、[3]川崎医療福祉大学医療技術学部

PE2-139 **橋排尿中枢ニューロンへの骨盤神経入力およびその膀胱収縮依存性**
佐々木　光美[1]、蒙　輝[1]
[1]東京医科大・第二生理

PE2-140 **ラット孤束核の嚥下関連ニューロンの分類**
斎藤　義朗[1,2]、江連　和久[1]、田中　いく子[1]
[1]東京都神経研・病態神経生理、[2]東京女子医大小児科

PE2-141 **胎生期ラットにおける呼吸性活動と中枢化学受容の機能的カップリングの発達**
鬼丸　洋[1]、河合　章[1]、本間　生夫[1]
[1]昭和大学・医・第二生理

PE2-142 **高体温および低酸素環境下の呼吸調節**
岩瀬　みち子[1]、泉崎　雅彦[1]、金丸　みつ子[1]、本間　生夫[1]
[1]昭和大・医・第二生理

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~15:00
討論時間/奇数番号 13:00~14:00
偶数番号 14:00~15:00

PE2-143 スズキ型硬骨魚類テラピアの小脳弁外側核の線維連絡
楊 春英[1]、吉本 正美[1]、Haogang Xue[1]、山本 直之[1]、井村 幸介[1]、伊藤 博信[1]
[1]日本医科大学第二解剖

PE2-144 スズキ型魚類テラピアの延髄一次一般臓性領域と上位中枢との線維連絡
吉本 正美[1]、山本 直之[1]、伊藤 博信[1]
[1]日本医科大学・解剖学第2

PE2-145 Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip
和泉 博之[1]、刈田 啓史郎[1]
[1]東北大学院・歯・口腔免疫遺伝子

PE2-146 ゼノパス交感神経節における知覚神経線維の分布
中野 真人[1]、岸田 令次[1]、船越 健悟[1]、跡部 好敏[1]、Richard Goris[1]
[1]横浜市大・医. 第二解剖

PE2-147 視床下部前野刺激が延髄吻側腹外側部コリン作動性入力を増大する
萩原 幸彦[1]、福森 隆次[1]、久保 孝夫[1]
[1]昭和薬大・薬理

PE2-148 辺縁下皮質に投射する延髄外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンの電気的活動と血圧反応
石川 晃教[1]、石田 佳幸[1]、中村 彰治[1]
[1]山口大学 医学部 高次神経科学講座

PE2-149 脳室内投与CRFによる中枢性交感神経ー副腎髄質系賦活におけるアラキドン酸カスケード系の役割
横谷 邦彦[1]、岡田 尚志郎[1]、村上 義典[1]
[1]高知医大・薬理

PE2-150 ラットの非ふるえ熱産生調節における視索前野からの遠心路
谷口 あき[1]、陳 小明[1]、永島 計[1]、彼末 一之[1]
[1]大阪大・医・保健

PE2-151 中枢性血圧調節におけるInterleukin-1βおよびProstaglandin E2の役割
有海 秀人[1]、高橋 修市[1]、真角 あや[1]、平原 康寿[1]、本多 健治[1]、斎藤 亮[1]、高野 行夫[1]、神谷 大雄[1]
[1]福岡大学・薬・薬理

PE2-152 ラット室傍核刺激によるあくび・覚醒反応とヒスタミンの効果
関 由成[1]、鈴木 郁子[1]、北 一郎[1]、小栗 貢[1]、有田 秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

PE2-153 視床下部性肥満の細胞増殖機構:カルバコール連続投与による擬似的迷走神経異常亢進ラットを用いた検討
吉村 亮一[1]、大森 大[1]、染川 真吾[1]、遠藤 泰久[1]
[1]京工繊大・繊・応用生物

PE2-154 パニック障害患者の自律神経機能
細木 俊宏[1]、小嶋 麻紀[1]、塩入 俊樹[1]、田中 明[2]、深作 貞文[1]、染矢 俊幸[1]、板東 武彦[1,3]
[1]新潟大院・医歯総合・感覚統合、[2]東北大院・工学研究科電気通信工学、[3]科学技術事業団、戦略基礎

PE2-155 頚部交感神経刺激により誘発されるウサギ耳介動脈の周期的血管運動(vasomotion)
櫻井 照美[1]、照井 直人[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・生理

神経内分泌 I

PE2-156 視床下部下垂体後葉神経系における形態学的可塑性;神経ーグリアの形態変化と接着因子
宮田 清司[1]、高松 寛之[1]、松本 尚子[1]、清原 壽一[1]
[1]京都工芸繊維大学・応用生物

PE2-157 エストロゲンによるグルタミン酸作動性神経回路の強化
横幕 大作[1]、沼川 忠広[1,2]、西尾 チカ[1]、安達 直樹[1]、松本 知也[1]、山岸 覚[1]、畠中 寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]日本学術振興会特別研究員

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-158　成熟雄ラット海馬CA1、CA3、海馬台錐体細胞の樹状突起棘密度へのテストステロンの影響
中村　望[1]、謝　藏霞[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖

PE2-159　ニューロメジンUのラット脳室内投与による下垂体後葉ホルモンの分泌
尾崎　由美[1]、斎藤　淳[1]、尾仲　達史[2]、中里　雅光[3]、上田　陽一[1]
[1]産業医科大学・医・第一生理学、[2]自治医科大学・第二生理学、[3]宮崎医科大学・第三内科

PE2-160　グルタミン酸が終神経GnRH細胞のco-transmitterである可能性について
山本　直之[1]、伊藤　博信[1]、岡　良隆[2]
[1]日本医科大学・第二解剖、[2]東京大院・理・三崎臨海実験所

PE2-161　ゴナドトロピン放出抑制ホルモン
筒井　和義[1]、浮穴　和義[1]、西郷　恵津子[1]、寺西　仁志[1]、藤澤　祐子[2]、菊地　元史[3]、石居　進[3]、P.J. Sharp[4]
[1]広島大・総科・脳科学、[2]サントリー生有研、[3]早稲田大・教育・生物、[4]ロスリン研究所、エディンバラ

PE2-162　マウスの中枢神経系における新規RFamideペプチドの分布
浮穴　和義[1]、筒井　和義[1]
[1]広島大・総科・脳科学

PE2-163　脳室内投与した一酸化窒素(NO)供与体SIN-1の副腎皮質系賦活作用－NOと脳内ノルアドレナリン神経系との関連について－
岡田　尚志郎[1]、村上　義典[1]、平田　雅一[1]、横谷　邦彦[1]
[1]高知医科大学・薬理

PE2-164　ラット脳におけるRFamide-Related Peptide1(RFRP1)の発現、投射分布
飯島　典生[1]、矢野　孝彦[2]、日沼　州司[3]、田中　雅樹[1]、井端　泰彦[4]
[1]京都府立医科大学・医・第二解剖、[2]武田薬品工業株式会社　創薬研、[3]武田薬品工業株式会社　開拓一研、[4]京都府立医科大学

PE2-165　下垂体分泌細胞に対する重水(D_2O)置換効果
岸尾　正博[1]、池田　真行[2,3]、廣野　守俊[2]、杉山　崇[1]、松浦　純子[1]、Allen Charles N.[3]、吉岡　亨[1,2]
[1]早大・人間科学、[2]早大・理工総研、[3]オレゴン健康科学大

PE2-166　天然および合成ストレスホルモンが海馬神経細胞に与える急性作用の解析
高橋　泰城[1,2]、木本　哲也[1,2]、安松　信明[1,2]、田辺　伸聡[1,2]、川戸　佳[1,2]
[1]東京大学大学院・総合文化研究科・広域科学専攻、[2]CREST・科技団

PE2-167　GFP変異体を用いたアンドロゲンおよびエストロゲンレセプターの細胞内分布の動態
落合　育雄[1]、松田　賢一[1]、西　真弓[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学教室

PE2-168　成獣ラット海馬内type I、type IIグルココルチコイド受容体（GR-I、GR-II）に対する甲状腺ホルモンの影響
盛　子敬[1,2]、河野　純[1]、田中　満由美[1]、渡辺　義文[2]、篠田　晃[1]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）、[2]山口大・医・高次神経科学（精神医学）

PE2-169　脳特異的甲状腺ホルモン受容体結合蛋白の同定と小脳発達に伴う発現変化
鯉淵　典之[1]、神宮　久香[1]、竹下　彰[2]
[1]群馬大学・医学部・生理学第一講座、[2]虎の門病院・冲中記念成人病研究所

PE2-170　海馬における転写共役因子p300とSRC-1の血中グルココルチコイド環境変化に対する影響
小川　弘[1]、西　真弓[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第１解剖

PE2-171　新生仔及び成獣雄ラットの脳内アロマテース陽性ニューロンにおけるエストロゲン受容体βの発現
田中　満由美[1]、藤永　竜太郎[1]、盛　子敬[1]、篠田　晃[1]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）

PE2-172　ラット海馬に於ける神経ステロイドの合成と作用
木本　哲也[1,2]、北條　泰嗣[1,2]、榎並　太平[1,2]、田辺　伸聡[1,2]、安松　伸明[1,2]、小南　思郎[3]、田村　悦臣[4]、川戸　佳[1,2]
[1]東大院・総合・広域・生命物理、[2]CREST・科技団、[3]広島大・総合科学、[4]共立薬大・衛生化学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

神経免疫

PE2-173　Tリンパ球におけるCD11aを介するコリン作動系の活性化
藤井　健志[1]、川島　紘一郎[1]
[1]共立薬大・薬理

PE2-174　レプチンによる脳内IL-1β産生およびSTAT3活性化に及ぼすグルココルチコイドの役割
細井　徹[1]、大熊　康修[1]、野村　靖幸[1]
[1]北海道大院・薬・薬理

PE2-175　補体C5aの中枢作用
吉川　正明[1]、大日向　耕作[1]、高木　恭仁子[1]、Jinsmaa Yunden[1]
[1]京都大院・農・食品生理機能

PE2-176　深部体温上昇と疲労の同時古典的条件付け
近藤　哲哉[1]、片渕　俊彦[1]
[1]九州大・院・統合生理

変性疾患 I

PE2-177　黒質ドーパミン細胞破壊後の線条体セロトニン陽性線維の増加
前田　哲也[1]、神成　一哉[1]、須田　俊宏[1]、沈　活[2]、松永　宗雄[2]
[1]弘前大・医・三内、[2]弘前大・医・脳研・神経統御

PE2-178　ドパミンアゴニストropiniroleが示す神経保護作用の分子機序
藤田　尚子[1]、田中　健一[1]、宮崎　育子[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報

PE2-179　免疫抑制性ならびに非免疫抑制性イムノフィリンリガンドが示す細胞保護効果と作用機序
田中　健一[1]、藤田　尚子[1]、宮崎　育子[1]、吉岡　真世[1]、東　洋一郎[1]、浅沼　幹人[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報

PE2-180　PC12細胞におけるnorsalsolinolのドパミン分泌に対する影響とその細胞内動態
丸山　豊[1]、鈴木　裕子[1]、小倉　優子[1]、綱田　丈二[1]、石塚　真由美[1]、数坂　昭夫[1]、藤田　正一[1]
[1]北大院・獣医・毒性

PE2-181　ニトロ化によるα-synucleinのポリマー形成
高橋　哲也[1]、永野　義人[1]、中村　毅[1]、山下　拓史[1]、中村　重信[1]
[1]広島大・医・第三内科

PE2-182　α-Synucleinのチロシンリン酸化についての検討
中村　毅[1]、山下　拓史[1]、永野　義人[1]、高橋　哲也[1]、中村　重信[1]
[1]広島大・医・第三内科

PE2-183　遺伝的糖尿病ラットのミエリンタンパク質mRNA
小嶋　久子[1]、川島　麗[1]、中村　和生[1]、荒幡　篤[2]、斉藤　豊和[3]、藤田　芳邦[4]、栗原　正[5]、玉井　洋一[6]
[1]北里大院・医療系、[2]北里大・医療衛生、[3]北里大・医・神内、[4]北里大・医・内科、[5]創価大・生命研、[6]人間総合科学大

PE2-184　培養中脳黒質ドーパミン作動性ニューロンに対するBDNFの神経栄養因子効果におけるShp-2の役割
高井　里美[1]、山田　雅司[1]、小清水　久嗣[1]、荒木　敏行[2]、那波　宏之[2]、畠中　寛[1]
[1]阪大・蛋白研・生合成、[2]新潟大・脳研・分子神経生物学

PE2-185　実験糖尿病マウスの感覚神経節細胞の形態ならびにin vitroでの神経突起再生能の解析
三五　一憲[1]、安食　京子[1]、渡嘉敷　晶子[1]、川野　仁[1]、堀江　秀典[2]、石川　義弘[2]
[1]東京都神経研・発生形態、[2]横浜市大・医・第1生理

PE2-186　変異SOD-1の培養細胞内凝集体における構造の変動
豊島　至[1]、菅原　正伯[1]、和田　千鶴[1]
[1]秋田大・医・第一内科

PE2-187　脳内在性パーキンソニズム発症防御物質1MeTIQとその構造類似化合物の神経保護作用と神経毒性
奥田　勝博[1]、古武　弥一郎[1]、太田　茂[1]
[1]広島大院・医・生体機能分子動態

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-188　**培養中脳ドパミンニューロンの維持における神経活動の役割**
香月　博志[1]、竹中　千香子[1]、柴田　治樹[1]、久米　利明[1]、金子　周司[2]、赤池　昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・医療薬理

PE2-189　**テトラハイドロイソキノリン類の神経毒性に関する構造活性相関**
関谷　陽子[1]、古武　弥一郎[1]、太田　茂[1]
[1]広島大・医・総薬

PE2-190　**Proteasomeはドーパミンニューロン死を伝達し、その抑制はLewy小体様封入体を形成する**
澤田　秀幸[1]、河野　隆一[1]、木原　武士[1]、作花　範子[2]、中溝　知樹[1]、赤池　昭紀[2]、柴崎　浩[1]、下濱　俊[1]
[1]京都大院・医・神経内科、[2]京都大院・薬・薬品作用解析

PE2-191　**変異ヒトSOD1の界面活性剤への不溶性と、運動ニューロン死との関連**
漆谷　真[1]、月田　香代子[1]、高橋　良輔[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム

PE2-192　**一酸化窒素(NO)によるPC12細胞死におけるミトコンドリア電子伝達酵素の活性低下とMAPキナーゼの関与**
湯山　耕平[1]、山本　秀子[2]、加藤　武[1]、曽良　一郎[2]、山本　敏文[1]
[1]横浜市大院・総合理学・分子認識、[2]都精神研・分子精神医学

老化、痴呆、アルツハイマーI

PE2-193　**神経細胞の酸化ストレス耐性とプレセニリン1**
中島　光業[1]、三浦　正巳[2]、青崎　敏彦[2]、白澤　卓二[1]
[1]都老人研・分子遺伝学、[2]都老人研・自律神経

PE2-194　**ヒトプレセニリン1を安定的に導入したPC12D細胞における神経突起成長とアルツハイマー突然変異の影響**
亀谷　富由樹[1]、宇佐美　美穂子[1]、久米　秀明[1]、丸山　敬[2]、森　啓[2]
[1]東京都精神医学総合研究所・分子神経生物、[2]埼玉医科大学・薬理学、[3]大阪市立大学・医・老年医学

PE2-195　**プレセニリン1複合体の生化学的分析**
荒木　亘[1]、武田　和也[1]、田平　武[1,2]
[1]国立精神・神経センター神経研究所　疾病研究第6部、[2]国立長寿医療研究センター

PE2-196　**孤発性アルツハイマー病患者脳内におけるプレセニリン-2遺伝子のスプライシング異常**
眞部　孝幸[1,2]、片山　泰一[1,2]、佐藤　直也[1]、今泉　和則[3]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態分野（第二解剖）、[2]科学技術振興事業団、[3]奈良先端科学技術大学院大学

PE2-197　**Cross-talk between PKN and Calcineurin on tau phosphorylation**
谷口　泰造[1]、川又　敏男[1]、田中　千賀子[1]
[1]兵庫県立高齢者脳機能研究センター

PE2-198　**Ca^{2+}/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼIIによるタウの燐酸化部位の同定**
山本　秀幸[1]、山内　英美子[2]、谷口　寿章[2]、小野　常彦[1]、宮本　英七[1]
[1]熊本大・医・一薬理、[2]理化学研究所　播磨研究所　メンブレンダイナミクス研究グループ

PE2-199　**エーテルストレスによるマウス脳タウの高リン酸化**
池田　良子[1,2]、石黒　幸一[1]、藤田　忍[1,2]
[1]三菱化学生命科学研究所　藤田ユニット、[2]東京薬科大学大学院　生命科学研究科

PE2-200　**老齢犬脳におけるグリア細胞の変化とタウリン酸化に関する免疫組織化学的検討**
伊藤　龍生[1]、佐藤　隆夫[1]、林　義之[1]、伊東　良太[1]、玉井　良尚[2]、橋本　重夫[1]
[1]近畿大学・医・第二病理、[2]近畿大学・医・第三内科

PE2-201　**CDK5によるタウ蛋白質のリン酸化調節について**
橋口　美津子[1]、斎藤　太郎[2]、久永　真市[2]、橋口　利雄[1]
[1]東京医科大学・医学部・生理学第一講座、[2]東京都立大学理学研究科生物科学専攻

PE2-202　**終末糖化産物（AGE）生成経路の総括と神経細胞毒性について**
竹内　正義[1]、柳瀬　由紀子[1]、渡辺　典子[1]、渡井　孝幸[1]、亀田　幸彦[1]、山岸　昌一[2]、牧田　善二[2]
[1]北陸大・薬・生化、[2]久留米大・医・4内

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-203 **マウス脳におけるX11like/Mint2の発現プロファイリング**
佐野 良威[1,2]、武田 志津[1]、高畠 愛子[4]、富田 進[4]、石 龍徳[5]、糸原 重美[1]、鈴木 利治[3]
[1]理研・脳科学・行動遺伝、[2]東邦・院薬・生化学、[3]北大・院薬・神経科学、[4]東大・院薬・神経、[5]順天堂大・医学部・第2解剖学教室

PE2-204 **鉄負荷による酸化ストレスに対するグリア細胞の神経保護作用**
大城 聰[1]、張 純[1]、川村 憲一[3]、北嶋 繁孝[1]、中嶋 一行[2]
[1]東医歯大・難研・遺伝生化、[2]創価大・生命研・神経化学、[3]TKクラフト・研究開発

PE2-205 **アルツハイマー患者大脳に特異的な抗原を認識しうるモノクローナル抗体作製 (I)**
太田 好美[1,2]、福山 隆一[1]、橋詰 良夫[3]、呉 暁華[1]、福居 顯二[2]、伏木 信次[1]
[1]京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター病態病理学部門、[2]京都府立医科大学精神医学教室、[3]愛知医科大学加齢医科学研究所

PE2-206 **加齢に伴う空間認知機能低下機構における中脳辺縁ドパミン系の役割**
渡邊 和子[1]、藤田 雅文[2]、藤嶋 吉宏[3]、外崎 肇一[3]、小野塚 実[2]
[1]岐阜大・医・第1生理、[2]岐阜大・医・第2解剖、[3]岐阜大・農・家畜生理

PE2-207 **咬合不全は海馬機能の加齢変化を促進する**
小野塚 実[1]、藤田 雅文[1]、渡邊 和子[2]
[1]岐阜大・医・第2解剖、[2]岐阜大・医・第1生理

PE2-208 **咀嚼運動が海馬の活動に及ぼす影響：fMRIによる解析**
藤田 雅文[1]、平野 好幸[2]、丹羽 政美[3]、高橋 尚宏[3]、渡邊 和子[4]、外崎 肇一[2]、小野塚 実[1]
[1]岐阜大・医・第2解剖、[2]岐阜大・農・家畜生理、[3]養老中央病院、[4]岐阜大・医・第1生理

PE2-209 **快・不快による海馬活動の変化：fMRIによる解析**
平野 好幸[1]、藤田 雅文[2]、丹羽 政美[3]、高橋 尚宏[3]、渡邊 和子[4]、外崎 肇一[1]、小野塚 実[2]
[1]岐阜大・農・家畜生理、[2]岐阜大・医・第2解剖、[3]養老中央病院、[4]岐阜大・医・第1生理

PE2-210 **塩酸ドネペジル投与前後の脳内局所糖代謝と認知機能の変化について ーFDG PET研究ー**
橋本 博史[1]、河邉 譲治[2]、甲斐 利弘[3]、東山 滋明[4]、岡村 光英[4]、森 啓[5]、切池 信夫[1]
[1]大阪市大院・医・神経精神医学、[2]大阪市大院・医・核医学、[3]大阪市立総合医療センター、[4]大阪市大院・医・放射線医学、[5]大阪市大院・医・老年医学脳・神経系

PE2-211 **Tc-99m-ECD脳血流SPECTによる塩酸ドネペジルの治療反応性の予測の試み**
河邉 譲治[1]、橋本 博史[2]、東山 滋明[3]、岡村 光英[3]、森 啓[4]、塩見 進[1]、越智 宏暢[1]、切池 信夫[2]
[1]大阪市大院・医・核医学、[2]大阪市大院・医・神経精神医学、[3]大阪市大院・医・放射線医学、[4]大阪市大院・医・老年医学脳・神経系

脳血流、代謝

PE2-212 **赤外線微分干渉顕微鏡によるスライス標本神経細胞損傷度の定量的評価**
中島 龍一[1]、中村 健[1]、工藤 佳久[1]
[1]東京薬大・生命・生体高次機能

PE2-213 **片側性頸動脈MPTP投与によるサル脳グルタミン酸、グルタミン代謝速度の変化：非侵襲的2T, ^{13}C-磁気共鳴スペクトロスコピー法による研究**
金松 知幸[1]、大槻 泰介[2]、南部 篤[3]、高田 昌彦[3]、徳野 博信[3]、岡本 和也[4]、渡邉 英宏[4]、梅田 匡朗[4]、塚田 裕三[1]
[1]創価大学生命科学研究所、[2]国立精神・神経センター武蔵病院、[3]東京都神経科学総合研究所、[4] (株) 東芝医用機器・システム開発センター

PE2-214 **ラットくも膜下出血後のミオイノシトールコトランスポーターの発現**
木村 知寛[1]、山田 和雄[1]、真砂 敦夫[1]、加藤 康二郎[1]、島田 昌一[2]
[1]名古屋市立大学・医・脳神経外科、[2]名古屋市立大学・医・第2解剖学

PE2-215 **脳で高発現するアシルCoA水解酵素BACH：神経細胞への局在と遺伝子構造解析**
山田 純司[1]、倉持 有[1]、坂口 玲子[1]、渡辺 隆史[1]、高木 充弘[1]、須賀 哲弥[1]
[1]東薬大・薬・臨床生化学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-216　過渡的磁界変動と脳内物質代謝
兵藤　行志[1]、本間　一弘[1]
[1]産総研・人間福祉医工学・医用計測

PE2-217　ラット歩行時の海馬局所血流の増加とコリン作動性神経の関与およびその加齢変化
内田　さえ[1,2]、堀田　晴美[1]、中島　かおり[2]、會川　義寛[2]
[1]都老人研・自律神経、[2]お茶の水女子大学・人間文化研究科

PE2-218　中枢神経組織酸化モデルにおける組織抗酸化能力およびモノアミン動態の変化
崔　翼龍[1,2]、片岡　洋祐[1,2]、野崎　聡[2]、田村　泰久[1]、林　要人[3]、宇都宮　一泰[1]、植田　勇人[3]、三山　吉夫[3]、山田　久夫[1]、渡辺　恭良[2]
[1]関西医大・第一解剖、[2]大阪市大大学院・医学研究科・システム神経科学、[3]宮崎医大・精神医学

PE2-219　近赤外レーザー光照射による脳組織ATP含量の変化
小田-望月　紀子[1,2]、片岡　洋祐[2,3]、崔　翼龍[2,3]、田村　泰久[2]、山田　久夫[2]、粟津　邦男[1]
[1]阪大院・自由電子レーザー研、[2]関西医大・解剖、[3]大市大院・システム神経科学

PE2-220　培養中枢ニューロンの静止膜電位および膜抵抗に対する近赤外レーザー光の作用
田村　泰久[1]、片岡　洋祐[1,2]、小田-望月　紀子[1,3]、崔　翼龍[1,2]、渡辺　恭良[2]、山田　久夫[1]
[1]関西医大・細胞科学、[2]大阪市大・医・システム神経科学、[3]大阪大・自由電子レーザー研

PE2-221　脳組織における細胞内pHとエネルギー代謝
西丸　直子[1]、北野　敬明[2]、中村　龍彦[2]、柴田　江里子[1]
[1]大分医科大学・生理学講座第一、[2]大分医科大学・麻酔科学講座

PE2-222　ラット脳賦活時の局所血流増加量は神経活動の大きさに相関する
松浦　哲也[1]、菅野　巌[2]
[1]愛媛大学・理・生物地球圏科学、[2]秋田県立脳血管研究センター　放射線医学研究部

PE2-223　感覚刺激により誘発されるラット大脳皮質の局所血流変化
赤池　忠[1]、野田坂　佳伸[1]、根本　正史[2]、田村　守[2]
[1]北大・歯・口腔機能（生理）、[2]北大・電子研・超分子分光

PE2-224　強制水泳による疲労時の脳内および体内でのエネルギー基質の変化
中村　夫左央[1]、田中　雅彰[1]、松村　昭[1]、溝川　滋一[1]、川畑　麻美[1]、笠原　恵美子[2]、山口　浩二[3]、倉恒弘彦[3]、井上　正康[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市立大院・医・システム神経科学、[2]大阪市立大院・医・分子病態学、[3]大阪大院・医・血液腫瘍内科

イメージングII

PE2-225　マイクロPET (positron emission tomography)を用いたイメージング
溝川　滋一[1]、松村　昭[1]、田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、重松　誠[2]、蔭山　勝弘[3]、越智　宏暢[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪市大院・医・核医学、[3]大阪市大院・医・放射性同位元素実験施設

PE2-226　ポジトロン脳スライスオートラジオグラフィー
松村　昭[1]、溝川　滋一[1]、田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学

PE2-227　Intervalタイミング及びInterceptiveタイミング課題遂行時の脳活動特性：fMRIによる検討
工藤　和俊[1]、宮崎　真[1]、木村　聡貴[1]、山中　健太郎[2]、門田　宏[1]、平島　雅也[1]、中島　八十一[3]、中澤公孝[3]、大築　立志[1]
[1]東大・総合文化・生命環境・身体運動、[2]日本学術振興会特別研究員、[3]国立身体障害者リハビリテーションセンター

PE2-228　手操作運動に関わる皮質領野活動の時系列的解析：event-related fMRIを用いて
村田　哲[1]、井上　健太郎[2]、野瀬　出[3]、稲瀬　政彦[1]、泰羅　雅登[2]
[1]近畿大・医・第一生理、[2]日本大・医・生理、[3]文教女子大・人間学

PE2-229　The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances - An event-related fMRI study
渡辺　丈夫[1]、杉浦　元亮[2]、佐藤　和則[1]、佐藤　優子[3]、前田　泰弘[3]、松江　克彦[3]、福田　寛[1]、川島　隆太[2]
[1]東北大学・加齢医学研究所・機能画像研究分野、[2]東北大学未来科学技術共同研究センター、[3]東北福祉大学感性福祉研究所

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間／9:00～15:00
討論時間／奇数番号 13:00～14:00
偶数番号 14:00～15:00

PE2-230 機能的MRIを用いた局所温・冷刺激による脳内賦活領域の検討
八木下 知子[1]、岡田 智久[2]、定藤 規弘[2]、永島 計[1]、細野 剛良[1]、米倉 義晴[3]、彼末 一之[1]
[1]大阪大学医学部保健学科、[2]岡崎国立共同研究機構生理学研究所、[3]福井医科大学高エネルギー医学研究センター

PE2-231 注意による痒み認知変化のPET研究
望月 秀紀[1]、田代 学[1]、鹿野 理子[1]、伊藤 正敏[2]、谷内 一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北大学サイクロトロンセンター

PE2-232 ユーモアの主観的情動体験に関係する脳領域: event-related fMRI
佐藤 輝幸[1,2,3]、杉浦 元亮[2,3]、渡辺 丈夫[2,3]、佐藤 優子[4]、前田 泰弘[4]、松江 克彦[4]、原田 淳[2,3]、佐藤 和則[2,3]、萩本 繁[1,3]、小林 奈津子[1,3]、堀野 智史[1,3]、福田 寛[3]、川島 隆太[2,3]
[1]東北大学医学部、[2]東北大学未来科学技術共同研究センター、[3]東北大学加齢医学研究所、[4]東北福祉大学感性福祉研究所

PE2-233 $H_2{}^{15}O$-PETによるヒトの笑いと随意顔面運動の比較
岩瀬 真生[1]、尾内 康臣[2]、岡田 裕之[3]、横山 ちひろ[4]、延澤 秀二[2]、吉川 悦次[3]、塚田 秀夫[3]、竹田 真己[4]、山下 仰[1]、武田 雅俊[1]、山口 浩二[5]、倉恒 弘彦[5]、志水 彰[6]、渡辺 恭良[7]
[1]大阪大院・医・神経機能医学、[2]浜松医療センター・先端医療技術センター、[3]浜松ホトニクス・中央研、[4]大阪バイオサイエンス研・神経科学、[5]大阪大院・医・血液腫瘍内科学、[6]関西福祉科学大、[7]大阪市立大院・医・システム神経科学

PE2-234 PET試行時の疲労評価
田島 世貴[1,8]、山本 茂幸[1]、岩瀬 真生[2]、梶本 修身[3]、吉川 悦次[4]、尾上 浩隆[5]、横山 ちひろ[1]、岡田 裕之[4]、中村 夫左央[1]、塚田 秀夫[4]、倉恒 弘彦[6]、志水 彰[7]、三池 輝久[8]、尾内 康臣[9]、渡辺 恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪大院・医・精神神経医学、[3]大阪外大・保健管理センター、[4]浜松ホトニクス中央研、[5]東京都神経研・心理学、[6]大阪大院・医・血液腫瘍内科、[7]関西福祉科学大・社会福祉学、[8]熊本大・医・小児発達学、[9]県西部浜松医療センター・先端医療技術センター

PE2-235 報酬に対する脳活動変化の文脈依存性 : event-related fMRI
秋月 祐子[1,2,4]、杉浦 元亮[1,4]、渡辺 丈夫[1,4]、山下 圭一[3]、粟田 主一[2]、松岡 洋夫[2]、前田 泰弘[5]、松江 克彦[5]、福田 寛[4]、川島 隆太[1,4]
[1]東北大学未来科学技術共同研究センター、[2]東北大学医学系研究科精神神経学、[3]鳥取大学医学部脳神経外科、[4]東北大学加齢医学研究所、[5]東北福祉大学感性福祉研究所

PE2-236 道具使用学習の両側性転移におけるサル小脳の役割
大林 茂[1,2]、須原 哲也[1]、岡内 隆[1]、前田 純[1]、入来 篤史[2]
[1]放医研・脳イメージングプロジェクト；JST(CREST)、[2]東京医歯大院・医歯総・顎顔面生理

PE2-237 音程と音量認知の大脳メカニズム
山下 圭一[1]、杉浦 元亮[2,3]、渡辺 丈夫[2,3]、秋月 祐子[2,3,4]、渡辺 高志[1]、前田 泰弘[5]、松江 克彦[5]、福田 寛[2]、川島 隆太[2,3]
[1]鳥取大院・医・脳神経外科、[2]東北大学加齢医学研究所機能画像、[3]東北大学未来科学技術共同研究センター、[4]東北大学医学系研究科精神神経医学、[5]東北福祉大学感性福祉研究所

PE2-238 個人的知合いと有名人の名前の認知に関与する脳領域:event related fMRI
杉浦 元亮[1,2]、渡辺 丈夫[1,2]、佐藤 輝幸[3]、佐藤 優子[4]、前田 泰弘[4]、松江 克彦[4]、原田 淳[1,2]、佐藤 和則[1,2]、福田 寛[2]、川島 隆太[1,2]
[1]東北大学・未来科学技術共同研究センター、[2]東北大学・加齢医学研究所、[3]東北大学・医学部、[4]東北福祉大学・感性福祉研究所

PE2-239 fMRIによる子供の脳賦活研究
川島 隆太[1]、泰羅 雅登[2]、野瀬 出[2]、沖田 克夫[3]、佐々木 丈夫[3]
[1]東北大・未来科学センター、[2]日大・医・第一生理、[3]公文公教育研究所

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

栄養因子、サイトカインIII

PA3-001　**リルゾールによる海馬顆粒細胞のBDNF合成誘導は顆粒細胞の分裂を促進する**
仙波　りつ子[1]、浅野　富子[1]、上田　浩[1]、加藤　兼房[1]
[1]愛知県コロニー・発達障害研究所

PA3-002　**黒質破壊側線条体に発現増加したpleiotrophinの生理活性**
飛田　秀樹[1,2,3]、鄭　且均[1,3]、児玉　裕司[1]、呉　春珍[1]、金　へ亭[1]、西野　仁雄[1,2,3]
[1]名古屋市立大・医・第２生理学、[2]目標達成型脳科学研究、文部科学省、[3]未来開拓学術推進事業、学振

PA3-003　**成体ラット運動ニューロン損傷に対する神経栄養因子組換えアデノウイルス・ベクターの保護効果**
坂本　剛[1]、渡部　和彦[1]、川添　陽子[1]、武田　泰生[2]、荒川　義弘[3]、沈　勁松[4]、大橋　十也[4]、小柳　清光[5]、渡辺　和忠[2]、井上　聖啓[6]、衛藤　義勝[4]
[1]東京都神経研・分子神経病理、[2]東京都老人研・細胞認識、[3]東京大医附属病院分院・薬剤部、[4]慈恵医大・DNA医研、[5]東京都神経研・神経病理、[6]慈恵医大・神経内科

PA3-004　**骨格筋由来RNA性神経栄養因子の精製および脊髄運動神経に対する細胞死抑制作用の解析**
高宮　正也[1]、山中　直岐[1]、東原　和成[1]、片岡　宏誌[1]
[1]東京大院・新領域・先端生命科学

PA3-005　**BDNF遺伝子欠損マウス由来培養海馬神経細胞におけるBDNF応答性の低下**
不破　正博[1]、新田　淳美[1]、古川　昭栄[1]
[1]岐阜薬大・分子生物

PA3-006　**Nimodipineの培養運動神経細胞に対する生存作用　-運動神経細胞におけるカルシウム毒性の示唆-**
荒川　義弘[1]、西嶋　千晶[1]、清水　奈穂[1]
[1]東京大学・医・分院薬剤部

PA3-007　**網膜発達におけるShc・Trk関連遺伝子の発現変化、および視神経切断モデルにおけるBDNFを介するシグナル伝達**
中澤　徹[1,2]、玉井　信[1]、森　望[2]
[1]東北大学・医・眼科、[2]国立長寿医療センター・分子遺伝学研究部

PA3-008　**幼若期・成熟期フェレット大脳皮質視覚野における神経栄養因子タンパク質量の神経活動依存的変化**
一坂　吏志[1,2]、仙波　りつ子[2,3]、畠　義郎[1,2]、大島　稔[1]、亀山　克朗[1,2]、津本　忠治[1,2]
[1]大阪大院・医・神経統合機能、[2]CREST・科学技術振興事業団、[3]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・周生期

PA3-009　**NGF及びGDNFファミリー受容体mRNAの一次知覚ニューロンにおける発現と共存**
檜葉　均[1]、内田　靖之[1]、上田　至宏[1]、錦織　綾彦[1]、仙波　恵美子[2]
[1]関西鍼灸短大・生理、[2]和歌山医大・第二解剖

PA3-010　**ストレスによる免疫機能抑制に対する脳内IL-10の作用**
武　幸子[1]、片渕　俊彦[1]、堀　哲郎[1]
[1]九州大院・医・統合生理学

PA3-011　**中脳黒質に特異的に発現する神経栄養因子（FGF-20）の作用機構について**
大町　成樹[1]、三上　雅久[1]、衣斐　督和[2]、赤池　昭紀[2]、伊藤　信行[1]
[1]京都大院.・薬・遺伝子薬学、[2]京都大院・薬・薬理学

PA3-012　**GDNFの細胞増殖作用におけるp70 ^{S6K}の関与**
平田　洋子[1,2]、木内　一壽[1,2]
[1]理化学研究所・バイオミメティックコントロール研究センター・運動遺伝子研究チーム、[2]岐阜大学・工学部・生命工学科

PA3-013　**AmitriptylineによるC6細胞からのGDNF産生遊離機構の解明**
久岡　一恵[1]、西田　朗[1]、甲田　徹三[1]、前正　秀宣[2]、岡本　泰昌[2]、加賀谷　有行[2]、森信　繁[2]、山脇　成人[2]
[1]国立病院呉医療センター・臨床研究部、[2]広島大学・医学部・神経精神医学教室

PA3-014　**脊髄片側損傷に伴うラット脊髄内GDNF含量の変化**
堀　琢弥[1]、丸山　慶子[1]、新田　淳美[1]、古川　昭栄[1]
[1]岐阜薬大院・薬・分子生物

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-015　末梢神経系での抗酸菌感染時におけるケモカイン類の役割
遠藤　真澄[1]
[1]国立感染症研究所・ハンセン病研究センター・生体防御部

再生、移植II

PA3-016　網膜の再生過程におけるムスカリン性アセチルコリン受容体の発現と発達
桑田　治[1]、田　恩雨[2]、斎藤　建彦[1]
[1]筑波大・生物科学、[2]慶尚国立大・医・解剖

PA3-017　成体イモリ網膜のCGZにおける細胞増殖と網膜再生
金子　優子[1]、松本　元[1]
[1]理研・脳総研・ブレインウェイ

PA3-018　galectin-1の脳内発現分布と顔面神経切断による発現制御
赤澤　智宏[1]、中村　泰子[1]、三五　一憲[2]、門屋　利彦[3]、堀江　秀典[4]、高坂　新一[1]
[1]国立精神・神経センター・神経研究所・代謝研究部、[2]東京都神経科学総合研究所、[3]キリンビール医薬探索研究所、[4]早稲田大学先端バイオ研究所

PA3-019　神経損傷応答遺伝子DINEの後根神経節での発現制御
加藤　隆一[1]、瀬尾（桐生）　寿美子[1]、木山　博資[1]
[1]大阪市大・医・第一解剖

PA3-020　金魚視神経再生の分子機構
荒井　國三[1]、金田　学[2]、杉谷　加代[2]、松川　通[2]、菅原　清[2]、加藤　聖[2]
[1]金沢大・薬・分子細胞生理、[2]金沢大・医・脳情報分子学

PA3-021　ネコ網膜神経節細胞の軸索再生時におけるプロテオグリカンの発現
渡部　眞三[1]、時田　義人[2]、青野　幸子[2]、大平　敦彦[2]
[1]発達障害研究所・生理、[2]周生期

PA3-022　Spatio-temporal properties of action potentials induced by extracellular current stimuli in the frog retina.
Liming Li[1]、八木　哲也[1,2]
[1]九州工業大学、[2]大阪大学

PA3-023　神経幹細胞へのチロシン水酸化酵素 (TH) 遺伝子とGTP cyclohydrolase (GCH1) 遺伝子の導入によるパーキンソン病モデルラットへの移植ドナー細胞の開発
兜玉　裕司[1]、馬場　広子[2]、飛田　秀樹[1]、鄭　且均[1]、西野　仁雄[1]
[1]名古屋市大・医・第2生理、[2]東京薬大・薬・機能形態

PA3-024　筋内神経再生過程におけるガレクチン-1とリン酸化Akt蛋白の発現変化
上　勝也[1]、仙波　恵美子[2]
[1]大阪体育大学・健康科学、[2]和歌山県立医科大学・第二解剖学

神経細胞死、アポトーシスIII

PA3-025　ベータアミロイドタンパクによる培養細胞系でのラジカル発生
林　要人[1]、植田　勇人[1]、中島　暉[2]、横山　秀克[3]、大矢　博昭[3]、鎌田　仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

PA3-026　βアミロイドによる神経細胞死の機序におけるJNKおよびFasリガンドの役割
森島　義行[1,2]、後藤　由季子[2,3]、高野　博通[1]、Roger J. Davis[4]、白崎　康文[1]、Michael E. Greenberg[2]
[1]第一製薬・創薬第2研、[2]ボストン小児病院、[3]東京大学・分生研、[4]マサチューセッツ大学

PA3-027　APPによる脊髄後根神経節ニューロンの細胞死保護作用
西村　伊三男[1]、桑子　賢一郎[1]、植月　太一[1]、榎戸　靖[2]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御、[2]生合成

PA3-028　アポトーシスに関連した簡便な細胞内カルシウム濃度測定方法
吉田　一郎[1]、門司　晃[1]、橋岡　禎征[1]、田代　謙一郎[1]、田代　信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-029　**ニンニク由来の神経栄養因子S-allyl-L-cysteineのラット海馬培養神経細胞死に対する効果**
小菅　康弘[1]、石毛　久美子[1]、枝川　義邦[1]、齋藤　洋[1]、伊藤　芳久[1]
[1]日本大・薬・薬理

PA3-030　**ラット脳におけるCaspase familyおよびApaf-1の加齢による変動**
藤本　貞毅[1]、谷野　浩子[1]、楠田　敏博[1]、下濱　俊[2]
[1]京都薬大・衛生化学、[2]京都大・医・神経内科

PA3-031　**小胞体ストレスにより引き起こされる細胞死メカニズム**
人見　淳一[1,3]、片山　泰一[1,3]、谷口　学[1,3]、今泉　和則[2]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・細胞構造学、[3]科学技術振興事業団

PA3-032　**ラット脳NO合成酵素陽性細胞に対するテトラヒドロビオプテリン枯渇の効果**
越村　邦夫[1]、川口　美喜子[1]、村上　宜男[1]、加藤　譲[1]
[1]島根医科大学・医・第一内科

PA3-033　**一酸化炭素(CO)による脳神経障害における酸化ストレスの関与**
上村　公一[1]、星野　純尚[1]、工藤　利彩[2]、足立　順子[2]、上野　易弘[2]、前川　剛志[3]、吉田　謙一[1]
[1]東京大院・医・法医、[2]神戸大院・医・法医、[3]山口大・医・救急

PA3-034　**プロスタグランジンE_2による神経細胞のアポトーシス**
高寺　恒雄[1]、湯本　浩司[1]、戸塚　佳子[1]、大屋敷　孝雄[1]
[1]北陸大・薬・臨床化学

PA3-035　**有機スズ投与ラット海馬における神経細胞死と細胞新生に及ぼすグルココルチコイドの影響について**
定松　美幸[1]、今井　秀樹[2]、加藤　進昌[3]
[1]東大・保健センター・精神、[2]国立環境研究所、[3]東大院・精神医学

PA3-036　**ドモイン酸誘発発作による神経細胞損傷のマッピング：細胞膜破損マーカーを用いて**
神山　暢夫[1]、張　日輝[1]、売野　智之[2]、川上　順子[1]
[1]東京女子医科大学・医・第一生理、[2]東京女子医科大学・医・脳神経外科

運動III

PA3-037　**若齢ニホンサルの身体成長と運動学習に伴う起立姿勢維持と二足歩行運動能力の獲得過程**
橘　篤導[1,2]、森　大志[1]、中溝　克己[1]、高須　千慈子[1]、森　将浩[1]、森　茂美[1,2]
[1]生理研・生体システム、[2]総研大・生命科学

PA3-038　**歩行運動により賦活される脳領域：サル直立二足歩行モデルを用いた糖代謝PETによる研究**
森　大志[1]、橘　篤導[1]、中溝　克己[1]、高須　千慈子[1]、達本　徹[2]、塚田　秀夫[3]、森　茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム研究部門、[2]生理学研究所・脳機能計測センター、[3]浜松ホトニクス・中央研究所

PA3-039　**Level、Downslopeトレッドミル歩行における体幹筋の運動学的、筋電図学的研究**
和田　直己[1]、赤谷　順子[2]、志柿　則子[2]、宮嶋　倫子[1]、藤井　喜信[1]
[1]山口大学・農・獣医生理学、[2]山口大学大学院連合獣医学研究科

PA3-040　**ネコ小脳歩行誘発野の微小破壊と歩行運動時における運動分節の協調障害**
中溝　克己[1]、森　大志[1]、奥村　哲[1]、橘　篤導[1]、森　将浩[1]、高須　千慈子[1]、森　茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム

PA3-041　**歩行運動の発現・制御に関わる腰髄介在細胞回路の構築**
松山　清治[1]、青木　藩[1]
[1]札幌医大・医・第二生理

PA3-042　**ネコ上丘深層ニューロンの単一軸索の上行性投射様式**
佐藤　二美[1]、佐々木　誠一[2]、本多　祥子[1]、早川　亨[1]、川島　友和[1]、佐々木　宏[1]
[1]東京女子医大・医・解剖、[2]茨城県立医療大・医科学センター・生理

PA3-043　**サッカード課題における確率的予測: 心理物理実験および神経回路モデルによる解析**
角田　吉昭[1]、中村　清彦[1]
[1]東京工業大学大学院総合理工学研究科

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-044　ネコ咀嚼時舌運動の大脳皮質運動野制御
平場　久雄[1]、佐藤　貴子[2]、鴨川　紘征[1]
[1]日本大・歯・生理、[2]日本大・歯・口腔外科I講座

PA3-045　経頭蓋磁気刺激法によるヒトのbimanual coordination の解析
渋谷　賢[1,2]、大木　紫[1]
[1]杏林大学医学部第一生理、[2]東京学芸大学

PA3-046　アカゲザルにおける顔面動作の条件付けの試み
倉岡　康治[1]、泉　明宏[1]、中村　克樹[1]
[1]京都大・霊長類研究所・行動神経

PA3-047　覚醒サルにおける自発的摂食行動時の顎運動および咀嚼筋活動
橘　吉寿[1,2]、増田　裕次[1]、キム　ソカン[1,3]、岩田　幸一[1]、野首　孝祠[2]、森本　俊文[1]
[1]大阪大院・歯・高次脳口腔機能学、[2]大阪大院・歯・顎口腔機能再建学、[3]大阪大院・歯・顎口腔病因病態制御学

PA3-048　不随意性注視運動時の眼球と頭部運動系の解離
鈴木　貴美[1]、平井　直樹[1]
[1]杏林大・医・第一生理

PA3-049　高速ビデオ法によるマウス急速眼球運動計測システムの開発
坂谷　智也[1,2]、伊佐　正[1,2]
[1]総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻、[2]生理学研究所・統合生理研究施設・高次脳機能研究プロジェクト

PA3-050　視標の目立ち易さがサルの追跡眼球運動に及ぼす影響
長谷川　健[1,3]、小高　泰[2,3]、三浦　健一郎[3]、河野　憲二[2,3]
[1]九工大院・高次脳機能、[2]産業技術総合研究所　脳神経情報研究部門、[3]CREST/JST

PA3-051　ヒト左右眼の独立した運動による滑動性眼球運動と輻輳運動
武市　紀人[1]、Sergei Kurkin[1]、赤尾　鉄平[1]、佐藤　史江[1]、福島　順子[1]、福島　菊郎[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

PA3-052　脛骨神経への高頻度電気刺激によって誘発される持続的なヒラメ筋の不随意活動
野崎　大地[1]、河島　則天[1]、中澤　公孝[1]
[1]国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所・運動機能系障害研究部

PA3-053　GABA受容体を欠損した線虫(unc-49)の運動の特徴
新貝　鉚蔵[1]、星　勝徳[1]、若林　篤光[1]、小栗栖　太郎[1]
[1]岩手大学・工・福祉システム

PA3-054　ミミズ這行運動に関わるモーターパターンの解析
水谷　賢史[1]、小川　宏人[2]、斎藤　淳一[1]、岡　浩太郎[1]
[1]慶應義塾大学院・基礎理工・生命理工学、[2]埼玉医科大学医学基礎部門医学生物学教室

PA3-055　指尖の移動距離で調べた手指各関節の最小運動
小林　宣泰[1]、荒川　尚子[2]、山根　貴子[3]
[1]金沢大・医・保健学科・作業療法学専攻、[2]倉吉市民病院、[3]石川整肢学園

PA3-056　走運動による海馬神経活動の活性化：In-Vivoマイクロダイアリシスによる乳酸モニターからの検討
西島　壮[1]、川越　隆[4]、大下　耕治[3]、瀧田　正寿[5]、征矢　英昭[2]
[1]筑波大院・人間総合科学、[2]筑波大・体育科学系・運動生化学、[3]筑波大院・体育研究科、[4]富山医薬大院・医学部、[5]産業技術研究所・ニューロバイオニクスG

PA3-057　肋間神経移行後の呼吸性出力の解析
作田　直記[1]、佐々木　誠一[2]、落合　直之[1]
[1]筑波大院・医・形態系、[2]茨城県立医療大学医科学センター

PA3-058　ラット橋排尿中枢に対する頻尿治療薬と仙骨部鍼刺激の効果について
田中　善之[1]、小山　純正[1]、香山　雪彦[1]、河内　明宏[2]、三木　恒治[2]
[1]福島県立医科大学・第2生理、[2]京都府立医科大学・泌尿器科

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-059　**三次元位置解析システムによるイヌ末梢神経再生過程の運動機能評価**
藤川　孝満[1,2,4,5]、山崎　敦[2]、木村　智子[2]、田里　博[2]、清水　慶彦[4]、野村　泰伸[2]、佐藤　俊輔[5]、中田　泰司[1]、遠藤　克昭[1,3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]滋賀医療技術専門学校、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]京都大学再生医科学研究所、[5]大阪大学大学院基礎工学科

視覚III

PA3-060　**サル側頭葉顔細胞集団の混合正規分布解析によるクラスタリング**
松本　有央[1,2]、岡田　真人[2,3]、銅谷　賢治[4,5]、菅生　康子[6]、山根　茂[6]、河野　憲二[6]
[1]埼玉大院・理工、[2]理化学研究所　脳科学総合研究センター、[3]科学技術振興事業団　ERATO、[4]ATR、[5]科学技術振興事業団 CREST、[6]産業技術総合研究所

PA3-061　**Prefrontal cortical projections (PFC) to visual-related areas in macaque monkey**
一戸　紀孝[1]、ロックランド　キャサリン[1]
[1]RIKEN, BSI, 脳皮質機能構造

PA3-062　**光計測法により調べた麻酔マカクザルの下側頭葉皮質における顔の表現**
福田　光洋[1]、佐藤　多加之[1]、内田　豪[1]、谷藤　学[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　脳統合機能研究チーム

PA3-063　**下側頭葉皮質細胞の両眼視差応答の定量的解析**
熊野　弘紀[1]、田中　宏喜[1]、宇賀　貴紀[1]、藤田　一郎[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物

PA3-064　**下側頭葉皮質における機能的カラム間の解剖学的結合**
谷藤　学[1]、李　紅彬[1]、山根　ゆか子[1]、ロックランド　キャサリン[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センター

PA3-065　**サル下側頭葉視覚連合野における複雑な物体像の分散的表現**
山根　ゆか子[1]、角田　和繁[1]、松元　まどか[1]、フィリップス　アダム[1]、谷藤　学[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター

PA3-066　**膜電位感受性色素を用いたサルTE野における神経活動の実時間イメージング**
本間　良太[1]、谷藤　学[1]
[1]理研・BSI・脳統合機能

PA3-067　**頭頂間溝尾側領域で記録された平面方位選択性ニューロンの遅延活動とマッチ効果**
筒井　健一郎[1,3]、酒田　英夫[2]、泰羅　雅登[1]
[1]日本大・医・生理、[2]聖徳栄養短期大学、[3]日本学術振興会

PA3-068　**マカクザル外側頭頂間溝野から前頭頂間溝野への投射**
中村　浩幸[1,2]、黒田　竜也[1,3]、脇田　真清[4]、三上　章允[4]、酒田　英夫[5]、伊藤　和夫[1]
[1]岐阜大学・医・解剖二／MEDC、[2]岐阜大学医学部医学教育開発研究センター、[3]岐阜大学医学部脳外科、[4]京都大学霊長類研究所行動神経部門、[5]日本大学医学部生理学

PA3-069　**Neuronal responses of the macaque anterior superior temporal sulcus: face-gaze interactions.**
Wania C. de Souza[1]、永福　智志[1]、田村　了以[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[1]
[1]富山医科薬科大学・医・第二生理、[2]富山医科薬科大学・医・第一生理

PA3-070　**Shape-from-motionの認知に関わるアカゲザル上側頭溝前部ニューロンの活動**
海野　俊平[1]、長坂　泰勇[2]、井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現、[2]立教大・文・心理

PA3-071　**視覚・体性感覚入力に対して眼球・手指運動をおこなう時の空間情報の変換に関連して大脳皮質頭頂領域は機能的に分けられる：fMRIによる研究**
田邊　宏樹[1]、宮内　哲[2]、加藤　誠[2]、林　茂[2]、柳田　敏雄[1,3]
[1]通総研・関西先端研・柳田グループ、[2]通総研・関西先端研・脳機能、[3]阪大院・医・情報生理

PA3-072　**fMRIによるヒト視覚野の受容野特性の解析**
山本　洋紀[1]、福永　雅喜[2]、高橋　成子[3]、田中　忠蔵[4]、恵飛須　俊彦[4]、梅田　雅宏[2]、江島　義道[1]
[1]京都大学大学院 人間・環境学研究科、[2]明治鍼灸大学 医療情報学、[3]京都市立芸術大学、[4]明治鍼灸大学 脳神経外科

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PA3-073 ヒト視覚野応答における方位依存的な空間相互作用：fMRI解析
郷田 直一[1]、福永 雅喜[2]、山本 洋紀[3]、田中 忠蔵[4]、恵飛須 俊彦[4]、梅田 雅宏[2]、高橋 成子[5]、江島 義道[3]
[1]ATR-I・ISD、[2]明治鍼灸大・医療情報、[3]京都大院・人間環境、[4]明治鍼灸大・脳神経外科、[5]京都芸大

PA3-074 ヒト視覚野の最尤確率分布マップ
福永 雅喜[1]、山本 洋紀[2]、高橋 成子[3]、田中 忠蔵[4]、恵飛須 俊彦[4]、梅田 雅宏[4]、江島 義道[2]
[1]明治鍼灸大学 医療情報学、[2]京都大学大学院 人間・環境学研究科、[3]京都市立芸術大学、[4]明治鍼灸大学 脳神経外科

PA3-075 アルファ波に同期させた視覚誘発反応
下山 一郎[1]、笠置 泰史[1]、中島 祥夫[1]、岡 信男[2]、ロペス アレックス[1]、中澤 健[1]
[1]千葉大院・医・神経情報統合生理、[2]自動車事故対策センター附属千葉療護センター

PA3-076 脳波と脳磁図を用いた" Face inversion effect"の研究
渡辺 昌子[1]、柿木 隆介[1]
[1]岡崎国立生理学研究所・統合生理研究施設

PA3-077 マッカロー効果による錯覚色知覚ーfMRIによる研究ー
守田 知代[1]、河内山 隆紀[1]、松村 道一[1]、米倉 義晴[2]、岡田 知久[3]、定藤 規弘[3]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]福井医科大学高エネルギー医学研究センター、[3]生理学研究所

PA3-078 運動順応のランダムドット運動刺激の動き検出と脳磁図活動に対する効果
谷川 昌司[1]、外山 敬介[2]、荒川 彰[2]、吉田 圭一[2]、梶原 茂樹[2]、江島 義道[1]
[1]京都大学人間・環境学研究科、[2](株)島津製作所 基盤技術研究所

疾患モデル

PA3-079 テトラヒドロビオプテリンによるチロシン水酸化酵素タンパク質量の調節
一瀬 千穂[1]、浦野 扶美[2]、黒田 理佐[1]、大江 瑞恵[2]、小島 雅代[2]、白石 弘章[1]、萩野 泰道[1]、永津 俊治[2]、野村 隆英[1]、一瀬 宏[2]
[1]藤田保衛大・医・薬理、[2]藤田保衛大・総医研・分子遺伝

PA3-080 脳卒中モデル動物における筋および中枢神経系の免疫組織化学的検討
山野 眞利子[1]
[1]大阪府立看護大・医療短大・理学療法

PA3-081 カテプシンD欠損培養小脳顆粒細胞の解析
和栗 聡[1]、小池 正人[1]、内山 安男[1]
[1]大阪大学院・医・機能形態(A1)

PA3-082 神経系由来ミトコンドリアDNA欠失細胞の樹立と特性の解析
鳥羽 裕恵[1]、福山 隆一[1]、中瀬 泰然[1]、太田 好美[1]、才脇 卓也[1]、伏木 信次[1]
[1]京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門

PA3-083 プロテアソーム活性阻害が引き起こす神経変性疾患様変化にJNKsは直接関係するのか。
大谷ー金子 律子[1]、安間 忠弘[1]、正木 ルナ[2]、小林 俊介[3]、山下 佳代子[1]、平田 和明[1]
[1]聖マリアンナ医大・解剖、[2]聖マリアンナ医大・外科、[3]北里大学・理・生物科学

PA3-084 高温耐性近交系ラットの血中不飽和脂肪酸に対する寒冷環境下絶食の影響
古山 富士弥[1]、池本 敦[2]、水野 公美[1]、奥山 治美[2]、大岩 隆則[1]、西野 仁雄[1]
[1]名古屋市大、医、第二生理、[2]名古屋市大、薬、生物薬品化学

PA3-085 血圧上昇に伴う高血圧症ラットの下垂体血管鋳型像の変化
千葉 惇[1]、太田 善夫[2]、生塩 研一[1]、村田 哲[1]、稲瀬 正彦[1]
[1]近畿大・医・生理学1、[2]近畿大学・医・奈良病院臨床検査科

PA3-086 XPA, CSB両遺伝子欠損マウスにおける小脳形態形成異常
村井 真知子[1]、榎戸 靖[1]、吉野 雅文[2]、中津 可道[2]、Gijsbertus T. J. van der Horst[3]、Jan H. J. Hoeijmakers[3]、田中 亀代次[2]、畠中 寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]大阪大・細胞生体工学センター・細胞機能、[3]Medical Genetics Center, Erasmus University

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-087　ローリングマウス小脳におけるCRF陽性神経線維の分布－TH陽性プルキンエ細胞との関係－
澤田　和彦[1]、坂田　ひろみ[1]、福井　義浩[1]
[1]徳島大学・医・第2解剖

PA3-088　胎生期アルコール曝露によるラット脳の重度組織構築異常
坂田　ひろみ[1]、澤田　和彦[1]、福井　義浩[1]
[1]徳島大・医・第二解剖

PA3-089　コリン作動性神経特異的遺伝子発現制御システムの確立
井上　治久[1]、岩里　琢治[2]、三澤　日出巳[3]、宇佐美　智子[1]、七田　瑞枝[1]、舘野　美成子[1]、糸原　重美[2]、高橋　良輔[1]
[1]理化学研究所・脳研・運動系神経変性研究チーム、[2]理化学研究所・脳研・行動遺伝学研究チーム、[3]東京都神経科学総合研究所

PA3-090　線条体c-fos発現の抑制に伴う大脳基底核神経活性の変化
石田　康[1]、橋口　浩志[1]、石塚　雄太[1]、三山　吉夫[1]、西森　利數[2]、H.A. Robertson[3]
[1]宮崎医科大学・精神、[2]宮崎医科大学・生物、[3]ダルハウジー大学・医・薬理

PA3-091　興奮性アミノ酸誘発神経細胞死に対するbeta-amyloidの傷害増強作用
村山　宣人[1]、野下　敬史[1]、荻野　涼子[1]、岡　哲志[1]、中村　静雄[1]、大野　知親[1]
[1]サントリー生物医学研究所

PA3-092　ショ糖を慢性投与されたラットの拘束ストレス負荷中に脳内に発現するHSP mRNAとNOの関係
鈴木　映二[1]、影山　晴秋[1]、中木　敏夫[1]、井上　修二[1]、宮岡　等[1]
[1]北里大学・医・精神科

PA3-093　脊髄局所低体温療法のための装置開発
尾形　直則[1]、森野　忠夫[1]、竹葉　淳[1]、堀内　秀樹[1]、Miao Chuai[1]、山本　晴康[1]
[1]愛媛大学・医・整形外科学

PA3-094　phencyclidine (PCP)は直接的に内側前頭前皮質ニューロンを興奮させない
浄土　英一[1]、鈴木　喜明[2]、香山　雪彦[1]
[1]福島県立医大・医・第２生理、[2]神経精神科

PA3-095　ラット欠神てんかんの発達脳における脳波、転写因子活性の変容
田中　聖之[1]、滝沢　昇[2]、加藤　聖[2]、島田　洋一[1]
[1]金沢工業大・工・人間情報工学科、[2]金沢大・医・脳情報分子学

PA3-096　疲労動物モデルの作成とその評価
田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、野崎　聡[1]、片岡　洋祐[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]関西医大・第一解剖学

発育、発達障害

PA3-097　甲状腺ホルモンはラット大脳皮質ニューロンのシナプス形成を促進する
細田　律子[1,3]、中山　憲司[2]、村本　和世[1]、川原　正博[1,3]、黒田　洋一郎[1,3]
[1]東京都神経研・分子神経生物、[2]道衛研・臨床病理、[3]CREST 科技団

PA3-098　自閉症モデルラット作成の試み
加藤　美智子[1]、成田　奈緒子[1]、成田　正明[1]、岡戸　信男[1]
[1]筑波大・基礎医学系・解剖

PA3-099　新生仔期セロトニン神経破壊による脳発達への影響
水間　広[1]、中田　梨香[1]、野崎　聡[2]、飯塚　洋人[1]、遠山　日出男[1]、西村　伸大[1]、渡辺　恭良[2]、小橋　隆一郎[1]
[1]杏林大・保健・臨床病理、[2]大阪市大院・医・システム神経科学

PA3-100　セロトニン神経破壊ラットに対するテトラヒドロビオプテリン連続投与の行動薬理学的検討
西村　伸大[1]、中田　梨香[1]、野崎　聡[2]、水間　広[1]、飯塚　洋人[1]、遠山　日出男[1]、渡辺　恭良[2]、小橋　隆一郎[1]
[1]杏林大・保健・臨床病理、[2]大阪市大院・医・システム神経科学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

変性疾患 II

PA3-101　視床の振戦関連およびβ帯域リズム活動からみた本態性振戦とパーキンソン病の比較病理
宮下　暢夫[1,2]、楢林　洋介[2,3]、大島　知一[2]、楢林　博太郎[2]
[1]順天堂大・浦安病院・脳神経内科、[2]楢林記念神経学ラボラトリー、[3]埼玉精神神経センター神経内科

PA3-102　新線条体の刺激は舌突出筋に活動を起こすが、舌後退筋と顔面筋には起こさない
天野　仁一朗[1]、増田　義子[1]、河岸　重則[1]、吉野　賢一[1]
[1]九州歯科大学・口腔科学

PA3-103　カロチノイド系色素が運動ニューロン変性疾患（*Mnd*）モデルマウスの脊髄組織および大脳皮質のエネルギー産生系および抗酸化酵素活性におよぼす活性化効果
芳本　信子[1]、藤田　公和[1]、柴山　健三[1]、加藤　寿章[1]、菅沼　大行[2]、稲熊　隆博[2]、永田　豊[1]、宮地　栄一[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理、[2]カゴメ・総研

PA3-104　Alpha-tocopherol転送タンパク(αTTP)遺伝子ノックアウトによるビタミンE欠乏マウスの検討
横田　隆徳[1]、五十嵐　啓二[2]、内原　俊記[3]、寺社下　浩一[4]、稲葉　彰[1]、李　一[1]、鈴木　宏志[4]、水澤　英洋[1]、新井　洋由[2]
[1]医科歯科院・医・脳神経機能病態、[2]東大院・薬・衛生化学、[3]都神経研・神経病理、[4]中外製薬・創薬資源研

PA3-105　ユビキチンC末端水解酵素1型の機能と神経変性
小坂　仁[1]、王　玉来[1]、滝沢　修一[1]、櫻井　省花子[1]、青木　俊介[1]、李　航[1]、原　洋子[1,2]、佐藤　野衣[1]、西川　香理[1]、竹田　礼子[1]、木村　一郎[2]、高田　耕司[3]、野田　百美[4]、和田　圭司[1]
[1]国立精神・神経センター神経研究所・疾病研究第4部、[2]早稲田大学・人間科学部、[3]慈恵会医科大学・第1生化学、[4]九州大学・大学院・薬学研究院

PA3-106　L-DOPAの間欠反復投与によって6-OHDAラットに生じる病変側淡蒼球内節の肥大
冨山　誠彦[1,2]、木村　珠喜[2]、田中　洋康[1,2]、古澤　健一[2]、神成　一哉[1,2]、松永　宗雄[2]、若林　孝一[3]
[1]弘前大・医・3内、[2]弘前大・医・脳研神経統御、[3]弘前大・医・脳研分子病態

PA3-107　MDEG1イオンチャネルの点変異によって引き起こされる細胞死の解析
高橋　絵里[1]、鵜川　眞也[1]、植田　高史[1]、島田　昌一[1]
[1]名古屋市立大・医・2解剖

PA3-108　神経変性疾患におけるミトコンドリア依存性細胞死シグナルとその制御機構
丸山　和佳子[1]、赤尾　幸博[2]、直井　信[3]
[1]長寿医療研究センター・老化機構・生化学代謝、[2]岐阜国際バイオ研究所・遺伝子診断研究部、[3]応用生化学研究所・脳科学研究部門

PA3-109　ハンチントン病モデルマウスにおけるポリグルタミン凝集体の形成
澤田　浩秀[1]、西井　一宏[1]、山田　晃司[1]、後藤　順[2]、金澤　一郎[2]、永津　俊治[1]、石黒　啓司[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・難病治療、[2]東京大院・医・神経内科

PA3-110　培養細胞におけるDRPLA蛋白のプロセッシングの検討
小倉　香織[1]、下畑　光輝[1]、佐藤　晶[1]、成瀬　聡[1]、辻　省次[1]
[1]新潟大学・脳研究所・神経内科

PA3-111　伸長ポリグルタミン鎖（部分DRPLA蛋白）による培養細胞内CREB応答性即時反応遺伝子群発現への影響
下畑　光輝[1]、下畑　享良[1]、佐藤　晶[1]、成瀬　聡[1]、辻　省次[1]
[1]新潟大院・脳研・神経内科

PA3-112　DRPLAモデルマウスによるポリグルタミン病の病態生理の解明
三浦　正巳[1]、佐藤　俊哉[2]、鈴木　健雄[1,3]、辛　龍文[1]、青崎　敏彦[1]、辻　省次[2]
[1]東京都老人総合研究所・自律神経部門、[2]新潟大学脳研究所・臨床神経科学部門・神経内科学分野、[3]順天堂大学・医学部・麻酔科学講座

PA3-113　ポリグルタミン病治療法開発に向けて—Polyglutamine Binding Peptide 1 (QBP1)によるポリグルタミン凝集体阻害と神経細胞死救済
永井　義隆[1,2,3]、James R. Burke[2]、Warren J. Strittmatter[2]、藤掛　伸宏[3]、東山　浩之[3]、山口　政光[4]、戸田達史[1]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学・ゲノム機能、[2]デューク大・医・神経内科、[3]大阪バイオ研・4部、[4]愛知がんセンター研・発がん制御・増殖制御

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

精神神経疾患

PA3-114　**セロトニン-2受容体アゴニストDOIのラット前頭前野皮質グルタミン酸ニューロン活動への影響：最初期遺伝子発現と脳内微小透析法による検討**
黒木　俊秀[1]、梶畑　俊雄[1]、本村　啓介[1]、植木　裕司[2]、本藤　久雄[2]、中原　辰雄[3]、田代　信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学、[2]国立肥前療養所・臨床研究部、[3]九州大学院・理・化学

PA3-115　**Rolipramの慢性投与による成熟マウス海馬における新生細胞の増加**
中川　伸[1]、Ji-Eun Kim[2]、小山　司[1]、Ronald S. Duman[2]
[1]北海道大院・医・神経機能学・精神医学、[2]Yale大学・精神科

PA3-116　**拘束ストレスによって賦活される視床正中核への入力源**
大竹　一嘉[1]、金　憲徳[1]、中村　泰尚[1]
[1]東京医歯大院・医歯総・中枢神経解剖

PA3-117　**健常者における急性ストレスの指標としての血小板末梢性ベンゾジアゼピン受容体**
中本　百合江[1]、福西　勇夫[2]、中村　和彦[2]、堀川　直史[3]、麦島　剛[4]
[1]東京都精神医学総合研究所・神経可塑性研究部門、[2]東京都精神医学総合研究所・リエゾン精神医学心身医学研究部門、[3]東京女子医科大学・神経精神科、[4]早稲田大学・文学部・心理学科

筋疾患

PA3-118　**抗アセチルコリン受容体抗体陰性の重症筋無力症患者血中に含まれる抗MuSK自己抗体の検索**
重本　和宏[1]、太田　光熙[2]、太田　潔江[3]、阿部　康人[4]、植田　規史[4]、久保　幸穂[5]、丸山　直記[5]
[1]愛媛大・医・衛生学、[2]神戸薬大・臨床化学、[3]国療・宇多野病院・臨床研究部、[4]愛媛大・医・第一病理、[5]都老人研・分子病理

PA3-119　**ラット廃用萎縮ヒラメ筋で、神経支配依存的に誘導される低分子量分子シャペロンの応答**
加藤　兼房[1]、稲熊　裕[1]、伊東　秀記[1]、岩本　郁子[1]、亀井　慶子[1]
[1]愛知県コロニー・研・生化

虚血

PA3-120　**Na^+/Ca^{2+} チャネルブロッカー NS-7 による虚血障害の程度に依存した神経保護作用について**
岡　美智子[1]、廣内　雅明[1]、伊藤　善規[1]、鵜飼　洋司郎[1]
[1]日本新薬・創薬研究所

PA3-121　**ペントバルビタール麻酔がラット海馬抗酸化能に及ぼす影響; EPRを用いた解析**
植田　勇人[1]、徳丸　潤[1]、土井　拓[1]、林　要人[1]、横山　秀克[2]、中島　暉[3]、大矢　博昭[2]、鎌田　仁[2]、三山吉夫[1]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]山形生物ラジカル研究所、[3]宮崎医科大学・化学

PA3-122　**実験的進行性神経細胞死に対するプロサポシン由来ペプチドの保護効果**
秦　龍二[1]、温　同春[2]、森田　文雄[2]、出崎　順三[2]、田中　潤也[1]、阪中　雅広[2]
[1]愛媛大学・医・第一生理、[2]愛媛大学・医・第2解剖

PA3-123　**Vitamin B6 protects monkey retinal neurons from ischemic injury**
XiangDi Wang[1]、柏井　聡[3]、Liang Zhao[1]、Anton Tonchev[1]、香月　博志[2]、赤池　昭紀[2]、本田　孔士[3]、山下　純宏[1]、山嶋　哲盛[1]
[1]金沢大院・医・脳病態医学脳機能制御学、[2]京都大院・薬・薬品作用解析学分野、[3]京都大院・医・視覚病態学

PA3-124　**脳虚血時のグルタミン酸トランスポーターGLT-1の機能変化**
三谷　章[1]、田中　光一[2]
[1]京都大学・医療技術短期大学部、[2]東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子神経科学

PA3-125　**異所性頭部移植法を用いた長時間虚血モデルによるラット脳の組織学的、電気生理学的研究**
丹生　淳史[1]、島崎　久仁子[2]、菅原　康志[1]、水井　利幸[2]、川合　述史[2]
[1]自治医大・外科、[2]自治医大・第1生理

PA3-126　**虚血性神経細胞死に対するsodium orthovanadateの神経保護効果**
河野　隆幸[1,2]、福永　浩司[1]、生塩　之敬[2]、宮本　英七[1]
[1]熊本大学・医・第一薬理、[2]熊本大学・医・脳神経外科

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PA3-127 **脳虚血耐性獲得におけるAkt活性の関与**
矢野 茂敏[1]、森岡 基浩[1]、福永 浩司[2]、原 毅[1]、河野 隆幸[1,2]、宮本 英七[2]、甲斐 豊[1]、濱田 潤一郎[1]、生塩 之敬[1]
[1]熊本大・医・脳神経外科、[2]熊本大・医・一薬理

PA3-128 **実験的脳虚血に対するカイニン酸前処置の効果**
山本 悟史[1]、東 英穂[1]
[1]久留米大学・医・第一生理

PA3-129 **脳硬塞におけるORP150のTherapeutic Potential**
松山 知弘[1]、北野 英人[1]、中島 八束[1]、西村 裕之[1]、滝本 裕[1]、飯尾 元彦[1]、杉田 實[1]
[1]兵庫医大・医・内科

PA3-130 **NMDA受容体活性化に伴う樹状突起の自己防御的な形態変化**
池谷 裕二[1]、金 貞娥[1]、山田 麻紀[1]、西山 信好[1]、松木 則夫[1]
[1]東京大院・薬学・薬品作用学

PA3-131 **虚血耐性獲得期ラット海馬におけるアポトーシス関連遺伝子群の発現変動**
島崎 久仁子[1]、野本 達也[2]、岡田 尚巳[2]、水井 利幸[1]、小澤 敬也[2]、川合 述史[1]
[1]自治医大・生理、[2]自治医大・分子病態治療センター・遺伝子治療研究部

PA3-132 **各種のラット局所脳虚血再灌流モデルにおける梗塞巣形成とMK-801の作用**
武藤 厚[1]、鈴木 昌幸[1]、細井 陽介[1]、杉山 昌一[1]、九島 洋一[1]、池田 幸弥[1]
[1]中外製薬・創薬第一研究所

PA3-133 **GDNF搭載センダイウイルスベクターによる脳虚血後の遅発性神経細胞死防御**
白倉 雅之[1,2]、福村 正之[1]、井上 誠[1]、前田 光代[3]、渡部 和彦[4]、藤川 哲[1]、駒場 伸太郎[1]、鷲澤 賢太郎[1]、山本 武夫[1]、吉川 泰弘[2]、長谷川 護[1]
[1]DNAVEC研究所、[2]東大・農・実験動物、[3]大阪市立大学・医・第一解剖、[4]都立神経研・分子神経病理

PA3-134 **化学的虚血誘発ニューロン死およびグルタミン酸神経毒性に対するシグマ受容体リガンドの作用**
久米 利明[1]、西川 弘之[1]、田口 良太[1]、香月 博志[1]、金子 周司[2]、赤池 昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析学、[2]京都大院・薬・医療薬理

PA3-135 **シナプス応答とSuperoxide発生を指標にしたラット海馬スライス無酸素・無グルコース負荷に対するメラトニンの作用**
内田 勝久[1]、岡部 明仁[1]、鮫島 道和[1]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医科大学・生理学第一講座

PA3-136 **Fe(II) histochemistry in anoxic/ischemic brains**
正村 和彦[1]
[1]弘前大学・医・解剖

PA3-137 **前脳基底部マイネルト核の電気刺激が大脳皮質における血管閉塞時の血流とニューロン死に及ぼす影響**
堀田 晴美[1]、内田 さえ[1]
[1]東京都老人総合研究所・自律神経部門

外傷

PA3-138 **The effect of rhubarb extracts on the excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA1 area *in vitro***
Jian-Wen Gu[1]、蓮尾 博[1]、赤須 崇[1]
[1]久大・医・第二生理

PA3-139 **転写調節因子OASISが神経伸長に及ぼす影響**
伊関 憲[1,2]、萩野 精太[1]、森 徹自[1]、張 玉想[1,2]、樋掛 剛志[1]、横屋 幸彦[1]、高木 裕美[1]、竹内 真由美[1]、村川 雅洋[2]、和中 明生[1]
[1]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学、[2]福島医大・医・麻酔科

PA3-140 **成体マウス脳凍結損傷モデルにおけるslitの発現**
萩野 精太[1,2]、伊関 憲[2]、森 徹自[2]、張 玉想[2]、樋掛 剛志[2]、高木 裕美[2]、竹内 真由美[2]、横屋 幸彦[2]、菊地 臣一[1]、和中 明生[2]
[1]福島県立医大・医・整形外科、[2]福島県立医大・生体情報伝達研究所・細胞科学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-141　神経細胞死誘導におけるMMP-2の関与
井上　敬一[1,2]、伊藤　剛[3]、神吉　浩明[1]、糸原　重美[1]
[1]理研・脳科学センター・行動遺伝学、[2]東大院農・応用動物、[3]塩野義製薬中央研究所

PA3-142　ラット脊髄損傷モデルにおけるCOX-2の局在
足立　香代[1]、于　一民[2]、木内　一壽[1,3]
[1]理化学研究所・BMC研究センター・運動遺伝子、[2]名古屋大・医・整形外科、[3]岐阜大・工・生命工学

PA3-143　外傷後早期における海馬内興奮伝播の解析
村岡　範裕[1,2]、蓮尾　博[1]、赤須　崇[1]、徳富　孝志[2]、重森　稔[2]
[1]久留米大学　医学部　第2生理学教室、[2]久留米大学　医学部　脳神経外科

老化、痴呆、アルツハイマーII

PA3-144　超高圧電子顕微鏡を用いた老化ラットの海馬および大脳皮質領域における神経細胞の超微細構造観察
小澤　一史[1]、謝　蔵霞[1]、落合　育雄[1]、秋山　翹一[2]、有井　達夫[3]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖、[2]東京都老人総合研究所生物活性制御部門、[3]国立生理学研究所

PA3-145　SAMマウスの加齢性大脳萎縮に伴うシナプスの減少とニューロン樹状突起の変性
島田　厚良[1]、慶野　裕美[1]、続木　雅子[1]、岸川　正大[1]
[1]愛知県コロニー・発達障害研・形態学部

PA3-146　ビオチン投与による老齢ラット神経機能の変化
千田　廉[1]、猪股　智夫[2]、前橋　賢[3]
[1]神戸大・農・形態機能、[2]麻布大・獣医・実験動物、[3]国立療養所秋田病院

PA3-147　老化過程における脊髄アスパラギン結合型糖鎖構造変化の解析
佐藤　雄治[1]、遠藤　玉夫[1]
[1]都老人研・糖鎖生物

PA3-148　脳由来神経栄養因子(BDNF)の青斑核ニューロン軸索末端に対する影響
松永　渉[1]、城川　哲也[1]、磯部　健一[1]
[1]国立療養所中部病院　長寿医療研究センター　老化機構研究部

PA3-149　マウスSirのクローニングとその発現分布
堀尾　嘉幸[1]、坂本　淳[1]、久原　真[1]、長岡　由修[1]、宮本　篤[1]
[1]札幌医大・医・薬理

PA3-150　βアミロイド前駆体蛋白質のカスパーゼ切断とβアミロイド蛋白質生成との関連性
武田　和也[1]、荒木　亘[1]、田平　武[1,2]
[1]国立精神・神経センター神経研究所　疾病研究第六部、[2]国立療養所中部病院　長寿医療研究センター

PA3-151　APPの蓄積によるカルパイン依存的カスパーゼ3活性化機構
桑子　賢一郎[1]、西村　伊三男[1]、植月　太一[1]、西道　隆臣[2]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御、[2]理研・脳科学センター・神経蛋白制御

PA3-152　βアミロイドによるフリーラジカル発生はβアミロイドの構造変化の程度に強く影響を受ける
門司　晃[1]、吉田　一郎[1]、橋岡　禎征[1]、田代　謙一郎[1]、田代　信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学

PA3-153　βアミロイドにより誘導される胎児性遺伝子の解析
内田　洋子[1]
[1]都老人研・神経病理

PA3-154　コレステロールに依存したGM1結合型アミロイドβ蛋白の形成
垣尾　敦子[1]、西本　清一[1]、柳澤　勝彦[2]、小堤　保則[3]、松崎　勝巳[3]
[1]京都大院・工、[2]長寿医療研セ、[3]京都大院・生命

PA3-155　コレステロール代謝異常と小胞体ストレス応答との関連
本田　章子[1,2,3]、片山　泰一[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]科学技術振興事業団、[3]田辺製薬（株）　創薬研究所

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-156 アルツハイマー・βアミロイド蛋白によるチャネル形成と毒性阻害物質の探索
川原 正博[1]、黒田 洋一郎[1]
[1]東京都神経研・分子神経生物

PA3-157 Aβクリアランスにおけるアポアイソフォームの効果
金光 兵衛[1]、富山 貴美[1]、詫間 浩[1]、森 啓[1]
[1]大阪市大院・医・脳神経科学

PA3-158 ウイルスベクターを用いたネプリライシンによるアミロイドβタンパク質の分解除去
濱 江美[1]、城谷 圭朗[1]、益本 創[1]、関根・藍澤 陽子[1,2]、藍澤 広行[1,2]、西道 隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御研究チーム、[2]Dept. of Neuroscience,Johns Hopkins University School of Medicine

PA3-159 β-セクレターゼ(BACE)の細胞内局在化機構の解析
亀高 諭[1]、柴田 昌宏[1]、諸江 君保[1]、和栗 聡[1]、内山 安男[1]
[1]大阪大院・医・機能形態学A1

PA3-160 新規スクリーニング法によるγ-セクレターゼ活性調節因子cDNAの同定について
駒野 宏人[1]、川村 勇樹[2]、蔡 暁蕊[1]、川市 正史[3]、北村 俊雄[4]、柳澤 勝彦[1]
[1]国立長寿研・痴呆疾患研究部、[2]科学技術特別研究員、[3]奈良先端大、動物遺伝子機能学、[4]東京大学医科研、造血因子探索研究部

PA3-161 γ-セクレターゼ活性を促進する因子
Xiaorei Sai[1]、川村 勇樹[1,2]、小亀 浩市[3]、宮田 敏行[3]、柳澤 勝彦[1]、駒野 宏人[1]
[1]国立長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]科学技術特別研究員、[3]国立循環器研究センター

薬物依存、精神薬理

PA3-162 培養ラット側坐核切片の自発性集合スパイクに及ぼすドパミンの影響
前田 武彦[1]、岸岡 史郎[1]、清水 典史[1]、深澤 洋滋[1]、范 新田[1]、山本 博之[1]
[1]和歌山県立医大・薬理

PA3-163 VMAT2に対する抗精神病薬の作用
唐沢 淳一[1,2]、山本 秀子[2]、高橋 真司[1]、堀込 和利[1]、山本 敏文[2,3]、池田 和隆[2]、曽良 一郎[2]
[1](株)日本シエーリング・創薬研究所、[2](財)東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究部門、[3]横浜市立大学大学院・総合理・分子認識

PA3-164 Bisphenol A の妊娠期および授乳期曝露による dopamine 関連行動に及ぼす影響
水尾 圭祐[1]、成田 年[1]、坂田 守[1]、鈴木 勉[1]
[1]星薬大・薬品毒性

PA3-165 μオピオイド受容体とG蛋白質の脱共役過程におけるプロテインキナーゼCアイソフォームの関与
成田 年[1]、鈴木 勉[1]
[1]星薬大・薬品毒性

PA3-166 ラット扁桃体中心核内グルタミン酸受容体のナロキソン誘発モルヒネ禁断症候発現への関与
渡辺 豪[1]、中川 貴之[1]、山本 梨絵[1]、前田 哲史[1]、南 雅文[1]、佐藤 公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

PA3-167 Addicsinの脳内分布と細胞内局在解析
秋月 さおり[1]、井上 武大[2]、大富 美智子[2]、大杉 武[3]、今村 亨[1]、池本 光志[1]
[1]産業技術総合研究所・ジーンディスカバリー研究センター、[2]東邦大学・理学部・生物分子科学科、[3]日本ベーリンガーインゲルハイム・川西医薬研究所・薬理学部

PA3-168 モルヒネ反復投与時に発現が増加する遺伝子addicsin のcDNAクローニング
池本 光志[1]、井上 浩太郎[2]、秋月 さおり[1]、今村 亨[1]、大富 美智子[3]
[1]産業技術総合研究所・ジーンディスカバリー研究センター、[2]筑波大学・バイオシステム研究科、[3]東邦大学・理学部・生物分子科学科

PA3-169 覚醒剤による逆耐性現象と海馬α_2-アドレナリン受容体変動との関連について
西尾 昌洋[1]、黒木 康富[1]、諫田 泰成[1]、水野 勝重[1]、渡辺 康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-170　**フェンシクリジン慢性投与後のドーパミン起始部でのGDNFとその受容体mRNA発現の変化**
仙波　純一[1]、和久田　真紀[1]、田中　紀子[1]
[1]放送大・教養

中毒症

PA3-171　**Rotenone Induced Diminishes of both TH and Metallothionein (MT) Expression in Mice**
渡邊　利明[1]、福田　隆浩[2]、国府田　稔[1,2]、田中　順一[2]、加藤　征[1]、山下　廣[1]
[1]慈恵医大・解剖1、[2]慈恵医大・神経病理

PA3-172　**環境化学物質2,4-Dichlorophenolの代謝による神経毒性増強及びその作用機序の変換**
中津　祐介[1]、古武　弥一郎[1]、太田　茂[1]
[1]広島大・医・総薬

PA3-173　**代替フロン化合物1-ブロモプロパン吸入曝露後のラット海馬の過剰興奮とシナプス可塑性**
笛田　由紀子[1]、夏目　季代久[2]、福永　浩司[3]、福田　孝一[4]、緒方　元気[6]、石田尾　徹[5]、保利　一[5]
[1]産医大・産業保健・第1生体情報、[2]九州工業大院・生命体工学、[3]熊本大・医・第1薬理、[4]九州大院・医学研究院・神経形態学、[5]産医大・産業保健・第1環境管理学、[6]九州工業大・情報工学部

脳腫瘍

PA3-174　**ヒトグリオーマ細胞におけるAngiopoietin-2の発現と血管新生における役割**
森岡　基浩[1]、古賀　一成[1]、戸高　健臣[1]、濱田　潤一郎[1]、甲斐　豊[1]、矢野　茂敏[1]、岡村　朗[1]、高倉　伸幸[2]、須田　年夫[2]、生塩　之敬[1]
[1]熊本大学・GLI脳神経外科、[2]熊本大学医学部造血発生

てんかん

PA3-175　**熱性けいれんから非熱性てんかん発作に進展する型のてんかんにおいて見いだされた変異を有するナトリウムチャネルαサブユニット2型(Nav1.2)の機能解析**
山川　和弘[1]、菅原　隆[1]、Kishan Agarwala[1]、鶴渕　雄士[2]、伊藤　正利[3]、福間　五龍[4]、真崎　恵美[1]、長藤　洋[5]、野田　昌晴[6]、井本　啓二[7]、和田　一丸[8]、満留　昭久[4]、兼子　直[8]、Mauricio Montal[9]、永田　啓一[2]、廣瀬　伸一[4]
[1]理研・脳センター・神経遺伝、[2]理研・脳センター・記憶学習、[3]滋賀県立小児保健センター、[4]福岡大医学部小児科、[5]北野病院小児科、[6]岡崎基生研、[7]岡崎生理研、[8]弘前大学医学部神経精神科、[9]カリフォルニア大学サンジエゴ校

PA3-176　**ラフォラ型進行性ミオクローヌスてんかん原因遺伝子EPM2Aがコードするラフォーリン蛋白の解析**
Ganesh Subramaniam[1]、Agarwala Kishan[1]、赤木　巧[2]、天野　賢治[1]、鈴木　俊光[1]、端川　勉[2]、Antonio Delgado-Escueta[3]、山川　和弘[1]
[1]理研・脳センター・神経遺伝、[2]理研・脳センター・神経構築、[3]米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

PA3-177　**神経細胞損傷部におけるニューロカンの発現**
松井　ふみ子[1]、川島　祥子[1]、周尾　卓也[1,2]、山内　忍[1,3]、時田　義人[1]、青野　幸子[1]、慶野　宏臣[1]、大平　敦彦[1,3]
[1]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所、[2]名古屋市大院・システム自然科学、[3]名古屋大院・医

PA3-178　**てんかんモデルELマウス脳におけるシナプス小胞たんぱく質遺伝子の発現**
中野　紀和男[1]、近藤　啓子[1]、村上　由希[1]
[1]名古屋大・生物分子応答研究センター・器官形成統御

PA3-179　**てんかんモデルELマウス脳における呼吸系酵素遺伝子群の発現**
中川　幸則[1]、三島　誉範[1]、青木　貴宏[1]、粟津　紀子[1]、中野　紀和男[1]
[1]名古屋大・生物分子応答研究センター・器官形成統御

PA3-180　**キンドリング形成過程における脳内COX-2の作用**
竹宮　孝子[1,2]、川上　順子[2]、山形　要人[1]
[1]都神経研・神経薬理、[2]東京女子医大・第一生理

PA3-181　**扁桃核キンドリングによる成体ラット海馬神経細胞の新生と神経回路形成**
三枝　敬史[1]、峯　清一郎[1]、岩佐　博人[3]、石　龍徳[4]、湯浅　茂樹[2]、山浦　晶[1]
[1]千葉大院・医・神経統御学、[2]千葉大院・医・形態形成学、[3]青森県立精神保健福祉センター、[4]順天堂大・医・解剖学

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PA3-182 キンドリングラット海馬におけるCl^-ホメオスタシス調節分子の遺伝子発現量の変化
岡部 明仁[1]、大野 浩司[2]、横倉 正倫[1]、豊田 博紀[1,3]、佐藤 康二[2]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医大・医・一生理、[2]浜松医大・医・一解剖、[3]浜松医大・医・歯科口腔外科

PA3-183 下丘電気刺激による聴覚痙攣: NMDAサブタイプ (NR2A) 欠損マウスでの実験
坂本 敏郎[1]、三品 昌美[2]、二木 宏明[1]
[1]理化学研究所・脳センター・情動機構、[2]東京大学大学院医学系研究科・分子神経生物

PA3-184 聴覚痙攣に伴うラット下丘及び上丘のFos蛋白発現
橋口 浩志[1]、石田 康[1]、蛯原 功介[2]、中村 直人[2]、中原 大一郎[2]、二木 宏明[3]
[1]宮崎医科大学・精神、[2]浜松医科大学・心理学、[3]理化学研究所・脳センター・情動機構

PA3-185 難治てんかんに対する脳梁離断術のラットによる実験学的考察
小野 智憲[1]、藤村 幸一[2]、吉田 繁[2]、柴田 尚武[1]
[1]長崎大学・医・脳神経外科、[2]長崎大学・医・神経感覚医学

PA3-186 強直性および欠神様発作を示す自然発症てんかんラットの症状と遺伝様式
坪田 裕司[1]、真壁 恭子[1]、湯川 和典[1]、前田 正信[1]
[1]和歌山県立医大・医・第二生理

PA3-187 亜鉛不足による痙攣発作感受性の増大
武田 厚司[1]、平手 麻紀[1]、南 彰[1]、奥 直人[1]
[1]静岡県大・薬・医薬生命化学

イオンチャネル、興奮性膜III

PE3-001 セロトニンの電位依存性カルシウムチャネル促進作用に対する低分子量G蛋白Rhoによる調節
川崎 敏[1]、木村 眞吾[1]、高島 浩一郎[1]、藤田 玲子[2]、佐々木 和彦[1]
[1]岩手医大・医・第一生理、[2]岩手医大・教養・化学

PE3-002 ラット脳シナプスにおける電位依存性カルシウムチャネルの加齢変化
田中 康一[1]、岩本 真知子[1]、萩下 大郎[1,2]、安藤 進[1]
[1]東京都老人総合研究所・生体膜部門、[2]科学技術振興事業団

PE3-003 CHARACTERIZATION OF GLUTAMATE RECEPTORS IN DENDRITES OF ADULT RAT CA1 CELLS
B.K. Andrasfalvy[1], Jeffrey C. Magee[1]
[1]Neurosci. Cent, LSUHSC

PE3-004 海馬CA1錐体細胞樹状突起における活動電位伝播の光学的解析
春日 晃[1]、榎木 亮介[1]、井上 雅司[1]、工藤 佳久[1]、宮川 博義[1]
[1]東京薬科・生命科学・生体高次機能学

PE3-005 P/Q型カルシウムチャネル変異マウスにおける小脳シナプスの性質の変化
松下 かおり[1]、若森 実[2]、織田 銑一[3]、森 泰生[1]、井本 敬二[1]
[1]生理学研究所・液性情報部門、[2]鹿児島大学医学部、[3]名古屋大学農学部

PE3-006 In vivo imagingによるコオロギ巨大介在ニューロン樹状突起におけるカルシウム応答と活動電位伝搬動態の解析
小川 宏人[1]、馬場 欣哉[2]、岡 浩太郎[3]
[1]埼玉医大・生物、[2]富山大・工・電子電気システム工学、[3]慶大・理工・システムデザイン工学

PE3-007 ラット脊髄視床路ニューロン発火特性の解析
籾山 明子[1]
[1]生理学研究所・脳形態解析部門

PE3-008 Kv4.2-EGFP融合蛋白質によるチャネル分子局在制御の可視化
中平 健祐[1]、柴崎 貢志[2]、James S. Trimmer[3]、Kenneth J. Rhodes[4]、池中 一裕[2]、渡辺 修一[1]
[1]埼玉医大・第二生理、[2]国立生理学研究所・神経情報、[3]SUNY Stony Brook、[4]Millennium Pharmaceuticals Inc

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-009　**外液塩素イオン除去により出現する幼若脊髄運動ニューロンの同期した興奮**
原田　嘉夫[1]
[1]日本医科大学・医・生理

PE3-010　**海馬CA1錐体細胞の基底樹状突起における興奮性シナプス入力はNMDA型受容体由来の電流により増幅される**
榎木　亮介[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大院・生命科学・生体高次機能

PE3-011　**ドメインII-IIIリンカーを欠如した新規ヒトα$_{1B}$（Ca$_v$2.2）電位依存性Ca^{2+}チャネル変異体の同定と特徴**
金子　周司[1]、Conan B. Cooper[4]、西岡　直人[1]、山崎　浩誠[1]、鈴木　篤[1]、赤池　昭紀[2]、佐藤　公道[3]、Gerald W. Zamponi[4]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]京都大院・薬・薬品作用解析、[3]京都大院・薬・生体機能解析、[4]カルガリー大・生理＆生物物理

PE3-012　**樹状突起でのシナプス信号統合におけるA型・D型Kチャネルの役割II ーコンパートメントモデルによる理論的解析ー**
斎藤　稔[1]、佐藤　玲[2]、森　雅也[2]、松本　朋樹[2]、下川　嘉仁[2]、佐藤　了[1]、高木　博[3]、伊藤　悦郎[4]、鈴木　英雄[2]
[1]日大・文理・応物、[2]早大・理工・物理、[3]信大・医・神経可塑性、[4]北大院・理・生物

PE3-013　**発達期小脳顆粒細胞における細胞内結合蛋白質によるKv4.2の局在制御**
柴崎　貢志[1]、中平　健祐[2]、柴田　理一[1]、Andreas Jeromin[3]、James Trimmer[4]、Kenneth Rhodes[5]、渡辺　修一[2]、池中　一裕[1]
[1]生理学研究所・神経情報、[2]埼玉医大・第2生理、[3]マウントシナイ病院、[4]ニューヨーク州立大学、[5]Millennium製薬

シナプスIII

PE3-014　**線条体抑制性シナプス伝達を制御するカルシウムチャネルサブタイプの生後発達変化**
籾山　俊彦[1]
[1]生理研・脳形態解析

PE3-015　**新規カルボキシル末端タイプ・タンデムC2蛋白質の同定**
福田　光則[1]、御子柴　克彦[1,2]
[1]理研・脳センター・発生神経、[2]東大・医科研・化学

PE3-016　**ラット海馬CA3錐体細胞への興奮性および抑制性シナプス入力に及ぼす細胞外ATPの相反的作用**
川村　将仁[1]、田中　淳一[2]、井上　和秀[3]、加藤　総夫[4]
[1]慈恵医大・薬理学第1、[2]総研大・院、[3]国立衛研・薬理部、[4]慈恵医大・薬理学第2

PE3-017　**孤束核自発シナプス後電流に及ぼす細胞内カルシウム放出チャネル遮断の影響**
繁冨　英治[1]、加藤　総夫[1]
[1]慈恵医大・医・薬理2

PE3-018　**海馬CA1錐体細胞における樹状突起スパインの形態とグルタミン酸受容体の機能的発現**
松崎　政紀[1,2,4]、Graham C. R. Ellis-Davies[3]、根本　知己[1,2,4]、宮下　保司[4]、飯野　正光[2,4]、河西　春郎[1,2]
[1]生理研・生体膜、[2]CREST、[3]MCP Hahnemann Univ.・Dept. Pharmacol. and Physiol.、[4]東大院・医

PE3-019　**シナプス後部に局在する新規 synGAP アイソフォーム，synGAP-β とその結合タンパク質の同定**
李　衛東[1]、岡野　照[1]、田　慶宝[1]、降旗　敬[1]、那波　宏之[2]、中山　耕造[3]、鈴木　龍雄[1]
[1]信大・医・神経可塑性、[2]新潟大・医・脳研、[3]信大・医・1解剖

PE3-020　**新規のhuntingtin-interacting protein 1-related protein (rHIP1) の分子構造とシナプス局在**
鈴木　龍雄[1]、岡野　照[1]、臼田　信光[2]、中山　耕造[3]、田　慶宝[1]、岡本　尚[4]
[1]信大・医・神経可塑性、[2]藤田保衛大・医・2解剖、[3]信大・医・1解剖、[4]名市大・医・分子研

PE3-021　**外側上オリーブ核細胞に入力する抑制性シナプス伝達物質の発達期におけるスウィッチング**
柴田　修明[1]、賀数　康弘[1]、松原　篤[2]、鍋倉　淳一[1]
[1]九州大院・医・細胞システム生理、[2]弘前大・医・耳鼻科

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PE3-022 逆行性シナプス伝達を制御する新規遺伝子aex-1の分子遺伝学的解析
戸井 基道[1]、岩崎 幸一[1]
[1]産総研・脳神経情報

PE3-023 低分子量GTP結合蛋白質Rab3A及びRab3Cのラット海馬、小脳における局在
二本松 伊都子[1]、斉藤 祐子[1]、高橋 浩士[1]、鮫島 正純[2]、高橋 正身[1]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]東京都臨床医学総合研究所

PE3-024 シナプス可塑性発現におけるKey moleculesの探索
松岡 洋祐[1]、松岡 由里子[1]、柴田 理志[1]、米田 悦啓[1]
[1]大阪大院・医・機能形態

PE3-025 Caチャンネルの各型は神経伝達物質放出にどれほど強く結びついているか?
徳永 太[1,3]、八尾 寛[2,3]
[1]東北大院・医・神経細胞制御、[2]東北大院・生命科学・脳機能解析、[3]科学技術振興事業団・CREST

PE3-026 海馬苔状線維終末におけるCa^{2+}チャネルサブタイプ発現の生後発達
八尾 寛[1,2]、徳永 太[2,3]、宮崎 憲一[1,3]、南 宏美[2]、石塚 徹[2]、梅宮 正志[1,2]
[1]東北大院・生命科学・脳機能解析、[2]CREST, 科学技術振興事業団、[3]東北大院・医・神経細胞制御学

PE3-027 マイクロインジェクション法を用いたPSD足場蛋白質のシナプスターゲッティング
臼井 審一[1]、今野 大治郎[1]、堀 啓[1]、祖父江 憲治[1]
[1]大阪大院・医・神経生化

PE3-028 新規PSD構成蛋白質PSD-Zip70
今野 大治郎[1]、堀 啓[1]、臼井 審一[1]、祖父江 憲治[1]
[1]大阪大院・医・神経生化

PE3-029 発達期マウス小脳における代謝型グルタミン酸受容体1型の活性化により誘導されるシナプス前抑制
前島 隆司[1]、橋本 浩一[1]、吉田 隆之[1]、狩野 方伸[1]
[1]金沢大院・医・シナプス発達・機能学

PE3-030 Rose Bengalによるグルタミン酸シナプス伝達の抑制
荻田 喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]ミシガン大・精神医学研

シナプス可塑性III

PE3-031 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節
少作 隆子[1]、前島 隆司[1]、水島 伊知郎[1]、米田 憲秀[1]、狩野 方伸[1]
[1]金沢大院・医・脳医科学・シナプス発達機能学

PE3-032 ノルアドレナリンによる小脳GABAシナプスの長期増強におけるRNAおよびタンパク質合成の関与
池渕 穣[1,2,3]、斎藤 文仁[2,3]、小西 史朗[2,3]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]北里大院・基礎生命科学・生物科学、[3]科学技術振興事業団

PE3-033 海馬CA3錐体細胞へのCa^{2+}透過性AMPA受容体強制発現が苔状線維長期増強に及ぼす影響
掛川 渉[1,2]、山田 伸明[1,2]、飯野 昌枝[1,2]、都筑 馨介[1,2]、小澤 瀞司[1,2]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]科学技術振興事業団 CREST

PE3-034 電気的指標でみたPKA繰返し活性化後の長期シナプス新生
小倉 明彦[1]、冨永-吉野 恵子[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

PE3-035 形態的指標でみたPKA繰返し活性化後の長期シナプス新生
冨永-吉野 恵子[1]、小倉 明彦[1]、近藤 俊三[2]、保 智己[3]
[1]大阪大院・理・生物科学、[2]三菱化学生命科学研究所、[3]奈良女子大・理・生物科学

PE3-036 海馬神経細胞におけるPSD-Zip45の動態
岡部 繁男[1,2,5]、漆戸 智恵[1]、今野 大治郎[3]、岡戸 晴生[4,5]、祖父江 憲治[3]
[1]東京医科歯科大院・医・細胞相関機構学、[2]産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門、[3]大阪大院・医・神経細胞医科学、[4]東京都神経科学総合研究所 分子神経生理、[5]CREST, JST

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-037　ラット皮質視覚野、外側膝状体の発達に伴うCl-ホメオスタシス変化に関与するCl-トランスポーター発現の差異
池田　昌彦[1,3]、豊田　博紀[1]、岡部　明仁[1]、渡部　和男[2]、佐藤　康司[2]、堀田　喜裕[3]、福田　敦夫[1]
[1]浜松医科大学・医・生理学第一、[2]浜松医科大学・医・解剖学第一、[3]浜松医科大学・医・眼科

PE3-038　海馬長期増強現象に伴う伝達物質放出量の変化:グルタミン酸トランスポーター活性の光学的観測による検討
河村　吉信[1]、真仁田　聡[1]、榎木　亮介[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

PE3-039　海馬CA1領域での抑制性介在ニューロンと錐体細胞のシナプス可塑性
伊藤　憲一[1]、金子　健也[1]、加藤　宏司[1]、Yousheng Jia[2]、澄川　勝美[2]
[1]山形大・医学部・第二生理、[2]Department of Neurobiology and Behavior University of Califonia

PE3-040　樹状突起スパインの形態形成におけるドレブリンA発現阻害の影響
田中　聡一[1]、関野　祐子[1]、白尾　智明[1]
[1]群馬大学・医・行動分析学

PE3-041　マウス海馬Mossy Fiber-CA3シナプスの短期増強の生後発達
川上　典子[1]、小林　克典[1]、高橋　智幸[1]
[1]東京大院・医・機能生物学神経生理

PE3-042　ＡＭＰＡ受容体を介する小脳ＧＡＢＡ伝達抑制へのＧタンパク質の関与
佐竹　伸一郎[1]、小西　史朗[1]
[1]三菱化学生命科学研究所、ＣＲＥＳＴ・ＪＳＴ

PE3-043　ラット未熟小脳におけるシナプス前放出の特性：抑制性伝達物質グリシンによるシナプス伝達の異常促進
河　和善[1]
[1]東北大院・医・生体情報学

PE3-044　神経活動に伴って放出されるシナプス増強誘導蛋白質因子による微小シナプス電流頻度の上昇
工藤　卓[1]、永井　里奈[1]、清末　和之[1]、田口　隆久[1]
[1]産業技術総合研究所　人間系特別研究体　ニューロニクス研究グループ

PE3-045　神経伝達物質放出への Phenylarsine oxide(PAO)の作用
山森　早織[1]、板倉　誠[1]、桑原　玲子[1]、大西　浩史[2]、片岡　正和[3]、高橋　正身[1]
[1]三菱化学生命研、[2]群馬大・生体調節研、[3]信州大・環境機能工

PE3-046　ｃPLA２遺伝子欠損マウスにおける海馬CA1領域におけるシナプス可塑性
星野　明美[1]、加藤　邦夫[2]、魚住　尚紀[1,3]、清水　孝雄[1,3]
[1]科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業、[2]東京大学医学部精神神経科、[3]東京大学医学部第二生化学教室

PE3-047　海馬神経細胞におけるアクチン結合蛋白ドレブリンの活動依存的局在変化
高橋　秀人[1]、関野　祐子[1]、白尾　智明[1]
[1]群馬大学・医・行動分析

PE3-048　ポストシナプス特異的蛋白質導入法
松下　正之[1]、李　勝天[1]、寺田　洋明[1,2]、富澤　一仁[1]、森脇　晃義[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大学大学院医歯学総合研究科・生体制御科学専攻・細胞生理学、[2]岡山大学大学院医歯学総合研究科・神経病態外科

PE3-049　細胞内カルシウム遊離と長期抑圧誘導の刺激周波数依存性
中野　真人[1]、橋本　憲司[1,2]、山本　兼司[1,3]、加藤　伸郎[1]
[1]京都大・医・認知行動脳科学、[2]京都大・医・脳神経外科学、[3]京都大・医・臨床神経学

PE3-050　海馬スライス標本における『forskolinとadenosine A 1 受容体拮抗薬の相乗効果』に対するcalcium channel 拮抗薬の効果
Jie Zhang[1]、白尾　智明[1,2]、関野　祐子[1,2]
[1]群馬大学・医・行動分析、[2]科学技術振興事業団

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

神経伝達物質、修飾物質Ⅲ

PE3-051　carbamoyl-PROXYLの半減期に及ぼすpH変動の影響について
土井　拓[1]、植田　勇人[1]、林　要人[1]、徳丸　潤[1]、横山　秀克[3]、中島　暉[2]、三山　吉夫[1]、大矢　博昭[3]、鎌田　仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

PE3-052　ニューロテンシンはドーパミン放出と線条体ニューロンのDARPP-32リン酸化を促進する
松山　誠一朗[1]、西　昭徳[1]、東　英穂[1]
[1]久留米大学・医・生理1

PE3-053　マウス青斑核におけるGTP cyclohydrolase Iの発現はLPS投与により増加する
金子　葉子[1]、森　啓至[1]、中島　昭[1]、永津　郁子[2]、太田　明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理学I、[2]藤田保健衛生大・医・解剖学II

PE3-054　LeptinはJAK-STAT系を介してNPY遺伝子プロモーターを活性化する
村岡　修[1]、許　波[1]、弦巻　立[1]、樋口　宗史[1]
[1]新潟大・院・医系・薬理

PE3-055　内側中隔に投射するマウス海馬GABAergic neuronの免疫細胞化学的解析
神野　尚三[1]、小坂　俊夫[1]
[1]九州大院・医・神経形態学

PE3-056　ミミズ腹髄神経系におけるセロトニン誘発性NO産生
北村　美一郎[1]、永野間　祐一[2]、堀田　悠人[3]、小川　宏人[4]、岡　浩太郎[2]
[1]慶大院・理工・生体医工学、[2]慶大・理工・システムデザイン工学、[3]慶大院・理工・基礎理工学、[4]埼玉医大・医学基礎部門・生物

PE3-057　NMDA応答性を示すBrdU陽性細胞の同定
北山　友也[1]、米山　雅紀[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

PE3-058　低濃度PACAPによるアストロサイトのチミジン取り込みおよびERK1/2の活性化機構
橋本　均[1]、功刀　章義[1]、藤田　隆司[1]、馬場　明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・未来医療・分子医薬

PE3-059　ニコチンはラット脳でエストロゲン作用を抑える
鬼頭　昭三[1]、新郷　明子[1]
[1]兵庫大学健康科学部

PE3-060　ミクログリアはモノアミントランスポーターとカテコラミン代謝酵素を持つ
田中　謙二[1,2]、鹿島　晴雄[1]、川上　真紀子[2]、澤田　誠[2,3]
[1]慶應大院・医・神経精神医学、[2]藤田保健衛生大・総医研・難病治療、[3]さきがけ21　科学技術振興事業団

PE3-061　リポポリサッカライド(LPS)腹腔内投与によるマウス嗅球および前嗅核におけるドーパミン(DA)量の変化
森　啓至[1]、金子　葉子[1]、中島　昭[1]、永津　郁子[2]、大田　明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理I、[2]藤田保健衛生大学医学部解剖学

PE3-062　ラット後根神経節培養細胞におけるpituitary adenylate cyclase activating polypeptideおよびsubstance P発現調節について
井上　敦子[1]、間田　裕美[1]、花田　智彦[1]、森岡　徳光[1]、秀　和泉[1]、天野　託[2]、松林　弘明[2]、笹　征史[2]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・総合薬・薬効解析、[2]広島大・医・薬理

PE3-063　ラット脊髄後根神経節細胞におけるインターロイキン－1β誘発性サブスタンスP遊離に対するNitric Oxideの影響
森岡　徳光[1]、花田　智彦[1]、間田　裕美[1]、秀　和泉[1]、井上　敦子[1]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・総合薬・薬効解析

PE3-064　ラット脳神経細胞の活動に及ぼす神経栄養因子の影響
鳥光　慶一[1]、古川　由里子[1]、河西　奈保子[1]、神保　泰彦[1]
[1]ＮＴＴ物性基礎研、ＣＲＥＳＴ

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-065　サル羊膜細胞のドパミン取込
M. Elwan[1]、桜川　宣男[1]
[1]国精神セ・神研

受容体、輸送体Ⅲ

PE3-066　グルタミン酸トランスポーター阻害剤にともなう海馬レドックス状態の崩壊
徳丸　潤[1]、植田　勇人[1]、林　要人[1]、土井　拓[1]、中島　暉[2]、横山　秀克[3]、大矢　博昭[3]、鎌田　仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

PE3-067　ラット中枢神経系に於けるクロライド・コトランスポーター（KCC1, KCC2, NKCC1）遺伝子の発現分布について
佐藤　康二[1]、栗山　寛奈[1]、岡部　明仁[2]、福田　敦夫[2]、大野　浩司[1]
[1]浜松医大・医・一解剖、[2]浜松医大・医・一生理

PE3-068　PC12h細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプに依存したカルシウム流入機構の解析
中山　均[1]、沼川　忠広[2,3]、畠中　寛[2]
[1]奈良医大・薬理、[2]大阪大・蛋白研・生合成、[3]日本学術振興会特別研究員

PE3-069　2-ピロリジノンのCaMKII経路を介したAMPA受容体反応増大作用
相原　英夫[1]、西崎　知之[1]、松本　伸治[1]、長井　薫[1]
[1]兵庫医大・第二生理

PE3-070　生後発育期ラット嗅球におけるグリシン受容体結合蛋白gephyrin mRNAと、gephyrin結合蛋白collybistin mRNAの発現
栗山　寛奈[1]、大野　浩司[1]、東　放[2]、植木　孝俊[1]、佐藤　康二[1]
[1]浜松医大・第一解剖、[2]浜松医大・産婦人科

PE3-071　運動神経ニューロンにおける特異なNMDA受容体サブユニットの発達変化について
大島　昇平[1]、渡辺　雅彦[1]
[1]北海道大院・医・生体構造解析

PE3-072　PC12細胞へのNR2A-D cDNAの導入が内因性NR1サブユニットおよび機能的NMDA受容体の発現に与える影響
齋藤　豊[1,2,4]、都筑　馨介[1,4]、山田　伸明[1,4]、岡戸　晴生[3,4]、三輪　昭子[3,4]、小澤　瀞司[1,4]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]群馬大・医・麻酔・蘇生、[3]東京都神経研・分子神経生理、[4]科学技術振興事業団CREST

PE3-073　reeler mouse小脳におけるGABA$_A$受容体の発現と局在の変化
高山　千利[1]、井上　芳郎[1]
[1]北海道大院・医・神経機能・分子解剖

PE3-074　NMDA受容体サブユニットGluRεは、小脳顆粒細胞GluRζ1のシナプス局在とタンパク安定性を決定する
阿部　学[1]、深谷　昌弘[2]、八木　健[3]、三品　昌美[4]、渡辺　雅彦[2]、崎村　建司[1]
[1]新潟大・脳研・細胞神経生物学、[2]北海道大院・医・生体構造解析、[3]大阪大・細胞生体工学センター・染色体構造機能研究、[4]東京大院・医・分子神経生物

PE3-075　SDS-FRLによるグルタミン酸受容体及びGABA受容体の局在の解析
馬杉　美和子[1,2]、萩原　明[1,3]、藤本　和[4]、渡辺　雅彦[5]、Elek Molnar[6]、重本　隆一[1,2]
[1]生理研・脳形態解析、[2]CREST・科技団、[3]総研大、[4]福井県立大・生体機能構造学、[5]北大・医・生体構造解析、[6]MRC, Univ. of Bristol

PE3-076　AMPA型グルタミン酸受容体のC末端を介した受容体内在化機構
岩倉　百合子[1]、堀川　洋[1]、茨木　京子[1]、永野　忠聖[1]、川村　名子[1]、武井　延之[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

PE3-077　マウス脳ノシセプチン受容体(ORL1)の[^{35}S]GTPγS結合におよぼすORL1受容体拮抗薬の阻害効果
市川　大介[1]、尾崎　諭司[1]、東　朋子[1]、南部　宏英[1]、川元　博[1]、岩沢　善一[1]、竹島　浩[2]、太田　尚[1]
[1]万有製薬㈱・つくば研究所、[2]久留米大学・生命科学研・細胞生物

PE3-078　NO誘導体S-nitroso-cysteine(SNC)のPC12細胞における取り込み機構と細胞機能の解析
根本　貴紀[1]、堀江　俊治[1]、村山　俊彦[1]
[1]千葉大院・薬・薬効薬理

PA会場(アネックスホール)
PE会場(イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PE3-079 **PC12細胞におけるノルエピネフリントランスポーターアイソフォームの発現調節**
北山 滋雄[1]、熊谷 圭[1]、森田 克也[1]、土肥 敏博[1]
[1]広島大・歯・歯科薬理

PE3-080 **ウイスキーの香気成分によるイオンチャネル型GABA受容体応答の昂進**
青島 均[1]、Sheikh Julfikar Hossain[1]、好田 裕史[2]、木曽 良信[2]
[1]山口大学・理・自然情報科学、[2]サントリー(株) 健康科学研究所

情報伝達、変換、修飾III

PE3-081 **海馬神経細胞内シグナル伝達におけるRasとRap1の機能**
飯田 直幸[1]、川村 名子[2]、濤川 一彦[3]、木山 博資[3]、中村 俊[1]、服部 成介[1]
[1]国立精神・神経センター・診断研究部、[2]新潟大・脳研、[3]大阪市大・医・解剖第1

PE3-082 **海馬神経細胞における情報伝達:記憶因子としてのHGF(肝細胞成長因子)の可能性**
山田 麻紀[1]、馬場 敦[1]、池谷 裕二[1]、西山 信好[1]、松木 則夫[1]
[1]東大院・薬・薬品作用学

PE3-083 **マウス脳高分子量Gタンパク質(mLG)の遺伝子導入COS7細胞における細胞内局在とミトコンドリアの形態変化**
三坂 巧[1,2]、久保 義弘[1,3]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]東京大学院・農・応用生命化学、[3]CREST

PE3-084 **カイニン酸による海馬内神経細胞死に対するNMDAの保護効果**
奥田 洋明[1]、小井田 雅夫[1]、米田 幸雄[2]、荻田 喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]金沢大・薬・薬物

PE3-085 **興奮性アミノ酸シグナルによるミトコンドリアAP-1の発現**
北野 雅大[1]、奥田 洋明[1]、尾崎 清和[2]、小井田 雅夫[1]、米田 幸雄[3]、荻田 喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]摂南大・薬・薬物安全研、[3]金沢大・薬・薬物

PE3-086 **カイニン酸による熱ショック蛋白質APG-2レベルの減少**
藤波 義明[1]、奥田 洋明[1]、伊藤 文昭[2]、奥井 理予[3]、清水 信義[3]、小井田 雅夫[1]、米田 幸雄[4]、荻田 喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]摂南大・薬・生化、[3]慶應大・医・分子生物、[4]金沢大・薬・薬物

PE3-087 **Cdk5活性化サブユニットp35のカルパインによる限定分解と自己リン酸化による抑制**
藤田 悠一[1]、斎藤 太郎[1]、久永 真市[1]
[1]東京都立大院・理・生物科学

PE3-088 **ミトコンドリア機能異常とカルシウム動態**
杉山 崇[1]、池田 真行[2]、永井 健治[3]、宮脇 敦史[3]、吉岡 亨[1,2,4]
[1]早大・人総研、[2]早大・理工総研、[3]理研・脳科学総合研究センター、[4]早大・人間科学

PE3-089 **小胞体ストレスセンサーIre1αの発現、機能解析**
三好 耕[1,2]、片山 泰一[1,2]、谷口 学[1,2]、今泉 和則[3]、遠山 正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[2]科学技術振興事業団、[3]奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス・細胞構造

PE3-090 **昆虫の消化管筋層における神経情報伝達:ギャップ結合の関与**
遠藤 泰久[1]、末次 妙子[1]、吉村 亮一[1]
[1]京都工繊大・応用生物

PE3-091 **二種類の神経ステロイド受容体を介した知覚神経刺激機構**
井上 誠[1]、吉田 明[1]、植田 弘師[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

PE3-092 **神経ステロイドによる微小管タンパク質重合撹乱**
松永 隼人[1]、植田 弘師[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-093　**神経ステロイドによる肥満細胞脱顆粒応答**
吉田　明[1]、内田　仁司[1]、植田　弘師[1]
[1]長崎大学・薬・分子薬理学

PE3-094　**ショウジョウバエの活性化型Tecチロシンキナーゼの機能**
井上　宏子[1]、従ニ　直人[2]、山元　大輔[1]
[1]早稲田大学・人間科学部、[2]早稲田大学・理工学総合研究センター

PE3-095　**シナプス形成期の海馬におけるグルタミン酸シナプス伝達に対するドパミンの作用**
法山　良信[1]、小川　陽一[2]、山下　勝幸[2]、岸本　年史[1]
[1]奈良県立医大・精神医学講座、[2]奈良県立医大・第一生理学講座

PE3-096　**Cdk5活性化サブユニットp35の分解とリン酸化**
斎藤　太郎[1]、大貫　玲子[1]、草川　元一[2]、石黒　幸一[3]、ビブ　ジェームス[4]、岸本　健雄[2]、久永　真市[1]
[1]都立大院・理・生物科学、[2]東工大院・生命理工、[3]三菱化学・生命研、[4]ロックフェラー大学

PE3-097　**グルタミン酸刺激によるp35/Cdk5の活性制御機構の解析**
魏　范研[1]、浅田　明子[1]、斎藤　太郎[1]、久永　真市[1]
[1]東京都立大院・理・生理学

PE3-098　**エタノール投与によるラット脳内のCasのチロシンリン酸化**
西尾　元[1]、鈴木　廣一[1]
[1]大阪医大・法医

PE3-099　**ホスホジエステラーゼ10A mRNAのラット脳部位特異的発現**
森田　泰博[1]、細川　直子[1]、林　靖浩[2]
[1]香川県立医療短期大学、[2]サントリー生物医学研究所

PE3-100　**Cdk5活性化サブユニットp35結合性新規蛋白質の解析と発現**
本間　直幸[1]、竹下　亘[1]、山川　英子[1]、榎本　真理子[1]、淺田　明子[1]、久永　真市[1]
[1]東京都立大学院・理・生物科学

グリア、ミエリンII

PE3-101　**培養ラットミクログリアにおけるATPで誘導されるMRF-1/AIF-1の放出**
田中　秀逸[1]、小池　達郎[1]
[1]北大院・理・行動知能

PE3-102　**ラット・ミクログリアに発現するブラジキニン受容体**
野田　百美[1]、萩野　由紀子[1]、仮浦　幸弘[1]、渋谷　佳子[1]、中西　博[2]、青木　俊介[3]、和田　圭司[3]
[1]九州大院・薬・病態生理、[2]九州大院・歯・加齢口腔科学、[3]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第4部

PE3-103　**マイクログリアの増殖はアストロサイトからの液性因子を介して抑制される**
森野　忠夫[1]、尾形　直則[1]、スイ　ミョウ[1]、堀内　秀樹[1]、竹葉　淳[1]、山本　晴康[1]
[1]愛媛大・医・整形外科

PE3-104　**培養ミクログリアの活性化とミトコンドリア活性**
小崎　龍平[1]、若松　大将[1]、新出　道代[1]、小山　豊[3]、松田　敏夫[3]、馬場　明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・分子医薬、[3]大阪大院・薬・複合薬物動態

PE3-105　**Thymosin β4抗体による,発達期ラット大脳皮質におけるmicroglia like cellsの分布についての検討**
内藤　岳史[1,2]、吉岡　博[1]、安田　ゐう子[2]、藤田　晢也[2]
[1]京都府立医大・小児、[2]ルイ・パストゥール医学研究センター・細胞生物学部門

PE3-106　**一過性脳虚血後の活性化ミクログリアにおけるthymosin β4の発現**
安田　ゐう子[1]、内藤　岳夫[1,2]、藤田　晢也[1]
[1]ルイ・パストゥール医学研究センター、[2]京都府立医科大学・小児科

PE3-107　**発生期ラット大脳でのサイモシンβ4免疫陽性細胞の微細構造及びmRNA遺伝子発現**
石井　勝好[1]、渡我部　昭哉[2]、山森　哲雄[2]、遠山　稿二郎[1,3]、端川　勉[1]
[1]理研・脳センター・神経構築、[2]基生研・種分化第一、[3]岩手医大・医・解剖&電顕室

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-108　プロスタグランディンＥ１による脊髄マイクログリア機能抑制
Miao Chuai[1]、尾形　直則[1]、森野　忠夫[1]、竹葉　淳[1]、堀内　秀樹[1]、山本　晴康[1]
[1]愛媛大学・医・整形外科学

PE3-109　ミクログリアからのTNF-α産生・遊離を制御するP2受容体とMAPキナーゼの役割
鈴木　智久[1]、井戸　克俊[1]、井上　敦子[1]、高坂　新一[2]、井上　和秀[3]、秀　和泉[1]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・薬・薬効解析、[2]国立精神・神経センター・代謝研究、[3]国立医薬品食品衛生研究所・薬理

PE3-110　エンドモルフィンによるミクログリア機能の変動
東　泰孝[1]、大浦　清[1]
[1]大阪歯科大・薬理

PE3-111　培養アストロサイトと培養ミクログリアにおけるATPによるNO産生の制御
村上　浩司[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

PE3-112　培養アストロサイトにおけるスペルミジン輸送活性
荒町　勝英[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大院・薬・薬物

PE3-113　アストロサイト由来ATPによる海馬のグリアー神経細胞連関
小泉　修一[1]、津田　誠[1]、重本-最上　由香里[1]、井上　和秀[1]
[1]国立衛研・薬理

PE3-114　グリア細胞株におけるGLUT-1形質膜移行のHPC-1/syntaxin 1Aアイソフォームsyntaxin 1Cによる抑制
中山　高宏[1,2]、御子柴　克彦[2,3]、赤川　公朗[1]
[1]杏林大・医・第２生理、[2]理研・脳科学・発生神経、[3]東大・医科研・脳神経発生

PE3-115　アストロサイト培養系におけるカルシウム波の局所的な光誘導とその伝播機序
岩淵　禎弘[1]、牧坂　幸治[1]、佐藤　秀臣[1]、河原　剛一[1]
[1]北海道大院・電子研・適応制御研究分野

PE3-116　Distribution and functional analysis of Nedd5, a mammalian septin, in the mouse brain
木下　暢暁[1]、木村　一志[1]、溝口　明[1]、井出　千束[1]
[1]京都大院・医・機能微細形態学

PE3-117　エンドセリンによる培養アストロサイトの増殖におけるfocal adhesion kinaseの関与
小山　豊[1]、吉岡　靖啓[2]、新出　道代[2]、松田　敏夫[1]、馬場　明道[2]
[1]大阪大院・薬・複合薬物動態、[2]大阪大院・薬・神経薬理

PE3-118　epidermal growth factor (EGF) による大脳皮質初代培養アストロサイトでのconnexin-43の発現の低減について
植木　孝俊[1,2]、藤田　政隆[2,3]、浅井　清文[2]、佐藤　康二[1]、山田　和雄[3]、加藤　泰治[2]
[1]浜松医大・医・解剖１、[2]名市大・医・分子医研・生体制御、[3]名市大・医・脳神経外科

血液脳関門

PE3-119　脳毛細血管内皮細胞株を用いた脳関門タウリン輸送機構の解析
大槻　純男[1,4,5]、姜　英淑[2,4]、高長　ひとみ[1,4,5]、登美　斉俊[3,5]、細谷　健一[3,5]、寺崎　哲也[1,4,5]
[1]東北大院　薬、[2]淑明女子大　薬、[3]富山医薬大　薬、[4]東北大　未来研、[5]CREST

PE3-120　血液脳関門を介したホモバニリン酸排出輸送機構の解析
森　しのぶ[1]、姜　英淑[2,3]、出口　恒夫[1,4]、高長　ひとみ[1,3,5]、大槻　純男[1,3,5]、細谷　健一[5,6]、寺崎　哲也[1,3,5]
[1]東北大院・薬、[2]淑明女子大・薬、[3]東北大・未来研、[4]熊本大・薬、[5]CREST、[6]富山医薬大・薬

PE3-121　マウス血液脳関門におけるserotonin輸送機構の解析
若山　健太郎[1]、大槻　純男[1,2]、高長　ひとみ[1,2]、寺崎　哲也[1,2,3]
[1]東北大院　薬、[2]CREST、[3]東北大　未来研

PE3-122　条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株を用いたABCA transporterのmRNA解析
渡邉　有紀[1]、高長　ひとみ[1,2,3]、紙谷　尚子[2,3]、堀　里子[2,3]、大槻　純男[1,2,3]、寺崎　哲也[1,2,3]
[1]東北大院・薬、[2]CREST、[3]東北大　未来研

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-123　**培養下ラット大脳皮質内皮細胞障害性に対する性ホルモンの作用**
最上　美保子[1,2]、飛田　秀樹[2]、郡　健二郎[1]、西野　仁雄[2]
[1]名古屋市立大・医・泌尿器科学、[2]名古屋市立大・医・第２生理学

PE3-124　**Cellular Prion Peptide Fragment 106-126 Is Toxic To Immortalized Rat Brain Endothelial Cells And Inhibits Blood-Brain Barrier Efflux Pumps**
Deli Maria[1,3]、Kopacek Juraj[2,4]、Abraham Csongor[1]、中桶　了太[1]、片峰　茂[2]、丹羽　正美[1]
[1]長崎大学医学部薬理学１、[2]長崎大学医学部大学院　感染分子解析学、[3]Institute of Biophysics, Hungarian Academy of Science、[4]Institure of Virology, Slovak Academy of Science

細胞分化Ⅲ

PE3-125　**小脳プルキンエ細胞樹状突起の発達分化における甲状腺ホルモン依存性**
木村-黒田　純子[1,4]、黒田　洋一郎[2,4]、根岸-加藤　みどり[3,4]、永田　功[1,4]
[1]都神経研・脳構造、[2]都神経研・分子神経生物学、[3]都神経研・発生形態、[4]CREST 科学技術振興事業団

PE3-126　**成体カニクイザルの大脳新皮質における新生細胞の免疫組織化学的検討**
纐纈　大輔[1]、宮本　有正[1]、久恒　辰博[1]
[1]東京大院・新領域創成科学・先端生命科学

PE3-127　**チロシンキナーゼ、AATYKの神経細胞分化への関与**
友村　美根子[1]、長谷川　志[2]、端川　勉[2]、矢野　良治[1]
[1]理研・脳総研・細胞内情報、[2]理研・脳総研・神経構築

PE3-128　**成体海馬歯状回における神経幹細胞の電気生理学的特性**
福田　諭[1]、加藤　総夫[2]、山口　正洋[3]、宮本　有正[1]、久恒　辰博[1]
[1]東京大院・新領域・先端生命・細胞応答化学分野、[2]慈恵医大・医学科薬理学講座第二、[3]東京大院・医学系研究科医学部機能生物学・生理学講座

PE3-129　**PACAP mRNA発現におけるp38 MAPキナーゼの関与**
酒井　啓行[1]、橋本　均[1]、新谷　紀人[1]、市堀　絢子[1]、廣瀬　惠[1]、馬場　明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・分子医薬

PE3-130　**Rho-kinaseとその基質蛋白質による大脳皮質発生過程における細胞形態制御機構**
金児　貴子[1,2]、天野　睦紀[1]、中山　雅敬[1,2]、貝淵　弘三[1]
[1]名古屋大院・医・細胞情報薬理、[2]奈良先端大・細胞内情報

PE3-131　**神経特異的新規タンパク質BRINPの発現解析とノックアウトマウスの作成**
中谷　俊幸[1]、荒井　直亮[1]、浅利　優[1]、川野　裕美[1]、小林　三和子[1]、松本　健一[2]、有賀　寛芳[2]、松岡　一郎[1]
[1]北大院・薬・神経科学、[2]北大院・薬・分子生物学

PE3-132　**FGF応答性神経幹細胞における分化抗原の発現に関するEGFの影響**
山之端　万里[1]、中山　たかね[1]
[1]創価大・生命研

PE3-133　**大脳皮質構築過程における細胞移動へのBDNFの影響**
大宮　誠[1]、村井　里菜[1]、古川　昭栄[1]
[1]岐阜薬科大学・分子生物学教室

PE3-134　**骨髄間質細胞は神経幹細胞をニューロンへの分化誘導を促進する**
鄭　且均[1,2]、飛田　秀樹[1,2,3]、金　へ亭[1]、児玉　裕司[1]、呉　春珍[1]、西野　仁雄[1,2,3]
[1]名古屋市立大・医・第２生理、[2]未来開拓学術推進事業、[3]目標達成型脳科学研究

PE3-135　**成獣ラット前脳脳室上衣下層および吻側細胞移動路におけるラジアルグリア様細胞の分子表現型**
安岡　克倫[1]、平田　和穂[1]、倉岡　晃夫[1]、シャリフル イスラム　エーチィーエム[1]、川渕　優[1]
[1]九州大・医・形態解析、[2]九州大学大学院医学研究院形態解析学講座

PE3-136　**プロスタグランジンE2の歯状回細胞増殖に対する効果**
内田　克哉[1]、組橋　堅太郎[1]、黒沢　怜史[1]、町田　武生[1]
[1]埼玉大院・理・生体制御

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-137　**脈絡叢上衣細胞の脊髄への移植によるアストロサイトへの分化**
北田　容章[1]、Shushovan Chakrabortty[1]、松本　直也[1]、武富　雅則[1]、井出　千束[1]
[1]京都大院・医・機能微細形態

PE3-138　**Rostral migratory streamにおけるカルレチニン陽性細胞の動態**
川岸　久太郎[1]、Zhiyou Li[1]、福島　菜奈恵[1]、横内　久美子[1]、森泉　哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

PE3-139　**ラット海馬培養スライス標本における歯状回顆粒細胞新生の検討**
鎌田　真希[1,2]、南　宏美[2,3]、八尾　寛[2,3]
[1]東北大院・医・神経細胞制御学、[2]CREST、科学技術振興事業団、[3]東北大院・生命科学・脳機能解析

PE3-140　**Amidaの機能解析**
Yehua Gan[1]、平　英一[1]、市川　久詞[1]、藤本　崇宏[1]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

突起伸展、回路網形成Ⅲ

PE3-141　**小脳原基の後縁部に由来する細胞の移動**
小野　勝彦[1]、津森　登志子[1]、横田　茂文[1]、安井　幸彦[1]
[1]島根医大・解剖学第2

PE3-142　**ヨタリマウスの脳梁交連線維系**
青木　岳也[1,2]、御子柴　克彦[3]、渡辺　義文[2]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]山口大・医・神経精神医学、[3]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門

PE3-143　**神経突起伸長における細胞内カルシウム放出による制御機構の発生変化**
竹居　光太郎[1,2]、徳重　直子[2]、高松　研[1]、御子柴　克彦[2,3,4]
[1]東邦大・医・第2生理、[2]科技振団・ERATO・御子柴細胞制御プロジェクト、[3]東大・医科研・脳神経発生分化、[4]理研・脳総研センター・発生神経

PE3-144　**鼻プラコードからの移動細胞はニワトリ胚において嗅神経線維より先に脳に入るか**
宮川　桃子[1]、石　龍徳[1]
[1]順天堂大・医・第二解剖

PE3-145　**ネットワーク再構築のための神経細胞少数培養法**
大沼　清[1]、四方　哲也[1,2,3]
[1]東大院・総文化・広域、[2]阪大院・工・応生、[3]科技団若手研究

PE3-146　**三叉神経求心線維終末の急速な再集合が視床バレロイドを再構成する起動力となる**
山門　誠[1]
[1]自治医大・医・解剖

PE3-147　**Chick脳の視床-皮質投射路における左右非対称性は光刺激により誘導的に決定される**
小柴　満美子[1,2]、養王田　正文[2]、菊池　建機[3]、中村　俊[1]
[1]国立精神・神経セ・神経研・診断、[2]東京農工大・工・生命工、[3]国立精神・神経セ・神経研・モデル動物

PE3-148　**神経奇形マウス・ヨタリとリーラーの大脳皮質細胞構築異常**
山本　達朗[1]、美崎　佳寿代[1]、御子柴　克彦[2]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門

PE3-149　**シグナルシークエンストラップ法を用いた運動ニューロンの細胞間シグナル伝達分子の探索**
岡藤　辰也[1]、西園　啓文[1]、田中　英明[1]
[1]熊本大院・医・神経分化学

PE3-150　**滑車神経の底板非依存性背側投射**
村上　富士夫[1]、大竹口　浩蔵[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工学

PE3-151　**嗅上皮化学的障害後のマウス嗅球における*reelin*遺伝子発現変化**
奥山　綾子[1,2]、寺島　俊雄[1]、三木　明徳[2]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大院・医・基礎理学療法学・生体構造・機能解析

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-152　新生仔マウス脳幹におけるリーリンmRNAの発現
薛　富義[1]、奥山　綾子[2]、山本　達朗[1]、美崎　佳寿代[1]、吉川　知志[1]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大院・医・基礎理学・生体構造・機能解析

PE3-153　Reelin分子とそのシグナル伝達における構造・機能相関
久保　健一郎[1,2]、御子柴　克彦[2]、仲嶋　一範[1,3]
[1]東京慈恵会医科大学・DNA医学研・分子神経生物学、[2]東京大学院・医科研・発生神経分化、[3]さきがけ研究21

PE3-154　プロテオグリカン型蛋白質チロシンホスファターゼ PTPζが小脳プルキンエ細胞樹状突起の形態形成に関与する
田中　正彦[1]、前田　信明[2]、丸野内　棣[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・応用細胞学、[2]基生研・総研大

PE3-155　中脳ドーパミンニューロンの発生過程におけるチロシン水酸化酵素遺伝子プロモーターの発現特性：GFPを用いたイメージング解析
小林　和人[1]、松下　夏樹[1]、高橋　一彰[1]、木内　一壽[2]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]岐阜大・工

PE3-156　Rho GTPase シグナル伝達系の軸索パターン形成と神経細胞の生存における役割の解析
小林　憲太[1]、高橋　将文[2]、大隅　典子[2]、貝淵　弘三[3]、小林　和人[1,4]
[1]福島医大・生体機能、[2]東北大院・医・器官構築、[3]名古屋大院・医・薬理、[4]科学技術振興事業団

PE3-157　アクチン結合蛋白質コフィリンのリン酸化による神経突起の形成制御機構
戸島　拓郎[1]、高橋　正行[2]、大日方　昂[3]、伊藤　悦朗[1]
[1]北海道大・院理・生物科学、[2]北海道大・院理・化学、[3]千葉大・理・生物

PE3-158　生後発育期ラット線条体におけるNOS含有神経線維によるpatchについて
村田　祐造[1]、増子　貞彦[1]
[1]佐賀医科大学・解剖学講座

PE3-159　ゼブラフィッシュ神経系底板に発現するESTの同定
調　恒明[1]、Fengyun Su[2]、Qin Li[2]、Weibin Zhou[2]、Christine Thisse[3]、John Kuwada[2]
[1]大分医科大学・生化学、[2]Department of Biology, University of Michigan、[3]Institut de Genetique et de Biologie Moleculaire et Cellulaire

PE3-160　ゼブラフィッシュ嗅神経細胞軸索誘導におけるPKAシグナルの役割
吉田　知之[1]、伊藤　綾[1]、松田　尚人[1]、三品　昌美[1]
[1]東大・院医・分子神経生物、CREST・JST

PE3-161　皮質板形成過程における神経芽細胞の細胞運動
田畑　秀典[1]、仲嶋　一範[1,2]
[1]慈恵医大・DNA医学研究所・分子神経生物学、[2]科学技術振興事業団さきがけ研究２１

自律神経系Ⅱ

PE3-162　孤束核ニューロン応答のtrial-to-trial variationsとequifinality　ー内因性光学イメージング法による解析ー
矢澤　格[1]、佐藤　勝重[1]、佐々木　真一[1]、持田　啓[1]、佐藤　容子[1]、神野　耕太郎[2,3]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学、[2]JAIC医療福祉技術専門学校、[3]林原生物化学研究所

PE3-163　モルモット右心耳に分布する一酸化窒素合成酵素含有神経線維の起始
田中　宏一[1]、高長　明律[1]、早川　徹[1]、前田　誠司[1]、関　真[1]
[1]兵庫医大・第一解剖

PE3-164　脳弓下器官へ投射する正中視索前核ニューロンに対するβ-エンドルフィン免疫陽性シナプス
河野　史[1]、増子　貞彦[1]
[1]佐賀医大・医・解剖学講座

PE3-165　グルタミン酸作動性 Kolliker-Fuse ニューロンによる横隔神経核への制御経路
横田　茂文[1]、津森　登志子[1]、小野　勝彦[1]、安井　幸彦[1]
[1]島根医大・第二解剖

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-166　麻酔下ラット上唾液核ニューロンの興奮性アミノ酸電気泳動投与による誘発応答様式
石塚　健一[1]、佐藤　義英[1]、Diana Oskutyte[1]、村上　俊樹[1]
[1]日本歯科大学・新潟歯学部・生理

PE3-167　中枢性呼吸神経回路網の発達におけるGABAの役割
桑名　俊一[1]、岡田　泰昌[2]、菅原　美子[1]、小幡　邦彦[3]
[1]帝京大学・医・生理、[2]慶應大学・月が瀬リハビリセンター・内科、[3]国立生理学研究所・神経化学

PE3-168　マウス延髄における5-HT・5-HIAA遊離量の呼吸と気道抵抗に対する寄与
金丸　みつ子[1]、岩瀬　みち子[1]、本間　生夫[1]
[1]昭和大・医・第二生理

PE3-169　ラット食道神経系におけるNK1 receptorの局在
藏本　博史[1]
[1]京都工繊大・繊維・応用生物

PE3-170　モルモット下部大腸粘膜上皮におけるサブスタンスP誘発イオン輸送に対するアデノシンの影響
唐木　晋一郎[1]、蔵本　博史[2]、桑原　厚和[1]
[1]静岡県立大院・環境科学研・環境生理学、[2]京都工芸繊維大・繊維学部・細胞機能学

PE3-171　モルモット精管平滑筋における3つの異なるL型Ca^{2+}チャネルと筋小胞体の関与
坂井　朗子[1]、登坂　恒夫[2]
[1]東京医大・第二生理、[2]東京医大・名誉教授

PE3-172　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[1,2]、本村　大輔[2]、唐沢　博史[2]、藤川　徹[3]、蒋　健[3]、小宮　百合子[2]、高橋　信一[2]、武藤　誠[2,4]
[1]東大医科研・基礎医科学・神経ネットワーク、[2]東大院・薬学系・遺伝学、[3]萬有つくば研、[4]京大院・医学研究科・遺伝薬理

PE3-173　ラット腹側延髄由来培養細胞における中枢性化学受容機構
岡田　淳一[1]、鯉淵　典之[1]
[1]群馬大学・医・生理学第一

PE3-174　血管平滑筋細胞におけるニコチン刺激によるMAPキナーゼの活性化
諫田　泰成[1]、水野　勝重[1]、黒木　康富[1]、西尾　昌洋[1]、渡辺　康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

PE3-175　消化管壁内神経叢内におけるアルギニンのグリア細胞への局在
長浜　真人[1]、続木　雅子[2]、仙波　禮治[1]、安田　映津子[1]、青木　英子[2]
[1]三重大・医・解剖2、[2]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所

PE3-176　ガラニン陽性交感節前細胞における遠心性および求心性線維連絡様式の特異性
船越　健悟[1]、中野　真人[1]、門田　哲夫[1]、跡部　好敏[1]、ゴリス　リチャード[1]、岸田　令次[1]
[1]横浜市大・医・第2解剖

神経内分泌II

PE3-177　Lucifer Yellow 細胞内注入法による海馬錐体細胞および顆粒細胞の副腎皮質ホルモン変動にともなう変化
謝　藏霞[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖

PE3-178　グラニュリン前駆体蛋白のラット脳における免疫組織学的解析
鈴木　正寿[1]、松脇　貴志[1]、西原　真杉[1]
[1]東京大院・農・獣医生理

PE3-179　エストロゲンは酸化ストレスによる細胞死を抑制する
沼川　裕美子[1]、西尾　チカ[1]、沼川　忠広[1,2]、横幕　大作[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]日本学術振興会特別研究員

PE3-180　走運動ストレスとオレキシン作動性神経の活性化:ストレス反応と覚醒調節に関して
征矢　英昭[1]、齋藤　剛[1]、大森　武則[1]、櫻井　武[2]
[1]筑波大学・体育科学系・運動生化学、[2]筑波大学基礎医学系薬理

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-181　**新生仔ラット顔面神経核に一過性に出現するERα含有ニューロンの定量的解析**
鯉渕　啓[1]、林　しん治[1]
[1]横浜市大院・総合理・内分泌

PE3-182　**ラットの乳汁射出反射における視床下部背内側核ニューロンの役割**
本田　和正[1]、成田　和巳[1]、村田　拓也[1]、樋口　隆[1]
[1]福井医科大学・医・第二生理学

PE3-183　**脳内プロスタグランジン E_2 は淡蒼縫線核を介して褐色脂肪組織熱産生を引き起こす**
中村　和弘[1]、松村　潔[2]、金子　武嗣[3,4]、小林　茂夫[2]、根岸　学[1]
[1]京大院・生命・生体システム、[2]京大院・情報学・生体情報処理、[3]京大院・医・高次脳形態、[4]科技団・CREST

PE3-184　**エストロジェンによる脳弓下器官ー視床下部室傍核経路が誘発する飲水行動の調節**
酒巻　和弘[1]、宮久保　浩子[2]、田中　淳一[3]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大学・第一生理、[2]鳴門教育大学・人間形成基礎講座、[3]鳴門教育大学・授業開発

PE3-185　**浸透圧刺激に対するマウス脳弓下器官ニューロン応答の多様性**
本田　栄子[1]、小野　堅太郎[1]、稲永　清敏[1]
[1]九州歯科大学・生理学

PE3-186　**バソプレッシン、オキシトシン合成の翻訳段階での制御**
森脇　晃義[1]、松下　正之[1]、富澤　一仁[1]、李　勝天[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大院・医歯・細胞生理

PE3-187　**GnRHによる神経分泌細胞の神経活動の調節**
斉藤　大助[1]、浦野　明央[1]
[1]北大・院理・生物科学

PE3-188　**ラットにおける中隔外側核(LS)-中脳中心灰白質(MCG)神経路の性差とLSのエストロゲン受容体(ER)の局在**
塚原　伸治[1]、山内　兄人[1,2]
[1]早稲田大・人総研、[2]早稲田大・人間科学

PE3-189　**GFPトランスジェニックマウスを用いたエストロゲン受容体を発現する神経細胞の可視化**
松田　賢一[1]、落合　育雄[1]、西　真弓[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖

PE3-190　**卵巣摘除成熟ラットの視床下部プロジェステロン受容体発現におよぼすビスフェノールAの影響**
舩橋　利也[1]、川口　真以子[1,2]、貴邑　冨久子[1]
[1]横浜市大・医・第２生理、[2]国立環境研究所

PE3-191　**雌ラットにおいてエストロジェンは外側視床下部から脳弓下器官へのアンギオテンシン作動性神経路が誘発する飲水行動を抑制する**
藤沢　しげ子[1]、田中　淳一[2]、野村　正彦[3]
[1]国際医療福祉大・保健・理学療法、[2]鳴門教育大学・授業開発講座、[3]埼玉医科大学・第１生理学教室

PE3-192　**ラット胎児期および授乳期のビスフェノールA（BPA）は、青斑核の性差を逆転させる**
久保　和彦[1]、粟生　修司[1]、渡辺　るみ[2]、荒井　興夫[2]、尾方　里香[3]、大村　実[3]、吉村　恵[1]
[1]九州大院・医・統合生理学、[2]独協医科大学・生理学（生体情報）、[3]九州大院・医・衛生学

PE3-193　**損傷脳におけるCorticotropin-releasing factor (CRF)受容体の発現**
今城　俊浩[1]、勝又　晴美[1]、小西　俊一郎[1]、笠木　陽子[1]、宮田　麻理子[2]、南　史朗[1]
[1]日本医科大学・老人病研究所、[2]東京女子医科大学・第一生理学

PE3-194　**ラット前脳視索前野脳室周囲核に性特異的に発現するエストロゲン受容体β陽性ニューロン**
折笠　千登世[1]、近藤　保彦[1]、林　しん治[2]、佐久間　康夫[1]
[1]日本医大・生理１、[2]横浜市大院・総合理学

睡眠、生体リズムIII

PE3-195　**海馬スライスにおける自発的電位振動SHNOの興奮性シナプス伝達に対する作用**
夏目　季代久[1]、米谷　快男児[2]
[1]九州工業大学院・生命体工学・脳情報、[2]九州工業大学情報工学部

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PE3-196 脳幹の睡眠覚醒調節ニューロン群に対するオレキシンの作用
高橋 和巳[1]、小山 純正[1]、香山 雪彦[1]、山本 光璋[2]
[1]福島県立医大・医・第二生理、[2]東北大院・情報科学・生体情報

PE3-197 Orexin-A administered intravenously increases glutamate in the rat locus coeruleus
Tohru Kodama[1]、Mayumi Kimura[2]
[1]Dept. Psychology, Tokyo Metropolitan Inst. for Neurosci.、[2]Tokyo Medical & Dental Univ.

PE3-198 オレキシン神経除去マウスの解析
原 淳子[1]、桜井 武[1]、後藤 勝年[1]、柳沢 正史[2]
[1]筑波大院・医学・薬理、[2]テキサス大・医

PE3-199 プロスタグランジンD受容体の脳内細胞局在および受容体欠損マウスの睡眠解析
江口 直美[1]、溝口 明[2]、曲 衛敏[1]、桑幡 裕子[1,3]、有竹 浩介[1]、成宮 周[4]、裏出 良博[1,3]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[2]三重大・医・解剖1、[3]科技団・CREST、[4]京都大・医・神経細胞薬理

PE3-200 マウス深部体温リズムの明暗サイクルシフト再同調に対するMKC-242の促進作用
荒木 美和[1]、守屋 孝洋[1]、柴田 重信[1]
[1]早大・人間科・神経薬理

PE3-201 ヒスタミンH_1受容体ノックアウトマウスの睡眠覚醒異常
桑幡 裕子[1,2]、望月 貴年[2]、黄 志力[2]、渡邊 武[3]、裏出 良博[1,2]、早石 修[2]
[1]科技団・CREST、[2]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[3]九州大・生医研・免疫学

PE3-202 The Somnogenic Effect of PGD_2 in Gene-Manipulated Mice
Wei-min Qu[1]、Zhi-Li Huang[1]、望月 貴年[1]、桑幡 裕子[2]、江口 直美[1]、成宮 周[3]、Jiang-Fan Chen[4]、裏出 良博[1,2]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[2]科技団・CREST、[3]京都大・医・神経細胞薬理、[4]Harvard Medical School

PE3-203 Orexin A Activates Histaminergic Systems to Induce Wakefulness via Histamine H_1 Receptors
Zhi-Li Huang[1]、Wei-Min Qu[1]、Wei-Dong Li[1]、望月 貴年[1]、江口 直美[1]、渡邊 武[2]、裏出 良博[1,3]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物、[2]九州大・生医研・免疫学、[3]科技団・CREST

PE3-204 位相変化に関与する哺乳類時計蛋白質BMAL1の細胞内シグナリングによる制御
田丸 輝也[1]、礒島 康史[2]、橋本谷 祐輝[2]、高松 研[1]
[1]東邦大学・医・第2生理、[2]大阪大学・蛋白研・代謝

PE3-205 DNA結合ドメインへの点変異によるDominant Negative BMAL1の作出
細田 浩司[1]、加藤 春乃[2]、岩本 拓[1]、舛重 正一[1,2]、喜田 聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

PE3-206 ゾウリムシにおけるATP合成の概日変動
石崎 茂生[1]、三枝 徹[2]、田中舘 明博[3]、井樋 慶一[1]、岩井 榮一[2]、長谷川 建治[2]
[1]東北大・院・情報科学、[2]北里大院・医療系研究科、[3]北里大・医療衛生

PE3-207 哺乳類末梢組織における時計遺伝子発現リズムと光周期の関係
坂本 克彦[1,2]
[1]産総研・分子細胞工学・生物時計、[2]科学技術振興事業団

PE3-208 マウスSCNにおけるリン酸化CREBの概日リズム
原田 由美子[1]、渡辺 絢子[1]、井上 愼一[1]
[1]山口大・理・自然情報

学習、記憶III

PE3-209 滑動性追跡眼球運動の適応における前頭眼野不活化の効果
北澤 宏理[1,2]、平松 敬人[1,2]、永雄 総一[1,2]
[1]自治医大・医・生理学、[2]科学技術振興事業団

PA会場（アネックスホール）
PE会場（イベントホール）

掲示時間／9:00～13:00
討論時間／奇数番号 9:30～10:30
偶数番号 10:30～11:30

PE3-210　注意機構におけるサル視床CM-Pf核の役割
南本　敬史[1]、木村　實[1]
[1]京都府立医大・第二生理

PE3-211　注意によって増強されるサル前頭前皮質の遅延期活動
射場　美智代[1,2]、澤口　俊之[1,2]
[1]北海道大院・医・機能分子、[2]CREST, JST

PE3-212　長期的および短期的な報酬期待とサル前頭眼窩野ニューロン活動
彦坂　和雄[1]、渡邊　正孝[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・心理

PE3-213　ニホンザルの洞察的道具複合使用行為の習得過程
日原　さやか[1]、大林　茂[1,2]、入來　篤史[1]
[1]東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・顎顔面生理学分野、[2]放射線医学総合研究所・脳イメージングプロジェクト；JST(CREST)

PE3-214　サルの道具使用の概念化を記述する強化学習モデル
毬山　利貞[1]、日原　さやか[2]、入來　篤史[2]、中村　清彦[1]
[1]東京工業大学 大学院総合理工学研究科 知能システム科学専攻、[2]東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 顎顔面生理学分野

PE3-215　刺激提示時間の短期的保持に関わるサル前頭連合野のマルチニューロン活動
櫻井　芳雄[1]、高橋　晋[2]、井上　雅仁[3]
[1]京都大院・文・心理、[2]慶応大院・理工・計算機科学、[3]京都大・霊長研・行動神経

PE3-216　視覚刺激の図形情報とその提示順序の保持に関与する前頭連合野腹外側部のニューロン
井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現

PE3-217　細胞外記録した大脳皮質神経細胞のバースト発火による分類
加藤　啓一郎[1]、海野　俊平[1]、三上　章允[1]、姜　英男[2]、松元　まどか[1]、小山　哲男[1]
[1]京大・霊長研・行動発現、[2]北医療大・歯・生理

PE3-218　前頭前皮質の行動ルール切り替えへの関与
澤口　俊之[1,2]、射場　美智代[1,2]
[1]北海道大院・医・機能分子、[2]CREST, JST

PE3-219　試行錯誤による問題解決課題を遂行時のサル中脳ドーパミンニューロンの活動
佐藤　武正[1]、木村　實[1]
[1]京都府立医科大学・第二生理

PE3-220　視覚弁別学習に関わる神経ネットワークの学習経験による変化
横山　ちひろ[1,3]、尾上　浩隆[2]、山本　茂幸[3]、塚田　秀夫[4]、渡辺　恭良[3]
[1]大阪バイオ研・神経科学、[2]東京都神経研・心理、[3]大阪市大院・医・システム神経科学、[4]浜松ホトニクス・中研

PE3-221　マカクザル側頭葉内側部に投射する後部帯状回ー脳梁膨大後皮質細胞の分布の検討
鞠負　正雄[1]、小長谷　初枝[1]
[1]（財）東京都医学研究機構・東京都神経研・認知行動

PE3-222　仮想空間移動課題におけるサル海馬体ニューロンの応答性
数井　健一[1,2,3]、堀　悦郎[1,2]、田渕　英一[1,2]、梅野　克身[1,2]、佐々木　和男[3]、小野　武年[1,2]、西条　寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医・第一生理、[2]科学技術振興事業団、[3]富山大学大学院・理工学研究科・電気電子システム工学専攻

PE3-223　空間移動連想課題におけるヒトθ波の課題依存的な活動性
梅野　克身[1]、高倉　大匡[1,2]、堀　悦郎[1,2]、田渕　英一[1,2]、宮本　啓一[1,3]、小野　武年[1,2]、西条　寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団、[3](株)リアルニュウロテクノロジー

PA会場 (アネックスホール)
PE会場 (イベントホール)

掲示時間/9:00~13:00
討論時間/奇数番号 9:30~10:30
偶数番号 10:30~11:30

PE3-224 **刺激間の連合形成時における内側前頭葉皮質の活動の低下(deactivation):fMRI研究**
依岡 幸子[1,2]、澤口 俊之[3]、宮内 哲[1]
[1]独立行政法人 通信総合研究所 関西先端研究センター、[2]北海道大学大学院文学研究科、[3]北海道大学医学部

PE3-225 **音順列記憶課題における事象関連電位と加齢による記銘力低下**
高倉 大匡[1,2]、梅野 克身[1,2]、堀 悦郎[1,2]、田渕 英一[1,2]、宮本 啓一[1,3]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医・生理学、[2]科学技術振興事業団、[3](株)リアルニューロテクノロジー

PE3-226 **PETを用いた記憶記銘時の脳活動に関する研究**
藤井 俊勝[1]、奥田 次郎[1,2]、月浦 崇[3]、大竹 浩也[1]、鈴木 麻希[1]、川島 隆太[4]、伊藤 正敏[5]、福田 寛[6]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害学、[2]日本学術振興会、[3]産業技術総合研究所、[4]東北大・未来科学技術総合センター、[5]東北大・サイクロトロン・RIセンター、[6]東北大・加齢医学研究所

PE3-227 **予定記憶における視床と海馬領域の役割:fMRIによる研究**
奥田 次郎[1]、藤井 俊勝[1]、梅津 篤司[2]、月浦 崇[4]、鈴木 麻希[1]、永坂 竜男[3]、梁川 功[3]、鈴木 匡子[1]、高橋 昭喜[2]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]東北大院・医・量子診断学、[3]東北大病院・放射線、[4]産業技術総合研究所・脳神経情報

PE3-228 **時間文脈記憶想起に及ぼす場所文脈の影響:fMRIによる研究**
鈴木 麻希[1]、藤井 俊勝[1]、月浦 崇[2]、奥田 次郎[1,3]、前田 泰弘[4]、渡部 芳彦[4]、松江 克彦[4]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害学、[2]産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門、[3]日本学術振興会、[4]東北福祉大・感性福祉研究所・生命科学部門

PE3-229 **日本人の韓国語単語学習過程に伴う脳活動変化:fMRI研究**
李 炯夕[1]、藤井 俊勝[1]、奥田 次郎[1]、月浦 崇[3]、梅津 篤司[2]、鈴木 麻希[1]、永坂 竜男[4]、高橋 昭喜[2]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]東北大院・医・量子診断学、[3]産業技術総合研究所・脳神経情報、[4]東北大病院・放射線

PE3-230 **言語音によって形成される聴覚的感覚記憶:脳磁場を用いた検討**
内藤 智之[1,2]、小山 紗智子[1]、軍司 敦子[1]、山田 玲子[3]、矢部 博興[4]、大岩 昌子[1]、久保 理恵子[3]、柿木 隆介[1]
[1]生理学研究所・統合生理研究施設、[2]大阪大学健康体育部、[3]国際電気通信基礎技術研究所、[4]弘前大学医学部

PE3-231 **顔貌と人名の連合と顔貌と人物の意味情報の連合に関与する大脳領域:事象関連fMRI研究**
月浦 崇[1]、高橋 俊光[1]、肖 瑞亭[1]、藤井 俊勝[2]、飯島 敏夫[1,3]、山鳥 重[2]
[1]産総研・脳神経情報、[2]東北大院・医、[3]東北大院・生命科学

PE3-232 **ヒトの順序運動学習における脳内ドーパミン活性のポジトロンCT画像化**
今堀 良夫[1]、坂本 祐史[2]、外山 敬介[3]、木村 實[2]
[1]京都府立医科大学・医学部・脳神経外科、[2]京都府立医科大学・医学部・第二生理学教室、[3]島津製作所基盤技術研究所

PE3-233 **海馬多孔分子層介在細胞群によるθ周波数ロック機構のモデル**
山口 功[1]、市川 一寿[1]
[1]富士ゼロックス(株)・中央研究所

PE3-234 **Multi-target 空間ワーキングメモリのための前頭前野神経回路モデルの後シナプス電流解析**
飯田 正史[1]、田中 昌司[1]
[1]上智大学院・理工・電気電子

PE3-235 **ドーパミン D1 受容体活性化による memory field のモジュレーションに関する前頭前野回路シミュレーション**
山下 幸樹[1]、田中 昌司[1]
[1]上智大院・理工・電気電子工学

PE3-236 **Multi-target 空間ワーキングメモリを表現する前頭前野神経回路モデルの相関解析**
師岡 一成[1]、田中 昌司[1]
[1]上智大学院・理工・電気電子工学

ランチョンセミナー

12:00～13:00　Room A

LS-1　**クロンテックカンパニー「神経細胞死の新局面」**

座長：五嶋　良郎（横浜市大・医・薬理）

「神経細胞死の分子遺伝学的アプローチ」

嘉糠　洋陸、三浦　正幸（理研・BSI・細胞修復）

「ドーパと神経細胞死」

五嶋　良郎（横浜市大・医・薬理）、
三須　良實（しのぶ病院、横浜市大・医・薬理）

12:00～13:00　Room B-2

LS-2　**カールツァイス(株)**

座長：石館　文善（カールツァイス(株)）

マルチスペクトルレーザー顕微鏡が拓く細胞生物学の新時代」

平岡　　泰（通信総合研究所関西先端研究センター　生物情報グループ）

12:00～13:00　Room C-1

LS-3　**日本イーライリリー(株)**

座長：鈴木　　勉（星薬科大学薬品毒性学）

「抗精神病薬オランザピンの薬理と臨床」

中澤　隆弘（日本イーライリリー(株) 前臨床）

12:00～13:00　Room D

LS-4　**明治製菓(株) ／藤沢薬品工業(株)**

座長：酒井　規雄（神戸大学バイオシグナル研究センター）

「SSRI の抗うつ作用および抗不安作用とその作用機序」

井上　　猛（北海道大院・医・精神医学）

9月27日(木)　大会2日目（ランチョンセミナー）

12:00～13:00　Room A

LS-5　ファイザー製薬(株)

座長：熊沢　孝朗（名古屋大学名誉教授）

「Neuropathic pain- mechanisms, manifestations and multiple molecules」

Clifford J. Woolf (Neural Plasticity Research Group, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, USA)

12:00～13:00　Room B-2

LS-6　浜松ホトニクス(株)「細胞内情報伝達のダイナミックイメージング」

座長：工藤　佳久（東京薬科大学 生命科学部 生体高次機能学）

「高速膜電位イメージング法によるラット海馬神経細胞活動の解析」

井上 雅司　（東京薬科大学 生命科学部 生体高次機能学）

「レーザーフォトリシス顕微鏡を用いた単一海馬神経細胞のCa応答の高速イメージング」

櫻井　孝司、寺川　　進（浜松医科大学 光量子医学研究センター）

「シグナル伝達研究におけるライフサイエンスイメージングの役割」

片岡　卓治（浜松ホトニクス株式会社 システム事業部）

12:00～13:00　Room C-1

LS-7　住友製薬(株)

座長：笹　　征史（広島大学医学部薬理学）

「セロトニン-ドパミン拮抗(SDA)型抗精神病薬の薬理学的特徴」

大野　行弘（住友製薬(株)　創薬1研）

12:00～13:00　Room D

LS-8　松下電器産業(株)

座長：杉原　宏和（松下電器産業株式会社・健康医療開発推進室）

「Network Physiology（神経回路生理学）の夜明け」

下野　　健（松下電器産業株式会社）

11:45～12:45　Room A

LS-9　**ファイザー製薬(株)／エーザイ(株)**

座長：金澤　一郎（東京大学医学系研究科臨床神経精神医学神経内科学）

「アルツハイマー病：分子病態と治療への展望」

岩坪　威（東京大学薬学系研究科臨床薬学）

11:45～12:45　Room B-2

LS-10　**オリンパスプロマーケティング(株)「多光子レーザ顕微鏡で生体組織を観る」**

座長：鈴木　元（オリンパスプロマーケティング(株)）

「多光子励起法を用いた神経活動および分子のイメージング」

清末　和之（産業技術総合技術研究所関西センター人間系特別研究体ニューロニクスRG）

「2フォトンレーザ顕微鏡システムの開発」

中田　竜男（オリンパス光学(株) 工業光学機器開発部）

11:45～12:45　Room C-1

LS-11　**インビトロジェン(株)**

座長：今本　文男（インビトロジェン(株) 科学技術顧問）

「ワールドワイドなテクノロジー：Gatewayクローニングシステム」

木須　康智（インビトロジェン(株) 横浜研究所）

11:45～12:45　Room D

LS-12　**田辺製薬(株)**

座長：小川　紀雄（岡山大院・医歯学総合・神経情報学）

「中枢神経疾患と酸化ストレス」

田中　真（群馬大・医・神経内科）

発表抄録集

特別講演

PL-1～PL-6

PL-1 Role of nitric oxide and cGMP in cellular signaling

Ferid Murad[1,2]
[1]Department of Integrative Biology and Pharmacology, [2]Institute of Molecular Medicine, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA

Nitric oxide functions as an intracellular and extracellular messenger to regulate many processes including smooth muscle relaxation, vascular dilation, platelet aggregation, neurotransmission, inflammation, etc. Many of the effects of NO are mediated through soluble guanylyl cyclase activation and cyclic GMP synthesis. However, some NO effects are cGMP independent. NO is formed by a family of enzymes called nitric oxide synthases that are regulated by a variety of hormones, neurotransmitters, and cytokines. Since the discovery of some of its effects, the field of nitric oxide research has grown remarkably with more than 40,000 publications in the past 25 years. The areas of NO and/or cGMP have become very important for novel drug development for many diseases.

PL-2 Imaging neurotransmission in human basal ganglia

David J. Brooks[1]
[1]MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London UK

In Parkinson's disease (PD) there is a deficit of striatal dopamine. The akinesia of PD is associated with underactivity of the basal ganglia, SMA and dorsal prefrontal cortex. During rewarded and unrewarded tasks there is compensatory overactivity of the lateral parietal and premotor cortex and cerebellum. This explains why PD patients are more impaired when performing freely selected rather than visually cued actions. Frontal activation can be restored in PD with dopaminergic medication or striatal implants of fetal midbrain tissue. ^{11}C-raclopride PET is an in vivo marker of synaptic dopamine levels. Increased dopamine release occurs during prelearned sequential movements which increases during new learning. Highest dopamine release occurs during performance of rewarded actions. Tonic dopamine release may act to help filter and focus frontally instigated motor programmes while phasic release alerts subjects to novel and rewarding situations.

(日本学術振興会未来開拓研究((高次脳機能))による)

PL-3 New insights into mechanisms of neurotransmitter release and short-term synaptic plasticity

E. Neher[1]、F. Felmy[1]、T. Sakaba[1]、R. Schneggenburger[1]
[1]Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Goettingen, Germany

Paired-pulse Facilitation (PPF) and Short-term Depression (STD) are two forms of synaptic plasticity, which largely determine the dynamic information processing of the brain. In the past they have been mainly associated with 'residual calcium' and depletion of release-ready vesicles. However, the two forms of plasticity overlap and many other mechanisms of both pre- and postsynaptic origin contribute, such that it is very hard to obtain a mechanistic understanding.
The Calyx of Held is a large glutamatergic synapse in the auditory pathway, which allows simultaneous patch-clamping of both pre- and postsynaptic compartments. At the same time the presynaptic calcium-concentration ([Ca]) can be measured by fluorescent indicator dyes and rapid Ca stimuli can be applied by flash-photolysis of 'caged-Ca'. We used these possibilities to determine the Ca-sensitivity of the secretory apparatus, to dissect pre- and postsynaptic contributions to STD, to explore the mechanism of PPF, and to study the recruitment of new release competent vesicles following strong, depressing stimulation.

(本大会への招請のため成茂神経科学研究基金から助成を受けた)

PL-4 Increased excitation and decreased inhibition; unraveling the mechanisms of pain

Clifford J. Woolf[1]
[1]Neural Plasticity Research Group, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Clinical pain is characterized by a reduced threshold for eliciting pain and an increased responsiveness to noxious stimuli. Multiple mechanisms operating at many different levels of the somatosensory pathway contribute to this state of abnormal hypersensitivity (Woolf CJ & Salter M (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science. 288:1765-9). Prominent features of inflammatory pain hypersensitivity include post-translational changes in ion channels and receptors in nociceptor terminals and dorsal horn neurons, as well as induction of genes such as Cox-2 both at the site of inflammation and within neurons (Samad et al (2001) An interleukin-1 β-mediated induction of Cox-2 in the central nervous system contributes to inflammatory pain hypersensitivity Nature 410:471-475). However, apart from these direct increases in excitation, a reduction in inhibition in the dorsal horn of the spinal cord, disinhibition, may be particularly important for the production of persistent neuropathic pain.

PL-5 Stem cell therapy for Parkinson's disease

Anders Björklund[1]
[1]Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, Sweden

The recent demonstration that progenitor cells with stem cell-like properties can be isolated from the developing and adult CNS has provided a new tool for the replacement of lost neurons in neurodegenerative diseases. In rodent and primate models, transplants of fetal dopamine neurons can restore striatal dopamine synthesis and release and reverse impairments in motor behavior. Clinical trials in patients with Parkinson's disease have shown that transplants of embryonic dopamine neurons can provide symptomatic improvement, and that the cells can survive and function for at least 10 years after transplantation. For further development of the cell replacement technique there is a need to find alternative sources of cells for intracerebral transplantation. Neural stem cells may provide renewable sources of cells for therapeutic purposes. Recent studies suggest that *in vitro* expanded progenitors or dopamine neuron precursors, possibly in combination with cell engineering techniques, may be developed as an unlimited source of cells for cell replacement therapy in Parkinson's disease.

(本大会への招請のため((財))代謝異常治療研究基金から助成を受けた)

PL-6 Neurotrophins: key regulators of cell fate, shape and function in the vertebrate nervous system

Yves-Alain Barde[1]
[1]Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, 66 Maulbeerstrasse 4058, Basel, Switzerland

The neurotrophins are small secretory proteins that are related both in structure and function. No neurotrophins sequences have been identified in the genome of *C. elegans* or of *D. melanogaster*. All neurotrophins can prevent the death of a variety of neurons during development as a result of their ability to activate tyrosine kinase receptors of the *trk* family. All neurotrophins also bind to the neurotrophin receptor p75, a member of the TNF receptors and FAS family. Its activation by neurotrophins can accelerate the death of neurons during development. Neurotrophins not only control cell survival, but also modulate the shape of neurons and their processes. They regulate the activity of small GTP-binding proteins and modulate synaptic transmission, as demonstrated by their role in both long-term potentiation and depression. The neurotrophins have thus emerged as a group of intercellular regulators able to influence most important aspects of nervous system function in vertebrates.

(本大会への招請のため((財))細胞科学研究財団から助成を受けた)

シンポジウム

S01-1～S54-5

S01-1　高次脳機能の分子機構からの解明　ー学習、記憶の分子基盤ー

宮本　英七[1]
[1]熊本大・医・第一薬理

Cajal のニューロン説が提唱され、新語のシナプスが研究対象となって100年余が経過している。この期間は、神経伝達物質とその受容体研究経過とほぼ同じである。現在、脳における素子と素過程の研究成果が大きな蓄積となっていることは確かである。さらに、最近20年間近くにわたる分子生物学、遺伝学、細胞生物学等の方法論の発展は、素子の分子実態を解明することに寄与した。脳の活動が神経回路網をかけめぐる神経伝達によって達成されており、脳の高次機能もまた基本的には神経伝達によって惹起されている。ただ、この場合、脳の部位特異性機能を考慮に入れ、反応に増強、抑圧、回路の新生等、強化や抑制など複雑な系の関与を考えなければならず、単純な素過程として解析するだけでは十分ではない。脳高次機能の分子機構を明らかにする賢明なやり方は、秀れたモデル系を構築することにある。このことによって、方法論的に生理学と分子生物学を組み合わせた解析が可能になる。

Bliss らによって最初に報告された、海馬における長期増強は動物の学習、記憶に関する重要なモデルである。長期増強の分子機構の解明によって、記憶のメカニズムが明らかになると期待されている。最近の私たちの研究結果をのべて、本主題を考える素材として提供したい。

S01-2　二十一世紀における脳の中心課題

伊藤　正男[1]
[1]理研・脳科学総合研究センター

現在、脳の解明という科学最大の研究対象に挑戦しつつある神経科学には3つの大きな課題がある。第一に、脳の構成要素である神経細胞とグリアについて、遺伝子制御、化学信号伝達、基礎的細胞過程の３レベルの知識を進歩させることである。このレベルの知識は、脳神経系の病気や脳の異常発達の予防治療に画期的な前進をもたらすだろう。第二に、膨大な数の神経細胞が構成する複雑なシステムとしての脳の構造と活動についての研究を発展させ、自己組織能を持つ回路網とそれを組み込んだ制御システムの二つのレベルにおける理解を進歩させることである。このレベルの進歩は、こころを頂点とする脳の精妙な働きがいかに生まれるかの仕組みを理解し、脳型のコンピュータや、人型のロボットなど、脳に優しい情報技術の発展に寄与するだろう。第三に、脳の進化と個体発生の研究が進むことにより、健康な脳の発達、成長過程を助け、育児、学校教育、高齢者の生涯教育を有効に行うための助言を引きだすことである。二十一世紀の初頭に迎えたゲノム時代は脳科学を大いに加速しつつあるが、複雑なシステムとしての脳の解明を推進するためには、神経科学はさらにあらたな方法と技術とを獲得せねばならない。それが、今世紀における脳科学の最大の課題であろう。

S01-3　生命科学の世紀における科学・倫理・社会

米本　昌平[1]
[1]三菱化学生命科学研究所・社会生命科学

事実、世界中がこの分野に巨額の研究費を投入し始めている。２０世紀を通してわれわれは、言わば「外なる自然」を研究の対象とし、その成果を利用活用してきた。今やわれわれは、自身の肉体である「内なる自然」をフロンティアとして再定位し、これを解明して応用する可能性を考え始めている。しかしそれはまた一般社会に、漠とした不安をもたらすことでもある。ヒトゲノムや人体組織はどのような意味をもち、それはどこまでなら利用してよいのか？この種の倫理的課題に応えるための理論の体系を未だ準備できてはいない。２０世紀に主にアメリカで確立されてきた生命倫理研究は、身体の処分権はすべて本人にあるという大前提の上に組み立てられてきた。しかし「内なる自然」の解明が進めば、本人同意だけを基本とする考え方の限界が露呈してくる。ヨーロッパでは個人意志だけではなく公的秩序を重んじる傾向が強く、生命倫理の基本原則を普遍的価値として掲げ始めている。われわれは、急拡大する「内なる自然」に関する科学的成果を社会的に共有し、これらを人間的に管理し利用するための思想と制度を考え出さなくてはならない地点にきている。それはまた科学全体を、究極のスポンサーである市民のコントロールの下におく社会的合意を形成することでもあり、生命科学の時代は、科学と社会との関係が決定的に変化する時代でもあるのである。

S02-1　大脳皮質感覚情報処理の基本原理とその進化-脳を創る立場から-

松本　元[1]
[1]理化学研究所・脳総研

脳は情報の処理の仕方（アルゴリズム）を自ら獲得することを目的とする。脳のアルゴリズム獲得のアルゴリズムの一般原理は、次の2つであることを提案する：1)出力依存性、2)メモリー主体型。前者については、脳が脳を取り巻く環境に関する意味概念を把握し、この意味概念を獲得する為のアルゴリズムを得ることができるのは、脳が脳から外に働きかけ出力した時であるということから、入力信号の脳としての情報化、さらに脳の学習アルゴリズムは、出力依存的であると言える。後者のメモリー主体型とは、脳は獲得したアルゴリズムを神経回路の構造やその活動などの変化として固定化し記憶するため、脳のアルゴリズムはいわばルックアップ・テーブルに貯えられたメモリーとして存在するということである。脳への入力情報は、すべてこのメモリー検索情報として用いられる。脳が答えを引きだすと、引きだした答のアルゴリズムは、出力依存性学習によって、自動的に書き変わる。大脳は新皮質と古皮質で二重構造化されており、古皮質が入力情報から答の検索と価値判定をまず行い、新皮質がさらに時間をかけて緻密に情報処理すべき目標を、古皮質側から意味概念設定として与える。このような脳の発生・分化に伴い、脳がアルゴリズムを獲得するシステムを創ることは、脳型コンピュータを創るということと等価である。

S02-2　CNRファミリーとその脳の機能進化における意味

八木　健[1,2,3]
[1]阪大・細生工セ・遺伝情報、[2]岡崎生理研・高次神経機構、[3]CREST

進化が環境に対する動物の適応の結果生まれてきたとする時、環境を認識し、働きかけ、記憶する脳の機能は進化を捉える際に最も興味深い機能である。脳機能の基盤は神経回路網にあり、この形成と再編成過程で機能する遺伝情報は、脳の進化を捉える中で最も興味深い分子群である。よって、神経回路網形成・再編成を司る遺伝情報は、進化の過程で適応してきた環境を内在化してきた情報であると同時に、生後に生み出される環境への適応過程（記憶）を掌握している情報である必要がある。CNRファミリーはFyn結合活性より得られたシナプスに存在するカドヘリン分子群であり、免疫グロブリンと類似した遺伝子クラスター構造を持つ。CNRファミリーは、大脳皮質形成過程においてReelinの多重受容体であり、神経回路網形成・再編成ではシナプスに存在する。CNRファミリーは脊椎動物進化の過程で動物種ごとに協調進化していること、Reelin結合遺伝子数が大脳皮質拡大化と対応して増えていることより、進化の過程での環境の内在化に関与してきた遺伝情報である可能性がある。また、CNRファミリーが脳の発達過程において遺伝的変異と選別を受けている結果は、脳の記憶への関与を示唆している。

S02-3　霊長類大脳皮質領野に発現する遺伝子の解析

山森　哲雄[1]
[1]岡崎国立共同研究機構　基礎生物学研究所

大脳皮質は、体重当たり、ヒトでは、食虫類の約２００倍になり、霊長類固有の高次脳機能を考えるとき、決定的重要な役割を果たしたと考えられる。大脳皮質はブロードマンが解剖学的機能的に異なる領野に分割して以来、次第に高次脳機能を考える時の重要な概念として認知されてきた。従来より、大脳皮質領野の形成に関しては、神経細胞が分裂層にある段階で既に遺伝的にプログラムされているという考えと、視床からの入力によって始めてその領域特異化が決定されるという２つの考え方がある。げっ歯類を用いた最近の研究では、前者が有力である。しかし、視床からの入力の重要性を強く示唆する報告もあり両者の決着は未だついていない。私達は、特に領野の発達した霊長類での領野特異的なマーカーを得ることによって、この問題解決へのアプローチを試みている。現在までに、視覚野に顕著に発現し、かつ視覚野に於いて活動依存性を示す遺伝子occ1（栃谷等, Eur. J. Neurosci., 13, 297-307,2001)、運動野に特異的に発現する遺伝子gdf7（渡我部等, J. Neurochem. 76, 1455-1464, 2001)を見い出した。現在更に、Differntial Display法、RLCS法によって、領野特異的発現を示すものを２０程得ている。このような霊長類大脳皮質の形成と進化に関する我々の研究の現状について報告したい。

S02-4　霊長類の知覚的「論理」

藤田　和生[1]
[1]京都大院・文・心理学

我々の知覚系は、外界から与えられた不十分な情報を、さまざまな制約条件を設けて処理することにより、迅速にもっともらしい解を手に入れる。このような制約条件は、ヒトが環境にうまく適応するために構築してきたものであり、知覚的「論理」と呼ぶことができよう。このような「論理」はどのように進化したのだろうか。霊長類を対象に、明示されない事象の認識を実験的に分析した。実験1では、1つの物体が他方の物体に隠されていることをアカゲザルが図形的情報から認識できるかを調べた。小さな図形が大きな図形に隣接していると、我々は前者が後者の背後に続いていると認識し、前者を過大視する。図形の長さを報告させる課題を用いて同じ錯視がアカゲザルにも見られることがわかった。実験2では、帯の上下から突き出した棒状図形を提示し、フサオマキザルが帯に「隠された」部分をどのように補間するかを多選択肢の見本合わせ課題を用いて調べた。サルはほぼ「良い連続」、「良い図形」、「規則性」というヒトで見られるゲシュタルト原理に従って補間した。これらのことは、ヒトと同様の知覚的「論理」がヒト以外の霊長類にも共通してみられることを示し、その進化的起源は少なくとも真猿類霊長類の共通祖先にまでさかのぼることができることを示唆する。

S02-5　Arealization of the neocortex: genetic and epigentic contributions to the phenotype

Leah Krubitzer[1]
[1]Center for Neuroscience, UC, Davis, Davis, CA 95616, USA

The neocortex is composed of a number of functionally distinct areas. In humans, the expansion of the neocortex and increase in the number of cortical areas underlies all of the complex behaviors associated with the human condition. However, the mechanisms involved in the development and evolution of cortical areas is still contentious. We consider data from comparative studies as well as developmental studies to gain insight into the developmental mechanisms involved in arealization, and how these mechanisms have been modified in different lineages to produce the remarkable degree of variability observed in mammals. Because any phenotype is a result of interactions between genotypic influences and environmental factors, we also consider epigenetic contributions to the organization of the adult neocortex. Thus, studies of both developmental and adult plasticity provide some insight into how the neocortex of an individual can vary within the life span of that individual, and how the neocortex can vary across species.

S03-1　Creリコンビナーゼと変異型ホルモン受容体融合蛋白による部位・時期特異的遺伝子ノックアウト法

辻田　実加[1]、松代　はるか[1]、竹内　倫徳[1]、森　寿[1]、崎村　建司[2,3]、三品　昌美[1,3]
[1]東大・院医・分子神経生物、[2]新潟大・脳研・細胞神経生物、[3]CREST・JST

記憶・学習の分子機構の解明を目的として、Cre/loxP遺伝子組み換えシステムを応用した部位特異的、且つ時期特異的な標的遺伝子組換え法の開発を進めている。Creリコンビナーゼと変異型プロゲステロンレセプターのホルモン結合領域との融合蛋白遺伝子(CrePR)を作成し、アンチプロゲステロン依存的に組換え活性を誘導できることを確認した。次に小脳顆粒細胞選択的に高い発現を示すNMDA受容体チャネルGluRε3サブユニット遺伝子プロモーター制御下にCrePRを発現するトランスジェニックマウスを作成した。レポーターマウスと交配し、アンチプロゲステロンを腹腔内投与することにより、小脳顆粒細胞特異的にloxP配列間の組換えを誘導することが出来た。一方、神経栄養因子受容体遺伝子を標的とし、学習能力の高いC57BL/6マウス由来の胚幹細胞を用いてloxP配列を導入した組み換えマウスを作成し、FLPリコンビナーゼ発現マウスとの交配によりNeo耐性マーカーを除去した。CrePRと脳部位特異的に発現する遺伝子の適用により、脳部位・時期特異的な遺伝子組換えが可能となった。

S03-2　イムノトキシン細胞標的法を用いた遺伝子操作動物

小林　和人[1]、八十島　安伸[1]、佐野　裕美[1]、小林　とも子[1]
[1]福島医大・医・生体機能

脳神経系には形態的および機能的に分化した多様なニューロンが存在する。個々のニューロンは標的ニューロンと選択的な神経連絡を形成することによって機能的な神経回路を構築する。複雑な脳機能の制御機構を理解するためには、神経回路から特定のニューロンを除去し、動物の生理学的および行動学的な変化を解析するアプローチが必要となる。イムノトキシン細胞標的法は、遺伝子発現の特異性に基づいて、特定のニューロンを誘導的に除去するためのマウス分子遺伝学の技術である。本法では、目的のニューロンにおいて選択的に発現するマーカー遺伝子のプロモーター領域に依存して、組換え体イムノトキシンの標的分子であるヒトインターロイキン-2受容体を発現する遺伝子導入マウスを作製する。このマウスの脳内にイムノトキシンを投与することによって目的のニューロンの破壊を誘導する。大脳基底核は、複数の脳領域を連絡する神経回路から構成され、運動や報酬の制御に重要な役割を持つ。基底核の中心である線条体には、形態学的および電気生理学的に異なる複数のニューロンタイプが存在する。本研究では、イムノトキシン細胞標的法を用いて、大脳基底核を構成するいくつかのニューロンタイプを誘導的に破壊し、基底核の運動制御機構の解明に応用した例を示す。

S03-3　Tet制御システムを用いたＧＦＰ融合タンパク質の部位・時期特異的発現動物

酒井　規雄[1]、梶本　武利[1]、白井　康仁[1]、斎藤　尚亮[1]
[1]神戸大学・バイオシグナル研・分子薬理

複雑多様な神経機能を分子レベルで解析するには、遺伝子改変マウスが強力なツールになりうる。しかし、発達の初期から遺伝子を改変されたマウスは、正常な脳の発達が影響を受ける恐れがあり、改変を任意に誘導できる方法の開発が望まれる。Tet制御システムは、テトラサイクリンの投与で、目的遺伝子の発現制御を可能にするシステムであり、近年、遺伝子改変マウスの作製にも応用されている。我々は、PKCのin vivoでの役割、特に、PKCのトランスロケーションと神経機能との関係を明らかにする目的で、このTet制御システムを用いたトランスジェニックマウスの作製を試みた。即ち、神経特異的プロモーターの下流にtetracycline transactivator (tTA)を挿入したマウスと、tTAに反応性のTetO pプロモーターの下流にPKC-GFP遺伝子を挿入したマウスを交配させることにより、可視化したPKCを脳部位特異的、時間特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製した。NSE(neuron specific enolase)- tTAマウスとTetOp-γPKC-GFPマウスを交配して作製したマウスでは、線条体、小脳プルキンエ細胞にγPKC-GFPの蛍光が観察できた。本シンポジウムでは、Tet制御システムを用いた遺伝子改変動物の神経研究における有用性について報告する。

S03-4　タモキシフェン依存性変異型LBDを用いたCREBの記憶形成に対する役割の行動学的解析

喜田　聡[1]
[1]東京農大・応生科・バイオ

現在、マウス遺伝学的手法は脳高次機能解析の常套手段となっている。しかし、胚性致死や遺伝的補償のように、遺伝子変異の直接的な影響を解析不可能なケースも多い。従って、脳機能制御に対する遺伝子の役割を評価する上で、遺伝子変異を時期・空間特異的に制御可能なシステムを用いることが理想的である。そこで、我々は、核内受容体のリガンド結合ドメイン(LBD)を変異型タンパク質に融合させることにより、リガンド依存的に目的タンパク質の活性を制御するシステムに着目し、脳神経系における利用を試みている。実際には、転写調節因子CREBの学習・記憶形成に対する役割の解析を目的として、エストロゲンの合成アンタゴニスト（タモキシフェン）とのみ反応する変異型LBDとCREBの不活性型変異体との融合タンパク質をαCaMKIIプロモーターの制御下で前脳特異的に発現させたトランスジェニックマウスを作出した。本発表では、この変異型マウスを用いた行動解析から、CREBが記憶の固定化・再固定化のプロセスに必要であることが明らかとなった結果を報告する。また、テトラサイクリンを用いた遺伝子発現制御システムの確立に関しても経過報告したい。

S04-1　ロドプシンの立体構造

岡田　哲二[1]
[1]京都大院・理・生物物理（バイオ産業情報化コンソーシアム）

ロドプシンは、視覚（明暗視）を担う光受容体膜蛋白質であり、また数多くのG蛋白質共役型受容体（GPCR）のモデルとして最も研究が進んでいる。ロドプシンファミリーに属するGPCRは、主に7本の膜貫通ヘリックス領域に、多くの共通するアミノ酸・モチーフを有するため、基本構造は類似したものと推測されている。最近提出したウシ網膜由来のロドプシンのX線結晶構造モデルは、これまでの様々なGPCRに関する研究とも相容れ、そのような推測を基本的に支持するものである。一方、明暗視機能に最適化されたロドプシンは、リガンドとして発色団11シスレチナールを共有結合しており、その状態では極めて不活性である。即ち、現在得られている構造は、一般のGPCRにおける所謂inverse agonist結合型に対応する。また、内在性の11シスレチナールを保持するために、細胞外領域が非常に折り畳まれた構造をとっている点も、おそらくロドプシンや色覚を担う視物質などに特有のものであると考えられる。このように、GPCR一般の基本構造として重要な部分と、光情報伝達や吸収波長制御といった視覚機能に特有と思われる構造について概観すると共に、光活性化とリガンド結合による活性化の共通点、膜貫通ヘリックスから細胞内領域への構造変化のメカニズムを考察する。

S04-2　高次構造からみた代謝型受容体のグルタミン酸認識機構

森川　耿右[1]、陣上　久人[2]
[1]生物分子工学研究所・構造解析、[2]生物分子工学研究所・機能解析

代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）は中枢神経系興奮性シナプス伝達の調節において主要な役割を果たす膜蛋白質である。我々は、mGluR1の細胞外リガンド結合領域を単離・結晶化し、グルタミン酸結合体および非結合体を含む3種類の結晶構造を決定した。これらはすべてジスルフィド結合でつながった同種二量体から成り、それらの「活動型」および「静止型」と名付けられた形状は、向かい合ったαヘリックス構造から形成される二量体接触面を通じて相互に変換される。二枚貝状の単量体は、その2つのドメインの間隙にグルタミン酸を結合し、また、ドメイン配置を柔軟に変化させて「開いた」あるいは「閉じた」形状を呈する。これらの結晶構造は、グルタミン酸との結合が「活動型」二量体および「閉じた」単量体の両方を、動的平衡状態において安定化することを示唆する。二量体中の4つのドメインの配置は膜貫通領域および細胞内領域の分離状態に影響し、これが受容体活性化の要因であると考えられる。受容体活性化の初期過程を説明するこの様式は、細胞外リガンド結合部位を持つG蛋白質共役型神経伝達物質受容体に広くあてはまる可能性がある。

S04-3　ゲノム情報から新しいGPCRを検索する

武田　茂樹[1]
[1]学習院大・生命研

我々はGタンパク質共役受容体(GPCR)が7回膜貫通という共通の構造を持つこと、および味覚、嗅覚受容体の大部分とそれ以外GPCRの6割以上がそのOpen reading frame (ORF)にイントロンを持たないという事実を利用して、ヒトゲノム情報から 新規GPCRの遺伝子と考えられる配列を抽出した。今回の検索ではゲノム情報をそのままアミノ酸配列に変換した。200-1500残基からなるORFを約335,000個抽出し、これらの配列を膜貫通領域を予想するプログラムSOSUIで解析して、膜貫通領域の数を調べた。6-8回膜貫通と予想される約3,000個の配列について既知アミノ酸 配列との比較を行い、GPCRと思われる配列を選別した。以上の検索により嗅覚受容体 323個、味覚受容体22個を同定した。嗅覚あるいは味覚受容体以外の受容体では、既知の遺伝子を128個、既知のGPCRと信頼できる相同性がある新規受容体遺伝子50個を同定した。これら以外に、既知GPCRと相同性は持たないが、全体的なトポロジーからGPCRと考えられる配列を59個同定した。これらの結果と、既知GPCRのこの方法による回収率から、ヒトゲノム中の全GPCRの総数を約1000個と推測した。また34個の新規受容体についてRT-PCRの解析を行い、20個については発現部位を同定した。

S04-4　新しい生理活性ペプチド、グレリンの構造と機能

寒川　賢治[1]
[1]国立循環器病センター研究所・生化学部

成長ホルモン（GH）の分泌はこれまで、視床下部ホルモンであるGHRH（促進）とソマトスタチン（抑制）によって制御されていると考えられていた。一方、GHS（growth hormone secretagogue）と呼ばれる天然には存在しない合成化合物がオーファン受容体であるGHS-Rを介してGH分泌を促進することから、新たな内因性リガンドの存在が示唆されていた。

演者らは1999年末に、GHS-R発現細胞内のCaイオン濃度上昇活性を指標として、GHS-Rに特異的な内在性リガンドをラットおよびヒトの胃から精製、構造決定することに成功し、このGH分泌促進ペプチドをグレリン（ghrelin）と名づけた。グレリンはアミノ酸28個のペプチドであるが、3番目のセリン残基が脂肪酸（n-オクタン酸）でアシル化された特徴的な構造を有し、また、この脂肪酸修飾は活性発現に必須である。胃からのグレリンの発見により、これまで考えられなかった新たなGH分泌調節系の存在が明らかになった。

グレリンは視床下部の弓状核にも存在するが、胃の内分泌細胞に多量に存在しホルモンとしてGH分泌の調節に機能すると考えられる。グレリンはGH分泌のほかにも、末梢ではエネルギー代謝系や循環器系に関与し、一方、中枢では摂食調節に関わるなどGHを介さない直接作用も示し、その多様な機能、作用機序、病態生理的意義など今後の展開が注目されている。

S04-5　代謝型グルタミン酸受容体の遺伝学的解析

饗場　篤[1]
[1]神戸大院・医・分子細胞生物

代謝型グルタミン酸受容体1型(mGluR1)はシナプス伝達、シナプス可塑性の制御に関与しており、mGluR1ノックアウトマウスは、小脳失調、運動協調の異常を示す。また、登上線維-プルキンエ細胞シナプスのシナプス除去に異常があり、平行線維-プルキンエ細胞シナプスの長期抑圧が欠損している。一方、mGluR1トランスジーンをノックアウトマウスに導入し、プルキンエ細胞特異的にmGluR1を発現させたマウス（mGluR1レスキューマウス)では小脳長期抑圧、登上線維の多重支配の除去が正常に復活し、ローターロッド試験を用いた運動協調能もmGluR1タンパク質の発現量に依存し復活した。また、このマウスではノックアウトマウスで大きく低下した自発運動量が野性型と同程度に復活し、プルキンエ細胞以外の部位でのmGluR1の機能を運動を用いた学習実験で初めて検討できる機会を得た。今大会ではこのマウスを用いた瞬目反射条件付け実験および海馬依存性学習実験によって明かとなったmGluR1のプルキンエ細胞および他の領域での機能、および心拍条件付け学習によるmGluR1の自律神経系制御での役割について報告する。

S05-1　グリコサミノグリカン糖鎖による神経細胞機能の調節

菅原　一幸[1]
[1]神戸薬大・生化学

脳の細胞外マトリックスにはグリコサミノグリカン鎖としてコンドロイチン硫酸 (CS) 鎖をもつプロテオグリカン (PG) が豊富に存在し、脳の発達過程で重要な役割を担っている考えられている。CS-PGsが神経突起伸長を阻害し、神経細胞移動や軸索伸長の障壁となる一方で、CSの分布は軸索の通路とも一致している。我々は、特に多硫酸化CS鎖による神経突起伸長促進活性を見い出しており、CS鎖の構造と活性発現の相関を解明するいくつかの手がかりを得ている(Sugahara, K. & Yamada, S., Trends Glycosci. Glycotechnol., 12, 321-349, 2000)。1) 新生マウスの脳から単離したDSD-1-PG（フォスファカン）が、ラット胎児の海馬ニューロンの神経突起伸長促進活性を有し、その活性は多硫酸化Dモチーフをもつ CS-D鎖にある。2) サメ軟骨のCS-D鎖や別の多硫酸化Eモチーフをもつイカ軟骨のCS-Eも神経突起伸長促進活性を有する。3) ヘパリン結合性増殖因子ミッドカインは、神経細胞の基質への接着を促進するが、CS-Eは特異的にミッドカインと相互作用することによって、神経細胞の接着を阻害する。4) ラット胎児脳 (E18) にもCS-DとCS-Eモチーフが有意量存在している。5) 上記のような活性を有するCS-DやCS-Eから種々の硫酸化オリゴ糖鎖を単離、構造決定し、構造多様性を実証した。これらの知見をもとに、CSの構造活性相関を論じる。

S05-2　フロアープレート由来の新規スルファターゼの構造と機能

桝　正幸[1]
[1]筑波大・基礎医・分子神経生物学

発生期の神経管に一過性に現れるフロアープレート細胞は、神経細胞分化や神経軸索ガイダンスを制御する重要な細胞群である。我々はこの細胞の多彩な機能を担う新規の分子を単離する為に、サブトラクション法を用いてフロアープレート細胞に特異的に発現する遺伝子のスクリーニングを行い、新規のスルファターゼ（スルファターゼFP1）を単離した。スルファターゼFP1は、スルファターゼ族に保存された配列を有しているが、他のスルファターゼと比較するとC末に300アミノ酸残基の挿入を持つ特徴を有する。また、既知のスルファターゼの多くがライソゾームに局在してグリコサミノグリカンの硫酸エステル結合の加水分解を行うのに対し、スルファターゼFP1蛋白はゴルジ体と小胞体に局在する事から蛋白の合成過程で働くと推測される。更にその相同遺伝子が線虫やショウジョウバエにも存在する事から、種を超えて保存された生物学的に重要な役割を担う遺伝子であると考えられる。以上の結果から、スルファターゼFP1がプロテオグリカンなどの合成過程においてスルフォトランスフェラーゼと共同して糖鎖の硫酸化パターン形成に関与し、これによって形態形成分子や軸索ガイダンス分子の情報伝達を制御している可能性があると考え、その機能解析を進めている。

S05-3　脳特異的プロテオグリカン、ニューログリカンCの神経細胞での局在制御

時田　義人[1]、青野　幸子[1]、山内　忍[1]、周尾　卓也[1]、松井　ふみ子[1]、慶野　宏臣[1]、大平　敦彦[1]
[1]愛知県コロニー発達障害研究所・周生期学部門

ニューログリカンC（NGC）は我々の研究グループによって単離された膜貫通型コンドロイチン硫酸プロテオグリカンである。我々はすでに、NGCが幼若期の中枢神経系に一過性に発現することを報告している。本シンポジウムではラット大脳皮質由来の初代培養神経細胞を用いてNGCの発現の局在を解析した結果について報告する。培養4日目の神経細胞においてNGCは樹状突起先端の微細な偽足に局在していた。また、軸索にNGCを発現する神経細胞と発現しない神経細胞が存在することを見いだした。この軸索に輸送されるNGCは27アミノ酸が細胞内領域に挿入されたスプライスバリアントであり、一部の神経細胞だけが発現しており軸索先端の成長円錐に局在している。従って軸索と樹状突起の先端部にNGCが細胞内輸送されることを示す。また培養日数が進むとNGCは一部のシナプスの周囲に局在する。さらに生化学的解析から、神経組織の可溶性画分に低分子化されたNGCが存在し、その発現量は生後10日目前後にピークを示すことも見いだしている。神経細胞の先端部に局在するNGCが何らかの制御により可溶性分子となることで軸索、樹状突起の接着やシナプスの形成を制御している可能性が示唆される。

S05-4　神経回路形成における細胞接着分子とプロテオグリカンの機能相関

武内　恒成[1]、川野　仁[2]
[1]名古屋大院・理・生命理学・機能調節学、[2]東京都神経研・発生形態

大脳皮質からの遠心性線維は、ラット胎仔前脳において、形成初期から神経特異的接着分子TAG-1の発現を示す。このTAG-1陽性軸索は、ニューロカンの局在するsubplateを避け、フォスファカンの豊富なintermediate zoneを走行する。この現象は、TAG-1陽性ニューロンの突起伸長にフォスファカンは促進的に、逆にニューロカンは抑制的に働くことを示唆した。TAG-1強制発現細胞を用い、様々なリガンドを基質としたin vitroでの解析系を確立し検討したところ、TAG-1はニューロカンに対しては反発し、フォスファカンには誘因され軸索を伸長することが確認された。この系を用いたさらに詳細な解析から、TAG-1はニューロカンに対してはFyn、フォスファカンに対してはLynと、リガンドに応じて異なるチロシンリン酸化経路を誘導し、細胞の機能を変換していることが明らかとなった。このとき、Fynキナーゼの誘導経路には、TAG-1と構造の似た接着分子contactinの細胞膜上での側結合分子Casprとホモロジーの高い新規ファミリー分子が結合し、細胞内へ情報を伝え、lynキナーゼ系経路ではこの分子は関与していないことが明らかとなってきた。大脳皮質の神経回路形成には、TAG-1と様々なプロテオグリカンによる巧妙な機能相関が重要な働きをしていると考えられる。

S05-5　神経細胞表面プロテオグリカンの機能

前田　信明[1]
[1]基生研、総研大

従来プロテオグリカンは、軸索伸長に対し促進的あるいは阻害的に作用するとされ、機能的には一定の見解が得られていない。我々は、神経細胞表面に存在するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして、PTPζ/RPTPβを同定し、その機能解析を進めている。PTPζはヘパリン結合性成長因子プレイオトロフィン（PTN）およびミッドカイン(MK)の受容体として機能し、神経細胞の突起伸長および細胞移動を誘導する。その情報伝達においてはPTPζのコンドロイチン硫酸鎖部分が必須の役割を果たしている。コンドロイチン硫酸部分の寄与には構造特異性があり、その微少構造が情報伝達強度の調節に重要であると考えられる。各種グリコサミノグリカンはPTN/MK-PTPζ間の情報伝達を阻害する一方、PTPζのコア蛋白質部分は、F3/コンタクチンのリガンドとして機能し、神経突起伸長を誘導する。PTPζにはさらに、FGF-2、テネイシン、NCAM、ナトリウムチャネル等が結合すると報告されており、本プロテオグリカンは多用な情報伝達系の調節に寄与していると予想される。プロテオグリカンは状況依存的にグリコサミノグリカン部分およびコア蛋白質部分を通じて、神経機能を制御していると考えられる。

S05-6　脳損傷における転写因子OASISとプロテオグリカンの発現

和中　明生[1]、伊関　憲[2]、萩野　精太[3]、森　徹自[1]、張　玉想[2]、樋掛　剛志[1]、竹内　真由美[1]、高木　裕美[1]、横屋　幸彦[1]
[1]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学、[2]福島医大・麻酔科、[3]福島医大・整形外科

中枢神経損傷部位における反応性アストロサイトの増殖（グリオーシス）は神経再生を阻害することが知られている。グリオーシス組織においては再生阻害性のプロテオグリカン類が発現上昇していることが示され、神経再生医療の焦点となっている。我々はIn vitroグリオーシスモデルに特異的に発現する分子OASISを同定した。OASIS遺伝子は構造上bZIP構造を有するCREB/ATFファミリーに属する新規の転写調節因子をコードしていると考えられたので、上記プロテオグリカンの発現との関連を念頭に置き以下の検討を行った。1)OASISはIn vivoの神経損傷部においてGFAP、CD81陽性の反応性アストロサイトに発現していた。2)このOASISの発現パターンとコンドロイチン硫酸PG（Versican等）の発現パターンを二重染色で比較すると損傷部位において時間的空間的に極めて類似していた。3)OASIS蛋白はCRE配列を特異的に認識し且つリポーターアッセイにおいて転写を活性化させることを認めた。4)OASISの強制発現細胞から得た膜分画は有意に神経突起伸張を阻害した。以上を踏まえてプロテオグリカンと転写調節因子OASISの機能的連関の可能性について論じたい。

S06-1　内耳発生におけるbHLH型転写因子の働きの解明と再生の試み

楯谷　一郎[1,2]、影山　龍一郎[2]、平田　普三[2]、大澤　亮介[2]、中川　隆之[1]、村井　紀彦[1]、伊藤　壽一[1]
[1]京都大院・医・耳鼻咽喉科、[2]京都大・ウイルス研・増殖制御

高齢化社会の到来を迎え、内耳性難聴に対する治療の重要性は今後ますます増大すると予想されるが、鳥類とは異なり哺乳類では一度障害された有毛細胞はほとんど再生しないことが知られている。一方近年、内耳有毛細胞の発生においてMath1やHes1などのbHLH型転写因子が重要な役割を担っていることが明らかにされつつある。BerminghamらはMath1ノックアウトマウスで有毛細胞が全く生じないことを報告し、Math1が有毛細胞分化の促進に関与している可能性を指摘した。また我々はMath1の発現を抑制するHes1のノックアウトマウスを解析したところ内有毛細胞が2列に増えており、Hes1が有毛細胞分化に抑制性に関与している可能性を報告した。このようにbHLHは有毛細胞の発生において重要な役割を担っていることが推察されるが、Stoneらは鳥類における内耳の再生実験で、再生しつつある内耳にNotch経路でbHLHの上流にあるとされるDelta1の発現を認めたことを報告しており、内耳の再生においてもbHLHが関与している可能性が考えられる。現在我々は発生期マウスにおける内耳でのbHLH遺伝子の発現を調べ、ノックアウトマウスの解析を行っており、さらに生後マウスでの内耳再生への応用の可能性を考えている。

S06-2 移植による内耳感覚器の神経修復の可能性

小島 憲[1]
[1]京都大院・医・認知行動脳科学

内耳神経節細胞や有毛細胞は再生しないため、それらの細胞が傷害されて脱落すれば、失われた内耳機能を回復することは困難である。今回我々は損傷内耳の神経修復を目指して、未分化な耳胞細胞を用いた移植療法の可能性を探った。音響外傷後の蝸牛に胎仔耳胞細胞を移植した。移植細胞は様々な部位に生着し、その部位により形態的に特徴を持つことが判明した。すなわち、Corti器に遊走した細胞は支持細胞に類似し、神経節に遊走した細胞は神経節細胞に類似した球状の細胞を認めた。以上から傷害された内耳感覚器では、移植された耳胞細胞の生存と形態を決定する重要な手がかりが発現されていると考えられた。また並行して胎仔耳胞から未分化な感覚上皮細胞の特徴を持つ細胞株を樹立した。株化耳胞細胞は上皮様の形態をとり、免疫細胞学的に感覚上皮細胞のマーカーであるサイトケラチンと神経上皮幹細胞のマーカーであるネスチンが陽性、生理学的に幼若な耳胞細胞で特徴的なアセチルコリンによる細胞内カルシウムの上昇が認められた。また、単一クローンから多様な形態を示す細胞が出現し、多分化能を持つ細胞であることが示唆された。以上から株化耳胞細胞は未分化な状態を維持していると考えられ、移植による分化誘導の可能性が期待された。これらの結果は、損傷内耳に対する移植療法の可能性を示すものと思われる。

S06-3 内耳への薬物輸送システム - 臨床応用と動物モデル -

山下 裕司[1]、下郡 博明[1]、菅原 一真[1]
[1]山口大学・医学部・耳鼻咽喉科

内耳における可塑性の研究は神経科学の進歩により新しい段階を迎えており，内耳疾患に対する新たな治療薬の開発が期待されるようになった。本講演では，内耳へ薬物を直接投与する方法として開発された内耳への薬物輸送システムを紹介し，内耳機能回復の可能性について述べる。正円窓窩にカテーテルを留置できるように先端部分のチップに工夫をこらした画期的な薬物の内耳への輸送システムが開発された。本方法により，内耳へ薬物を持続的にかつ定量的に投与できる。一方，臨床に用いるには，効果的な薬剤，その投与量などについて解決しなければならない問題点が多い。我々は数年前から動物モデルを作成し，内耳機能の評価法および薬物の効果について検討してきた。実験動物としては，モルモットを用いている。浸透圧ポンプを皮下に留置し，カテーテルの先端を蝸牛鼓室階に挿入している。これらの操作によっても，内耳機能にはほとんど影響を受けない。この動物モデルを用いることにより，種々の内耳障害(薬剤，音響) にたいする各種薬剤の効果についての検討が可能となった。内耳の機能回復を促進させる可能性のある薬物としては，ステロイド，ATP製剤，神経栄養因子，活性酸素消去剤などが期待されている。これら種々の薬剤の内耳機能回復に関するデータを示す。

S07-1 嗅覚受容体の発現制御とそれに規定される軸索投射

坂野 仁[1]
[1]東京大学・理・生物化学

我々は*lacZ*で標識した嗅覚受容体遺伝子*MOR28*をもつトランスジェニックマウスを作製し、その発現制御を解析した。内在性*MOR28*遺伝子は、トランスジーンと区別するため、ノックインの手法により*GFP*で標識されている。*GFP*の蛍光を指標に、内在性*MOR28*を発現する嗅神経細胞を集め、その核を単離してFISH解析を行ったところ、*MOR28*の発現にはmaternal-paternal 、2つの対立形質の間に相互排除のある事が確認された。次に嗅上皮切片の二重染色を行った結果、内在性及び外来性2種類の*MOR28*遺伝子が同時発現することは極めて稀であることが判明した。同様の相互排除は、同一染色体の同じ部位に複数挿入された外来性*MOR28*遺伝子の間にも認められた。これは、同じ発現制御領域を持つ同じ種類の嗅覚受容体遺伝子同士が、maternal-paternal間の相互排除のみならず、一般的にmono-allelicに発現されることを実験的に示した初めての例である。我々は更に二重標識マウスを用いて、同じ*MOR28*遺伝子を発現する嗅細胞であっても、*MOR28*の遺伝的多型や、染色体上での位置、標識遺伝子の種類などによって、嗅球上での投射先が微妙に異なる事を見出した。この際、軸索の分離選別は、軸索伸長の過程ではなく、嗅球上で糸球構造が形成される際に生じるらしい事が示された。本演題では嗅覚受容体の発現とそれに規定される軸索投射について考察する。

S07-2 哺乳類嗅球の匂い地図

森 憲作[1]
[1]東京大院・医・細胞分子生理

嗅球内の個々の糸球は、それぞれ一種類の匂い分子受容体を表現している。従って、嗅球内での糸球の空間的配置は「匂い分子受容体の表現地図」を意味する。この匂い受容体地図がどのように構成されているかを調べる目的で、抗細胞接着分子抗体を用いた組織化学的方法、匂い分子受容体プローブを用いた嗅球切片でのin situ hybridization法、内因性信号の光学的測定法、電気生理学的方法、等を組み合わせ、ラットおよびマウスの「匂い分子受容体の表現地図」を探索した。この結果、(1) 個々の嗅球には、内側半球と外側半球に鏡像的に配置された二つの「匂い分子受容体地図」が存在すること、(2) 匂い分子受容体はいくつかのグループに分類され、それぞれのグループごとに嗅球の特定の部位に配置された領域内の糸球で表現されていること、がわかった。特に、光学的測定法により決定された嗅球背側部の2つの小領域の解析から、匂い分子の特定の構造的特徴を認識する受容サイトを共有する1群の受容体が分類され、それぞれの小領域内の糸球で表現されていることが示唆された。この小領域ごとの匂い分子受容体の分類と、人間が感じる匂いの質(submodality)との関連を議論する。

S07-3 WGAトランスジーンを用いた嗅覚神経回路の解析

吉原 良浩[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム

脳の構造・機能を理解するためには、ニューロンどうしがどのような配線様式でつながっているのかを詳細に知ることが必要である。古くからWGA蛋白質などの植物レクチンが経シナプス性トレーサーとして用いられ、様々な神経回路の可視化に力を発揮してきた。最近私たちはWGA cDNAをトランスジーンとし、発生工学的手法を用いて特異的プロモーターの制御下に特定のタイプのニューロンだけでWGAを発現させるという新たな選択的神経回路可視化技術の開発に成功した。本発表ではマウス嗅覚神経回路へのWGAトランスジーン技術の応用についての以下の知見を報告する。(1) OMPプロモーターの支配下にWGAを嗅細胞で発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、異なった発現パターンを示す複数の系統を得た。ある系統ではフェロモン受容を司る鋤鼻感覚細胞に高レベルのWGAが検出され、副嗅覚神経回路（鋤鼻器官-副嗅球-扁桃核）が選択的に可視化された。(2) WGA発現アデノウイルスベクターの鼻腔への注入により、簡便に高レベルのWGAの発現誘導ができ、嗅覚神経回路が可視化された。(3) 特定の匂い分子受容体遺伝子座へのWGAトランスジーンのノックインを行い、その受容体を発現する嗅細胞からの選択的神経回路の可視化を試みた。

S07-4 嗅覚系の二次神経細胞の軸索投射

平田 たつみ[1]
[1]総研大, 遺伝研・脳機能

嗅細胞によって受容された匂いの情報は、嗅球の僧帽細胞と房飾細胞とよばれる二種類の二次神経細胞へと受け渡される。この間の神経回路については、近年盛んに研究されその基本原理が明らかにされつつある。これに対して、嗅覚の二次神経細胞からより中枢へと向かう軸索投射についてはいまだ不明の点が多い。二次神経細胞のレベルでいったん抽出された匂い情報が、そのあとランダムに混ざり合っていくとは考えにくいので、何らかの情報処理の原理があるはずである。我々のグループは、嗅覚二次神経細胞の軸索投射の機構を研究している。この軸索投射は器官培養下で再現することができる。この器官培養系を用いて明らかになってきた嗅覚二次神経細胞の基本的な軸索ガイドのしくみについて紹介したい。

S07-5　フェロモン記憶を支える情報分子

椛　秀人[1,2]、黄　光哲[1,2]
[1]高知医大・第一生理、[2]科技団・CREST

雄マウスの尿中フェロモンは鋤鼻系を刺激して雌マウスに発情をもたらし、繁殖に重要な役割を果たしている。しかし、この効果が受胎して間もない雌に誘起されると妊娠阻止に帰着してしまう。この妊娠阻止は通常、交配雄とは異なる系統の雄によって引き起こされ、ブルース効果として知られている。雄フェロモンによる妊娠阻止を防ぐために雌マウスは、交尾刺激を引き金として交配雄のフェロモンを記憶し、この記憶によって妊娠を保障している。この記憶を支えるシナプスの可塑的変化は、鋤鼻系の最初の中継部位である副嗅球に起こる。副嗅球の中継ニューロンであるグルタミン酸作動性僧帽細胞は副嗅球に内在するGABA作動性顆粒細胞との間に、樹状突起同士の相反性シナプスを形成している。交尾刺激とフェロモン刺激が副嗅球において連合することによって、種々の情報分子（ノルアドレナリン、イオンチャネル型グルタミン酸受容体、代謝型グルタミン酸受容体mGluR2、カルモジュリン、プロテインキナーゼ、一酸化窒素、新たに合成されたタンパク質など）が関わり、相反性シナプスに可塑的変化（電気生理学的変化、形態的学変化、神経化学的変化）が生じる。本シンポジウムでは、最近の知見をもとにフェロモン記憶を支えるシナプス可塑性のメカニズムについて考察する。

S08-1　神経インパルスパターンと神経接着分子

伊藤　康一[1]
[1](財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・炎症

神経系の発達は多岐にわたる内部または外界からのシグナルによって調節を受けている。神経接着分子はこのプロセスにおいて重要な役割を担っている分子であり、末梢および中枢神経系において神経突起の進展、軸索誘導、シナップス形成、ミエリン形成に関与し、発達期から成熟期での神経回路網形成および可塑性を調節していると考えられている。最近、神経回路網の形成において、特異的または生理的神経インパルスパターンと神経接着分子間の密接な関与の重要性が報告されている。そこで、その関係を明らかにするための、実験方法の紹介とその利点および欠点について考え、神経インパルス(自発発火、高頻度発火など)で起こる神経接着分子の発現及びこれによる生理的役割について考察する。

S08-2　神経活動依存性Ca^{2+}シグナリングによるCREBリン酸化調節とアクチン制御

尾藤　晴彦[1]
[1]京都大院・医・神経細胞薬理

脳の可塑性の根幹となるシナプス伝達効率の変化がいかなる分子機構によって長時間固定化されるかという点は謎につつまれている。我々はこの問題にアプローチする目的で、シナプス活動によって引き起こされる、シナプスから核へのシグナリングや、シナプスから細胞骨格への情報伝達経路について解析を進めている。海馬錐体細胞樹状突起上のL型Ca^{2+}チャンネルとNMDA受容体を介してCa^{2+}が流入すると、CaMKIV依存的に転写因子CREBがリン酸化される。これらのチャンネルは、シナプス可塑性の誘導に重要な役割を果たすと考えられているが、事実、シナプス可塑性を引き起こす1Hz以上の刺激周波数帯においてCREBは強力にリン酸化された。一方、GFP-actinを用いたイメージングにより、持続的な高周波刺激により海馬錐体細胞のアクチン細胞骨格動態がダイナミックに修飾される様子を可視化することに成功した。この過程で、NMDA受容体と電位依存性Ca^{2+}チャンネルが、アクチン動態に対して全く異なる作用を及ぼすことが明らかとなった。現在、神経活動の周波数には、カルシウム流入源の組み合わせを規定し、シナプス可塑性に影響を与える情報がコードされている可能性について、さらに検討中である。

S08-3　海馬シナプス可塑性の周波数依存性

真鍋　俊也[1,2]
[1]神戸大院・医・脳科学講座・細胞・神経生理学分野、[2]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門・神経ネットワーク分野

海馬におけるシナプス伝達効率は、シナプスの活性化頻度により長期的に増大したり減少したりする。一般的には、高頻度の活性化により長期増強（LTP）が誘導され、持続した低頻度刺激では長期抑圧（LTD）が誘導される。このように、中枢神経系では周波数依存的に伝達効率が両方向性に調節されているが、同じ海馬内でも部位によりその依存性に差が見られる。海馬CA3苔状線維シナプスにおいては、1-2Hz程度の低頻度刺激ではLTDが観察されるが、5HzではLTPが誘導される。しかし、海馬CA1領域においては、通常の実験条件では、5Hz程度の刺激でLTDが誘導され、LTPを誘導するためには20Hz以上の高頻度刺激が必要であり、両者の間には誘導機構に根本的な違いがあることを示唆している。実際、CA3苔状線維シナプスではシナプス前終末でシナプス可塑性が誘導され、CA1領域ではシナプス後細胞で誘導されることが認められており、この周波数依存性の違いは、活性化される受容体やそれぞれの部位へのカルシウムイオン流入とそれにより活性化される細胞内生化学過程の相違を反映していると考えられる。本講演では、海馬の異なる二つの部位でのシナプス可塑性誘導機構を比較し、それにおける周波数依存性の意義とそれを決定する受容体・分子機構について議論したい。

S08-4　神経活動のパターンの解析と脳の可塑性の制御

尾崎　美和子[1]
[1]理研・脳総研・神経構築

神経細胞のもつ大きな特徴は、細胞自体が神経活動と呼ばれる電気的な活動を有することである。未熟な神経細胞が分化・発達していく過程で、神経細胞は神経伝達物質や神経栄養因子といった刺激に反応しイオンチャンネルや伝達物質受容体などを発現し、神経細胞固有の伝達物質感受性や興奮性（固有の神経活動）を獲得していくと考えられている。しかし近年、この神経活動すなわち電気的な刺激が逆に神経に関連する物質の動態を制御していることも明らかとなってきている。本研究では、ニューレグリン(NRG)と呼ばれる多機能性分化増殖因子に着目し、蛋白のプロセッシングが特定の神経活動のパターンにより制御されていることを明らかにした。また、NRGは小脳顆粒細胞と苔状線維間のシナプス形成と発達に重要な分子であり、NMDA受容体NR2CとGABAA受容体β2サブユニットの発現を制御している因子でもある。今回我々は、小脳顆粒細胞にとって興奮性または抑制性シグナルの入力に関与している伝達物質受容体サブユニットの発現バランスが、異なる神経活動のパターンを介し、ニューレグリンの蛋白分断の効率とイオンチャネル受容体の活性化とのコンビネーションにより制御されていることを明らかにした。更に、異なる神経活動のパターンは異なる分子の挙動を制御しているとも考えられ、脳の可塑性を制御するための戦略等も含め報告する。

S08-5　多点計測とその信号処理の技術的可能性と問題点

市川　道教[1]、冨永　貴志[1]
[1]理研・BSI・脳創成デバイス

脳の機能を解明する目的のため、多点計測に対する期待は高い。特に、脳内情報表現を理解するには1点計測に比べて、飛躍的に得られる情報は多い。我々は、膜電位感受性色素を用いた光計測で得られる2次元計測データを参照として、多点電極を評価する手法によって、新しいタイプの電極の製法と信号処理の可能性を探索している。従来、タングステンやニクロムなどの極細金属ワイヤーを手作業で束ねたものや、シリコン製の剣山のような2次元電極などが多点電極として使われて来た。これらに共通しているのが、技術的な困難さから一部の研究室だけで可能な手法であったことである。我々の1つの目的は、容易に使える手法として多点電極を実現することである。この目的のため、エレクトロニクス関連の専門メーカーと共同で、（1）ステンレス薄板から写真エッチング技術でカスタムデザインの多点電極を再現性よく生産する方法、（2）シリコンの金属触媒による針結晶化技術を応用した微細電極製造法、などを実験的に検討している。また、従来の大規模な計測装置に比べて小型で簡単にセットアップできる記録装置を開発した。多点電極により刺激を加え、それらをプログラムすることで擬似的な入力パターンを生成することも技術的には容易である。開発現状、実験結果を報告し、今後の可能性,課題などを議論したい。

S08-6　人工視覚システムの開発

八木　透[1]
[1]名古屋大学院・工・計算理工

エレクトロニクス技術を用いて失明者の視覚を再生させようという「人工視覚システム（visual prosthesis）」の研究開発が世界各所で行われている。これは体内に埋め込んだ刺激電極を通じて、視覚情報に対応した電気信号で視覚系の脳あるいは神経を刺激し、人工的に視覚を回復させようというもので、すでに臨床応用されている聴覚の人工臓器「人工内耳（cochlear implant）」の視覚版といえる。人工視覚システムは電極を埋め込む場所によって、網膜刺激型（retinal implant）、視神経刺激型（optic nerve implant）、大脳刺激型（cortical implant）に大別される。また網膜刺激型と神経移植とを組み合わせたハイブリッド型（hybrid retinal implant）も提案されている。現在、各研究グループとも「光覚の持続した再生」を当面の目標として研究を進めている。米国のグループはすでにボランティアの失明患者の眼球内や脳内に埋め込んだ電極アレイを通じて電気刺激を行い、光覚の一時的再生に成功している。またドイツでも急ピッチで開発が進んでいることから、人工視覚システムは今後10〜20年の間に実用化されるかも知れない人工臓器として注目を集めている。

S08-7　機能的電気刺激（ＦＥＳ）における動作筋電図の活用

市江　雅芳[1]
[1]東北大院・医・運動機能再建学

機能的電気刺激（ＦＥＳ）は、脊髄損傷などの中枢性運動麻痺に対し、コンピュータで制御された電気刺激を用いて麻痺筋を収縮させ、失われた動作を再構築する全く新しい概念の治療法である。現在、国内4大学が高度先進医療として治療を行っており、全て、東北大学で開発したシステムが採用されている。ＦＥＳで動作を再建するには、多関節におよぶ多数の筋を同時に制御しなければならない。東北大学で開発した手法は、健常人の動作筋電図を利用するものである。これにより、筋活動の始点と終点、相対的な筋活動の大小などを知ることができる。しかしながら、動作筋電図をそのまま刺激パターンに変換しても、必ずしも複雑な動作を制御できるわけではない。生理的な状態では、一つの筋に属する多数の運動単位は互いに同期することなく、大きさ原理に則って筋収縮力を調節している。電気刺激では、運動単位は同期し、大きさ原理とは逆の順番で発火するため、筋収縮力の微細な調節はできず、筋疲労も容易に生じる。したがって、通常の動作で数十%ＭＶＣに相当する筋活動を示す小さな筋ではＦＥＳによる動作の再現性は良いが、数%ＭＶＣに相当する筋活動しか示さない大きな筋では、動作筋電図をそのまま利用しても動作を再建することは困難である。

S10-1　条件恐怖刺激とPrRP・オキシトシン

尾仲　達史[1]、朱　玲玲[1]、矢田　俊彦[1]
[1]自治医科大学・医学部・生理学第二

ストレス刺激を加えると、摂食が抑制され、下垂体前葉からのACTHと下垂体後葉からのオキシトシン分泌が促進される。一方、PrRPを脳室内に投与しても同様に摂食が抑制され、ACTHとオキシトシン分泌が促進される。従って、PrRP神経が、神経内分泌反応と摂食におけるストレス反応を伝達している可能性がある。本研究は、この可能性を検証する目的で、視床下部に逆行性トレーサーを微量投与し視床下部に投射することが確認されたPrRP神経が条件恐怖刺激で活性化されるか、また、条件恐怖刺激に対する神経内分泌反応が、抗PrRP抗体投与で阻止されるかを検討した。

S10-2　ACTH分泌調節におけるレプチンとグレリンの相互作用

本多　一文[1]、尾仲　達史[2]、川上　昭雄[1]、六角　久美子[1]、井手野　順一[1]、石橋　俊[1]
[1]自治医大・内分泌代謝、[2]自治医大・生理学第2

【目的】飢餓時にACTH分泌が亢進していることが示されている。レプチンおよびグレリンは重要な食欲調節因子である一方ACTH分泌にも関わると示唆されている。飢餓時にはレプチンの分泌は低下し、グレリンは逆に血中濃度が高まる。ACTH分泌調節における両者の相互作用を明らかにすることを目的とした。【方法】SDラットを用い、ACTH基礎値およびストレス後の分泌に対する48時間絶食の影響を検討した。また、ACTH分泌に対するレプチンあるいはグレリンの脳室内投与の効果を調べた。また、抗ニューロペプタイドY(NPY)抗血清投与の影響も検討した。また、これらが視床下部室傍核細胞の活動性をどのように変化させているかFos免疫細胞化学により検討した。【成績】48時間の絶食によりACTHの基礎分泌、ストレスに対する反応はいずれも促進された。レプチンあるいは抗NPY抗血清の脳室内投与によりこれは抑制された。一方、グレリンの脳室内投与は飢餓時のACTH分泌をさらに促進したが、この効果は抗NPY抗血清の脳室内前投与により抑制された。【考察】レプチンとグレリンはいずれも視床下部のNPYニューロンを標的の一つとすることが示されている。この経路は両者の摂食への作用に関わるだけでなく、ACTH分泌にも関わることが示唆された。

S10-3　オレキシン／ヒポクレチンとストレス

上田　陽一[1]
[1]産業医科大学・医・第一生理学

オレキシン／ヒポクレチンは1998年桜井らにより発見された新規の神経ペプチドで、強力な摂食惹起作用を有する。最近では、ナルコレプシーとの関連でも注目されている。オレキシン産生ニューロンは摂食中枢として知られる視床下部外側野およびその周辺部に限局して存在するが、その軸策は脳内に広範に投射している。我々はこれまでに、オレキシンを覚醒ラットの脳室内に投与すると視床下部室傍核小細胞群にc-fos mRNAが著明に発現すること、血中ACTH濃度が増加すること、および血中コルチコステロン濃度が増加することを明らかにした。CRH産生ニューロンが存在している室傍核小細胞群には、オレキシン産生ニューロンからその軸策が密に投射し、オレキシンタイプ2受容体が豊富に発現している。したがって、オレキシンはCRH産生ニューロンの神経活動を亢進させて、下垂体前葉からのACTH分泌を引き起こすと考えられる。最近我々は、視床下部外側野およびその周辺部に存在するオレキシン産生ニューロンが拘束ストレスや寒冷ストレスなどにより、その活動が亢進することをFos蛋白を指標として明らかにした。以上より、視床下部オレキシン産生ニューロンは種々のストレスによる視床下部ー下垂体ー副腎系の賦活経路に関与していることが示唆された。

S10-4　神経伝達物質および糖質コルチコイドによる視床下部CRH/AVP遺伝子転写調節機構

井樋　慶一[1]、Stanley Watson[2]
[1]東北大院・情報科学・情報生物、[2]ミシガン大学精神衛生研究所

視床下部室傍核(PVN)には、CRHとAVP両ペプチドを分泌する「CRH/AVPニューロン」が存在し、糖質コルチコイド(GC)分泌を介しストレスからの生体防御において重要な役割を果たす。ストレス情報は脳内の様々な領域から神経性入力によりCRH/AVPニューロンに伝達される。これらはCRH/AVPの分泌を促し、またその遺伝子転写をも促進する。後者には、主としてAキナーゼ反応系が関与している。延髄からPVNに入力する上行性神経路に含有される神経伝達物質ノルエピネフリン(NE)をラットPVNに投与すると、CRH遺伝子転写は極めて速い立ちあがりと消退を示すがAVP遺伝子転写は遅れて立ちあがる。従ってNEによる両遺伝子転写調節メカニズムは異なることが示唆される。両側副腎摘出動物におけるGC大量慢性投与は、PVN内のCRH/AVP含有量を平行して低下させる。また、大量GCの前投与によりストレス時CRH遺伝子転写は完全に抑制される。しかし、PVN内NE投与による生理変動域の血中GC上昇はCRHよりもAVP遺伝子転写を強く抑制することから、GCの効果は用量に大きく依存し、またCRHとAVP遺伝子で異なることが示された。このようにCRHとAVPでは神経伝達物質およびGCによる遺伝子レベルの調節が異なっており、種々のストレス環境への適応手段と推察される。

S10-5　Interaction of POMC peptides and oxytocin in feeding and reproduction related circuits in the brain

Mike Ludwig[1]、Nancy Sabatier[1]、Celine Caquineau[1]、Alison Douglas[1]、Gareth Leng[1]
[1]Department of Biomedical Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

In the brain, alpha MSH induces numerous behavioural effects-in particular effects on feeding behaviour and sexual behaviour-by acting through central melanocortin receptors, MC3 and MC4 receptors. The main population of POMC neurones is found in the arcuate nucleus and fibres originating from these neurones have been found in the supraoptic and paraventricular nucleus and the intermediate pituitary. Our laboratory is interested in the reciprocal interaction of the oxytocin system and the MSH system since central oxytocin release is closely associated in both feeding behaviour and reproduction. For example, we are studying the control of MSH by oxytocin during male sexual behaviour and the effects of MSH on oxytocin cell behaviour and oxytocin release. By combining immunocytochemistry, electrophysiology and behavioural studies we are investigating hypothalamic networks and cellular mechanisms that underlie the interaction of oxytocin and MSH in feeding and reproduction.

S10-6　摂食障害（神経性食欲不振症）とストレス

野添　新一[1]、成尾　鉄朗[1]、田中　宗毅[1]
[1]鹿児島大学医学部附属病院・心身医療科

最近の疫学調査ではわが国における摂食障害患者は5年前に比して明らかに増加していることが指摘されている。本症患者はこれまで思春期・青年期にある人に多かったが、最近では前思春期、30才代でもみられるようになり、年代域の拡大がある。発症は直接的外傷（たとえば交通事故など）と、成長期に個人の内面で認識される問題（たとえば受験、就職、対人関係、肥満処理など）と、それまで家族の中に存在してきた問題（親子、夫婦、同胞間葛藤など）などがストレッサーとして作用して発症すると考えられる。本症患者の中には、精神的ストレスが強く作用して未だ体重減少が顕著でない時期から無月経の見られることもある。しかし多くは、精神的ストレスと飢餓の影響が絡み合わされて自律神経、内分泌の変化ないし機能障害が生じてくると考えられる。なかでも注意すべきは飢餓による情緒的変化と、過食と浄化を繰り返す例でみられる精神神経内分泌反応である。本症の特徴は自ら課した 節食ないし絶食、過食と浄化それ自体が神経内分泌的変化につながり、これらの変化が他の行動、たとえば気晴らし食い、過活動、強迫性亢進といったものを促進し、遷延化に寄与していることである。ここでは症例を中心に治療介入前と介入後にみられる自律神経、内分泌学的変化とその他について述べたい。

S11-1　神経ペプチドとプロセシング酵素の記憶への関与

山本　賢[1]、加藤　武[1]
[1]横浜市立大院・総合理

近年、神経ペプチドの記憶機能への関与が注目を集めている。アルツハイマー病（AD）患者脳において、ソマトスタチンやサブスタンスP（SP）を始めとするいくつかの神経ペプチドが減少し、その減少がAD患者の認知機能障害の一因と考えられる。神経ペプチド量はその生合成酵素と分解酵素によって調節されている。我々は神経ペプチドとその合成酵素が共に順行性軸索輸送によって終末に軸索輸送されることを報告している。またラット坐骨神経結紮神経性疼痛モデルを用いた実験では、ラットDRGにおいて神経ペプチドとその合成酵素が共に減少した。これらの結果は神経ペプチドの細胞内レベルがその合成酵素によって調節されていることを示す。しかし、ADやてんかんを含む脳性疾患において神経ペプチド量が変化する原因についての情報はほとんどない。そこで我々は脳性疾患モデル動物における神経ペプチド量とその合成酵素量の変化を検討した。PTZ投与によるてんかんモデル動物では扁桃体のSP量と合成酵素量がパラレルに変化したが、他の脳部位では相関性がなかった。本シンポジウムでは記憶障害モデル動物を用いた実験結果について述べる。

S11-2　神経細胞間連絡における細胞質性プロテアーゼの役割

久永　真市[1]、魏　范研[1]、橋本　富美子[1]、佐々木　孝寛[1]、斎藤　太郎[1]
[1]都立大院・理・生物科学

記憶は神経細胞間の連絡を介したサーキット形成を基盤としている。神経細胞間の連絡は接着分子による直接的な相互作用に加えて、神経伝達物質など液性因子を介した情報伝達が行われている。ホルモンなどと異なり、特定の神経細胞間で連絡が確立されるが、それを可能にしているのが、刺激の伝達経路として働く軸索など神経突起である。ここでは、シナプス刺激に伴うプロテアソームによる蛋白分解と軸索細胞骨格のカルパインによる分解について報告したいと考えている。神経伝達物質刺激の細胞内情報伝達にはprotein kinase群が大きな役割を果たしている。Protein kinaseの活性化には蛋白間相互作用やリン酸化カスケードによるものが主流であるが、プロテアソームによる分解を介したprotein kinase活性制御も存在することを、神経細胞で機能するユニークなcyclin-dependent kinase 5 (Cdk5)で紹介する。一方、軸索の最も主要な細胞骨格要素であるニューロフィラメント（NF）は安定な構造であり、成熟軸索の維持や径拡大に寄与すると考えられている。軸索再生時には不要な構造として、カルパインにより積極的に分解される。カルパインによるNF蛋白の分解制御についても述べたい。

S11-3　大脳皮質の発達可塑性におけるセリンプロテアーゼの役割

侯賀　宣子[1]、Takao Hensch[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム

生後発達初期における大脳皮質第一次視覚野(VC)のシナプスは可塑的であり、視体験に応じてさかんに再編成されていることが知られる．我々は線溶系の1因子である組織型プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)の眼優位可塑性への関与について検討してきた．その結果、tPA遺伝子ヘテロ接合体および欠失変異マウス(tPA KO)のVC両眼性領域(BZ)における短期(4d)あるいは長期(2wk)単眼遮蔽(MD)後の眼優位性変化は野生型に比べ有意に減少していることが明らかとなった．さらに、BZ内でMD後に充分量のtPA活性が上昇することが眼優位可塑性を惹起するのに必要であると思われる結果を得た．また、先に我々が報告した同じく可塑性レベルの低下したグルタミン酸脱炭酸酵素65遺伝子欠失変異マウス(GAD65 KO)から得られた所見とtPA KOの結果を比較検討したところ、1）神経細胞特性、2）長期MD後の眼優位性の変化、3）ジアゼパムによる可塑性レベルの回復効果、4）神経活動マーカー遺伝子の発現パターンなどにおいて相違点が見つかった．一方、短期MD(2d)後のGAD65 KOにおけるtPA活性の上昇は認められなかったことから、tPAはGABAよりも下流に位置し発達可塑性を制御する可能性がでてきたので紹介する．

S11-4　シナプス可塑性におけるシナプス細胞外領域の改変メカニズム

松本-宮井　和政[1]、塩坂　貞夫[1]
[1]奈良先端科学技術大学院大学・バイオ・細胞構造

記憶・学習には長期に渡るシナプス構造の可塑的変化が不可欠であり、その形態学的変化には細胞外プロテアーゼによるシナプス細胞外領域の改変が必要と考えられる。我々はその分子機構の解明を目的として、記憶・学習に関わる海馬、扁桃体に特異的に発現する細胞外セリンプロテアーゼ・ニューロプシン（NP）をクローニングし、その機能解析を進めてきた。その結果、1)神経活動の増加によりNPプロテアーゼ活性が速やかに且つ一過性に上昇すること、2)NPは海馬CA1の一部のシナプス前膜に局在する接着分子L1を短時間で切断すること、3)NPは海馬CA1におけるLTPのレベルを短時間の作用で濃度依存的に調節すること、4)NP遺伝子欠損マウスでは海馬CA1の一部のシナプス構造に異常が生じ、海馬依存的な特定の学習に障害を示すこと、を明らかとした。これらの結果は、神経活動により活性化したNPが特定の神経回路に存在するシナプス接着因子L1を切断することでシナプス接着構造を改変しその伝達効率を厳密に調節すること、更にNP-L1系によるシナプス伝達効率の調節が海馬依存的な特定の記憶の獲得に不可欠であること、といった新たな記憶獲得の分子機構の存在を示している。本シンポジウムではプロテアーゼ-接着分子系が記憶・学習に果たす役割について議論したい。

S11-5 アルツハイマー病とプロテアーゼ

岩田 修永[1]、西道 隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御

アルツハイマー病(AD)での神経細胞の進行的な機能障害と脱落は、脳内Aβ(β-アミロイドペプチド)の異常蓄積が引き金となって起こることから、AD克服のためには脳内Aβレベルを積極的に低下させる必要がある．家族性ADではAβの産生亢進が認められ、産生速度と分解速度のアンバランスが生じてAβの蓄積が引き起こされるが、ADの大部分を占める孤発性ADではAβ産生は必ずしも上昇していない．脳内Aβの存在レベルは産生速度と分解速度のバランスによって決定されることより、分解系の低下もAβ蓄積を引き起こす要因になると考えられる．この仮説が正しければ、孤発性ADでAβが蓄積する原因を説明できる可能性がある．そこで我々は先ずAβの脳内分解システムを明らかにすることを試み、主要Aβ分解酵素としてネプリライシンを同定した．ネプリライシン欠損マウスの脳では、著しいAβ分解活性の低下と変異型プレセニリン1を発現するマウスの脳に匹敵する内在性Aβレベルの上昇が認められる．これらの結果は、分解系の低下もAβ蓄積を引き起こす要因になることを示している．最近では、孤発性AD脳でネプリライシンのmRNAレベルが選択的に低下していることが認められ、ヒトの場合でも分解系の低下とAβ蓄積の因果関係が示されている．このように、ネプリライシンレベルを上昇させることはAD克服の新しい標的になる．

S12-1 脂質代謝とアルツハイマー病の分子病理

柳澤 勝彦[1]、道川 誠[1]、林 秀樹[1]、澤村 直哉[1]、松崎 勝巳[2]
[1]長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]京都大学大学院・生命科学

アルツハイマー病（AD）の発症機構を脂質代謝の視点から議論する研究が俄に盛んになってきた。なかでもAD成立過程において中心的役割を果たすアミロイドβ蛋白（Aβ）の異常蓄積（老人斑形成）が高コレステロール血症で促進される可能性を示唆した疫学調査や、それを支持した細胞生物学的ならびに実験動物学的研究報告は注目に値する。これに対して、我々は可溶性Aβの凝集を促進する"seeding Aβ"がコレステロールに富んだ膜環境において形成されることを最近確認した。興味深いことに、シナプス脂質二重膜外葉のコレステロール含有量が、ADの危険因子である脳老化やアポリポ蛋白Eの発現如何によって大きく変動することが報告されており、細胞膜中のコレステロールの変動がAD発症過程に働いている可能性が浮上してきた。また老人斑と並んで特徴的AD病変である神経原線維変化（NFT）が、細胞内コレステロール輸送の遺伝的障害であるC型Niemann-Pick病（NPC）脳において認められることが報告されており、我々はNFTの分子基盤であるタウ蛋白のリン酸化がNPC脳で亢進していることを確認した。以上を踏まえ、神経細胞のコレステロール代謝変動がAD発症の背景に存在する可能性を議論したい。

S12-2 アルツハイマー病のタウ蛋白リン酸化調節異常

田中 稔久[1]、和田 健二[2]、山森 英長[1]、武田 雅俊[1]
[1]大阪大院・医・精神医学、[2]鳥取大・医・脳神経内科

アルツハイマー病脳における異常なタウ蛋白リン酸化メカニズムについて、我々はいくつかの仮説を基に検討してきた。今回はRNA分子とタウ蛋白との関連とを検討し、ひとつには2本鎖RNAのタウ蛋白リン酸化への影響について、もうひとつにはリボソームRNAにおけるペプチジル転移反応阻害に伴い誘導される応答（Ribotoxic Stress応答）によるタウ蛋白リン酸化の変化について検討した。まず、タウ蛋白は1本鎖RNAよりも2本鎖RNAに親和性が高く、SY5Y神経芽細胞腫の培地に2本鎖RNAモデルとなるpolyinocinic-polycitidylic acidを作用させるとタウ蛋白リン酸化レベルはSer396/404部位にて亢進した。また、anisomycinやT2 triolなどによりリボソームにおけるペプチジル転移反応を阻害するとRibotoxic Stress応答が誘導され、p38MAPK，SAPKは活性化し、タウ蛋白のリン酸化はSer231/235，Ser396/404，Ser422部位にて認められた。また，このときのタウ蛋白リン酸化亢進はp38MAPK阻害剤SB203580によりある程度抑制された。以上より、リボソームを含むRNA分子の何らかの変化がタウ蛋白の異常なリン酸化亢進に関与している可能性が示唆された。

S12-3 β-アミロイド蛋白により誘発される脳機能障害とシナプス蛋白のチロシンニトロ化

鍋島 俊隆[1]、Manh Hung Tran[1]、山田 清文[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤

β-アミロイド蛋白（Aβ）はアルツハイマー病に重要な役割を果たしている。Aβをラット脳室内へ持続的に注入すると、学習行動、海馬CA1のLTPおよびニコチン誘発性アセチルコリン(Ach)遊離などが障害される。Aβの神経毒性に一酸化窒素(NO)によるシナプス蛋白のチロシンニトロ化が関与しているかどうか検討した。Aβの持続的注入開始3および5日後、海馬において一過性にiNOS mRNAとその酵素活性が増加し、海馬組織内NO代謝物含量も増加した。免疫染色により、iNOSは海馬歯状回のミクログリアおよびアストログリア細胞に発現し、ニトロチロシン免疫陽性細胞が認められた。ウエスタンブロット解析の結果、Aβ注入動物においてシナプトフィジン（SYN）のチロシンニトロ化の増加、SYNへのシナプトブレビンの結合の減少およびリン酸化SYNの増加が認められた。iNOS阻害剤あるいはペルオキシ亜硝酸スカベンジャーは、海馬組織内NO代謝物含量の増加、ニコチン誘発性Ach遊離の障害および放射状迷路学習障害を改善した。以上の結果より、Aβにより誘発される脳機能障害にNOによるSYNのチロシンニトロ化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

S12-4 小胞体ストレスと神経細胞変性

今泉 和則[1]、片山 泰一[2]、遠山 正彌[2]
[1]奈良先端大院大・バイオ・細胞構造、[2]大阪大院・医・機能形態

小胞体で起こる蛋白質折り畳みが、各種のストレスにより撹乱される状態を小胞体ストレスという。正常な細胞では小胞体ストレスが負荷されると防御機構のひとつであるUnfolded Protein Responseが活性化し、小胞体分子シャペロンが誘導され細胞死から回避しようとする。早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子プレセニリン－1（PS1）はこの防御システムに障害を与え、多くのストレスに対して感受性を増大させ神経細胞死を引き起こす。最近、我々はPS2遺伝子のエキソン5が欠失するスプライシング変種（PS2V）を孤発性アルツハイマー病患者脳から見出した。PS2Vタンパク質はアルツハイマー病患者の海馬および大脳皮質の変性した神経細胞に発現することが明らかになった。また変異PS1と同様にPS2Vタンパク質は小胞体ストレス応答機構を減弱させることから、小胞体ストレスは家族性および孤発性アルツハイマー病両者の発症に密接に関わることが示唆された。このように小胞体ストレスセンサーをターゲットとした薬剤開発に、アルツハイマー病の新しい治療法としての可能性が期待できる。

S12-5 ベンゾジアゼピン受容体と認知

加藤 晃[1]、松原 且明[2]、勝浦 五郎[1]
[1]塩野義製薬・油日ラボ・神経薬理、[2]塩野義製薬・医薬開発

Benzodiazepine(BDZ)リガンドは、抑制性神経伝達物質であるGABAのイオンチャンネル型受容体（$GABA_A$受容体）上にあるBDZ受容体に作用し、GABAの働きを修飾することで薬理作用を発現する。BDZリガンドは、agonist、inverse agonistおよびantagonistの3種に分類され、BDZ agonistはGABAの抑制性伝達を亢進し、逆に、BDZ inverse agonistはGABAの抑制伝達を抑制し結果として神経活動を亢進する。また、BDZ antagonistは、agonist及びinverse agonistに対して拮抗作用を示す。このことから、BDZ inverse agonistは、神経活動を亢進することで、痴呆などにみられる認知機能の低下を改善する可能性が考えられる。S-8510は、新たに開発されたBDZ inverse agonistで、現在、Alzheimer型痴呆および脳血管性痴呆の治療薬を目指して臨床試験を実施中である。S-8510はラットの大脳皮質および海馬でacetylcholineやnorepinephrineなどの神経伝達物質の遊離を促進し、海馬スライスでの長期増強を増大するなど神経活動を亢進した。また、S-8510は、ラットの前脳基底核破壊による学習障害や老化促進マウスでの老化による学習障害を改善し、動物モデルでの認知障害を改善した。一方、ラットのVogelモデルでは不安を惹起しなかった。これらのことより、S-8510は新たな脳機能改善薬となる可能性が示唆された。

S12-6　海馬機能とアルツハイマー病

松岡　信也[1]
[1]藤沢薬品工業（株）薬理研究所

アルツハイマー病を始めとする痴呆症の主たる臨床病態は記憶障害であり、記憶機能の調節に最も重要な脳部位は海馬であることから、海馬の機能を活性化できれば痴呆症に対する有効な薬物治療になると考えられる。藤沢薬品工業（株）では新しいタイプの抗痴呆薬の探索を目的として、海馬機能を賦活する薬剤の創薬研究に取り組んだ結果、アミノピペラジン誘導体の中からFK960を見出した。FK960は海馬内のソマトスタチン神経系を特異的に賦活化することにより記憶障害改善作用を発揮することが明らかとなっている。すなわち、FK960はラットやサル等の記憶障害を示す様々な痴呆動物モデルにおいて幅広い有効性を示す。またin vitroでは、FK960は海馬においてソマトスタチンの遊離を促進する作用を持つ。FK960はソマトスタチンによる神経型Ca^{2+}チャンネル抑制作用を解除することから、ソマトスタチン遊離のネガティブフィードバック機構を抑制することによりソマトスタチンの遊離を促進すると考えられる。さらに、FK960はこのソマトスタチン遊離促進作用を介して、海馬においてシナプス可塑性すなわち記憶に深く関与すると考えられる長期増強(LTP)を増大させる。以上、FK960はこれまでの抗痴呆薬とは異なる新しい作用機序を有することから、アルツハイマー型痴呆患者における有効性が期待される。

S12-7　アルツハイマー病治療薬開発の現状と将来

武田　雅俊[1]
[1]大阪大院・医・精神医学

アルツハイマー病の基本的病理は、老人斑(アミロイド沈着)、神経原線維変化(PHF)、神経細胞脱落の三つであるが、そのいずれが重要かについて長い間議論されてきた。アミロイド沈着が重要とする立場の大きな拠り所は、アルツハイマー病脳においてアミロイド沈着は症状が発現する20年も以前からゆっくりとアミロイド沈着が起こっているという時間的に最初に認められる病理変化であることにある。一方タウの変異が重要であるとする立場は臨床症状の程度と神経原線維変化の出現量とがよい相関を示すことと、FTDP-17におけるタウ変異があげられる。しかしながら、近年は、神経細胞脱落そのものを重視する立場が重要となりつつある。近年、大きな期待がもたれて開発されているアルツハイマー病の治療法として、アミロイド免疫療法とβセクレターゼ阻害剤がある。このほかにも、軸策輸送障害、小胞体ストレス、酸化ストレスによる神経細胞の変性脱落過程に対する薬剤の開発も進められており、アルツハイマー病発症の分子機構について、それぞれの立場からの知見を概説していただき、このような神経細胞障害の機序を踏まえて、どのような治療薬の開発が進められているかを議論する。

S13-1　Narcolepsy and hypocretins (orexins)

Emmanuel Mignot[1]
[1]Stanford Sleep Disorders Center Stanford University, Stanford, CA, USA

Narcolepsy is a disabling sleep disorder affecting 1 for 2,000 individuals. It is characterized by sleepiness, cataplexy and abnormal transitions from wakefulness into REM sleep. Treatments involve monoaminergic drugs such as amphetamine-like stimulants and antidepressants. Human narcolepsy is HLA associated, multigenic and environmentally influenced. We used positional cloning to identify narcolepsy mutations in a canine model with autosomal recessive transmission. Linkage analysis, FISH, the building of a genomic canine BAC library and human-canine homology mapping studies were instrumental to the success of this project. We have determined that canine narcolepsy is caused by the disruption of a G protein-coupled receptor gene, the hypocretin (orexin) receptor 2 gene in 3 canine breeds. New developments also indicate that human narcolepsy is not associated with hypocretin mutations but that most patients have deficient hypocretin systems. These results identify hypocretins as sleep modulating neurotransmitters and opens novel therapeutic approaches for narcolepsy and other sleep disorders.

S13-2　睡眠・覚醒と代謝系をつなぐオレキシン神経の役割

桜井　武[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・薬理

近年、オレキシンが、摂食行動だけでなく、睡眠の制御にも関与していることが示されている。とくに、ヒトナルコレプシー患者の脳においてオレキシン神経の消失が示唆されており、ナルコレプシーへのオレキシンの関与、また、正常人における覚醒維持、覚醒・睡眠の制御機構への関与に注目が集まっている。オレキシン神経は、視床下部外側野に局在するがその投射は中枢神経系全域にみられ、とくに、脳幹や視床下部のアミン作動性神経に顕著にみられる。オレキシン産生ニューロンの性質をパッチクランプ法に解析したところ、オレキシン神経血糖値やレプチンの影響を受けていることが明らかになった。一方、オレキシン神経をトランスジーンを用いて、特異的に脱落させたマウスを作成したところ、ナルコレプシー様の症状を呈するとともに、摂食量の著明な減少がみられた。大変興味深いことに、摂食量が低下するにも関わらず、12週以降から肥満がみられた。このマウスはオレキシン神経の生理的役割を解明するために有用であるほか、ナルコレプシーのモデルとして、病態生理、治療法の研究にも有用である。以上、オレキシン含有神経は、全身の代謝状態に応じて、覚醒、情動や、自律神経機能をコントロールする役割をもっていることが示唆された。

S13-3　Adenosine and sleep

Robert McCarley[1]
[1]Department of Psychiatry, Harvard Medical School/VA Boston Healthcare System, Boston, USA

This presentation will first discuss microdialysis, unit recording, and adenosine A1 receptor antisense data supporting the hypothesis that adenosine, mainly acting in the basal forebrain cholinergic zone, is a mediator of sleepiness following prolonged wakefulness (homeostatic sleep control). A second topic is the hypothesized role of adenosine in mediating long-term effects of sleep deprivation, the so-called "sleep debt". Data will indicate that adenosine, acting at the A1 receptor in basal forebrain cholinergic neurons, initiates an intracellular signaling cascade involving IP3-mediated calcium mobilization from the endoplasmic reticulum, then activation and DNA binding of the transcription factor NF-kB, and subsequent increases in mRNA for the A1 receptor.

S13-4　プロスタグランジンによる睡眠覚醒調節の遺伝学的解析

裏出　良博[1]
[1](財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門

中枢神経系の主要プロスタグランジン(PG)であるPGD_2は、最も強力、且つ、分子レベルでの作用機構が最も明確な内因性睡眠物質である。PGD_2は、主にくも膜において産生された後、脳脊髄液に分泌され、脳内を循環する睡眠ホルモンとして作用すると考えられる。PGD_2感受性の睡眠誘発部位は前脳基底部のくも膜下腔に存在する。PGD_2は同部位のくも膜に局在するDP受容体を活性化し、細胞外アデノシン濃度を上昇させる。そして、アデノシンA_{2A}受容体を介して腹側外側視索前野の睡眠中枢を活性化し、結節乳頭核のヒスタミン作動性覚醒中枢の活動を抑制して睡眠を起こすと考えられる。上記の睡眠情報伝達経路に関連する様々な遺伝子操作マウスを用いた解析の結果、PGD合成酵素やDP受容体の遺伝子欠損マウスは基礎睡眠量に大きな変化を示さないが、断眠後のリバウンド睡眠が少なく、PGD_2は睡眠の恒常性維持に関与することが示された。又、マウス脳室へのPGD_2投与はノンレム睡眠を選択的に増加し、その作用はDP受容体依存性でありアデノシンA_{2A}受容体に部分的に非依存性であった。

S13-5 Sleep regulation from insects to mice

Irene Tobler[1]
[1]Institute of Pharmacology, University of Zurich, Switzerland

Sleep timing, duration and intensity are regulated by two interacting processes; a homeostatic process to balance sleep duration and sleep intensity, and a circadian process to determine sleep duration. The genetic factors determining sleep and slow-wave activity, an indicator of sleep intensity, are still unknown because investigating sleep regulation at the genetic level in mammals is a tedious process. Simpler models with arthropods would be useful to identify variables which could serve to fish for the underlying genes. Early studies identified sleep-like sleep regulation in cockroaches and scorpions, providing the basis to study sleep in Drosophila. Gene targeted mice have become useful in the sleep research. The basic sleep mechanisms were analyzed to provide the basis for investigations after gene targeting. Genetic mouse models have become important in pharmacology and will be used to develop new hypnotics with more specific actions and less side-effects. Investigation of sleep in mice with mutation in a GABA-subunit will aid to understand the sedative and hypnotic effect of benzodiazepines, the most widely used hypnotics.

S13-6 睡眠と視覚皮質の可塑性

ヘンシュ 貴雄[1]、宮本 浩行[1]
[1]理化学研究所 脳科学総合センター 神経回路発達研究チーム

視床-皮質回路は覚醒時には感覚情報を処理する一方、睡眠時に特有の内在的リズムを自発的に生じさせる。我々は体系的に知見がよく集積した視覚系において睡眠の機能と神経系の可塑性を結びつけることを試みてきた。発達の初期に視覚経験を得ることができなかった動物の視覚野受容野特性(眼優位性、方位選択性)は大きく変化することが知られている。この受容野特性のみならず、視覚野の臨界期中を完全な暗室で飼育されたネコとマウスの徐波睡眠時のEEGリズムもまた覚醒時の視覚野可塑性を反映して、著しく損なわれていることを我々は見出した。さらにミュータントマウスの解析から視覚経験によりもたらされる視覚野に特異的な徐波睡眠EEGの変化はNMDA受容体NR2Aサブユニットに依存していることが分かり、かつこのNR2Aの発現は逆にレム睡眠により制御されている可能性も示唆された。これらの発見は視床-皮質の視覚経路で睡眠状態と可塑性に動的な相互作用が存在することを強く示している。

S14-1 神経栄養因子による神経細胞死制御

古川 昭栄[1]
[1]岐阜薬大・分子生物

神経栄養因子は発達途上にあるニューロンの生存、分化を調節するだけでなく成熟ニューロンの機能や生死をも制御する。BDNFはその受容体と共に多くの中枢ニューロンに発現し、オートクライン、局所パラクライン的に作用すると考えられる。海馬ニューロンを脆弱化するとされるコルチコステロンを培養海馬ニューロンに添加するとBDNF産生の低下を伴ってニューロン死が誘導された。しかしBDNFの前添加でニューロン死は抑制された。すなわち機能的なBDNF産生・応答系が細胞死抑制に寄与していると考えられた。BDNFの発現は興奮性、抑制性神経刺激で増加、減少すること、BDNFはシナプス機能を亢進する作用をもつことから、神経活動依存的に神経回路網の維持、強化、再編やニューロン死を制御する分子と考えられる。一方、FGF-1は比較的多量に神経系に局在し、広範なニューロンに細胞死抑制作用を示す。その発現はBDNFと同様に生後に急速に高まるが発現部位は脳幹や小脳でありBDNFが海馬や大脳皮質で高まるのとは対照的である。培養ラット大脳皮質ニューロンで検討したところ、FGF-1の発現はCa流入によって促進され、cAMP/Aキナーゼシグナルがこれを抑制した。ニューロンは特定の神経伝達刺激に従って固有の神経栄養因子を産生しそれを通して自身の機能、生死を制御する機構をもつと考えられる。

S14-2 酸化型ガレクチン－1による神経再生・生存促進機構

堀江 秀典[1,2]、門屋 利彦[3]
[1]早稲田大学・先端バイオ研、[2]富士ゼロックス・中央研究所、[3]キリンビール医薬探索研究所

酸化型ガレクチン－1 (GAL-1/Ox) は末梢神経損傷後の初期過程において軸索再生を誘導する新規因子として同定された。ガレクチン－1は運動神経細胞、感覚神経細胞とその軸索並びにシュワン細胞に還元型として存在しており、損傷に際し分泌され体液中でGAL-1/Oxとなって軸索再生を促進すると考えられている。しかしこの因子は単離した感覚神経細胞に作用することがないことから損傷部を構成するシュワン細胞やリクルートマクロファージに作用すると推定された。そこで蛍光ラベルされたGAL-1/Oxをシュワン細胞やマクロファージに作用させたところ、マクロファージの細胞膜が染色され、マクロファージがGAL-1/Oxのターゲットセルであることが判明した。さらにGAL-1/Oxはマクロファージを刺激して末梢神経の軸索再生とその生存並びにシュワン細胞の遊走を強く促進する因子を分泌させること、そしてこの因子が網膜や視神経切断端からの軸索再生とその生存維持を促進する作用のあることが明らかとなった。酸化型ガレクチン－1によりマクロファージから誘導された因子が損傷後の中枢神経組織内での神経細胞死を抑制し、軸索再生を促進して機能再建を実現する可能性が示唆される。

S14-3 DNA傷害による神経細胞死とその制御

榎戸 靖[1]、村井 真知子[1]、畠中 寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・生合成

ゲノム情報の維持に不可欠なDNA修復機構の破綻は、脳・神経系に深刻な機能障害を引き起こすと考えられている。しかしながら、これらの具体的なメカニズムについては未だ明らかでない点が多い。色素性乾皮症(Xeroderma Pigmentosum)およびコケイン症候群(Cockayne Syndrome)は、日光過敏による皮膚症状を特徴とするヒトDNA修復遺伝子異常疾患であり、患者の多くは進行性知能低下、神経性難聴、小脳性運動失調、神経原性筋萎縮などの神経症状を伴発することが知られている。このためDNA修復異常と神経機能障害との関連を考える上で極めて注目される疾患である。これまで我々はA群色素性乾皮症(XP-A)およびB群コケイン症候群(CS-B)の原因遺伝子欠損マウスを用い、それらの神経症状に関する解析を行ってきた。その結果、本疾患の神経症状が従来考えられてきた「経時的なDNA傷害の蓄積による早期老化の促進によるものである」とする仮説とは異なり、発達過程における神経前駆体細胞の細胞死や細胞増殖異常による脳形成不全と深く関わることが示唆された。最近、発達過程における神経前駆体細胞のプログラム細胞死が脳・神経系形成に重要な役割を演じていることが明らかとされつつあるが、今回の結果は、DNA修復遺伝子異常がこれらプログラム細胞死を促進し、神経異常を引き起している可能性を示す点できわめて興味深い。

S14-4 ドパミンニューロンの内在性保護因子

下濱 俊[1]、澤田 秀幸[1]
[1]京都大院・医・脳病態生理・臨床神経学

疫学的にパーキンソン病は男性に多いと報告されている。その性差の理由は不明であるが、女性ホルモンであるエストロゲンが関与している可能性がある。 パーキンソン病におけるドパミンニューロン死には酸化ストレスが重要な役割を果たしている。本講演では、エストロゲンが中脳ドパミンニューロンの酸化ストレス誘発神経細胞死を抑制するとの研究結果を示し、中脳ドパミンニューロンの内在性保護因子としてのエストロゲンの機能について考察したい。 酸化ストレスモデルとして、胎仔ラット中脳より単離した初代培養ニューロンに対するグルタミン酸、buthionine sulfoximine (BSO)、bleomycin sulfate (BLM)誘発神経毒性を用い、これらに対する神経保護作用について検討した。グルタミン酸短時間曝露による神経毒性は細胞内酸素ラジカル量増大により、BSOおよびBLMによる神経毒性はアポトーシスと考えられた。詳細な検討により、高濃度のエストロゲンは細胞内酸素ラジカル消去能を有し、神経保護作用を持つこと、一方、低濃度のエストロゲンは、核内受容体を介して転写因子として作用しアポトーシスを抑制し、神経保護作用を持つことが示唆された。

S14-5　グルタミン酸神経毒性を制御する因子

赤池　昭紀[1]、香月　博志[1]、久米　利明[1]
[1]京都大学院・薬・薬品作用解析

グルタミン酸は虚血などにより誘発される神経細胞死の主要な危険因子として重要な役割を果たす。グルタミン酸はNMDA受容体刺激により細胞内へのCa^{2+}流入を誘発し、神経型一酸化窒素（NO）合成酵素（nNOS）を活性化し、NOとスーパーオキシドとの反応からはじまる一連のラジカル連鎖反応により細胞毒性を発現する。初代培養細胞系を用いてグルタミン酸神経毒性を抑制する内在性物質を探索した結果、神経伝達物質の一部、B群ビタミン、ニューロトロフィンおよび牛胎仔血性由来低分子量化合物がグルタミン酸神経毒性を抑制することを見出した。神経伝達物質系としては、コレシストキニン、ドパミン、ニコチン性アセチルコリンが、いずれも固有の受容体を介して主にNO産生を抑制することによりグルタミン酸神経毒性を抑制した。B群ビタミンではB1、B6およびB12がグルタミン酸神経毒性に対する著明な保護作用を発現した。B12の神経保護作用には*S*-adenosylmethionineを介するコリン代謝の賦活作用が関与すると推定される。ニューロトロフィンとしてはNGFおよびBDNFがNOを介する神経毒性を抑制することにより神経保護作用を発現した。さらに、牛胎仔血清のエーテル抽出物中にNO神経毒性を抑制する分子量約380の疎水性化合物が含まれることを見出した。

S15-1　核内レセプター・コレギュレーターによる転写制御機構ー転写制御から胚発生までー

黒川　理樹[1]
[1]Dept. Cell. and Mol. Med., Univ. of California, San Diego, USA

核内レセプター(NR)は神経細胞を始め、多くの細胞種に広範な生理作用を示す転写因子である。レチノイン酸や甲状腺ホルモン・レセプター(RAR, TR)などのNRは、その脂溶性リガンド非結合状態で転写抑制、リガンド結合状態で促進作用を発揮する。これらレセプターの転写制御機構には、コアクチベーター(CoA)およびコリプレッサー(CoR)と呼ばれる分子群(コレギュレーター)の協同作用が必要である。CoAはヒストンアセチラーゼ活性を有し、CoRは逆反応を触媒するヒストン脱アセチラーゼと会合することが示された。すなわち、コレギュレーターは、これらの酵素活性によりクロマチン構造の変換を調節し、転写を正負に制御するものと考えられる。さらに、主要なCoAであるCBPおよびNCoR/SMRTなどのCoRは、複数の構成因子から成る複合体として存在するが、その生理的意義は推測の域を出ていない。我々のNCoR-KOマウスの解析は、このコリプレッサーが生体内でRARやTRの転写抑制作用に必要であり、さらに、NCoRは神経系の分化や血球形成など胚発生において必須の役割を果たすことを示し、CoRの生体内での機能の解明に有用な示唆を与えた。

S15-2　脂溶性リガンドに対する受容体の細胞内動態と神経形態への作用

河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学

細胞内に存在する脂溶性リガンド受容体は、リガンドと結合した後に核内で転写活性を示す。この時共役因子を必要とする。胎児期や周生期の時期において、脂溶性リガンドの代表であるステロイドホルモンが作用することによって脳の組織構築が広範囲に行われ、また成熟期においても神経回路の改築などに大きく影響を受けている。副腎皮質ホルモン（グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド）と性ホルモン（エストロゲン、アンドロゲン）の細胞内分布については、GFPを分子マーカーに用いたリアルタイムイメージング解析や共焦点レーザー顕微鏡による免疫細胞化学法から、リガンドによって細胞質・核移行や核内での分布様相変化が認められ、これらの動態のメカニズムや分子基盤を共役因子の変化とともに明らかにした。ステロイドホルモンが豊富に存在する海馬や視床下部においては、神経細胞の形態、とくに樹状突起の広がりやスパインがこれらのホルモンによって大きく変化することを細胞内注入法や逆行性標識法によって検索し、受容体の有無について検討した。さらに、性ホルモン受容体・GFPトランスジェニック動物の作成に成功し、これらの動物における性ホルモン受容体発現神経細胞の分布ならびにその様相についても解析した。

S15-3　転写調節のリアルタイムイメージングと脳高次機能制御に対する役割の解析

岩本　拓[1]、内田　周作[1]、城出　裕子[1]、舛重　正一[1]、喜田　聡[1]
[1]東京農大・応生科・バイオ

脳には水溶性・脂溶性のリガンド群によって活性が制御される多様な転写調節因子群が発現しており、脳機能に対するその役割が示唆されている。これら転写調節因子群による脳機能制御の分子メカニズムを明らかにするには、複雑な高次構造を示す脳内における因子群の活性制御、因子間の相互作用、標的遺伝子の発現調節の解析を行い、最終的に現れる行動との関連を示す必要がある。そこで、記憶形成過程における転写調節因子CREBによる転写調節をリアルタイムで解析することを目的として、CREBとCBPとの相互作用をGreen Fluorescence Protein (GFP)の変異体を用いたFluorescence Energy Resonance Transfer (FRET)を用いて解析している。現在までにPC12細胞内で両者間の相互作用のモニタリングに成功しており、その結果を発表する。また、個体レベルでの転写調節因子群の機能解析として、核内受容体のリガンド結合領域を発現する変異体マウスの行動解析からヒントを得て、核内受容体群の情動行動に対する役割の解析を試みている。現在までにエストロゲンやレチノイン酸の受容体が不安や攻撃性等の情動行動制御に関わることが示されており、その結果もまとめて報告する。

S15-4　峡部オーガナイザーにおけるbHLH型転写因子の役割

平田　普三[1]、影山　龍一郎[1]
[1]京都大・ウイルス研・増殖制御

中脳と後脳の境界領域である峡部オーガナイザーは中脳と後脳の発生に必須の役割を担っている。峡部オーガナイザーの形成には*En*や*Pax*などのhomeobox型転写因子が関与することが報告されているが、その維持機構については知られていない。bHLH型転写因子*Hes1, Hes3*は峡部オーガナイザー領域の神経前駆細胞に発現し、神経分化に伴い発現が消失する。この領域における*Hes1/3*の機能を明らかにする目的で*Hes1, Hes3*を欠損するマウスを作製した。*Hes1-Hes3*欠損マウスでは中脳の動眼神経、滑車神経、中脳腹側領域のドーパミン作動性神経、後脳青斑核領域のノルアドレナリン作動性神経が欠損していた。初期には峡部オーガナイザーは形成され、*Wnt1, Fgf8/17/18*などの分泌因子やpaired型homeobox遺伝子*Pax*の発現が見られた。しかし、この領域の細胞は細胞死を起こすことなく、正常よりも早い時期にニューロンに分化し、*Wnt1, Fgf8/17/18, Pax*の発現は正常よりも早くに消失した。これらの結果から*Hes1*と*Hes3*は神経分化を抑制し、峡部オーガナイザーを維持することにより、中脳、及び後脳の発生を制御していることが明らかとなった。

S15-5　単一神経細胞からはじめる脳の発生機構の解析ー神経初期発生における転写因子群の役割ー

田辺　康人[1]、長谷川　潤[1]、高松　昌子[1]、成田　真一[1,2]
[1]科学技術振興事業団、若手さきがけ、[2]京都大学大学院生命科学研究科

過去の研究から、中枢神経系の初期発生において、個々の細胞のアイデンティティーは、局所的な環境因子の作用による個々の領域の運命づけを経て、段階的に確立される事が示されてきた。細胞外シグナル分子は、領域特異的・細胞特異的に、多くの場合、様々な転写因子の発現を受け手側に誘導することで運命づけを行う。そして、それら転写因子の発現様式が様々な下流の構造遺伝子の発現様式を決定し、中枢神経系を構成する神経細胞の多様化に結びついていくと考えられる。このように空間的・時間的に異なる神経細胞が多数混在している神経系組織を取り扱う上での、一つの有効な解析方法は、不均一な細胞集団を塊として相手にするのではなく、正しい時期の正しい細胞を１つ１つ選んでいくことである。single cell PCR技術に基づき、１つ１つの細胞を取り出して、その遺伝子発現を正確に比較していく研究手段が、神経系の分子レベルでの解析を、既存の解析方法にくらべて容易なものにすると考えられる。本シンポジウムにおいては、single cell PCR法の技術的側面に関して、また、この技術を適用した中枢神経系領域の結果に関して述べる。

S16-1 Glial roles in neuronal dendritic outgrowth

Masahiko Watanabe[1]
[1]Department of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Through immunofluorescence and electron microscopic analyses in the developing cerebellum, we have previously reported that dendrites of Purkinje cells extends toward the pial surface by contacting to radial fibers of Bergmann glia (Yamada et al., 2000, JCN vol 418, 106-120). To pursue possible mechanisms for glial support of dendritic outgrowth, we investigated metabolic neuron-glial relationship mediated by L-serine, which acts in vitro as a glia-derived trophic factor for developing neurons. At early development, 3-phosphoglycerate dehydrogenase (3PGDH), the initial step enzyme for de novo L-serine biosynthesis, was highly and ubiquitously expressed in neuroepithelial stem cells. However, the expression was transmitted to the radial glia/astrocyte lineage, whereas it disappeared during neuronal differentiation. Considering that L-serine is synthesized from glucose and is important as precursors for various biomolecules, the preferential glial expression of 3PGDH suggests that glial cells synthesize and supply L-serine, which may contribute to energy metabolism in differentiating neurons vulnerable to energy loss.

S16-2 ATP induces chemotaxis of microglia through $G_{i/o}$-coupled P2Y receptors

Shinichi Kohsaka[1]、Shizuyo Honda[1]、Yo Sasaki[1,2]、Chihiro Akazawa[1]、Yasuko Nakamura[1]、Kazuhide Inoue[3]
[1]Department of Neurochemistry, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan、[2]Japan Science and Technology Corporation Domestic Research Fellow, Kawaguchi, Japan、[3]Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

We have recently shown that ATP and ADP rapidly induced membrane ruffling in microglia and remarkably enhanced cell motility in a Boyden-chamber assay. By using Dunn chemotaxis chamber, it was clearly demonstrated that ATP and ADP induced chemotaxis of microglia. Moreover all these effects were inhibited by pertussis toxin. These results suggest the chemotaxis of microglia induced by ATP and ADP is mediated by $G_{i/o}$-coupled P2Y receptors. Recently, platelet derived $G_{i/o}$-coupled ADP receptor $P2Y_{12}$ has been cloned. AR-C69931MX, a potent and selective antagonist against $P2Y_{12}$ receptor completely blocked the effects of ATP and ADP. We further examined the changes in expression of $P2Y_{12}$ in facial nucleus after axotomy by in situ hybridization. We observed that $P2Y_{12}$-expressing cells were increased in the facial nucleus following axotomy. These observations support the idea that $P2Y_{12}$ is one of candidate receptor which mediates chemotaxis of microglia induced by ATP and ADP.

S16-3 Molecular Components of Myelin that Restrict Channel Localization to the Nodal Region.

Hiroko Baba[1]、Tomoko Ishibashi[1,2]、Kazuhiro Ikenaka[2]
[1]Dept of Molecular Neurobiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Hachioji, Japan、[2]National Institute for Physiological Sciences

For the past decades, the role of the myelin sheath was believed to be electrically shielding the axons to perform saltatory conduction. However, recent studies revealed that most of the voltage-gated channels are located mainly in the nodal or its surrounding areas, and the characteristic distributions of axonal proteins are strictly controlled by the attachment of the myelin. To identify the molecules that restrict the channel localization, myelin mutant mice were examined. Two mutants, which lack either glycolipid or tetraspanning myelin protein, were found to show disruption of paranodal junctions between axon and myelin and abnormal localization of axonal proteins. In addition, channel clusters decreased significantly during aging, suggesting that paranodal junction may be important for the maintenance of these clusters as well as the proper localization of channels. Thus, several components of the myelin actively control nerve conduction velocity by regulating the localization of channels around the node through paranodal junction.

S16-4 Switching of calcium response in astrocyte and brain function

Mitsuhiro Morita[1]、Chitose Higuchi[1]、Yoshihisa Kudo[1]
[1]Laboratory of Cellular Neurobiology, School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Japan

Introduction of modern calcium imaging technology with powerful indicators, such as Fura2 revealed a new aspect of glia in neuroscience during last 10 years. Because all sorts of glia are inactive or just passive in electrophysiology, they have been regarded as a structural and slow component of CNS before the imaging technology. But as the evidences of calcium response in gllia to neurotransmitters, such as glutamate and ATP accumulate, it is more accurate for neuroscientists to describe glia as an active player in brain and brain functions as a cooperation of neuron and glia in time. Here we offer two lines of data from calcium imaging study on astroglia; 1) rat cortical astroglia in various culture condition show different patterns of calcium response to glutamate, especially growth factors and pro-inflammatory cytokines have opposite effects on the generation of calcium oscillation, 2) calcium imaging of individual cells in hippocampal slice preparation with confocal microscopy shows the calcium oscillation in astroglia influence the response in the neighboring neuron.

S16-5 Neuron glia interaction in the cerebellum

Helmut Kettenmann[1]
[1]Max Delbrueck Center for Molecular Medicine,Cellular Neurosciences, Robert-Roessle-Str.10,13092 Berlin, Germany

The astrocytic form of excitability is mediated by calcium signaling. In Bergmann glial cells, an astrocyte subtype from the cerebellum, parallel fiber activity triggers an increase in cytosolic calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$ confined to a small subregion of the cell termed microdomain. There is a morphological correlate to the functional microdomains: Thin lamella-like membrane structures branch off from the main processes and are in intimate contact with synapses in the molecular layer. The microdomains enwrap a defined number of synapses and may serve as a synchronizer for this ensemble. This form of neuron-glia interaction is mediated by NO, since it is mimicked by NO donors and blocked after inhibiting the NO synthetase. In the cerebellum we have not found conditions in which calcium spread as waves from one cell to a next as this is well described in cell culture or in the isolated retina. In astrocytes of corpus callosum, in contrast, such waves can be elicited in brain slices and can propagate over large distances involving the activation of many cells.

S17-1 情動と記憶の神経回路

石塚 典生[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・脳構造

記憶に関わる神経回路は、嗅内野、海馬体を中心として、前海馬台、傍海馬台、脳梁後皮質などの皮質領域や、中隔側坐核、乳頭体内側核、視床下部内側部、視床腹側前核などの皮質下構造物をつなぐ、Papez回路が関与している。他方、情動に関わる神経回路としては、扁桃体を中心として、視床背内側核、前頭葉眼窩面などをつなぐ、Yakovlev回路が関与するとされている。これらの2系の回路は基本的に独立して活動していると考えられる一方、情動と記憶機能はお互いに深く影響しあっている。特に人では、意欲、恐怖などの情動変化が記憶機能に影響を与えることも多く、また反対に記憶した要素が情動判断に影響を与えることも少なくない。しかしながら、神経結合を見ると、記憶形成の主体となる海馬体と情動機能の中心とされる扁桃体との間の直接結合は、ラットでは極めて少ない。これに対して、サルでは、海馬体と扁桃体との直接結合がかなり多く見られるという。また、嗅内野、中隔側坐核、視床下部などの部位では、両回路の神経投射が重なっており、両機能の相互作用の場としての役割が考えられる。そして霊長類では、外側嗅内野や、嗅周皮質、嗅後皮質（海馬傍回）の発達も著しく、前頭葉等の結合も強くなっている。本口演では、海馬体の出力投射路について解剖学的にまとめるとともに、記憶系から情動系への関わりを神経結合の観点から概観する。

S17-2　情動と行動

西条　寿夫[1,2]、小野　武年[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団

近年、情動（喜怒哀楽の感情）の研究が盛んになり、情動の果す役割が再認識されている。すなわち、これら情動は、動物が生きる（生存する）ために進化の過程で獲得してきた脳機能であり、個体の生存という観点から行動を評価し、個体維持のための意欲を形成するシステムであると考えられる。また、ヒトでは、情動は行動（情動行動）、人格（パーソナリティ）の発達、および社会的な結びつきなどに重要な役割を果しているだけでなく、認知過程に影響を与え、さらには思考や行為を導く原動力（モチベーション、動機づけ）となっている。われわれは、行動下のサルやラットを用いて扁桃体、前部帯状回、後部帯状回、前頭葉眼窩皮質、および視床背内側核のニューロン活動を解析しており、これらの領域には生物学的価値評価に関与するニューロンなど情動や行動発現に関与する様々なニューロンが存在することを報告してきた。本シンポジウムでは、これら辺縁系各領域が情動発現に関する神経ネットワーク(情動回路)を形成し、脳の他のシステムと協調して行動発現に中心的な役割を果たしていることについて考察したい。

S17-3　作業記憶と前頭葉

船橋　新太郎[1]
[1]京都大学・総合人間・環境適応論

前頭連合野はヒトで最も発達し、またヒトの大脳皮質の約3割を占める大きな領域であることから、ヒトに特有な高次認知機能に関わる領域と考えられてきた。最近の動物実験やヒトを用いた非侵襲性脳活動記録の研究は、前頭連合野外側部が思考、注意、行動決定、判断、エピソード記憶の記銘や想起など、様々な高次認知機能に中心的に関わっていることを明らかにしている。そして、これらの機能の基礎過程としての作業記憶（ワーキングメモリ）の神経機構が、動物実験により明らかにされてきた。一方、眼窩前頭葉や前頭葉内側部は辺縁系との関係が強く、情動や報酬に関連した活動が観察されている。眼窩前頭葉は前頭連合野外側部と広範な線維連絡をもつことから、前頭連合野外側部が関わる様々な認知機能（思考、判断、意思決定など）に、眼窩前頭葉からの情動入力が大きな影響を及ぼしていると考えられる。最近の研究で明らかにされてきている作業記憶の神経機構、情動や報酬に関連する前頭連合野ニューロン活動を中心に、作業記憶の神経機構と情動との関わりを考察する。

S17-4　うつ病と意欲

神庭　重信[1]
[1]山梨医科大・医・精神神経医学

躁うつ病は、かつては内因性精神病と呼ばれ、脳に明らかな形態異常が認められない疾患としてとらえられてきていた。しかし、近年の神経科学の進歩、とりわけ分子遺伝学的研究、画像解析、そして神経解剖・生理・化学の進歩により、精神病といえども機能的・構造的異常を伴う脳の疾患に他ならない、という理解に至っている。これらの精神疾患の病理を神経科学的に解明しようとする試みは、とりもなおさず脳について、なかでも精神と脳との関わりという最大の謎に迫る一つの道筋でもある。これらの疾患の病因・病態を考えるときに、その遺伝（内因）と環境（外因）の影響を無視することはできない。そして今日までつみあげられてきた研究結果は、両者の影響が脳の機能と構造に影響を生み、上述した特徴を有する表現形としての精神疾患を生み出す、という可能性を示している。この基本的理解の上に、本シンポジウムでは、躁うつ病の成立と関わる、その遺伝研究、画像や死後脳研究から示唆される神経解剖学的知見、そして養育環境が脳の発達に与える神経解剖学・神経化学的知見について紹介し、情動と意欲について脳科学の立場から考えてみたい。

S17-5　分裂病と自我意識の神経機構

倉知　正佳[1]
[1]富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室

精神分裂病にかなり特徴的な症状として、幻聴や自我障害（考想伝播やさせられ体験）がある。その障害の機構を通じて、自我の脳内機構が明らかになると思われる。三次元磁気共鳴画像を用いて、分裂病への脆弱性を有するとみなされる分裂病型障害と分裂病患者の脳の形態を比較検討した。その結果、内側側頭葉構造の変化は分裂病への脆弱性に関連し、これに前部帯状回など前頭葉領域の変化が加わることが、分裂病の発症に関連することが示唆された（前頭-側頭葉2段階発症仮説）。おそらく病前から存在する内側側頭葉構造等の変化によって、辺縁系のドーパミン過剰伝達が生じやすくなっている。そして、思春期にストレスや内側前頭葉領域の変化が加わり、扁桃体など辺縁系のドーパミンの過剰伝達が生じ、「社会性関連回路」が変調を来たすことにより分裂病症状が出現すると推定される。分裂病体験における他者性の出現を健常機構からの変化として説明するためには、健常者において、自・他の枠組みの脳内縮図（社会性関連回路）を想定する必要がある。社会性関連回路の実体としては、現在のところ、前部帯状回、眼窩前頭皮質、扁桃体、上側頭回など、とくに扁桃体をめぐる神経回路が重要と思われる。

S18-1　Mechanisms of distance dependent synaptic scaling in hippocampal CA1 pyramidal neurons

Jeffery Magee[1]
[1]Neuroscience Center, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, Louisiana, USA

The widely distributed nature of synaptic input in CA1 pyramidal neurons should cause the impact of various synapses to be dependent on the dendritic location of the synapse. We have recently observed, however, that a progressive increase in the conductance of unitary excitatory synapses with distance from the soma is able to reduce the location dependence of synaptic weight. Using rapid glutamate application to outside-out patches we have determined that the amount of AMPA receptors present at distant synapses increases two to three fold across the range of input. There does not appear to be any alteration in receptor modulation or subunit expression. We have thus far found that measures of cleft [Glu], release probability and short-term facilitation are all uniform. We, therefore, hypothesize that the average unitary synaptic conductance is increased by a greater number of larger area synapses as well as synapses with multiple release sites in the distant regions of the apical arborization.

S18-2　Release of calcium from IP3-sensitive stores by activation of mGluRs paired with backpropagating action potentials

Takeshi Nakamura[1,2]、William Ross[2]
[1,2]Calcium Oscillation Project, ICORP, Japan Science and Technology Corporation、[2]Department of Physiology, New York Medical College, New York, U.S.A.

Increases in postsynaptic $[Ca^{2+}]_i$ can result from Ca^{2+} entry through ligand-gated or voltage-gated Ca^{2+} channels, or through release from intracellular stores. By imaging $[Ca^{2+}]_i$ in single neurons, we investigated the mechanism of synaptically activated Ca^{2+} release and the role of backpropagating action potentials in the induction of Ca^{2+} release. Repetitive synaptic activation of metabotropic glutamate receptors, paired with backpropagating action potentials, caused large, wave-like increases in $[Ca^{2+}]_i$ predominantly in the proximal apical dendrites (< 100 μm) and soma of hippocampal CA1 pyramidal neurons. The wave initiated at a branch point in the proximal apical dendrite. $[Ca^{2+}]_i$ changes of several micromolars could be reached by the synergistic effect of mGluR-generated IP_3 and spike-evoked Ca^{2+} entry acting on the IP_3 receptor.

S18-3 Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials

Greg Stuart[1]
[1]Div. Neuroscience,John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, Australia

Recent studies indicate that changes in synaptic strength during pairing of action potentials (APs) with EPSPs depend critically on timing. The mechanisms responsible for this are unknown. This presentation will focus on the interaction between APs and EPSPs in the dendrites of neocortical pyramidal neurons. At distal dendritic locations EPSPs can increase the amplitude of backpropagating APs by 3-4 fold. Similar results are observed during steady state or oscillatory changes in dendritic membrane potential. This amplification is only observed when APs were evoked within a small time window around EPSP peak. Amplification of backpropagating APs requires sodium channel activation, but not potassium channel inactivation, and can lead to somatic burst firing. The temporal characteristics of amplification of backpropagating APs by EPSPs are similar to that required for induction of LTP, suggesting that this mechanism may play a role in synaptic plasticity.

S18-4 Non-linear and non-uniform spread of electrical signals among dendrites of a retinal amacrine cell

Amane Koizumi[1]、Akimichi Kaneko[1]
[1]Dept Physiol, Keio Univ Sch Med, Tokyo, Japan

Retinal amacrine cell has no axon, but accumulation of synaptic vesicles and transmitter receptors are found along their dendrites by electron microscopic studies. These observations suggest that the dendrite functions as both the synaptic input and output sites. Most amacrine cells are inhibitory interneurons. Light-evoked response of amacrine cells consists of postsynaptic potentials and action potentials, both of which contribute to the transmitter release. Therefore, it is important to know how the electrical signal spreads between the soma and dendrites. To answer this question we carried out dual whole cell patch clamp recording and computer simulation studies. The spread of graded depolarization into the dendrite was boosted non-linearly by persistent Na current and Ca current. The conduction of the action potential in the dendrite was affected locally by the dendritic membrane voltage or by local application of GABA. It is likely that various external factors affect the propagation of action potentials in the dendrites non-uniform.

S18-5 Network effects on dendritic activity in vivo

Gyorgy Buzsaki[1]
[1]Center for Neuroscience, Rutgers, The State of New Jersey, 197 University Avenue, Newark, NJ 07102 USA

Recent in vitro experiments provided substantial amount of information about the active properties of dendrites. However, the relevance of these observations has yet to be examined in the intact brain. Intradendritic recordings in hippocampal pyramidal cells in vivo revealed a strong attenuation of somadendritic backpropagation of action potentials. Sharp wave burst-induced synchronous depolarization of the dendrites, however, dramatically enhanced the amplitude of fast spikes in dendrites. Dendritic fast spikes, in turn, could trigger Ca^{2+}spikes. During theta oscillations, Ca^{2+} spikes were triggered by theta waves. Simultaneous extracellular recordings from soma and dendrites in the behaving animal indicated that backpropagating action potentials wereassociated with complex spike bursts. The favorable conditions for burst occurrence were synchronous dendritic depolarization preceded by non-spiking activity. These findings suggest that dendritic action potentials may serve to modify synaptic inputs that brought about somatodendritic backpropagation and burst discharge of the cell.

S19-1 小型魚類を用いた神経系前後軸形成メカニズムの解析

古谷一清木 誠[1]、桃井 章裕[2]、依田 宏樹[3]、近藤 寿人[4]
[1]ERATO 近藤誘導分化プロジェクト、[2]東京工業大院・生命理工・生命情報、[3]大阪大院・理・生物科学、[4]大阪大・細胞生体工学センター・形態形成

ゼブラフィッシュとメダカは母体外で発生するため、胚操作がしやすく、また順遺伝学による変異体のスクリーニングが行えるという特性を生かして、発生初期に起こる神経板での前後軸形成のメカニズムを探っている。Wnt8を胚全体に過剰発現させると、終脳が失われ間脳より後方の脳組織が前方に移行し神経板の後方化が起こる。この際に、Wnt8は前部神経板には直接作用し、後部神経板には間接的に作用することを明らかにした。前部神経板では、その前部を裏打ちする脊索前板から2種類のWnt拮抗分子が分泌され、また後部からはWnt8bが分泌される。このようなWntシグナルの正負の制御により前方神経板の前後軸が形成されることを見いだした。これは、Wntシグナルの負の制御因子である*tcf3*及び*axin*の変異により起こる*headless*及び*masterblind*変異体で、前部神経板が後方化していることと合致する。現在、前部神経系において、前後軸に沿った負から正へのWntシグナルの活性が前方脳組織の分化に翻訳される分子メカニズムを解明するため、機能の重複の仕方の違う遺伝子群を持つメダカとゼブラフィッシュを用いてgenome-wideな変異体のスクリーニングを行っている。

S19-2 視床における神経核パターン形成機構

橋本 和枝[1]、嶋村 健児[1]
[1]東大・院医・神経生物

神経上皮から各脳組織が形成されるには、位置や時期に特異的な細胞の増殖・分化・移動・細胞死といった発生過程上の様々な要素を必要とする。我々は神経核構造を持つ視床をモデル系として、これらの現象を引き起こすメカニズムの解明を目指している。各視床核は固有の形質を持つ細胞の集合塊であり、このような固有の形質を獲得する機構と位置特異的集合塊を創る機構に注目して解析を進めている。我々は各視床核に分子的差違があること、そしてこの差違が神経上皮層から生じたばかりの幼若神経細胞でも認められることを明らかにした。さらにこの形質が視床原基周辺部に局在するシグナル分子Shhによって規定されることがわかった。Shhは視床原基内の神経上皮細胞に働きかけて位置特異的な形質を持つ神経細胞を創出する。この単一シグナルの差次的な作用によって多様な細胞種を生じる機構に関してさらに追究した。このように差別化された幼若神経細胞が、その後どのような過程を経ることによって視床に特徴的な組織構築がされるのであろうか？この問題に関し、神経核前駆細胞の特定の位置への積極的な移動、およびそれに関わる分子について検討した。

S19-3 大脳皮質層形成のメカニズム

仲嶋 一範[1,2]、田畑 秀典[1]
[1]東京慈恵会医科大学・DNA医学研・分子神経生物学、[2]科学技術振興事業団さきがけ研究21

我々哺乳類の大脳皮質では、形態や機能、誕生時期など共通の特徴を持った神経細胞同士が集合して、見事な多層構造を作っている。この構造が乱れると、構成成分としての細胞は揃い、ネットワークができても、機能的には異常になり、神経症状を呈することが知られている。我々は最近、サイトメガロウイルスプロモーターで緑色蛍光蛋白質（GFP, green fluorescent protein）遺伝子を発現させるベクターを電気穿孔法で子宮内の胎児脳に適用することにより、成熟神経細胞には発現がみられず、移動中の細胞のみで発現させ可視化することに成功した。この方法を用いて、神経細胞が、誕生部位である脳室帯から最終配置部位へと移動する様子を観察したところ、これら移動細胞は、脳室帯を出た後に形態をダイナミックに大きく変化させることが明らかになった。また、各移動細胞は、移動の終点において、細胞外基質蛋白質であるリーリンと遭遇し、その配置が決定されることが知られているため、リーリンシグナルの欠損マウスにおける細胞の移動様式もあわせて報告したい。リーリンによる神経細胞の配置制御の機構を含め、発生過程で大脳の多層構造ができあがるメカニズムについて議論したい。

S19-4　大脳皮質における層特異的な神経回路形成の分子基盤

山本　亘彦[1]
[1]大阪大学院・基礎工・生物工学

大脳皮質は6層からなる層構造を有し、この構築に基づいて神経細胞の形態や皮質内外の神経回路が規定されている。このような層特異性は、それぞれの層に特異的に発現する分子によって制御されると考えられている。我々は特に視床皮質投射の層特異性に興味を持ち、視床軸索の枝分かれや伸長停止が標的の4層に分布する膜結合型の分子によって制御されていることを見出してきた。次にこれらの責任分子あるいはその発現を調節するであろう転写調節因子群を明らかにすることを目的として、4層で特異的に発現する遺伝子の探索を行った。そのために層構築が完成する生後7日のラット大脳皮質より4層と5層の組織片を切り出し、サブトラクションライブラリーを作製した。これまでに約1000個のクローンに対してdifferential screening、塩基配列の解析、および皮質切片のin situ hybridizationによって選別を行い、4層あるいは2/3-4層に発現する遺伝子や発生期大脳に発現する接着因子を得ている。ここではこれら遺伝子の脳内での発現分布、ならびに一部についてはその機能解析の結果を報告し、層特異的な視床皮質投射の形成を担う分子基盤について考察したい。

S19-5　神経軸索ガイドと血管形成における細胞外シグナル因子の相互干渉

東海林　亙[1]
[1]東北大学・加齢医学研究所・分子発生研究分野

臓器・組織に脳からの指令を伝える神経系と、酸素や栄養を運ぶ血管系は、どちらも複雑ながら定まったパターンで回路を形成し生体のすみずみまでを支配する。しかし両者のなりたちは明らかに異なり、また回路の形成もそれぞれ別のシステムが担っていると考えられている。近年、それぞれの回路形成についての分子機構が明らかになりつつあり、その中で膜タンパクをコードするneuropilinが神経軸索ガイド・血管形成の両方に重要な役割を果たすことがわかってきた。in vitroの実験から両者のシグナル伝達は互いに排他的であり、すなわちneuropilinを奪い合うことにより軸索ガイドのシグナルsemaphorinが血管形成に、血管内皮移動のシグナルvegfが軸索ガイドに対し、それぞれ阻害的な効果を及ぼすことが示されている。しかしながら、このような異なる系列のシグナルの干渉が実際に生体内でどのような意義を持つかはわかっていなかった。　本発表では、発生期の凝縮した組織がダイナミックに変化する過程において、神経軸索ガイドと血管形成のシグナルが相互に調和をとりながら発達していく局面を、ゼブラフィッシュ胚を用いた研究から紹介する。

S19-6　嗅神経の回路形成過程におけるセマフォリンの分子機能解析

谷口　雅彦[1]
[1]東京大院・医・生化学分子生物学

嗅細胞は1種類の嗅覚受容体を発現しており、嗅球に存在する約1800個の糸球体の内わずか数個の糸球体に正確に投射する。糸球体の空間配置は嗅球における嗅覚系感覚地図、いわゆる「匂い地図」を形成する。しかし、正確な匂い地図形成の分子メカニズムはほとんど分かっていない。セマフォリンは神経軸索ガイダンスに重要な分子である。以前、私はセマフォリン3A(Sema3A)ノックアウトマウスを作製して、胎仔期の末梢神経系を解析した。本研究では、抗OCAM、ニューロピリン-1（Sema3Aレセプター）、ニューロピリン-2（Sema3Fレセプター）抗体を分子マーカーとして使用し、成体Sema3Aノックアウトマウスの嗅球における匂い地図を解析した。コントロールマウスでは、ニューロピリン-1を発現している嗅神経は、嗅球の内側と外側にある糸球体に投射していた。ノックアウトマウスにおいては、ニューロピリン-1の匂い地図はかなり変化していたが、ニューロピリン-2の匂い地図はほとんど変化がなかった。興味深いことに、OCAMの匂い地図は少しの変化が見られた。さらに機能解析のためにoptical imaging法を行い嗅球の背側を解析した結果、いくつかの匂いに対する異常を明らかにした。これらのことより、Sema3Aは嗅球において正確な匂い地図を形成するために必須であることを解明した。

S19-7　シナプス活動による神経接着分子の発現調節

山形　要人[1]
[1]都神経研・神経薬理

神経発生の中で、一度シナプスが形成された後も活動依存的にシナプス再編成が生じる後期過程は、環境因の影響を受ける点で初期・中期発生と区別される。この活動依存性のシナプス構造変化は、成体になっても保たれており、外界からの刺激によって特定の神経回路網が強化され、記憶などの高次機能が可能になると考えられている。しかしながら、神経活動によってシナプス構造が変化し、それが長期に保たれるメカニズムは未だ明らかではない。我々は、神経活動依存的に発現調節される分子を解析する過程でカドヘリンファミリーに属する新しい神経接着分子arcadlinを見出した。Arcadlinは、細胞外に六つのカドヘリンリピートを持ち、Ca^{2+}依存性に同種結合する。Arcadlin mRNAは、電撃痙攣やカイニン酸投与によって海馬歯状回、大脳皮質、梨状葉、内嗅野、扁桃体で約4時間をピークに20倍程度まで増加した。さらに、arcadlinの細胞内領域に対する抗体で初代培養ニューロンを染色すると、synaptophysinと局在が一致した事から、シナプスに存在する分子であると予想された。このように、神経活動によって誘導されたarcadlinはシナプスへ運ばれ、そこで同種結合することによって、活動依存性のシナプス結合強化に関与していると考えられる。本発表では、arcadlinの情報伝達分子としての役割やin vivoでの機能についても言及したい。

S20-1　甲状腺ホルモンのシナプス形成など脳の機能発達への影響

黒田　洋一郎[1,2]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生物学、[2]CREST

脳の発達に関与するホルモンのうち、知的機能の発達に大きな役割を果たしているのが、甲状腺ホルモンである。甲状腺ホルモンの周生期での低下に伴って生じるcretin症は、著しい精神遅滞を伴うことが知られている。これら知的発達障害の原因には、神経回路の形成不全、ことにシナプス形成の異常などが考えられる。一方、PCBを摂取してしまった母親から生まれた子供のIQが低下したことなどからPCB、ダイオキシンなどのいわゆる内分泌撹乱物質が、脳の機能発達に影響を与えている可能性がある。大脳皮質神経細胞を1～2週間培養すると多数のシナプスが形成され、できあがった神経回路は自発的にバースト発火をくりかえし、細胞内Ca変化でモニターした発火頻度はシナプス数に比例した。この系に甲状腺ホルモンを投与すると、この発火頻度は濃度依存性に上昇したので、このin vitroシナプス形成系を使って、甲状腺ホルモン系を撹乱し脳の機能発達に障害を与える恐れのある化学物質の簡便な一次スクリーニングが可能になった。また小脳の培養プルキンエ細胞の樹状突起の発達にも甲状腺ホルモンは大きな影響を与えていることがわかった。

S20-2　BDNFなど神経活動依存遺伝子の発現と環境化学物質による撹乱

津田　正明[1]、今村　理佐[1]、田渕　明子[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

【目的】脳由来神経栄養因子(BDNF)は、神経細胞の生存・維持や神経可塑性に、また、生後の脳・神経系発達にも重要な関わりを持つ。その発現は神経活動依存的で、細胞内へのカルシウム(Ca^{2+})流入に依存して活性化される。本研究では、環境化学物質が活動依存的な遺伝子発現に与える影響を主に検討した。【方法と結果】マウス小脳顆粒細胞の初代培養系に、Na^+チャネルへの撹乱作用が知られているピレスロイド系殺虫剤ペルメトリンやDDTを加えると、Ca^{2+}流入依存的な*c-fos*やBDNF遺伝子の発現活性化が抑制された。その抑制効果は、相加的であった。また、この抑制はL型Ca^{2+}チャネルからのCa^{2+}流入の抑制に起因していた。他に、ビスフェノールAやDESの影響を調べた所、同じような抑制効果を示した。一方、ラット大脳皮質初代神経細胞培養系で甲状腺ホルモンを加えて培養を続けると、神経細胞の生存やシナプトフィジンmRNAの発現が活性化された。シナプトフィジンの発現は、生後2～3週目の小脳に強く認められた。【考察】脂溶性化学物質の複合的効果で細胞内へのCa^{2+}流入が抑制され、BDNF遺伝子など神経活動依存的な遺伝子発現が低下することが懸念された。このように、環境化学物質の発達脳への暴露は、内分泌撹乱作用ばかりでなく、神経活動撹乱作用をも引き起こす可能性がある。

S20-3 Transcriptome studies in neurobiology using DNA microarrays

M.-C. Potier[1]、G. Golfier[1]、N. Gibelin[1]、J. Rossier[1]
[1]Neurobiologie,CNRS UMR7637,ESPCI and Faculte Necker-Enfants Malades, Paris,France

DNA microarrays are used to monitor changes in gene expression in response to any physiological, pathological or pharmacological variations. Microarrays containing 200 genes involved in neurotransmission (calcium-binding proteins, subunits of receptors for neurotransmitters etc.) were designed for mice, rat and human samples. We studied gene expression in brains of mice in which genes involved in neurotransmission were knocked out (KO). Because the KO animals appeared *phenotypically normal with very slight behavioral modifications*, we used the neurotransmission microarrays for studying compensations in gene expression. Results from a serie of nine different KO will be presented. In the parvalbumin-calretinin and parvalbumin-calbindin KO mice several genes involved in GABAergic transmission are downregulated. Conversely in the KO for GABA-A receptor subunits calretinin and calbindin are downregulated. The DNA microarray technology has proven to be very useful in showing expression compensations on different transmission systems in KO mice.

S20-4 ビスフェノールAなど内分泌撹乱化学物質の次世代動物行動への影響

栗生 修司[1]、久保 和彦[1]、尾方 里香[2]、大村 実[2]、荒井 興夫[3]
[1]九州大院・医・統合生理、[2]九州大院・医・衛生、[3]獨協医大・生理

内分泌撹乱物質の中枢作用は高濃度毒性試験で評価される場合が多く、低濃度曝露の中枢作用はよくわかっていない。そこでビスフェノールA（BPA：0.1, 1, 5 ppm含有飲料水）または塩化トリブチルスズ（TBTCl：5, 25, 125 ppm含有飼料）を妊娠期および授乳期の母ラットに投与し、生まれた子ラットの行動および脳の性分化に及ぼす影響を調べた。オープンフィールド試験で、対照群では雌の方が雄より総運動量、立ち上がり回数および立ち上がり時間が増加しており、明確な性的二型性を示したが、BPAあるいはTBTClの全ての濃度の曝露で活動性および探索行動の性差が消失あるいは減弱した．さらにBPA (5 ppm)では受動的回避学習、TBT (5, 25, 125 ppm)では迷路学習を指標に学習機能の性分化に及ぼす影響を調べると、ともに性差が消失した。脳の性分化を調べると、TBT (5, 125 ppm)投与群で脳重量の性差が消失した。BPA (0.1, 1, 5 ppm)投与群では脳重量および視床下部視索前野性的二型核には影響がなかったが、青斑核の性差（雌＞雄）が逆転した。TBTCl 125 ppm群以外では生殖毒性は認められず、性行動もほとんど影響を受けなかった。無毒性量以下の濃度でも非生殖行動および青斑核の性分化が障害されうることが明らかになった。

S20-5 ADHDなど脳の機能発達異常と環境化学物質

加藤 進昌[1]、今井 英樹[2]、定松 美幸[3]、許 暁彬[1]、堤 治[4]
[1]東大院・精神医学、[2]国立環境研、[3]東大・保健センター、[4]東大院・女性科

環境中にきわめて多数の化学物質が拡散する時代を迎え、その一部の物質の生殖毒性が立証された。その延長として、こうした化学物質の胎児期暴露がADHDなどの神経行動異常に関係する可能性が注目をあびている。これは、ミシガン湖の魚を多量に摂取した母親の子どもたちには、統計学的に有意な知能・認知の遅れがあるという有名な疫学研究に出発している。そこでは、ダイオキシンなどが性腺だけでなく甲状腺の機能低下を招くことも示唆された。また全国の新生児スクリーニング検査の統計によって、甲状腺機能の鋭敏な指標であるTSH値が年々わずかながら有意に上昇していることが示されている。われわれは、すでに新生児期低甲状腺状態の長期影響に関する動物モデル研究によって、このモデルでは聴覚過敏とてんかん、空間学習障害と多動が成長後、永続的に見られることを見出した。また、環境化学物質の一種である有機スズによる遅発性かつ選択性の海馬細胞死に注目して、そのメカニズムと行動異常（攻撃性、多動、てんかん、学習障害）との関連について研究を進めている。本シンポジウムでは、ADHDや関連する学習障害、自閉症などの臨床的特徴の紹介にもふれながら、基礎研究と臨床的知見の接点について展望してみたい。

S21-1 脳磁図を用いたヒト脳機能の研究

柿木 隆介[1]
[1]岡崎国立生理学研究所・統合生理研究施設

脳磁図の長所としては、「脳波」に比べて空間分解能（数mm）が圧倒的に高いこと、「PET」や「fMRI」に比べて時間分解能（ms単位）が圧倒的に高いこと、完全に非侵襲であること、血流や代謝ではなくニューロンの生理的活動を計測する方法であること、等があげられる。逆に短所としては、大脳白質や大脳深部の活動の記録が困難であること、視床のように「生理的閉磁場」を形成する部位の活動記録が困難であること、複数の部位が同時に活動する場合の解析が困難であること、誘発反応を記録する場合には刺激は非常に鋭い立ち上がりでmsec単位でtime-lockedされたものでなければならないこと、等があげられる。例えば、「顔の画像」を刺激として用いる場合、脳磁図では刺激後約200ms以内に活動が出現する第1次視覚野と紡錘状回の反応に関しては、ms単位の詳細な時間的情報を得ることができ、mm単位の空間分解能で活動部位を検出できる。しかし、それ以後の活動は、複数の部位が同時に活動すること、活動部位が辺縁系のような深部に及ぶこと等の理由により、正確な解析は困難となる。逆にfMRIやPETでは詳細な時間的解析は不可能であるが、活動する部位はほぼすべて明らかにすることができる。本発表では脳磁図研究の現状と将来についてまとめてみたい。

S21-2 視聴覚脱失に伴う脳可塑性：機能的MRIによるアプローチ

定藤 規弘[1]
[1]生理研・心理生理

感覚統合の脳内表現を研究する観点から、視聴覚脱失による可塑的変化を機能的MRIにより評価することを試みた。視覚障害者における点字読を含む触覚課題を遂行中の脳内活動を観察し、視覚脱失により触覚課題遂行時に一次視覚野を含む後頭葉が賦活されることをしめした。さらに、触覚情報の経路が、後頭頂葉の多感覚領域から視覚連合野を経由することを見出すとともに、一次視覚野の可塑性に臨界期があることを示した。一方、視覚聴覚入力の統合は、対面コミュニケーションにおいて重要な役割を果たす。特に顔の表情や唇の動きは音声による意思疎通を向上させる。健聴者においては、読唇により多感覚領野である中上側頭溝の賦活が見られることが知られており、視聴覚統合の脳内表現と目されている。この領域の神経活動に対する聴覚脱失の影響を検討するために、早期聴覚障害者と手話を理解しない健聴者に機能的MRIによる脳賦活検査を行った。課題は、読唇、顔の表情を含む手話、含まない手話、そして指文字による文章理解課題である。健聴者は、読唇でのみ中上側頭溝の賦活がみられ、一方聴覚障害者では、いずれの課題においても賦活された。中上側頭溝は聴覚及び視覚入力を受ける多感覚領域であるので、早期失聴により両入力の拮抗的バランスが視覚入力に傾いたのであろう。

S21-3 PETによる脳賦活試験の可能性

福山 秀直[1]
[1]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター

脳賦活試験は現在functional MRI（fMRI）によって研究されることが多い．本来，PETを用いて行われていたものであるが，正常者が被爆すること，一人の被験者では結果が出ないこと，空間分解能や時間分解能が低いことなど，問題点が多く，現在一般的に行われてはいない．しかし，PETを用いた脳賦活試験の有用性もいくつかあり，その利点についてまとめることにする．まず，PETスキャナーの周囲はある程度のスペースがあるので，さまざまな計測機器を自由に配置できる．したがって，生体計測が必要な場合や特殊な刺激装置を用いた賦活試験の場合は，fMRIにくらべて精度の高いデータを得ることができる．われわれの経験では，他動的運動を手指にさせる場合の装置や炭酸レーザー装置などは比較的簡単に設置することができ，fMRIの場合のように特別な装置を必要としない．さらに，脳賦活試験にともなう神経伝達物質の変動を測定できる点でPETはすぐれている．さまざまな運動や報酬によって内因性ドパミンの放出を画像化できる点は，fMRIでは実現がむつかしいところである．したがって，それぞれの賦活試験の特徴を充分に考慮し，fMRIを用いるかPETを用いるかを決める必要がある．特に，神経伝達物質の変動を測定できる点は，大きな発展が期待される分野である．

S21-4　PETによるサルの高次脳機能研究

達本　徹[1]
[1]生理学研究所・脳機能計測センター

判断や意志などに関係する脳機能を研究する目的で、運動課題を行うサルの局所脳血流量変化を陽電子断層法（PET）で計測した。手でレバーを動かして報酬を得る次の3通りの課題をサルに学習させた。（1）自分のペースで動かす（SELF課題）。（2）眼前で光がついたら動かす（VISUAL課題）。（3）赤と緑の光がランダムな順序でつくので緑の時だけ動かす（GONOGO課題）。これら3つの課題を実行中の脳血流量を繰返し計測し、統計学的に有意な活動変化を抽出した。2課題ずつ比較することにより、1）GONOGO課題においてはVISUAL課題と比較して主溝部（46野）と頭頂後頭溝部等が活性化し、主溝部の活動は運動抑制判断に関係する可能性があること、2）SELF課題ではVISUAL課題と比較して前頭眼窩野と運動前野（6aβ野）と前帯状野等が活性化し、これらの領域が内因的な運動の開始に関係する可能性があること等の結果を得た。また課題を1日に何度も繰返していると前頭前野（9野）、前帯状野、海馬などの局所脳血流量が漸減していくことが示された。この漸減傾向は課題の種類とは関係なく、途中から報酬量を増加させると脳血流量は一時回復した後再び漸減することから、「意欲」や「集中力」の低下と関係した現象である可能性がある。これらの結果は電気生理学による知見を補強し拡張するものと考えられる。

S21-5　光ＣＴの現状と問題点

田村　守[1]
[1]北海道大学・電子科学研究所・超分子分光

近赤外光（700-1500nm）の持つ良好な生体透過性を利用した脳機能イメージングは装置も小型で特別な設備が不要であり、他の計測法との併用が可能な点で多くの注目を集めつつある。種々の装置も市販され、脳機能解明の新しいツールとして期待も大きい。しかしながら、本計測法の持ついくつかの基本的な問題が認識されないまま、安易な製品化とその応用が行われた結果、多くの混乱も招くこととなった。ここでは、動物実験で得られたoptical recordingの結果と散乱系における光の挙動に関する最近の成果に基づいて、光ＣＴの現状とその将来を展望する。内容は、1．生体分光学の基本問題－定量化への道、2 光イメージング法の現状、3．神経活動と血行動態のカップリング機構、4．光計測法の脳機能解明への応用をまとめる。特に、現在広く使われつつある画像化装置に関しての問題点とその解決法を提示したい。

S22-1　BDNFによる神経可塑性と神経伝達物質放出制御

沼川　忠広[1,2]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学蛋白質研究所生合成部門、[2]日本学術振興会特別研究員

ニューロトロフィンは脳神経系においてニューロンの分化、生存を制御する一群の蛋白質として知られる神経栄養因子である。最近ではニューロトロフィンがシナプスの可塑性においても重要な分子で、特にBDNF（脳由来神経栄養因子）のニューロンの情報伝達機能に対する作用が盛んに解析されている。我々はこれまでにBDNFがラット海馬、大脳皮質、小脳などの培養ニューロンより急速に興奮性神経伝達物質グルタミン酸を放出させることを見出した。この放出メカニズムは通常のエキソサイトーシスと異なり、グルタミン酸トランスポーターの逆転輸送の可能性がある。培養大脳皮質ニューロンでは、そのネットワークの成熟に伴い、自発的で同期的なカルシウムオシレーションが観察される。これはグルタミン酸作動性ニューロンで構築されるネットワークにおいて自発的な神経伝達が行われていることを示しており、BDNFはこのオシレーションを増強することがわかった。このBDNFによるオシレーションの増強作用にもグルタミン酸トランスポーターの逆転輸送が関与している。中枢ニューロンから神経伝達物質放出を引き起こす栄養因子はニューロトロフィン以外にも存在しており、特にFGFの作用をBDNFの場合と比較して紹介したい。

S22-2　大脳皮質神経細胞における脳由来神経栄養因子の動態ーシナプス後細胞への活動依存的移動

小原　圭吾[1,2]、津本　忠治[1,2]
[1]大阪大院・医・神経統合機能、[2]JST・CREST

神経栄養因子は、神経細胞の生存、分化、神経突起伸展などに作用があることが知られていたが、1990年代に入りシナプス可塑性の調節因子として重要な役割をもっていることが明らかになってきた。なかでも脳に多く存在し、現在最も注目されているのが脳由来神経栄養因子（BDNF）である。BDNFにはシナプス伝達効率の長期増強を調節する作用があり、またシナプス長期抑圧を阻止する作用があることが報告されている。しかしながら、BDNFが実際に細胞のどの部位から放出されているかについては未解明のままであった。われわれは、GFPで標識したBDNF（BDNF-GFP）と赤色蛍光蛋白質(DsRed）のcDNAを核内マイクロインジェクション法を用いて単一の培養皮質神経細胞に、単独ないし同時に遺伝子導入し、生きた神経細胞でのBDNFの分布、輸送を可視化した。BDNF-GFPは軸索上で、従来からの定説である逆行性の輸送だけでなく、順行性にも輸送されることがわかった。さらにBDNF-GFPは軸索終末から、活動依存的にシナプス後細胞に移動することがはじめて明らかになった。さらに他の神経栄養因子に関するデータについても紹介する予定である。

S22-3　サイトカインによる拮抗的シナプス発達と脳機能の調節

那波　宏之[1]、Jourdi Hussam[1]、難波　寿明[1]、永野　忠聖[1]、武井　延之[1]、齋藤　真子[1]
[1]新潟大學・脳研・分子神経

ニューロトロフィンを始め、多くの神経栄養因子は個体の発生、発達過程において神経細胞の分化、成熟、生存維持に促進的（正方向）作用していることが一般には良く知られているが、最近になって一部の脳内サイトカインには、神経発達やシナプス伝達を阻害（負方向）する働きがあることを発見した。培養神経細胞を用いた実験では、上皮成長因子（EGF）代表とするサイトカインには、BDNFを含む様々な神経分化因子の作用に拮抗し、シナプス発達を阻害する活性がある。例えば、BDNFは様々なPDZ蛋白を代表とする後シナプス分子の発現を制御してAMPA型グルタミン酸受容体の発現安定性を向上させるのに対し、EGFはPDZ蛋白の発現を抑制してAMPA型グルタミン酸受容体の発現低下を招く。これらの現象は、電気生理学的にも検証されていて、長期のEGF処理はシナプス伝達効率に大きな影響を与える。今回の発表では、実験動物を用いたin vivoでの効果についても議論を深めたい。

S22-4　サイレントシナプスの活性化における脳由来神経栄養因子、BDNFの役割

中村　俊[1]、木村　文隆[2,3]、津本　忠治[2,3]、伊丹　千晶[1]
[1]国立精神・神経セ、[2]阪大院・医、[3]CREST

神経回路の出力は発達期の経験によって調整される。とくに臨界期と呼ばれる入力に対して感受性の高い時期には、シナプスを構成するイオンチャンネルなどの細胞内局在が神経活動に依存してダイナミックに変化することが知られている。これまでニューロトロフィンは中枢性シナプス機能のモジュレーターであると考えられてきたが、それがどのようにシナプス後膜のイオンチャンネルの動態を制御するかについては不明であった。我々は、脳由来神経栄養因子BDNFが中枢性グルタミン酸作動性シナプスの発達過程初期に存在するポストシナプス的にサイレントであるシナプスを活性型に変換する過程に必須であることを見いだした。すなわち、マウス体性感覚野にある類髭の受容野であるバレル皮質領域の4層ニューロンに対する視床からのシナプス結合の発達を、脳切片のパッチクランプ法を用いて解析すると、生後豊富に存在するサイレントシナプスは8日までにはほぼ活性型に変換しているのに対し，BDNFのノックアウトマウスではこの変換がほとんど生じていないことが明らかとなった。さらに野生型マウスではプレ側とポスト側の同時刺激により、サイレント型を活性型に変換出来るが、ノックアウトマウスではそれができず、BDNFを還流液に投与することで変換可能となった。

S22-5　霊長類における認知記憶形成とニューロトロフィンの機能

徳山　宜[1]、宮下　保司[1,2]
[1]東京大学大学院・医・統合生理、[2]生理学研究所

対連合学習課題はヒトの陳述的記憶（知識や出来事の記憶）の検査法として広く用いられてきた。サルを用いた研究から対連合記憶が大脳下部側頭葉皮質に蓄えられることが示されている。我々は霊長類における陳述的記憶形成への神経栄養因子の寄与を調べるため、記憶形成中の神経栄養因子mRNAの発現量を定量的に解析することを試みた。遺伝子の発現量の個体差を克服するため、前交連および脳梁を切断したニホンザルを用い，mRNAの発現量を一個体の左右半球間で比較する方法を用いた。左右視野に個別に視覚刺激を提示することにより、左右の大脳半球それぞれに独立に視覚対連合課題およびコントロール課題を学習させた。学習途上の段階でサルを潅流し、一次視覚野、四次視覚野、下部側頭葉皮質のTE野と傍嗅野の4つの視覚関連領野および海馬での神経栄養因子mRNAの発現レベルを定量的RT-PCR法により解析した。その結果、傍嗅野において脳由来神経栄養因子BDNF が対連合課題学習中に発現誘導されることが示された。視覚情報処理の初期段階にある一次視覚野や四次視覚野においては半球間での発現量に差は見られなかった。一方、神経栄養因子NGFやNT-3 mRNAの傍嗅野における発現誘導は見られなかった。これらの結果は、BDNFが霊長類における認知記憶の形成に関与することを示唆している。

S23-1　神経細胞死の新しい分子機構：異常蛋白質の蓄積から空胞形成・細胞死への分子シグナル

垣塚　彰[1]
[1]京都大院・生命・高次生体統御学

これまで、神経変性疾患は、疾患ごとに特有の障害部位とその結果として特有の症状（痴呆・運動失調・異常運動・筋力低下等）を示し、多くの疾患に当てはまる統一的な発症機構に関わる概念・分子機構を導き出すことはできないと考えられてきた。しかし、近年、変性しつつある神経細胞内に異常蛋白の凝集物や形態的に類似する空胞がかなり普遍的に存在することが判明し、神経が変性・消失する過程には、似通った分子機構が存在するという考えが広まってきた。本講演では、これまで我々が行ってきた遺伝性神経変性疾患の発症メカニズムとして、ハンチントン舞踏病やMachado-Joseph 病(MJD)等の原因となる伸長したCAGリピートが作り出すグルタミンリピート（ポリグルタミン）によって引き起こされる神経細胞の変性・死の分子解析を紹介する。すなわち、1) ポリグルタミンを含む蛋白質を特異的にプロセッシングする活性をもつ神経細胞株の同定と解析、2)ポリグルタミン等の変性蛋白質の細胞内蓄積を感知する蛋白質の生化学的な同定と解析、3) ポリグルタミンが引き起こす細胞死に必須な遺伝子のショウジョウバエを用いた遺伝学的な同定と解析を紹介する。さらに、このようにして得られた知見を総合して、神経変性疾患を総括的に治療する戦略を考察する。

S23-2　オートファジー性神経細胞死の分子機構

内山　安男[1]
[1]大阪大院・医・機能形態

私達は、神経細胞死におけるオートファジーの役割を解析する目的で血清除去に伴うPC１２細胞の細胞死の過程を解析した。その結果、１）血清除去後、核の変化に先立ってオートファジーが誘導されること、２）オートファジーを３methyladenineで抑制すると細胞死も抑制されること、３）リソソームのプロテアーゼの変化を調べたところ、カテプシンBの免疫染色性、タンパク量、酵素活性は血清除去後早期から減少する一方、カテプシンDは増加すること、が明かとなった。そこで、カテプシンBとDの過剰発現PC１２細胞を作成し、血清除去に伴う変化を検討したところ、Bの発現細胞は生存活性が有意に上昇し、Dのそれはアポトーシスに陥りやすいことが分かった。私達は、砂ネズミ短時間前脳虚血負荷後の海馬CA1錐体細胞においても細胞死に先立ってオートファジーが誘導されることを報告したが、同細胞でカテプシンの変化をみると、Bは減少し、Dが増加することも明かとなった。この細胞死がどのように制御されるかは不明であるが、PC１２細胞と類似した経過をとると予想される。これらの結果は、カスパーゼ依存性の細胞死の経路以外に、オートファジーに依存した細胞死の経路の存在を示唆するものと思われる。

S23-3　ASK1キナーゼカスケイドと小胞体ストレス

一條　秀憲[1]
[1]東京医科歯科大院・医歯総合・分子情報

Apoptosis Signal-regulating Kinase (ASK)1はJNKとp38MAPキナーゼの上流に存在するMAPKKKである。これらのMAPキナーゼ系は、ストレス刺激に対応して細胞が自身の生死を決定するためのシグナル伝達として重要である。ASK1ノックアウトマウスの解析により、ASK1がTNFや酸化ストレスによるアポトーシスに必須であることが明らかになった。さらに最近、ハンチントン舞踏病を含む多くの神経変性疾患の本態であるポリグルタミンの凝集は、ASK1を介した小胞体ストレスシグナル伝達系を活性化することによって神経細胞死を誘導することが判明した。本シンポジウムでは、小胞体ストレスによるASK1活性化の分子機構ならびに神経変性疾患におけるASK1を介した神経細胞死の分子メカニズムについて考察したい。

S23-4　プレセニリン2スプライシング異常と神経細胞死

片山　泰一[1,2]、眞部　孝幸[1,3]、今泉　和則[2]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大・院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]奈良先端科学技術大学院大・バイオサイエンス・細胞構造、[3]科学技術振興事業団

特定遺伝子のsplicing異常による神経変性疾患が知られている。孤発性アルツハイマー病（SAD）患者脳内において発現するPresenilin-2 (PS2) exon5を欠くsplicing変種 (PS2V)が低酸素刺激後の神経芽細胞腫(SK細胞)において誘導され同蛋白質がSAD脳内に発現し、家族性アルツハイマー病におけるPresenilin-1変異体同様に小胞体（ER）の機能障害を引き起こし、各種ERストレスに対して脆弱になることを明らかにした。そこでPS2V産生メカニズムを解明する為、PS2 pre-mRNAに結合しPS2の正常splicingを阻害するような因子の同定を試み、低酸素刺激した細胞核抽出液から同pre-mRNAに結合する蛋白質を得た。単離精製、配列同定を行った結果、ある既知の蛋白質を得た（仮に因子Xとする)。因子XはPS2 pre-mRNA上の特徴的な配列に特異的に結合しており、低酸素刺激により核内での発現上昇 (speckleへの蓄積)およびPS2 pre-mRNA結合能上昇など、さらに、因子X蛋白質のSK細胞への強制発現によるPS2V出現を確認した。また、因子X蛋白質はSAD脳内で発現上昇していた。これら結果は、蛋白質Xのまったく新しい機能を証明するものであると共に、SAD発症メカニズム解明の大きな足がかりとなる可能性を示唆する。

S23-5　A novel suppressor of neuronal cell death by Alzheimer's disease-related insults: a clue for the basis of curative therapy

西本　征央[1]
[1]慶應義塾大学医学部　薬理学教室

To establish curative therapy for Alzheimer's disease (AD), controlling neuronal cell death is mandatory. An important clue in the development of AD therapy is to find the molecules that suppress familial AD (FAD) gene-induced neuronal cell death. Through original unbiased 'disease-based death trap screening', we identified a novel secretory 24-residue polypeptide, designated Humanin (HN). HN abolished death of neuronal cells by all known kinds of FAD genes and Ab without effect on neuronal cell death by Huntington's disease/spinocerebellar ataxia-linked polyglutamine repeat Q79 or amyotrophic lateral sclerosis-causative SOD1 mutants. The rescue action of HN was mediated by suppression of both Ab independent and -dependent neurotoxicities of FAD genes without any effect on Ab production, suggesting that the action of HN completely supplements with that of Ab-production inhibitors. This novel factor HN and its derivatives will contribute significantly to the development of curative therapy for AD.

S24-1　The novel protein interaction with syntaxin

Michihiro Igarashi[1]
[1]Div Molec Cell Biol, Niigata Univ, Graduate Sch Med Dent Sci, Niigata, Japan

Syntaxin is thought to be a t-SNARE localized in the presynaptic membrane and to be involved in exocytosis through the interactions with the various synaptic proteins. However, the molecular mechanism of exocytosis is not fully understood yet probably because the unknown regulatory mechanisms still exist. To discover those, we serached for the proteins binding to syntaxin in a Ca^{2+}/ATP-dependent manner. Among such proteins, a 50 kDa protein was identified as Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). CaMKII bound to syntaxin when Ca^{2+} concentration was 10^{-6} M or higher. Besides, only the autophosphorylated form of CaMKII selectively bound to syntaxin. The binding of CaMKII to syntaxin was reversible and CaMKII was released from syntaxin when Ca^{2+} concentration decreased or CaMKII was dephosphorylated. The microinjected CaMKII-binding site of syntaxin into the choromaffin cells or the SCG neurons decreased the exocytotic activity, probably due to inhibition of the endogenous CaMKII-syntaxin interaction. These results suggest that the CaMKII-syntaxin complex has an important role for the regulation of exocytosis.

S24-2　Calcium-dependent regulation of synaptic SNARE complex assembly

Michael Seagar[1]、S. Quetglas[1]、C. Leveque[1]、C. Iborra[1]、R. Miquelis[2]、A. Sato[3]
[1]INSERM U464, 13916 Marseille, France、[2]CNRS UMR 6560, 13916 Marseille, France、[3]Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences, Tokyo 194, Japan

SNARE complex assembly into a superhelical structure is an essential step in synaptic vesicle fusion. In order to ascertain how Ca^{2+} could regulate this process, we examined calmodulin binding to SNARE proteins. Assays revealed Ca^{2+}-dependent calmodulin binding (K_D = 500 nM) to VAMP77-94, a domain located between the tetanus toxin (TeTx) cleavage site (Q76-F77) and the membrane anchor. In isolated synaptic vesicles, Ca^{2+}/calmodulin protected native membrane-inserted VAMP from proteolysis by TeTx. Assembly of a ^{35}S-SNAP-25, syntaxin 1, GST-VAMP1-96 complex was inhibited by Ca^{2+}/calmodulin. The VAMP77-94 domain contains a calcium-independent phospholipid interaction site, and interactions between liposomes containing phosphatidylserine blocked calmodulin binding. These data provide an insight into the mechanisms by which Ca^{2+} may regulate synaptic core complex assembly and protein interactions with membrane bilayers in exocytosis.

S24-3 Synaptic vesicle pools and their replenishments

Hiroshi Kuromi[1]
[1]Institute for Behavioral Sciences, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan

To maintain synaptic transmission, after synaptic vesicles (SVs) undergo exocytosis SV pools are replenished by recycling SVs at nerve terminals. At Drosophila neuromuscular junction, there are distinct two SV pools; namely, the exo/endo cycling pool (ECP), which resides at periphery of presynaptic boutons and primarily participates in synaptic transmission, and the reserve pool (RP), which occupies in the center and is recruited for synaptic transmission only during high frequency firing. The recruitment of SVs from RP was mediated by cAMP/PKA cascade. ECP was replenished by SVs endocytosed during stimulation and this process required external Ca^{2+}. In contrast, RP was refilled after cessation of high frequency firing by a process mediated by Ca^{2+} release from internal stores. In Drosophila mutants defective learning, rutabaga or dunce, the recruitment of SVs from RP during or after tetanus were impaired. Thus, maintaining SV pools and their replenishment are important mechanisms for determination of efficacy of synaptic transmission.

S24-4 Dynamic of post-synaptic glycine receptor accumulation

Antoine Triller[1]
[1]INSERM UR497, ENS, Paris F75005, France

Neurotransmitter receptors such as the glycine receptor (GlyR), are concentrated at synapses. We found that exocytosis of newly synthesized GlyR occurred at non-synaptic sites in the cell body. GlyR immediately existed as discrete clusters which subsequently appeared in more distal dendritic regions. This localization resulted from diffusion in the plane of the plasmamembrane. Using single particle tracking, we found that GlyR alternated within seconds between diffusive and confined states. The presence of gephyrin, the GlyR stabilizing molecule, induced the appearance of long periods of confinement associated with submembranous clusters of gephyrin. Even when most receptors were stabilized, they still frequently transited through the diffusive state. These results support a diffusion/retention model for GlyR-enriched postsynaptic domain formation. Further, the number of receptors in a cluster results from a dynamic equilibrium between the pools of stabilized and freely mobile receptors. Modification of this equilibrium could be involved in regulation of the number of receptors at synapses.

S25-1 小児神経疾患と環境要因による精神遅滞・発達障害をもたらす生体アミン・シナプス仮説

岡戸 信男[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・神経生物

自閉症・ダウン症などの先天的な要因、また母体や子供へのストレスなど環境要因による精神遅滞・発達障害の成因は不明であった。しかし、生体アミンが脳の可塑的な部位でシナプスを形成維持する機能を果たしていることが明らかになったいま、精神遅滞・発達障害の発症メカニズムが理解できるようになった。先天的な原因による神経発達障害の多くでは、生体アミン系が機能低下していることが解っていた。また、母親や子供へのストレスなどの環境要因が、子供の脳内で特にセロトニンの機能を低下させる。即ち、先天的および環境要因が原因する、生体アミンの機能低下による脳内シナプス数の低下が、精神遅滞・発達障害の発症機構として考えられる。特にヒトでは臨界齢である生後一年で数千兆個のシナプスが過剰に形成され、それらのシナプスが高次な脳機能を獲得するために必要と考えられる。生体アミン・シナプス仮説により精神遅滞・発達障害の発症機構に関する理解と、薬物と環境改善による早期介入の必要性が明確になる。

S25-2 モノアミン系発達異常による神経学的症状（日内リズムを中心として）

瀬川 昌也[1]
[1]瀬川小児神経学クリニック

脳幹モノアミン(MA)系神経系の早期障害は高次脳機能の発達障害をもたらす。一方、MA神経系の発達は睡眠・覚醒リズム(SWR)とロコモーション(LO)の発達に直接反映される。従って発達性神経精神疾患に於けるWRとLOの発達段階を評価することは、その疾患の発症時期を明らかにするとともに、その時期を臨界齢とするMA神経系の中枢神経機能発達に対する役割を明らかにすることにつながる。SWRは、生後4カ月迄に概日リズムを形成、以後昼間睡眠の減少、LOの発現、3-5歳で昼間睡眠の消失、脳幹と間脳機能の同調が形成される。これは各月年齢でMAが異る役割をなすことを示す。素因的にMA神経系の異常を有する自閉症、レット症候群(RS)、トウレット症候群(TS)は、それぞれ概日リズム形成異常、昼間睡眠残存、睡眠位相後過現象(SWRと体温リズムの脱同調)を示す。これを各疾患の臨床像と対比すると、MA系は、4カ月迄の概日リズム構成に関与する親子関係、環境順応、大脳左右機能分化に、4カ月以後昼間睡眠減少に関与する系は、大脳部位別機能分化、前頭葉機能の発達におそらく中脳橋被蓋核を介し関与、3-5歳のSWR発達に関与する系の障害は社会性、感情移入の発達障害に、非運動系大脳基底核・視床皮質回路を介し関与すると考えられる。

S25-3 小児自閉症の病因におけるセクレチンとモノアミン系について

野崎 聡[1]、中田 梨香[2]、水間 広[2]、西村 伸大[2]、小橋 隆一郎[2]、渡辺 恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]杏林大・保健・臨床病理

1998年、小児自閉症患者へ消化管検査の目的でセクレチンを投与したところ、他人への興味など社会性を中心とした項目の著明な改善例が報告された（J Assoc. Acad. Minor. Phys. 9(1): 9-15, 1998）。このセクレチン研究に関して、これまでに様々な臨床試験が試行されているが統一見解は得られておらず、そのメカニズムは未だ不明である。中枢神経系におけるセクレチンおよびその受容体の存在に関する報告はあるが、その中枢機能に関しては未解明である。そこで、我々はこれまでに中枢神経系のセクレチンおよびその受容体の存在と局在について報告してきた。受容体は側坐核／視床／孤束核に特に多く局在し、側坐核／線条体／視床では発達期におけるドパミン神経系との関連を示唆するデータを得ている。また、セクレチンをラット脳室内に投与することでモノアミン神経伝達物質代謝に大きな変化をもたらすことを見い出した。これらの結果より小児自閉症のセクレチン療法は中枢セクレチン受容体を介したモノアミン神経系の賦活により症状の改善がもたらされている可能性が考えられ、この疾患の病態にモノアミン神経系が大きく関与していることが更に示唆された。

S25-4 ドーパミン神経系による行動の制御

彦坂 興秀[1]
[1]順天堂大・医・第1生理

ある行動を行うことによって報酬が得られると、その行動は「強化」される。中脳のドーパミンニューロン (DA)がこのような報酬情報を伝えていることは、古くから示唆されていた。この仮説は、最近の実験的研究によって支持され、さらに大脳基底核を中心とする神経回路の働きのなかでその重要性が再認識されようとしている。我々は、サッカード眼球運動の制御を対象にして、DAの機能を調べてきた。サッカードは、GABA性抑制性ニューロンである尾状核の出力ニューロンから、直接あるいは間接に黒質網様部を介し、上丘に至る神経回路によって制御されている。DAは、主に尾状核の出力ニューロンに結合し、その入出力特性を制御すると考えられている。そのような間接的なメカニズムにもかかわらず、実験的あるいは疾患によってDAが破壊されると、サッカード、特に記憶誘導性サッカードが強く抑制される。興味深いことに、DA自身は、尾状核の出力ニューロンとは異なり、サッカードの発現に直接に必要な情報（空間情報など）はもっていない。これは、サッカード課題遂行中のサルの黒質からDAを記録することによってわかった。しかしDAは、報酬が不確定な状況で、現在の行動の後に報酬が得られることを示す感覚刺激が呈示されたときに強く活動した。これは、正常な行動のレパートリを発達に伴って適切に獲得するための重要なメカニズムと考えられる。

S25-5　脳中脳：脳発達をチェックする分子神経メカニズム

渡辺　恭良[1,2]、野崎　聡[1,2]、李　慶華[1,2]、今村　一之[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学

高次脳機能を担う神経回路の発達の分子神経メカニズムに関しては未知の部分が多く、精緻な回路の仕上がりが秩序立った計画のもとに成される都市計画のようなものなのかは定かでない。生後の脳発達に焦点をおいても、当然設計図思想がなくてはならないが、その設計図に基づいた仕上がりのチェック機構は一体存在するのか？発表者は、究極、機能の仕上がりが回路の仕上がりの唯一の確証であることに鑑み、小児自閉症をはじめとする広汎性発達障害における機能異常に関する基礎研究を通して、機能の仕上がりのチェック機構である「脳の中の脳」部分を探し当てることを企図した。配線の異常や機能低下を感知することがこのチェック機構の原点であり、配線異常を作る実験パラダイムから、このようなチェック機構に関わる脳部位や分子が抽出される可能性が高い。そのために、局所性に精細な脳神経切断モデル、大脳皮質機能再編モデル、特異的神経伝達物質系欠損モデル（ここでは、モノアミン低下モデル）などを用いることが有効であり、検出法として、PETやMicroPETを用いた分子イメージング、c-fos の神経活動依存的な発現を見る組織化学的方法、differential displayなどの遺伝子解析法を用いる。

S25-6　モノアミン系のイメージングとモノアミン伝達物質遊離の測定

塚田　秀夫[1]
[1]浜松ホトニクス（株）中央研究所

脳内モノアミン系神経系の機能解析と、その異常に起因する様々な疾患の病態解明・診断・治療法の選択および治療効果の評価において、非侵襲的計測が可能な陽電子断層画像装置（PET）は有効な手段となる。PET計測には、ターゲットとする分子、例えば神経伝達物質のレセプタ等に選択性の高い標識化合物の開発が必須と共に、標識化合物の生体内での挙動の変化と、実際の生体機能変化との関連性を明らかにするための基礎的検証も、重要なポイントである。そこで我々は、独自に開発した高分解能動物用PETシステムを駆使して、実験動物、特にヒトに最も類似したサル類を対象として、ヒトでは困難なマイクロダイアリシス等の侵襲的解析手段や生理学的・薬理学的刺激と組合せる事で、PETデータの有する真の意味を抽出するための試みを行っている。本シンポジウムでは、セロトニン神経系の5-HT1A・2Aレセプタおよび再吸収部位活性の、老化に伴う変化や薬物反応性の変化を報告する。また近年、脳機能マッピングのために、従来の刺激に対する神経細胞活動の変化を標識化合物のレセプタへの結合変化からより直接的に見出す方法が試みられているが、得られた現象の解釈に関しては議論が不十分な点があるため、我々の研究結果から得られた知見を基に考察を試みる。

S26-1　ヒトの直立二足歩行と高次脳機能

柴崎　浩[1]
[1]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター

ヒトの歩行調節に係わる脳活動の研究には、賦活実験中に頭部を固定しなくてすむSPECTによる脳血流画像が用いられ、歩行開始に関連した脳活動の時間的変化を追うには、運動関連脳電位が用いられる。SPECTを用いた健常者の実験では、歩行中に活動が増強する領域は、一次感覚運動皮質の下肢と躯幹の領域、内外側６野、帯状回、上頭頂皮質、視覚野、背側脳幹、小脳であった。パーキンソン病(PD)患者でも同様の部位に活動が増加するが、同年齢の健常者に比較して、左補足運動野、右前楔、左小脳半球でその程度が低かった(花川ら、1997)。PD患者では、目の前に横線を引くと歩き易くなる(矛盾性運動)。同じ速度で動くトレッドミル上で、横線を跨いで歩く場合と２本の縦線の間を歩く場合を比較すると、PD患者でも健常者でも、後部頭頂皮質と小脳半球で、横線の場合に活動増加がより大きかった。横線と縦線の差違が二群間で異なった部位は右外側運動前野で、PD群では縦線の場合同部の活動が低下しており、横線では、歩行の改善とともにそれが正常者と同程度に改善した(花川ら、1997)。すなわち、視覚刺激による右外側運動前野の活性化が、矛盾性運動に重要な働きをなすものと考えられる。

S26-2　運動学習によって獲得したトレッドミル上におけるニホンサルの直立二足歩行運動

森　茂美[1]
[1]岡崎国立共同研究機構　生理学研究所　生体システム部門

生得的には四足歩行するニホンサルが環境条件によっては直立し二足歩行することがしばしば観察されている。歩行運動は数多くの運動分節の動きが時間的・空間的に統合されて可能となる全身運動の代表例である。私たちの研究グループは高次脳による運動分節の統合機序を理解するため，トレッドミル上で直立二足歩行する運動課題を若齢ニホンサルに与え，その学習過程を長期間（16～18ヶ月）にわたって運動力学的観点から解析した。直立二足歩行および四足歩行運動を学習した一頭のサルについては浜松ホトニクス中央研究所の研究協力を得て，PETによる脳活動増大部位の同定を試みた。運動学習の初期にサルは体幹に対して近位にある運動分節（上腿）の動きを制御する能力を獲得した。学習の中期そして後期になるとサルは遠位運動分節（下腿や足）の動きを近位運動分節の動きと協調できるようになった。そしてトレッドミル速度の変化（0.6～1.3m/s）にも対応してサルはその歩容を変化した。PETを用いた研究では同一個体で直立二足歩行および四足歩行の実行に伴い，特徴的に脳活動が亢進する脳部位があることを示唆する研究成果も得られている。これまでに得られた研究成果から，高次脳による運動分節の統合機序について私たちの作業仮説を提出する。

S26-3　ホンダヒューマノイドロボットの開発経緯とASIMO技術について

広瀬　真人[1]
[1]本田技術研究所　和光研究センター

ホンダは８６年から、ヒューマノイドロボットの研究を続けてきた。この研究の開発経緯を通して、２足歩行ロボットをどのように研究開発してきたのかを中心にシンポジウムで紹介する。また、私達の生活空間において、共存できるロボットの姿として、具現化させたASIMO(120cmサイズ）における、考え方、歩行技術について紹介する。

S26-4　ヒトの視覚誘導歩行に関する非線形動力学モデル

多賀　厳太郎[1,2]
[1]東京大院・教育、[2]科学技術振興事業団さきがけ２１

ヒトの基本的な歩行は、脳幹脊髄レベルのパターン生成の非線形動力学と筋骨格系の動力学との相互作用を通じて、いわば自己組織的に生成されると考えられる。こうした制御原理は計算機実験による研究で検証されてきた。ところが、不整地のような環境下では、さらに視覚系からの情報を用いた運動の調整が必要である。VRシステムを用いたヒトでの視覚誘導歩行の実験では、目標点に向かって歩く時、歩幅がその必要性の大きさに応じて調整されることが示されている。今回、我々はこの実験と同等なタスクを遂行するモデルを構築した。目標点までの空間情報でなく、目標点への視線の変化と歩行周期の時間情報に基づいて運動の調整が行われるという仮定をした結果、実験結果に対応する振る舞いが再現された。このことは、視覚誘導歩行が静的な空間情報によるフィードフォワード型の運動軌道計画によるのではなく、視覚と運動の循環的かつ動的な調節を通じて達成されることを示唆する。

S26-5　CPGモデルに基づく四脚歩行ロボットの歩行制御

土屋　和雄[1]、辻田　勝吉[1]
[1]京都大院・工・航空宇宙工学専攻

Central Pattern Generator Model (C.P.G. Model) に基づく四脚歩行ロボットの歩行制御について発表する。歩行制御系は歩行パターン制御系と脚運動制御系から構成される。歩行パターン制御系は各脚に対応した非線型振動子からなる振動子系で構成され、脚運動制御系は各脚の関節に取り付けられたモーター制御系で構成される。脚運動制御系は、対応する振動子の位相角を指令値として、各脚の運動を制御する。歩行パターン制御系を構成する振動子の位相角は、振動子間の相互作用と各脚の先端に取り付けられた接地センサー信号によって調整され、環境(歩行速度、床面の状態等)に対応した位相パターンを自発的に形成する。その結果、ロボットは変動する環境の中を、環境変化に対応して、その歩行パターンを適応的に変化させ安定に歩行する。提案する歩行制御系の有効性を数値シミュレーションとともに、ハードウエアモデルを用いた実験によって示す。

S27-1　ノックアウトマウスの学習実験はどこまで進んだか

野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大学・医・第一生理学

脳内活性物質の種々ノックアウト技法が急速な発展を遂げていて、高次脳機能解明に多大なる貢献を果たしている。現在では、人が考えつくあらゆる全ての物質を操作することが可能になったと言っても過言ではない。最先端の研究技術が次々と開発されて、望む実験系が、特に実験動物のレベルで望み通りに作り出されている。しかし、苦労をしてやっと作製して、生育して作り上げた実験動物が、はたしてどのような機能変化を示すのかは、詳細な検索を行って見ないと分からないのが現状である。即ち、作りあげられた実験個体が、どのように評価されているかは非常に重要な問題である。そこで、機能を中心にしたこれらの評価、特に高次の脳機能の中心的な働きの一つである、学習と記憶を詳細に正確に評価できているのだろうか。その手法が、簡単だからとの理由だけで、電気ショックを与えたり、水中で無理やり強制水泳をさせたりする、行動実験だけの評価でよいのだろうか。このシンポジュームで取り上げた課題では、ノックアウト技法で作成した実験者のエネルギーを真摯にうけとめて、それぞれの機能を正確に評価ができるよう真剣に取り組んでいる成果を披露したい。

S27-2　小胞体膜上カルシウムチャネル欠損マウスのシナプス可塑性と学習・行動

御子柴　克彦[1,2,3]、二木　啓[2,3]
[1]東大・医科研・脳神経発生分化、[2]科技団・国際プロジェクト・カルシウム振動、[3]理研BSI・発生神経生物

カルシウムはシナプス可塑性調節を介して記憶・学習や行動に影響を与える。我々は小胞体膜上のカルシウム放出チャネル（CRC）の機能について、海馬シナプス可塑性や高次脳機能との関わりを解析している。海馬CA 1 領域においては、CRCとして 1 型IP3受容体（IP3R1）と 3 型リアノジン受容体（RyR3）が多く発現しているが、それら遺伝子のノックアウトマウス及び薬剤による機能阻害実験より、これらのチャネルが長期増強の抑制など、形質膜上のカルシウムチャネルとは異なる機能を担い、シナプス可塑性の方向性調節のみならずシナプス反応の入力特異性にも関与することを見出だした。また、IP3R1欠損マウスでは、小脳失調や生後 3 週での死亡のため行動・学習の解析が困難であるが、RyR3欠損マウスでは水迷路やT迷路等の試験で、経験や学習に固執する傾向を示した。上記シナプス特性の変化を反映するものと考えられる。今後は、各チャネル由来のカルシウムの作用標的分子など、シナプスレベルでの分子機序の解明とともに、高次脳機能発揮に関わる神経回路網レベルの特性の変化について、実験・理論両面から更にアプローチしていくことが必要と思われる。

S27-3　ヒポカルシンノックアウトマウスの学習能力

高松　研[1]
[1]東邦大・医・第 2 生理

海馬が関与する学習・記憶の成立には、NMDA受容体や電位依存性カルシウムチャネルを介した細胞内カルシウム濃度の上昇を引き金として情報伝達系が賦活し、引き続き核に情報が伝達されて遺伝子と蛋白質の新規発現をともなうと考えられている。我々は海馬錐体細胞に特徴的に発現するカルシウム結合蛋白質：ヒポカルシン（HIP）を同定し、遺伝子欠損マウスを作製して学習・記憶能力の解析を行っている。HIP欠損マウスでは形態学的にも電気生理学的応答にも異常は認められないが、モリス水迷路と光刺激位置弁別において空間記憶の保持に障害が認められた。海馬スライスを用いた解析では、NMDA刺激によるCA1錐体細胞の核でのCREB活性化、KCl刺激によるCA1⁻CA3錐体細胞および顆粒細胞でのCREB活性化の程度が著しく低下していた。いずれも、CREBの活性化は細胞外カルシウムおよびMEK阻害剤に感受性を示し、細胞外からのカルシウム流入を介したERK経路の制御を受けていると考えられた。さらに、HIP欠損マウスではNMDA、KCl、イオノマイシンによるERK活性化の低下が認められたことから、カルシウム情報がERK経路とCREBを介して遺伝子発現系に伝達される機構が学習・記憶形成過程の一端を担い、この制御機構にヒポカルシンが関与していることが示唆された。

S27-4　遺伝子変異マウスを用いた潜在学習の形成機序の解明

野田　幸裕[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大・医・医療薬学・附属病院薬剤

潜在学習の形成機序を行動薬理学的に解析するため，遺伝子変異マウスを用いて調べた．脳内カテコールアミンの合成能を遺伝的に障害し，ドパミンおよびノルアドレナリン作動性神経機能を低下させたtyrosine hydroxylase (TH)遺伝子変異マウスの潜在学習能力を調べたところ，野生型マウスに比べ潜在学習能力は低下していた．この変異マウスの脳内cyclic AMP含量は，野生型マウスに比べ有意に減少していたことから，脳内カテコールアミン作動性神経系の機能低下による細胞内情報伝達系の低下が，潜在学習障害の発現に関与していることが示唆された．そこで，cyclic AMP response element (CRE)の共役因子のCRE結合蛋白(CREB)結合蛋白(CBP)遺伝子を改変させたマウス(CBP遺伝子変異マウス)を用いてcyclic AMPから核内のCREB，CREおよび標的遺伝子の転写へと続く一連のカスケードが潜在学習にどのように関与しているかを検討した．この変異マウスにおいても潜在学習能力は低下していた．以上の結果から潜在学習障害は，脳内カテコールアミン作動性神経系を介する細胞内cyclic AMPの産生が抑制され，核内におけるCREB，CREによる標的遺伝子の転写が抑制されることによって発現するものと示唆される．

S27-5　グルタミン酸受容体チャネルノックアウトマウスを用いた学習機構解析

森　寿[1]、三品　昌美[1]
[1]東京大・院医・分子神経生物学、CREST・JST

我々は学習獲得の分子機構を明らかにする目的でNMDA型グルタミン酸受容体(GluR) チャネルGluR ε 1、小脳プルキンエ細胞特異的GluR δ 2の欠損マウスを作成し、学習行動を解析した。GluR ε 1 サブユニットの欠損マウスは、海馬における長期増強(LTP)誘導の閾値が上昇しており、海馬依存的なモリス水迷路学習、文脈学習、及び瞬目反射条件付けTrace パラダイムの獲得に障害が検出された。従って、これら3種の学習の獲得には、海馬におけるGluR ε 1サブユニットが関わる共通の分子機構が示唆される。一方、GluR δ 2欠損マウスは、プルキンエ細胞の長期抑圧(LTD)が障害されており瞬目反射条件付けのDelay パラダイムに障害が検出されたが、Trace パラダイムには障害がなかった。従って、小脳プルキンエ細胞のLTDが特定のパラダイムの運動学習の獲得に関わること、及び学習獲得過程には異なる脳システムが学習パラダイム依存的に関与することが示唆された。

S28-1 Towards a molecular understanding of cerebellar LTD expression

D.J. Linden[1]、J. Xia[1,2]、H.J. Chung[1,2]、R. Huganir[1,2]
[1]Johns Hopkins Univ. Sch. Med. Baltimore, USA、[2]HHMI, Johns Hopkins Univ. Sch. Med. Baltimore, USA

Cerebellar LTD is a model system of information storage which requires activation of PKC and which is expressed postsynaptically as a functional down-regulation of AMPA receptors. What properties of postsynaptic AMPA receptors are changed in cerebellar LTD expression? Experiments using a cell culture system have shown that several properties of AMPA receptors are not altered including unitary conductance, kinetics and agonist affinity. However, cerebellar LTD expression does involve a reduction in the number of postsynaptic AMPA receptors. Activation of PKC during LTD induction results in the phosphorylation of ser-880 which is located in a PDZ-binding domain in the C-terminal tail of the AMPA receptor subunit GluR2. This phosphorylation has two consequences: the interacting molecule GRIP is released and the interacting molecule PICK1 is recruited to synaptic sites. These events then trigger clathrin-mediated endocytosis of GluR2-containing AMPA receptors.

S28-2 Modulation of synaptic transmission mediated by retrograde signaling in cerebellar Purkinje cells

Masanobu Kano[1]、Takashi Maejima[1]、Kouichi Hashimoto[1]、Takayuki Yoshida[1]、Kenji Araishi[1]
[1]Department of Cellular Neurophysiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

小脳プルキンエ細胞は登上線維と平行線維からグルタミン酸作動性興奮性入力を、また、介在ニューロンからGABA作動性抑制性入力を受ける。プルキンエ細胞を脱分極して電位依存性カルシウムチャネルを開口させ、細胞内カルシウム濃度($[Ca^{2+}]_i$)上昇を起こすと、抑制性および興奮性シナプス前終末からの伝達物質放出が一過性に減弱する(Depolarization-induced Suppression of Inhibition: DSI、およびDepolarization-induced Suppression of Excitation: DSE)。シナプス後細胞の$[Ca^{2+}]_i$上昇がシナプス前終末からの伝達物質放出を減弱させることから、DSIとDSEの機構について逆行性シグナルの存在が考えられている。また、最近私たちは、DSIやDSEとは異なる現象として、プルキンエ細胞に存在するタイプ1代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)をアゴニストによって活性化すると、登上線維および平行線維シナプス終末からのグルタミン酸放出が減弱することを見出した。mGluR1はシナプス後部に局在し、シナプス前終末には存在しないことから、この現象にも逆行性シグナルが関与すると考えられる。ここでは、mGluR1によるシナプス前抑制を中心に、DSEとDSIも含めて、小脳プルキンエ細胞における逆行性シグナルを介するシナプス伝達修飾について概説する。

S28-3 Regulation of GABAergic synaptic transmission in a Purkinje neuron

Tomoo Hirano[1,2]、Shin-ya Kawaguchi[1,2]
[1,2]Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan、[2]CREST, Japan Science and Technology Corporation, Saitama, Japan

Long-term potentiation of $GABA_A$ receptor responsiveness in a cerebellar Purkinje neuron, so called rebound potentiation (RP), is induced by the postsynaptic depolarization at inhibitory synapses with an interneuron. We recently demonstrated that activation of a presynaptic interneuron during the postsynaptic depolarization suppresses the RP induction through activation of postsynaptic $GABA_B$ receptors ($GABA_BRs$). We have studied the signaling cascades regulating RP induction composed of protein kinase A (PKA) and Ca^{2+}/calmodulin pathways. Our results suggest that the $GABA_BR$-mediated decrease in PKA activity facilitates calcineurin-mediated dephosphorylation of DARPP-32, resulting in the release of active protein phosphatase-1, which in turn opposes the Ca^{2+}/calmodulin dependent kinase II activity and subsequent RP induction.

S28-4 The role of the olivocerebellar system in the control of the timing and amplitude of movements

Chris I. De Zeeuw[1]
[1]Dept. Anatomy, Neurosci. Inst., Erasmus Univ. Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

The olivocerebellar system is organised in separate modules. Each module controls the timing and amplitude of particular movement components about a particular axis in space. Dynamic regulation of electrotonic coupling between inferior olivary neurons, which provide the climbing fibers to Purkinje cells in the cerebellar cortex, has been proposed as one of the major mechanisms underlying the control of the timing of movements, while the induction of long term depression (LTD) at the parallel fiber-Purkinje cell synapse is probably one of the major mechanisms underlying adaptation of the amplitude of movements. We have created and/or tested several mouse mutants in which the induction of cerebellar LTD or the electrotonic coupling between olivary neurons is disturbed. Both cellular mechanisms will be discussed and related to their roles in the control of movement.

S28-5 Purkinje cell activities in target-reaching

Shigeru Kitazawa[1]
[1]Neuroscience Research Institute, National Institute of AIST, Japan

手を目標に伸ばす到達運動は、きわめて滑らかな運動であることが理論的にも知られている。小脳障害でこの滑らかさは失われるので、小脳が滑らかな運動の実現に重要な役割を果たしていることは確かである。では、小脳のプルキンエ細胞の活動で、滑らかな到達運動の制御の仕組みが説明可能か。プルキンエ細胞には2つの興奮性入力が収束する。平行線維を経る入力では最高数百Hzに及ぶ高頻度の単純スパイクが生じ、登上線維を経る入力では平均発火頻度1 Hz未満という極低頻度の複雑スパイクが生じる。到達運動を行っているサルのプルキンエ細胞から活動を記録した結果、少なくとも一部のプルキンエ細胞の単純スパイクの発火頻度は運動の加速度、速度、位置の線形和で近似可能だった。つまり、単純スパイクは運動の制御信号としての性質を備えている。一方、複雑スパイクは、運動の開始時には運動の行く先を、運動の終了時には運動の誤差を表現していた。小脳のシナプス可塑性(長期抑圧)を考慮すると、登上線維が表現する終点の誤差は平行線維入力と相互作用して、次回の運動の制御信号を変化させるだろう。最近の理論的成果(Harris & Wolpert, 1998)を踏まえて、終点誤差に基づく小脳の可塑的変化だけで、運動の滑らかさまでもが実現される可能性について考察する。

S29-1 How does the developing cerebral wall thicken?

Takaki Miyata[1,2]、Ayano Kawaguchi[1,2,4]、Hideyuki Okano[2,3]、Masaharu Ogawa[1,2]
[1]Cell Culture Development, BSI, RIKEN, Saitama, Japan、[2]CREST, Tokyo, Japan、[3]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan、[4]Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

If cross-sectionally viewed, the developing cerebral wall is "woven" from axons (the "weft") running parallel to the pial surface and radially-oriented cellular processes (the "warp") running crosswise the axonal threads. The warp threads connect the pial and ventricular surfaces and could also be regarded as "props" to prevent the collapsing of the cerebral roof. Weaving of these threads makes the cerebral wall firmer and "safer" despite the increase in its total volume by continuous cell production. Our time-lapse observations in cultured E13-15 mouse cerebral wall slices demonstrated that radial glial cells divide to generate neurons, and their pia-connected fibers are directly inherited by the daughter neurons ("radial neurons"). Our presentation will also show other live-monitored key morphological events that form the cerebral cortex, and will try to provide an introduction for the comprehensive understanding of molecular mechanisms of cortical histogenesis.

S29-2 Genetic control of early cortical development

Susan K. McConnell[1]
[1]Dept. of Biological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

During development, CNS progenitor cells can exit the cell cycle and differentiate into neurons or glia, or reenter the cell cycle and remain as progenitors. Experiments on cerebral cortical cells in culture suggest that peptide growth factors of the BMP and FGF families regulate proliferation, fate specification, and differentiation. Because these gene families and their receptors are utilized repeatedly during development, mutations in these genes can cause embryonic lethality, making it difficult to use genetics to explore their roles in cortical neurogenesis. We are using conditional genetic techniques in mouse to explore the role of BMP and FGF signaling in cortical neurogenesis. Using a mouse line in which the DNA recombinase Cre is expressed in the developing telencephalon, we have analyzed the effects of conditional knockouts of Bmp4, Bmpr1A, and Fgfr1 on cortical development. The results of these experiments will be discussed in the context of telencephalic patterning and cortical neurogenesis.

S29-3 Production and migration of neocortical neurons in the developing mouse embryo

Nobuaki Tamamaki[1]
[1]Department of Morphological Brain Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, 606-8501 Japan

During embryonic development, the neocortical neurons are produced by cell division of neural stem cells in the ventricular zone of the telencephalon and migrate to their functional site by taking either radial or tangential route in the pallium. We investigated these events by infecting the neuroepithelial cells with modified-GFP-recombinant adenovirus and retrovirus. Cells with bipolar shape (radial cells), spherical cells, and radial glias were revealed first by modified-GFP expression in the ventricular zone. The spherical cells, radial cells and radial glias constituted a proliferating cell cycle. Postmitotic neuronal precursor was produced by an asymmetric cell division of the radial glia and inherited a radial process from the radial glia. A significant number of radially migrating neurons retained a radial process of their own and were guided to the cortical plate by the radial process, while the tangentially migrating cells had appeared by interkinetic nuclear translocation into a lateral protrusion of the radial process.

S29-4 Analysis of the molecular mechanism of corticogenesis using mutant mice which have defective neuronal migration

Toshio Ohshima[1]
[1]Lab. for Developmental Neurobiology, BSI, RIKEN

The characterization of neurological mutant mice has proven to be a valuable approach to the analysis of brain development. For last several years, remarkable progress has been made in the identification of the molecules that are required for the correct neuronal positioning in the cortical structures of the brain through the analysis of spontaneous and engineered mouse mutants including Cdk5/p35, Reelin and Dab1 mutants. To elucidate the relationship between Cdk5/p35 and Reelin/Dab1 signaling, we generated the combined defects of these genes in the mouse lines. Synergistic effects of gene inactivation of p35 and Reelin/Dab1 were observed as advanced disturbances of neuronal migration typically in the cortical neurons of cerebellum and hippocampus. Unique defects of neuronal migration and axonal pathway were observed in double null mutants for Cdk5/p35 and Reelin/Dab1 in the cerebral cortex. In this talk, I' ll present our recent findings in the analysis of these mutants and discuss possible relations of these molecules in the neuronal migration.

S29-5 Adult neurogenesis and persistent cortical development in the hippocampus

Tatsunori Seki[1]
[1]Department of Anatomy, Juntendo University School of Medicine

The dentate granule cells continue to be produced during the adult.In this sense, cortical development persists partially in the adult hippocampal formation. Several years ago we have shown that polysialic acid-neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) is a good molecular marker for developing neurons in the adult hippocampus. We have found that the developing dendrites of the new neurons transiently possess stick-like and fan shaped fine processes, and are temporally and spacially associated with residual radial glia-like cells which are another immature feature of the adult dentate gyrus. In the mossy fibers there are two types of mossy fiber boutons: PSA-positive immature boutons and PSA-negative mature boutons. Further DiI-labaling analysis has revealed that during mossy fiber development transient collaterals invade the pyramidal cell layer and then retract. In conclusion these immature structures such as the dendritic fine processes, radial glia-like cells and axon collaterals would contribute to the development of the newly generated granule cells which add new neuronal circuit to the adult hippocampal formation.

S30-1 新しいタイプの神経再生促進因子の発見ー酸化型Galectin-1の構造と活性及び作用メカニズム

門屋 利彦[1]、稲垣 好昌[1]、相馬 良明[1]、堀江 秀典[2]
[1]キリンビール（株）医薬探索研究所、[2]横浜市立大学・医・生理学

損傷神経の修復、機能再建のためには、損傷初期において、損傷部位の修復と神経軸策の再伸長が速やかに進むことが必須である。我々は、損傷後の神経再生過程を始動させる因子の探索に取り組み、近年、損傷後の軸索再生の初期過程を調節する新規因子として酸化型Galectin-1を同定した。Galectin-1はラクトサミン糖鎖に特異的な動物レクチンの1種で、分子中のCys残基が還元状態でレクチン活性を示すことが知られている。それに対して我々は、分子中に3個のSS結合を有し既にレクチン活性を持たない酸化型Galectin-1が特異的に神経再生促進活性を示すことを明らかにした。Galectin-1は損傷部に存在しており、また、抗Galectin-1抗体を作用させることにより神経切断端からの軸索再生を強く抑制した。神経損傷後、神経軸索やシュワン細胞から細胞外へと放出されたGalectin-1分子の一部は、酸化的環境下でSS結合を形成して酸化型Galectin-1となり、サイトカイン様の因子として損傷部を構成する細胞系に作用し、初期再生調節因子として生体内で重要な役割を果たしていると考えられた。作用機序の検討の結果、マクロファージが本因子の作用細胞の一つであることが強く示唆された。

S30-2 神経損傷後の軸索変性－再生過程に与える酸化型Galectin-1の効果

長谷川 光広[1]、深谷 賢司[1]、増谷 剛[1]、山下 純宏[1]、門屋 利彦[2]、堀江 秀典[3]
[1]金沢大院・医・脳機能制御学、[2]キリンビール（株）医薬探索研究所、[3]横浜市立大学医学部生理学

【目的と方法】軸索損傷後におけるガレクチン-1の軸索再生促進効果の作用機序を検討するため、坐骨神経切断部位に、oxidized recombinant human galectin-1(rh-gal-1ox)ならびに抗ガレクチン-1中和抗体を加えた凍結処理坐骨神経、化学処理による無細胞坐骨神経を移植し、再生軸索の伸長とその起源となる神経細胞の同定、さらに対細胞効果を検討した。【成績】内因性ガレクチン-1(gal-1)は、後根神経節神経細胞，脊髄前角細胞，坐骨神経組織内の軸索及びシュワン細胞に存在した．rh-gal-1ox/中和抗体投与により、後根神経節，脊髄前角の両者からの移植片内への軸索伸長が促進/抑制された ($p < 0.05$)．rh-gal-1ox/中和抗体の投与により，近位端からのみならず遠位端からもシュワン細胞の移植片への遊走が促進/抑制された($p<0.05$)。マクロファージの細胞数に差は見られなかった。近位端からのシュワン細胞の遊走距離は，軸索伸長距離を上回っていた．【結論】rh-gal-1oxは，末梢神経損傷後早期に遊走能を含めシュワン細胞の機能を活性化させることで感覚ならびに運動神経軸索の再生を促進しているものと考えられ，神経再生初期における重要な因子の1つであると思われた．

S30-3　*fosB*遺伝子による細胞運命とGalectin-1の発現制御

中別府　雄作[1,2]、作見　邦彦[1,2]、西岡　智子[1,2]、田原　一樹[1,2]、三浦　智史[1,2]、久留島　秀朗[1,2]、門屋　利彦[3]、堀江　秀典[4]
[1]九州大・生医研・脳機能、[2]科技団・CREST、[3]キリンビール・医薬探索研、[4]早稲田大・先端バイオ研

前初期遺伝子*fosB*は択一的スプライシングによりFosBとΔFosBを始めとする複数の蛋白質をコードする。ラット海馬においては，虚血再還流障害に抵抗性を示すDG，CA2-3領域では*fosB*は再還流直後から発現誘導される。一方、遅発性神経細胞死に陥るCA1領域においては細胞死に先立ってその誘導が顕著となることから、再還流後の海馬神経細胞の運命決定に*fosB*遺伝子産物が関与する可能性が示唆される。

我々はFosBとΔFosBの条件発現系を用いて、ΔFosBの発現がRat3Y1細胞に一回の細胞分裂とその後の形態変化を引き起こすこと、またRat1a細胞では一回の細胞分裂の後にp53依存性遅発性アポトーシスを誘発することを明らかにした。ΔFosBを発現しているRat3Y1細胞で顕著に発現が変化した蛋白質を2次元電気泳動法により複数同定し、それぞれの配列を解析したところ、このうち２つの蛋白質がGalectin-1のプロセスフォームとその新規イソフォームであることが明らかになった。また、Rat1a細胞でもΔFosBによるGalectin-1の発現誘導が確認され、ΔFosBによるGalectin-1の発現誘導は細胞種と細胞運命に依存しないことが示唆された。

S30-4　損傷された神経・筋におけるgalectin-1の発現変化と機能について

仙波　恵美子[1]、井辺　弘樹[1]、上　勝也[2]、森川　吉博[1]
[1]和歌山県立医大・第二解剖、[2]大阪体育大・健康科学

Galectin-1(Gal-1)は、胸腺、腎、胎盤、筋、運動および一次知覚ニューロンで産生されるが、その機能は不明である。そこで我々は、一次知覚神経系および筋におけるその局在と損傷時の変化について検討した。正常ラットのDRGでは約20%がGal-1に免疫強陽性を示した。これらは小型でRETと共存し、脊髄後角ではII層に終末する。坐骨神経切断１週後の後角ではGal-1陽性線維が増加した。Gal-1は、T細胞のCD45に結合してapoptosisを誘導することが報告されている。神経切断後の脊髄ではmicrogliaが活性化されるが、抗Gal-1抗体を髄腔内に持続注入したところ、切断後のmicrogliaの活性化が強まる傾向が見られた。内因性のGal-1は、神経損傷後の後角でCD45を発現するmicrogliaの活性化を抑制する可能性が示唆された。正常の筋組織では、Gal-1は筋線維の基底膜に局在する。筋挫傷１日後では、活性化されたsatellite細胞に強い発現が見られたが、３日後筋線維から離れたsatellite細胞ではGal-1の発現は見られず、５日後に形成された筋管細胞で再び発現していた。筋挫傷の前にGal-1の抗体を注入すると、筋管細胞の形成に変化が見られた。Gal-1は筋の発生過程ではmyoblastの基底膜からの分離を促進するが、同様の働きにより筋再生を制御している可能性がある。

S30-5　Galectin-1は筋萎縮性側索硬化症の脊髄運動ニューロン軸索腫大の構成成分である

加藤　丈夫[1]、栗田　啓司[1]
[1]山形大・医・第三内科

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロンがほぼ選択的に変性・脱落する疾患であり、病態は不明であり、治療法もない。ALSの病初期の病理学的変化の1つとして、運動ニューロン軸索が著しく腫大する変化（軸索腫大）があり、ALSの病態と関与していると考えられている。私達は1993年、HepSS-1（抗ヘパラン硫酸抗体；生化学工業）がこの軸索腫大を強く免疫染色することを報告した。したがって、HepSS-1が認識する物質を同定することはALSの病態を解明するための手がかりになると思われる。【方法】【成績】陰イオン交換カラム、二次元電気泳動法を用いてヒト脊髄ホモジネートからHepSS-1陽性スポットを分離・精製した。このスポットをトリプシンで消化後、HPLCにより3つのペプチド断片を分離した。これら3つのペプチド断片のアミノ酸配列はヒトgalectin-1の内部アミノ酸配列と完全に一致した。次に、galectin-1がALSの軸索腫大部に局在するか否かを確認するため、recombinantヒトgalectin-1に対する抗体を作成しALS 12例の脊髄を免疫染色した。この抗体は全ての軸索腫大を強く免疫染色した。【結論】Galectin-1はALSの軸索腫大の構成成分であることを明らかにした。最近、galectin-1は軸索再生を促進することが報告されており、ALSの病態解明や治療に応用できる可能性がある。

S31-1　生体時計リズム

柴田　重信[1]
[1]早稲田大・人間科学部・薬理

安静時の心拍変動をスペクトル解析すると、高周波成分（HF:0.15Hz超）と低周波成分（LF：0.04-0.15Hz）と呼ばれる主要な2成分が観察される。HF成分は副交感神経活動、LF成分は主として交感神経活動を反映していると考えられている。それでLF/HFは交感神経と副交感神経のバランスを表していることになり、この比の1日の日内リズムを観察すると昼間に高く、夜間に低くなる。また、それぞれの成分の振幅変動も日内リズムを示す。面白いことに、時計遺伝子発現をみると、視交叉上核だけでなく心臓や肝臓などの末梢臓器にもこれらの遺伝子は発現し、夜行性のマウス、ラットでは夜間に発現ピークを迎える。このような自律神経の日内変動は視交叉上核の支配下にあると考えられる。なぜならば、視交叉上核の破壊で心拍変動リズムのみならず時計遺伝子発現のサーカディアンリズムも消失するからである。このような時計中枢から末梢時計へのサーカディアンリズムの位相信号が何によって伝えられるかにつき研究した。その結果、視交叉上核から末梢時計への信号伝達は主に交感神経系を介する伝達である可能性が示唆された。

S31-2　ショウジョウバエの性行動における周期性と遺伝子

山元　大輔[1]
[1]早大・人間科学・遺伝

概日周期生成に鍵を握るperiod遺伝子は、キイロショウジョウバエの行動リズム変異体の原因遺伝子として1971年にその存在が認識された。1997年になって哺乳動物periodホモログが分離され、概日時計の分子構築がこの二つの動物群でおおむね保存されていることが確認されるに至った。period遺伝子はしかし、約24時間の周期を持つリズムの形成にのみ関与しているわけではない。例えばキイロショウジョウバエの雄が発するラブソングのうち、音パルス間隔の揺らぎの周期性がperiod null変異体で消失することが知られているが、この周期は１分足らずのごく短いものである。音パルス間隔の揺らぎの周期には種特異性があり、period遺伝子の一部を近縁種オナジショウジョウバエの配列に置換したキメラ遺伝子をperiod null変異体に導入すると、キイロショウジョウバエでありながら、音パルス間隔の揺らぎ周期がオナジショウジョウバエ型になることが、J. C. Hallらによって示されている。哺乳動物のperiod遺伝子も24時間以外の周期をもつリズムの生成に関わっている可能性があると思われるが、その点は研究されていないようである。我々はキイロショウジョウバエの性行動の遺伝解析を行ってきたが、その過程でラブソングの時間的プロフィルを変化させる変異体を分離しており、短周期のリズム生成研究のtoolともなりうると考えている。

S31-3　ＲＥＭ睡眠の単一リズムとゆらぎ

市川　一寿[1]、山口　功[1]、吉岡　亨[2]
[1]富士ゼロックス（株）・中央研究所・脳情報科学研究室、[2]早稲田大学・人間科学部

ヒト脳波は、覚醒安静時には10Hz程度の周波数を持つα波が測定されるが、REM睡眠時では比較的低振幅で10Hz以下の周波数のθ波が観測される。もし大脳皮質にある100億個の神経細胞が相互依存的でなく、ランダムに活動しているとすれば、頭皮を通して測定される脳波はノイズとして観測されるはずである。しかし実際には、脳波は構造化された波として観測される。脳は多くの部位が協調的に働き、統一的な機能を実現しているが、脳波が構造化されているという事実は、脳部位が協調的に活動していることを強く示唆するものである。もし、遺伝子ノックアウトにより脳波に変化が現れ、同時に行動にも変化が現れれば、物質－観測可能量－脳機能の三者間を論理的・定性的に結合することが可能となるであろう。我々は、ＰＬＣβ４ノックアウトマウスでは脳波周波数がワイルドタイプに比較して2Hzシフトすること、位相空間上ではトラジェクトリに変化が生ずることを見出し、この現象を説明する分子レベルモデルを構築した。その結果、Ｋチャネルの変化により観測される脳波変化が説明出来ることを見出した。

S31-4　海馬のリズム

関野　祐子[1]
[1]群馬大学・医・行動分析学

我々は海馬スライス標本を用いた電気生理学的研究により、海馬CA2領域神経活動が海馬ラメラ構造間の興奮伝播を調節し、海馬の神経回路を制御していることを示した。また、海馬CA2領域にはアデノシンA1受容体が他の部位より多く存在することを示した。脳内アデノシンレベルは睡眠覚醒リズムと関係して変動することが知られているので、海馬CA2領域に睡眠覚醒などのリズムに関係した、神経活動依存的神経回路制御機構が存在すると考えた。新規探索行動時およびREM睡眠時のラット海馬から記録される同期的活動リズムとしてシーター波が知られている。海馬神経活動をシーターリズムで同期させる神経核である上乳頭体は、海馬歯状回顆粒細胞とCA2錘体細胞の細胞層に神経線維を投射している。我々は、海馬CA2領域の神経活動制御とシーターリズムとの関連に着目している。

S31-5　細胞内情報伝達リズムとゆらぎ

宮脇　敦史[1]、永井　健治[1]、水野　秀昭[1]、濱　裕[1]、沢野　朝子[1]
[1]理化学研究所・脳センター・細胞機能探索技術開発チーム

特定の外界刺激を受けて、細胞内では特定のカスケード反応が起こり、細胞の分化、移動、分裂、などの現象が具現化される。こうした細胞内のシグナル伝達に関わる分子は数多く同定され、それらの上位、下位関係（ヒエラルキー）が明らかにされてきた。酵素反応、分子間相互作用を表すべく分子と分子を矢印で結んだシグナル伝達経路図を頻繁に見かけるようになった。しかし、シグナル伝達系の分子ネットワークには、下位から上位へのフィードバック機構が働いている。他の伝達系とのinteractionもある。シグナル伝達系を包括的に理解するためには、ここに空間の３軸と時間軸を導入しなければならない。生きた細胞１個１個において実時間で事象を観察する技術、いわゆるreal-time and single-cell imaging技術が必要である。更に、複数の細胞内シグナル伝達系を記述するための同時観測可能なパラメータをどんどん増やす試みが重要である。細胞は精密であると同時に非常に柔らかい機械である。入力（刺激）に対する出力（反応）の比を自動的に制御することで”リズムとゆらぎ”を創り出している。そうした細胞の心をつかむためのスパイ分子を紹介し、特にカルシウム振動に関する最近の知見について議論する。

S31-6　神経成長円錐のリズミカルな運動を見る

加藤　薫[1]、山田　雅弘[1,2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報、[2]東京都立科技大・工

神経成長円錐は，伸長している神経先端に見られる構造である．成長円錐は，水掻きを持った蛙の手のような形で，「指」の様に配列したfilopodiaと，その間を「水掻き」の様にうめるlamellipodiaからなる．この成長円錐が動き回り，filopodiaの先端に有ると言われるセンサーで，神経伸長の経路探索をし，神経は伸びてゆく．この成長円錐の運動（filopodiaとlamellipodiaの運動）には，アクチンに基づく構造が関係しているとされているが，充分には解明されていない．そこで，私達は，新しい偏光顕微鏡を用いて，成長円錐内部のアクチン束を，無染色で可視化し，成長円錐とアクチンの運動を記録した．成長円錐の形成過程では，filopodiaとアクチン束は左右には，あまり移動せず，lamellipodiaは何処の部位でも同様の速度で，進展した．その結果として，半円状のきれいな成長円錐が形成された．成長円錐が形成されると，filopodiaとアクチン束は活発に左右に動き回りはじめた．このfilopodiaの運動は，アクチン束の形として，成長円錐内部に記録され，成長円錐はfilopodiaの運動に応じた形態をとることがわかった．さらに，filopodiaの左右への移動を解析し，その移動の仕組みを明らかにした．現在，外界の刺激により成長円錐の運動が変わる仕組みの解析を試みている．

S32-1　神経回路・シナプス形成におけるセマフォリン/プレキシンシグナル

稲垣　忍[1]、大岡　嘉治[1]、廣谷　睦[1]、増田　健太[1]
[1]大阪大学・医・保健・神経生物研

Semaphorin acts on growth cone as a chemorepellent and involved in axon guidance. Of group 4 transmembrane semaphorins, Sema4C and Sema4D are expressed in the brain during postnatal and adult stages. We investigated whether these transmembrane semaphorins can act as bifunctional molecules by interacting intracellularly with signaling molecules and extracellulary by binding its receptor. We found that the cytoplasmic domain of Sema4C interacted with PSD-95 family which are concentrated in the postsynaptic density of excitatory synapses. Our finding of the presence of Sema4C in the post synaptic density, suggests that this semaphorin may be involved in synaptic formation. One of Plexins, which first found as a Ca-dependent cell adhesion molecule (Ohta et al 1995) is suggested as a receptor for Sema4D. Here we show how group 4 semaphorins can function in the nervous system during neural network and synapse formations.

S32-2　接着斑蛋白Casとperoxynitriteによる細胞死

佐伯　万騎男[1]、前田　定秋[2]、上崎　善規[1]
[1]阪大院・歯・薬理、[2]摂南大・薬・薬物治療

神経系における接着依存性細胞死のモデルとしてヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞を用い、パーキンソン病などの神経変性疾患との関わりが示唆されているperoxynitriteにより細胞死を誘導し、その作用機序を検討した。peroxynitrite処置により、ミトコンドリアからのシトクロムcの遊離およびカスパーゼ３の活性化が認められ、peroxynitriteによる細胞死はカスパーゼ阻害剤により抑制された。接着斑蛋白のCrk-associated substrate (Cas)は接着刺激によりチロシンリン酸化を受け、接着依存性のシグナルを下流のMAP kinase系に伝える分子である。peroxynitrite処置によりCasがニトロ化を受けると共に、Casのチロシンリン酸化は抑制された。また、Casのチロシンリン酸化部位に結合するCrkとCasの結合は、peroxynitrite処置により阻害された。Casの下流には、種々のMAP kinase系が働いているが、これらの蛋白リン酸化酵素へのperoxynitriteの作用も現在検討中であり、これらを含めたperoxynitriteによる細胞死の作用機序を報告する。

S32-3　中枢神経系における細胞外プロテアーゼの機能　ー神経可塑性から脱髄まで

吉田　成孝[1]
[1]旭川医科大学・解剖学第一

我々は、中枢神経系における細胞外マトリックスや細胞接着因子の修飾が、神経可塑性の様に形態変化を伴う変化に必要であると考え、中枢神経系における細胞外プロテアーゼに関する検討を行ってきた．その一つ、ニューロプシンは海馬のニューロンに豊富に発現するセリンプロテアーゼで、長期増強や、学習記憶に重要な役割を果たしていることが明らかとなった．このプロテアーゼが細胞接着因子L1を選択的に切断することより、ニューロプシンは細胞外の接着因子を切断、修飾することでシナプスの構造変化に関与しているものと考えられる．この様な生理的な変化に加え、中枢神経に対する損傷が生じたとき、その修復過程においても様々なダイナミックな変化が生じている．この際に、通常は全く発現が見られないオリゴデンドロサイトにニューロプシンが発現するようになる．さらに、ニューロプシンノックアウト動物に損傷を与えると、野生型のものよりも有意にミエリン変性が抑制されることがわかった．すなわち、ニューロプシンの脱髄への関与が考えられる。また、プロテアーゼMはニューロプシンと進化上近縁のプロテアーゼであるが、オリゴデンドロサイトに豊富に発現することを見いだした．このプロテアーゼもミエリンに存在しているので、脱髄に対する関与を検討している．

S32-4　軸索成長円錐における神経接着分子L1のダイナミズム

上口　裕之[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・発生・分化研究グループ

免疫グロブリンスーパーファミリーに属する神経接着分子L1は、神経軸索路の発生過程に重要な役割を担っている。軸索成長円錐に発現するL1は、周囲環境に存在するリガンド発現細胞との接着および細胞内シグナル伝達・細胞骨格との相互作用により、軸索伸長（成長円錐の前方移動）を促進する。成長円錐が前方移動するためには、成長円錐とその周囲環境との接着性の極性（成長円錐先端部での強い接着と成長円錐中心部～後部での脱接着）が必要であると考えられている。我々は培養神経細胞を用いた研究により、このような細胞接着の極性を形成・維持するための制御機構として神経接着分子トラフィッキングが重要であることを明らかにした。本演題では、1) L1は成長円錐中心部でクラスリン依存性経路によりエンドサイトーシスされること、2) エンドサイトーシスされたL1は微小管依存性細胞内小胞輸送を介して成長円錐先端部形質膜へ再挿入されること、3) この細胞内L1トラフィッキングにより成長円錐での細胞接着の極性が形成・維持されること、4) 細胞内L1トラフィッキングはL1依存性軸索伸長に必須であることを発表する。このように、神経接着分子トラフィッキングを介した成長円錐細胞接着の空間的制御は、軸索伸長過程に重要な役割を担っている。

S32-5　カドヘリンのシナプス接着構造におけるダイナミズム

田中　秀和[1]、藤本　崇宏[1]、施　虹[1]、溝口　明[2]、山形　要人[3]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]三重大・医・一解剖、[3]東京都神経研・神経薬理

中枢シナプスは、シナプス前・後2枚の膜からなる接着性構造単位であると同時に、ダイナミックな機能単位でもある。シナプス伝達はシナプス小胞がシナプス前膜に融合して神経伝達物質を放出する形態的現象である。シナプスが担う可塑性もまた、シナプス接着構造の形態変化を伴うとされる。我々は、シナプスに局在する接着因子カドヘリンの、シナプス機能・形態変化に伴う動態を観察した。N-cadherinは海馬培養ニューロンのシナプスに局在し点状の synaptic punctaを形成するが、シナプスを脱分極刺激後5分で細胞膜に沿って線状に拡散した。また刺激によりN-cadherinの三次構造が変化し、二量体を形成することが観察された。N-cadherinは、ダイナミックに変化するシナプス接着構造の維持に動的に係わっている可能性が示唆された。海馬のもう一つのカドヘリン、arcadlin は、シナプス刺激後0.5-4時間で発現誘導され、N-cadherinに重なって分布する。N-cadherinによるシナプス接着構造のリアルタイムな再構築に加え、arcadlinによる蛋白質合成依存的な再構築が引き続いて起こると考えられる。免疫沈降実験により両カドヘリンの相互作用が見出され、両分子による協調的なメカニズムによるシナプス再構築が示唆された。

S33-1　Regulation of presynaptic calcium channels

Gerald W. Zamponi[1]
[1]Univeresity of Calgary, Canada

The inhibition of voltage-gated Ca channels by G proteins is an important factor in regulating neurotransmission. This effect is mediated by direct binding of $G\beta\gamma$ to the domain I-II linker of the Ca channel α_1 subunit (Nature 385: 442). The extent of modulation of N- and P/Q-type calcium channels is critically dependent on the type of $G\beta$ subunit (J. Physiol. 527: 203). PKC phosphorylation of Thr-422 in the N-type channel I-II linker selectively antagonizes $G\beta_1$ mediated responses (JBC 275: 40777) and results in an intrinsic upregulation of current activity (JBC 274: 6195). These regulatory pathways are modulated by syntaxin 1A (JBC 275: 6388) and cysteine string protein (Neuron 28: 195) which both promote a tonic G protein inhibition of N-type Ca channels, and by SNAP-25 which antagonizes the syntaxin effects (J. Neurosci. 21: 2939). Thus, the activities of presynaptic Ca channels are governed by complex interactions between the channels, cytoplasmic messengers, and SNARE proteins, thereby providing a plethora of mechanisms for the fine tuning of calcium influx into the presynapse, and thus neurotransmission.

S33-2　Dynamic complexes of Ca^{2+} channel and signaling molecules propagate receptor-mediated signals in a time-dependent manner

Maria Diverse-Pierluissi[1]、Arun Anantharam[1]、Eugene Tombler[1]、Max Schiff[1]
[1]Dept. of Pharmacol., Mount Sinai Sch. of Med, New York, USA

In DRG neurons, we have identified N type Ca^{2+} channel-signaling molecule complexes formed at different times upon activation of $GABA_B$ receptors. These molecular complexes appear have two levels of organization. The first level involves pre-association of signaling proteins such as Src kinase and protein Tyr phosphatase 1D with the Ca^{2+} channel, such that they are rapidly activated by $GABA_B$ receptors and regulate the magnitude of the inhibition of the Ca^{2+} channel. Secondly, members of the Ras pathway are recruited to the channel complex upon activation. The recruitment of members of the Ras pathway has two effects: 1) modulation of the rate of onset of the GABA-mediated inhibition of Ca^{2+} current, 2) activation of MAP kinase. Our results suggest that the Ca^{2+} channel alpha1 subunit may function as a dynamic scaffold that allows for the assembly of components that alter channel activity and routing of signals to the MAP kinase pathway.

S33-3　受容体活性化されるTRP Caチャネル群の分子的実体と生理学的意義

森　泰生[1]、原　雄二[1]、山田　久信[1]
[1]岡崎国研・統合バイオ・生命環境

形質膜越えのCa流入は、主要な細胞内Caイオン濃度調節機構の一つであると同時に、膜電位の脱分極を担うという生理的意義を有する。神経細胞においては、電位依存性Caチャネルとともに、TRP遺伝子スーパーファミリーによってコードされている、受容体活性化Caチャネル(Receptor-mediated Ca channel)(RMCC) 群が、興奮性制御のみならず神経細胞死／生存に深く関与しており、注目を集めている。我々は既に、PI応答と連関して活性化開口する神経系の7つのTRP Caチャネル(TRP1-7)を見い出した。TRP1-7は細胞内外のCaやセカンドメッセンジャー群によってユニークな活性調節を受ける。また、これらいわゆるTRPホモログに加え、ニコチンアミドを介して、数10microM の H_2O_2 によって活性化開口し、活性酸素種により惹起される細胞死を仲介する新規Caチャネル、ROSC1を同定した。さらに、活性酸素種による酸化は、本ROSC1チャネルだけでなくTRP1-7の活性制御にも重要であることを見い出した。TRP関連チャネルのこのような分子・機能的多様性は、特定の神経機能の惹起に必要な、Caシグナル及び膜電位変化の空間的・時間的パターン制御の重要な基盤であると考えられる。

S33-4　神経終末端カルシウムチャネルの修飾による伝達物質放出の調節

高橋　智幸[1]、辻本　哲宏[1]、梶川　是直[1]、斎藤　直人[1]
[1]東京大院・医・神経生理

神経終末端のCaチャネルはシナプス伝達物質の放出およびシナプス伝達の調節に重要な役割を果たしている。ラット脳幹のcalyx of Held シナプスにおいて前末端内にGタンパク質の $\beta\gamma$ サブユニット投与すると、前末端のCa電流が抑制された。この作用はbaclofenの細胞外投与による作用に酷似しており、baclofenの作用をoccludeした。$GABA_B$ 受容体を介するシナプス前抑制は $G\beta\gamma$ によって媒介されることが示唆される。神経終末端から記録されるCa電流は連続刺激によって増強する。この増強作用はGタンパク質の活性とは無関係であるがBAPTA またはEGTAによってブロックされる。前末端内にCa結合タンパク質NCS1を投与するとCa電流が増強し、連続刺激誘発性Ca電流増強作用をoccludeした。また、NCS1のC末端ペプチドを前末端内に投与すると連続刺激誘発性Ca電流増強作用がブロックされた。シナプス前末端Ca電流の活動依存性増強はNCS1によって媒介されることが示唆される。

S33-5　Protein Kinase A リン酸化によるCa^{2+}チャンネルの制御

額田　敏秀[1]、古川　泰司[2]、並木　芳子[1]、森　泰生[3]
[1]都精神研・神化、[2]帝京大・医・内、[3]生理研・液情

心臓のL型Ca^{2+}チャンネルに比較して、神経のP/Q型やN型チャンネルがprotein kinase A（PKA）によりどのような調節を受けるのか、その分子機構には不明な点が多い。この問題を解決するため、P/Q型およびN型Ca^{2+}チャンネルをアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、PKAの特異的阻害剤（H89、Rp-cAMPS）の効果を検討した。PKA阻害剤はP/Q型チャンネルの活性を抑制し、その抑制効果はCa^{2+}チャンネルのβサブユニットの種類に依存した。さらに、PKAの触媒サブユニットの細胞内注入により、P/Q型チャンネル活性の増強が見られた。一方N型チャンネルに対しては、PKA阻害剤は大きな効果を示さなかった。以上により、1）PKAはP/Q型チャンネルをリン酸化し、チャンネル活性を増強させること、2）卵母細胞に発現したチャンネルはPKAによりある程度リン酸化されており、PKA阻害剤による脱リン酸化酵素の影響が表面に出ることにより、リン酸化が外れて抑制効果が出ることが、示唆された。また、P/Q型とN型とのキメラチャンネルや、P/Q型の変異チャンネルを用いて、PKAのリン酸化部位をα1サブユニット（$Ca_V2.1$）と特定した。

S33-6　Gタンパク質によるCa^{2+}チャネルの制御ー脱分極プレパルスで解除されない抑制における$G\alpha_o$の関与ー

金子　周司[1]、木下　真理子[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理

シナプス前終末に局在するCa_V2ファミリーの電位依存性Ca^{2+}チャネルについて，Gタンパク共役型受容体の活性化による抑制的な調節の受けやすさを*Xenopus*卵母細胞再構成系を用いて評価するとα_{1B}＞α_{1A}＞α_{1E}であり，α_{1B}チャネルでは脱分極プレパルスを予め与えると解除される$G\beta\gamma$依存性の抑制が主体であったが，α_{1A}チャネルでは脱分極プレパルスに抵抗性の抑制が顕著に見られた。この脱分極抵抗性の抑制は$G\alpha_o$の共発現によってより顕著になり，さらにα_{1A}のC末合成ペプチド，$G\alpha_o$のN末に対する抗体，あるいは$G\alpha_o$のN末ペプチドのいずれかを注入する前処置で有意に抑制された。生化学的な実験から，α_{1A}のC末端領域と$G\alpha_o$のN末端領域が結合し，この相互作用には$G\alpha_o$N末端の6アミノ酸が重要であること，また，この相互作用が上述のペプチドや抗体の共存によって阻害されることが明らかになった。これらの結果から，Gタンパク質共役受容体の活性化によって起こるα_{1A}チャネルの脱分極抵抗性の抑制には$G\alpha_o$のN末とα_{1A}のC末領域間の相互作用が重要であることが示唆された。

S34-1　代謝型受容体によるカプサイシン受容体機能制御

富永　真琴[1]、和田　眞[2]、杉浦　健之[3]、水村　和枝[3]、桝　正幸[2]
[1]三重大・医・生理1、[2]筑波大・基礎医・分子神経生物、[3]名古屋大・環境医学研・神経性調節

カプサイシン受容体VR1は6回膜貫通型のイオンチャネルであり、生体で痛みを惹起するカプサイシン・プロトン・熱（43度以上）によって活性化される。感覚神経終末において痛み刺激受容を調節していると考えられている炎症関連メデイエイターの1つの細胞外ATPのVR1活性に対する効果を検討した。VR1のHEK293細胞への強制発現系では、100 μMのATPはカプサイシン活性化電流及びプロトン活性化電流を増大させ、用量依存曲線を最大値を変化させることなく低刺激側へシフトさせた。また、ATP存在下ではVR1の熱による活性化温度閾値は42度から35度に低下し、体温でもVR1が活性化して痛みを惹起する可能性が示された。ATP関連物質、PMA等を用いた解析により細胞外ATPは代謝型$P2Y_1$受容体に作用していることが明らかとなり、PKC活性化を介してVR1を制御することが判明した。このATPの効果は後根神経節細胞でも観察され、$P2Y_1$受容体遺伝子の発現がHEK293細胞、後根神経節細胞で確認された。これは、細胞外ATPによる疼痛発生の新しいメカニズムである。同じく$G_{q/11}$と共役するBK2受容体をVR1と共発現した細胞でも、ブラジキニン存在下で同様のVR1活性の増強が観察され、活性化温度閾値は42度から30度近くに低下した。

S34-2　ATP受容体と痛み

井上　和秀[1]、津田　誠[1]、小泉　修一[1]
[1]国立衛生研・薬理

次々と発見された疼痛の発生・伝達に関与する新しい分子の中で、我々はATP受容体に注目し研究を進めてきた．まず小型の後根神経節(DRG)知覚ニューロンではP2X3がホモマーとしてチャネルを形成し、アゴニスト刺激により急速に活性不活する内向き電流を生じ、中型ニューロンではP2X3受容体がP2X2受容体とヘテロ受容体チャネルを形成し、緩徐に活性不活化する内向き電流を生じる事を明らかにした（Br J Pharmacol, 126, 429, 1999）．ついでこれら受容体刺激と痛みとの関係をアンチセンスおよびカプサイシン処理動物を用いて解析し、自発痛、熱刺激痛覚過敏および侵害性屈曲反応はカプサイシン感受性神経のP2X3受容体を介することを明らかにした（Br J Pharmacol, 127,449,1999; 128, 1497, 1999）．さらにP2X2/3ヘテロ受容体を介すると考えられる特異的な痛み反応、機械刺激に対するアロディニア（神経因性疼痛の主症状と類似した痛み）を見いだした（J Neurosci, 20, RC90, 2000）．加えて，手術後誘発アロディニアが一部ATP受容体を介することを報告した（Neuroreport, in press, 2001）．シンポジウムでは、Gタンパク共役型ATP受容体との関係についても考察する．

S34-3　炎症性疼痛における脊髄疼痛情報伝達機構

表　圭一[1]
[1]札幌医大・医・麻酔

組織損傷・炎症時の疼痛機序において，炎症性化学メディエータの暴露などによる末梢神経の興奮性の増加（末梢性感作）が挙げられる．加えて，求心性神経活動の増加による脊髄後角細胞の感作（中枢性感作）の関与もまた，炎症性疼痛の形成および維持に重要である．末梢性炎症時の侵害刺激の入力により脊髄後角における細胞内情報伝達機構が作動し，プロスタグランジン(PG)や一酸化窒素(NO)が産生・遊離し，疼痛状態の形成と維持に大きな役割を果たしていると考えられている．これらの物質がどのように，疼痛状態に寄与しているのかその詳細については不明な点も多い．今回，カラゲニンによる炎症性疼痛ラットモデルにおいて，行動学的手法，生化学的手法，組織学手法および光学的手法などを用いて，炎症性疼痛時の脊髄内疼痛情報伝達機構におけるPGE_2やNOの関与について検討した．その結果，炎症性疼痛において，脊髄ニューロンや求心性線維の細胞内Ca^{2+}濃度の上昇，PGE_2およびNOが産生と放出，PGE_2のEP受容体への作用とNOのcyclic GMP産生作用によるグルタミン酸放出，といった脊髄内におけるそれぞれの情報伝達カスケードに沿って，疼痛の形成・維持に寄与していることが示された．

S34-4　神経特異的Caチャネルの痛覚伝達機構における役割

田邊　勉[1]
[1]東京医科歯科大院・医・高次機能薬理学

痛みの伝達過程の種々の局面においてCaが重要なメッセンジャーとして機能していることは良く知られているがその詳細に関しては不明の点が多い。電位依存性Caチャネルは痛覚伝達機構において必須の働きをしており、種々のCaチャネルブロッカーがこれら痛み伝達の抑制作用を有することが近年明らかにされてきている。Caチャネルの作用としては、痛覚伝達物質放出、痛覚伝播ばかりでなく細胞内Ca濃度上昇にともなうCa依存性酵素、チャネル類の活性化、新たなる遺伝子発現に関与しており神経因性疼痛などにおけるシナプスの可塑的変化にかかわっている。我々は、Caチャネル遺伝子変異マウスを活用することにより、神経特異的に発現する種々のCaチャネル（P/Q, N, R型チャネル）が痛み伝達機構においてどのような役割をはたしているのかを明らかにするとともに、Caチャネル制御という観点からの痛みコントロール法の開発を目指し検討を行っている。本シンポジウムでは種々の急性あるいは慢性の痛覚刺激さらには末梢神経傷害等に対する各Caチャネル欠損の影響を調べた結果に関して報告するとともに各チャネルの特性と共同性に関して議論する。

S34-5　神経障害性疼痛とプロスタグランジン

倉石　泰[1]
[1]富山医薬大・薬・薬品作用

【目的】一次感覚神経の障害により生じる神経障害性疼痛は，非ステロイド性抗炎症薬の適応となっているものがあり，プロスタグランジン（PG）類の関与が推定される。しかし，関与するPGとその受容体についてはほとんど不明である。そこで我々は，坐骨神経痛モデルマウスと帯状疱疹痛マウスを用い，神経障害により出現する疼痛に関与するPGについて調べた。
【成績】マウスの坐骨神経を部分結紮すると，熱刺激に対する反応潜時が1週間にわたって徐々に短縮し，5週間でほぼ回復する。この変化（痛覚過敏）が，$EP_1^{-/-}$あるいは$EP_3^{-/-}$マウスでも見られたが，$IP^{-/-}$マウスでは消失した。触刺激に対するアロディニアは，坐骨神経の部分結紮後急速に出現し，少なくとも6週間は回復しない。このアロディニアが，$EP_1^{-/-}$あるいは$IP^{-/-}$マウスでも見られたが，$EP_3^{-/-}$マウスでは生じなかった。マウスに単純ヘルペスウイルス1型を経皮接種すると，5日目に皮疹が出現し数日間で皮膚節を帯状に拡大するが，これに合わせて触刺激に対するアロディニアも出現する。このアロディニアが，$EP_1^{-/-}$あるいは$IP^{-/-}$マウスでも見られたが，$EP_3^{-/-}$マウスでは生じなかった。
【結論】以上の成績から，一次感覚神経の障害による熱刺激に対する痛覚過敏にはPGI_2とIP受容体が関与し，触刺激に対するアロディニアにはPGE_2とEP_3受容体が関与すると考えられる。

S34-6　中脳水道灰白質へのシナプス入力の役割

岸本　恭紀[1]、赤池　紀扶[1]
[1]九州大院・医・細胞システム生理

中脳水道灰白質(PAG)は下降性の鎮痛作用に重要な役割を果たしている。我々は細胞レベルでのPAGの機能をシナプス伝達の観点から調べた。PAGから機械的処置により、シナプス前神経終末付着単離細胞標本を作成し、ニスタチン穿孔パッチクランプ法を用い、GABA作動性シナプス後電流を記録した。PAGにおける鎮痛効果はこのGABA放出と深い関係があることから、鎮痛薬の影響、特に、同部位に影響があると言われているオピオイドを中心に調べた。同一の細胞にオピオイドμ受容体agonistであるDAMGOとセロトニンは様々な解析により、それぞれ神経終末からのGABA放出を濃度依存的に抑制することが分かった。また、単独投与では効果を示さない閾値下濃度（3 nM）のDAMGOとセロトニンを混合投与すると、GABA放出の有意な抑制を惹起できた。よって一つの神経終末に両受容体が存在する事が推察できた。また最大濃度（10 μM）の混合投与にて単独以上の効果が無かった事により、両受容体の作用には共通している機構がある事が推察できた。今回の結果にてオピオイドμ受容体とセロトニン受容体は神経終末に働きGABAの放出を抑制する事により、PAGニューロンが脱抑制をうけて興奮し、下行性に侵害刺激伝達の抑制に関与することが示唆された。このことは鎮痛薬の副作用軽減の点から大変意義ある事と考えられた。

S35-1　Molecular genetics of Drosophila circadian rhythms

Michael Rosbash[1]、Patrick Emery[1]、Carolyn Kotarski[1]、Daniel Lee[1]、Mike McDonald[1]、Pipat Nawathean[1]、Ying Peng[1]、Orie Shafer[1]、Jie Zhao[1]
[1]Howard Hughes Medical Institute, Department of Biology, Brandeis University, Waltham, MA, USA

Experiments in the Drosophila circadian system gave rise to a transcription-translation feedback loop model as the central mechanism that generates circadian rhythms. This is still viable, and transcriptional regulation plays a prominent role in many contemporary circadian studies. Most of the eight Drosophila clock genes have mammalian orthologs, which function in a very similar manner. Current work in our lab is focused on how 24 hr timing is achieved. New features of this and other issues will be discussed, including a more global perspective on the circadian regulation of gene expression and some relevant aspects of neuronal function. Some evolutionary issues will also be discussed, in an attempt to understand the relationship between different circadian systems.

S35-2　Molecular regulation of the mammalian circadian clock

Steven M. Reppert[1]
[1]Department of Neurobiology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

In mammals, a master circadian clock resides in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the anterior hypothalamus. The SCN clock is composed of multiple, single-cell circadian oscillators, which, when synchronized, generate coordinated circadian outputs that regulate overt rhythms. Eight "clock genes" have been cloned that are involved in interacting transcriptional/translational feedback loops that comprise the molecular clockwork. The daily light-dark cycle ultimately impinges on the control of two clock genes that reset the core clock mechanism in the SCN. Clock-controlled genes are also generated by the central clock mechanism, but their protein products transduce downstream effects. Peripheral oscillators are controlled by the SCN and provides local control of overt rhythm expression. Greater understanding of the cellular and molecular mechanisms of the SCN clockwork provide opportunities for pharmacological manipulation of circadian timing.

S35-3　Molecular networks of circadian clock in mice

Hitoshi Okamura[1]、Shun Yamaguchi[1]、Kazuhiro Yagita[1]
[1]Division of Molecular Brain Science Kobe Univ Graduate School of Med, Kobe, Japan

The core oscillator of the master circadian clock in the mice suprachiasmatic nucleus (SCN) is composed of interacting positive and negative transcription/translation feedback loops, which involve three homologues of the Drosophila period gene (mPer1, mPer2 and mPer3), two cryptochrome genes (mCry1 and mCry2) and the transcriptional activator genes Clock and Bmal. In this feedback loop, the action of oscillatory gene products in the nucleus is a key step for the generation of a 24 hour cycle. Our data indicate that mPER3 and mCRY are the key factors regulating the PER1 and PER2 negative loop. Adding this core loop, we recently demonstrated an accessory transcription loop associating the core clock feedback loop: positive for PAR proteins and negative for E4BP4. This will help to generate accurate and stable rhythms of core clock oscillation.

S35-4　Signaling to the vertebrate circadian clock

P. Sassone-Corsi[1]、M.P. Pando[1]、N. Cermakian[1]、Z. Travnickova[1]
[1]IGBMC, CNRS, Inserm, Universit Louis Pasteur, Strasbourg, France

The primary hallmark of circadian clocks is their ability to entrain to environmental stimuli. We have established and characterized of a new cell line, designated Z3, which derives from zebrafish embryos and contains an independent, light-entrainable circadian oscillator. Using this system we show distinct and differential light-dependent gene activation for several central clock components. Furthermore, we demonstrate that Per1, Per2, and Per3 all have distinct responses to light-dark cycles and light-pulse treatments. We also show that Clock, Bmal1, and Bmal2 all oscillate under light-dark and dark-dark conditions with similar kinetics, but only Clock is light-induced in naive Z3 cells. Finally, Per2 appears responsible for establishing the phase of a circadian rhythm entraining to an alternate light-dark cycle. These findings underscore the complexity by which central clock genes are regulated and establish the Z3 cells as an unvaluable system to study the links between light-dependent gene activation and signaling to the vertebrate clock.

S35-5 Control mechanisms of the mammalian circadian clock in cultured cells

Eisuke Nishida[1,2]、Makoto Akashi[2]
[1]Department of Cell and Developmental Biology, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan、[2]Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan

Under natural conditions, circadian clocks become precisely entrained to the 24-hour light-dark cycle. We have shown that the MAP kinase cascade is involved in the resetting of circadian gene expression in cultured cells. The circadian clock appears to be built from negative feedback loops generated by Per proteins, Cry proteins, and casein kinase I epsilon (CKI ε). We show that mPer proteins are specific substrates for CKI ε and δ. The CKI phosphorylation of mPer proteins regulates both protein turnover and subcellular localization of mPer proteins. We are examining the role of nuclear localization of mPer and mCry proteins in their function in the negative feedback loops.

S35-6 Cryptochrome and the biological clock

G.T.J. van-der-Horst[1]、J.H.J. Hoeijmakers[1]、H. Okamura[2]
[1]Dept. of Cell Biology & Genetics, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands、[2]Kobe Univ, Kobe, Japan

The core oscillator driving the biological circadian clock is composed of interacting transcriptional feedback loops involving 'clock' genes. Molecular clocks are entrained to solar day/night rhythms by light. Mammalian mCRY1 and mCRY2, members of the family of plant blue light-receptors (cryptochromes) and photolyases, have been put forward as candidate light-receptors for photoentrainment of the biological clock. We have shown that mice lacking mCRY1 or mCRY2 exhibit accelerated and delayed clocks respectively, wherease inactivation of both mCry genes totally abolishes the circadian clock. This suggests that the proteins have an antagonistic clock-adjusting function. Except for its role in the negative limb of the circadian feedback system, little is known about the molecular functioning of the light-harvesting cryptochromes. However, time-resolved absorption spectroscopy has provided insight into the mechanism by which the related photolyases accomplish light-driven DNA repair. A similar mechanism may take place in cryptochromes.

S35-7 Building a circadian clock of independent oscillators and gatekeepers

Rae Silver[1]
[1]Columbia University, New York, NY, USA

The mammalian circadian clock lying in the suprachiasmatic nucleus (SCN) has 2 discrete functions: it controls daily rhythms, and synchronizes animals to their environment. Our work in hamster shows that the SCN has two compartments regulating Per1, Per2 and Per3 mRNA expression differentially. One compartment shows endogenous rhythmicity in Per1, Per2 and Per3 mRNA expression, and is marked by cells containing AVP. The other compartment does not have detectable rhythmic mRNA expression, but has time-gated light induced Per1 and Per2 mRNA and high constant levels of endogenous Per3 mRNA expression in a region marked by calbindin. Each SCN region sends projections to overlapping target areas in the brain. The pattern of expression of clock genes indicate differential regulation of these genes in distinct SCN regions. The efferent projections of these SCN regions indicates that brain target sites receive two forms of temporal information from the SCN, one time-gated and the other rhythmic.

S35-8 A clockwork green: exploring the living biological clock with a short half-life GFP transgene reporter

D.G. McMahon[1]、S.J. Kuhlman[1]、G. Quintero[1]
[1]Dept. Physiology, Univ. of Kentucky, Lexington, KY, USA

We've examine the strucutre and function of the biological clock in transgenic in which a degradable form of recombinant jellyfish Green Fluorescent Protein (GFP) is expressed under the control of sequences from the mouse Period1 (mPer1) gene promoter (Kuhlman et al. 2000). Using time-lapse confocal imaging of SCN slices maintained in vitro we have monitored the gene expression rhythms of individual neurons. Our results reveal distinct oscillating neuronal populations differentially regulated by light cycles and constant darkness and indicate the presence of multiple molecular oscillators within the SCN. We have also examined the electrophysiology of per1-expressing SCN neurons and found that K^+ conductances play a key roles in circadian rhythmicity and entrainment. This promoter-driven unstable GFP transgene reporter system captures the gene expression dynamics of living SCN neurons and circuits and provides a novel view of circadian brain function in which correlations between gene dynamics and cell physiology can be elucidated.

S35-9 Time KeePER: dissecting the basis of human circadian rhythms

Y. Fu[1]、C.R. Jones[1]、K. Toh[1]、D. Virshup[1]、L.J. Ptacek[1]
[1]Neurobiology & Anatomy Univ. Utah USA

Advanced Sleep Phase Syndrome (ASPS) is manifest by early sleep preference and early morning awakening. Familial advanced sleep phase syndrome is an autosomal dominant circadian rhythm variant that is similar although more severe than the ASPS of aging; affected individuals are "morning larks" with a 4 hour advance of the sleep, temperature and melatonin rhythms. We now report localization of the FASPS gene near the telomere of chromosome 2q. A strong candidate gene (hPer2), a human homolog of the period gene in Drosophila, maps to the same locus. Affected individuals have a serine to glycine mutation within the casein kinase I (CKI) binding region of hPER2, that causes hypophosphorylation by CK1 in vitro. Thus, a variant in human sleep behavior can be attributed to a missense mutation in a clock component, hPER2, alters the circadian period. We have now expanded our collection of families and are looking for other hPer2 gene mutations. In addition, other candidate circadian rhythm genes are being screened for mutations in probands who do not have hPer2 mutations.

S36-1 PET studies on the role of dopamine and serotonin in brain function

David J. Brooks[1]
[1]MRC Clinical Sciencies Centre, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London UK

In early Parkinson's disease (PD) ^{18}F-dopa PET shows reduced putamen, cingulate and motor cortex dopamine storage that correlates with locomotor disability. In contrast, pallidal dopamine storage is increased. In advanced PD with motor fluctuations pallidal ^{18}F-dopa uptake has now become reduced and cortical dopamine loss is more widespread. ^{11}C-raclopride PET shows a failure to buffer striatal dopamine resulting in swings in synaptic dopamine levels. These in turn lead to dyskinesias associated with altered basal ganglia opioid and substance P / NK1 binding revealed by ^{11}C-diprenorphine and ^{18}F-L 829165 PET.
While bradykinesia and rigidity correlate well with levels of putamen dopamine storage, this is not true of tremor. ^{11}C-WAY100635 PET shows a 20% loss of median raphe serotonin HT1a binding in PD patients and this correlates significantly with tremor severity implying loss of serotonergic function may be of greater relevance than dopaminergic dysfunction.

S36-2　神経受容体のインビボイメージング

佐治　英郎[1]
[1]京都大院・薬・病態機能分析学

近年、神経の情報伝達機能に関して、分子レベルでの解明が急速に進みつつあるが、それらが統合されて発揮される脳の高次機能との関連性は必ずしも明確ではない。そのため、神経情報伝達系のインビボでの解析を目的として、神経受容体のインビボイメージングが注目されている。そこで、我々は、学習、記憶、報酬などの種々の脳機能、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患などとの関連性が指摘されている、脳内ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）を対象として、ニコチンおよびその誘導体についての構造－活性－分布相関に関する検討をもとに、A85380のピリジン環の５位に^{123}Iおよび^{11}C-メチル基を導入した化合物（5IA、5MA）をSPECTおよびPET用nAChRイメージング剤として設計した。これらの化合物は、nAChRへの高い親和性及び特異性、脳への高い移行性、nAChR密度に応じた脳内での集積性、高い安全性を示し、さらに、マイネルト核障害動物、てんかんモデル動物などで、nAChRの密度の変化に応じて、これらの化合物の集積量が変化することを認め、これらの化合物を用いたnAChRのインビボイメージングの可能性を見出した。nAChRイメージングを中心に、神経受容体のイメージング剤の開発およびそれによる受容体機能の解析の戦略について述べる。

S36-3　分子イメージング法としてのＰＥＴの新展開：ヒスタミン神経系を例に

谷内　一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理

ヒトにおける神経伝達機能の非侵襲的イメージングが行えるようになってから２０年近くがたっている。特に神経受容体イメージング法は多くの斬新な研究が行われ新しい展開が図られている。新しいイメージング剤の開発、３次元データ収集ＰＥＴによる低被曝量化、リガンド賦活法による神経伝達物質遊離測定法の開発、受容体占拠率測定を含む創薬科学への応用などである。我々は、１９９０年から[^{11}C]pyrilamine（抗ヒスタミン薬の標識体）と[^{11}C]doxepin（抗うつ薬で強いＨ１拮抗薬）を用いたＨ１受容体測定を開発し、様々な応用研究を行っている。PETによる受容体研究は必ずしも剖検脳研究と同一ではなく、得られた結果は注意深く最近の基礎的受容体研究に照らし合わせて考察されなくてはいけない。たとえばH1受容体は内在的に活性を持ち(intrinsic activity)、リガンドがなくても情報伝達に関与していることが最近わかっている。また刺激により脱感作メカニズムとしてinternalizationが起きることも知られている。このようにＰＥＴによる受容体測定法は疾患に対する一連の神経科学的アプローチとして用いていくことが必要不可欠である。ノックアウトマウスなどで得られたデータをヒトの精神・神経機能に演繹する場合、ＰＥＴによる神経伝達測定はヒト脳の分子イメージング法として将来性のある方法である。

S36-4　Pathophysiology of dementia: PET investigations

Satoshi Minoshima[1]
[1]Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, U.S.A.

Recent studies of very early Alzheimer's disease (AD) have indicated discordance between the distribution of traditional pathology and that of metabolic abnormalities. A glucose metabolic reduction was found in the posterior cingulate and the lateral association cortices in preclinical AD in contrast to initial appearance of neurofibrillary tangles in the entorhinal cortex. Removal of the mesiotemporal lobe did not result in metabolic reductions in the lateral association cortices. Image-based correlational analysis of cholinesterase activity, glucose metabolism, andcortical atrophy revealed no robust correlation in the AD cortex. These findings suggest that neither the loss of entorhinal efferents nor cholinergic deficits can account fully for the metabolic features of very early AD. Recent insights into cellular mechanisms of glucose metabolism suggest that such changes probably reflect early impairment of corticocortical glutamatergic projections. These findings in accordance with the findings of very early synaptic alteration in AD will be discussed.

S37-1　前庭自律神経反射に関与する広汎投射神経系

西池　季隆[1]
[1]大阪大学大学院・医・耳鼻咽喉科

延髄、橋のモノアミンニューロンは、脳の広汎な部位に軸索を投射することによって自律神経機能に影響を与える。Yatesは縫線核（raphe nuclei: RN）のセロトニン・ニューロンが、Pompeianoは青斑核（locus coeruleus: LC）のノルアドレナリン（NA）ニューロンが前庭入力を受けることを報告した。これらのニューロンは前庭自律神経系反射に関与する可能性がある。
我々の研究では、前庭刺激はラットLC-NAニューロンの神経活動を抑制する。前庭入力は、延髄腹外側部（VLM）を介した神経回路で処理されGABA神経系によりLCを抑制すると考えられる。めまい、動揺病の際の自律神経症状がLC-NA神経系の抑制で引き起こされる可能性がある。
LC-NA神経系は上位脳の感覚処理にも関与する。LCの抑制により起こった感覚処理能力の低下は、めまい・動揺病の際の症状である活動性の低下、眠気を引き起こすと考えられる。また、LC-NA神経系の抑制はめまい・動揺病の原因であるsensory mismatchを増悪させる可能性がある。

S37-2　不安におけるセロトニン神経系の機能的役割

井上　猛[1]、小山　司[1]
[1]北海道大院・医・精神医学

最近、選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害剤(SSRI)などの5-HT作動性薬物が不安障害の治療に有効であることが明らかになった。我々は恐怖条件付けストレスconditioned fear stress（CFS；以前に逃避不可能な電撃ショックを四肢に受けたことのある環境への再曝露）を不安の動物モデルとして用い、不安における5-HT神経系の機能的役割を研究してきた。古典的な抗不安薬であるベンゾジアゼピン系薬物、SSRI、5-HT$_{1A}$受容体アゴニスト、5-HT前駆物質は不安障害の治療に有効であり、CFSにおいても抗不安作用を示した。CFSにおける不安・恐怖の発現の際には、内側前頭前野の5-HT代謝亢進が顕著であったが、恐怖条件付けの反復によって不安行動が増強するとともに、内側前頭前野のみならず、側坐核、扁桃体における5-HT代謝の亢進も明らかになった。SSRIは細胞外5-HT濃度を増加させ、さらにCFSの際の細胞外5-HT濃度の増加も増強するとともに、抗不安作用を示した。したがって、SSRIの抗不安作用の作用機序は5-HT神経伝達の促進であると考えられる。SSRIの扁桃体への局所投与がCFSで抗不安作用を示したことから、扁桃体はSSRIの抗不安作用の作用脳部位の一つであると考えられる。CFSにおける5-HT神経系の活動亢進は不安・恐怖を惹起するのではなく、解決する方向に働いていると考えられる。

S37-3　睡眠・覚醒調節における汎性投射神経系の相互作用

小山　純正[1]、香山　雪彦[1]
[1]福島県医大・医・第二生理

中脳尾側から橋吻側部にかけて、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリンニューロンが存在し、これらは脳の広範な領域に投射線維を送り、汎性投射系と呼ばれている。これらのニューロン群のうち、モノアミンニューロンは、覚醒時に高い活動を示し逆説睡眠時に活動が低下する(PS-offニューロン)。一方、アセチルコリンニューロンには、逆説睡眠時に高い活動を示すもの(PS-onニューロン)や逆説睡眠時と覚醒時に活動が上昇するもの(WPニューロン)などがあり、これらの相互作用によって覚醒および逆説睡眠の発現や維持が調節されると考えられている。我々は、無麻酔のラットやネコを用い、これらのニューロンに種々の神経伝達物質を投与することによって、これらのニューロンが、どのような神経入力を受けているかを調べてきた。その結果、睡眠覚醒下で同じ挙動を示すセロトニン、およびノルアドレナリンニューロンは、アセチルコリンに対して異なった応答を示すこと、PS-on、WPといった２種類のアセチルコリンニューロンは、ノルアドレナリン、セロトニンに異なった応答を示すことなどが明らかになった。これらの結果から覚醒および逆説睡眠の調節に関し、脳幹におけるアセチルコリンニューロンとモノアミンニューロンとの相互作用についてニューロンのレベルで考察する。

S37-4 老化脳におけるノルアドレナリン神経系の可塑性

城川 哲也[1]
[1]国立長寿医療研究センター・老化機構研究部

大脳皮質や海馬に投射する青斑核ニューロンの軸索終末では、加齢の特定の時期に分枝の増加がおこりそれが老齢まで維持されるが、この可塑性の機序および機能的意味は明らかではない。脳由来神経栄養因子(BDNF)は、成熟脳におけるニューロンの軸索再生やシナプス伝達の調節に関与することが報告されている。われわれはBDNFが加齢にともなう青斑核ニューロン軸索終末の可塑性の発現に関与するのか否かについて検討した。青斑核ニューロンの軸索分枝の増加が始まる前の13月齢のF344雄ラットの前頭葉に埋め込んだカニュラを介して、浸透圧ミニポンプからBDNFを持続的に灌流した(6 μg/day)。2週間後、ウレタン麻酔下のラットから単一青斑核ニューロンを細胞外記録し、BDNFの効果を検討した。軸索終末での分枝の程度を示す指標としてM-index(複数の逆向性スパイクを示すニューロン数／逆向性応答を示したニューロン数×100)を求めた。分枝の程度を示すM-index は対照群 (22.2±4.7, n=6) に対してBDNF投与群 (51.7±1.3, n=6) では顕著に増加した。この結果は、BDNFが青斑核ニューロン軸索終末の分枝シグナルとして働くことを示唆する。加齢脳における青斑核ニューロン軸索分枝の可塑性とBDNFの機能的役割について考察する。

S37-5 ストレスとモノアミン線維の可塑性

中村 彰治[1]、リュウ イン[1]、石田 佳幸[1]、篠田 晃[1]
[1]山口大学・医・高次神経科学

ノルアドレナリン(NA)神経系とセロトニン(5-HT)神経系の線維は、同一の脳部位に広汎に投射し、脳の傷害に対して高い再生能を示す。しかし、これらモノアミン線維が投射部位においてどのような相互作用をもつのかについてはよく知られていない。一方、これらモノアミン神経系は、ストレスと密接に関連している。今回は、NA神経系と5-HT神経系について、一方のモノアミン線維の再生が他方の神経線維によってどのような影響を受けるかを検討した。さらに、これらモノアミン線維の再生が慢性ストレスによって受ける影響について検討した。これらの実験では、NA線維と5-HT線維の選択的毒素をラット大脳皮質に直接投与した。その後、これらモノアミン線維の変性後の再生を免疫組織化学法で検討した。その結果、5-HT線維はNA線維の再生に抑制的に作用するが、5-HT線維の再生にNA線維は促進的にはたらくことがわかった。ストレスは、変性部位以外の脳部位で5-HT線維の発芽を誘発するが、NA線維ではこのような発芽を生じなかった。以上から、NA線維と5-HT線維の再生のメカニズムは、他方のモノアミン線維から受ける影響において異なることがわかった。さらに、これらモノアミン線維は、ストレスに対して異なる可塑的反応を示すことが明らかとなった。

S38-1 神経幹細胞からドーパミンニューロンへの分化機構

中山 耕造[1,2]
[1]信州大学・医・第二解剖、[2]目標達成型脳科学研究

中脳のドーパミンニューロンは、神経発生の初期に、sonic hedgehog(shh)とFGF8の発現が交差する部分の近傍から生じてくる。脳室側で生じたドーパミンニューロンは、膜たんぱく質tenascin陽性のradial fiberを伝って縦方向に移動し、やがて接着分子L1陽性のtangential fiberに沿って横方向に移動する。この移動の過程で、ドーパミンニューロンの分化が成熟すると考えられている。我々は、神経幹細胞からドーパミンニューロンが分化してくる機構を明らかにするため、これらの発生学的見地に基づいて、神経幹細胞からドーパミンニューロンの誘導を試みている。マウスの胎児脳から神経幹細胞を分離し、各種の培養条件で培養をおこなったところ、短期間の培養では、bFGFに依存して神経幹細胞が増殖した。また、shhのcDNAを293T細胞に導入して発現させたところ、auto cleavageを受けたN末側が19KDa、C末側が27KDaのリコンビナントshhを得ることができた。このリコンビナントshhとFGF8を神経幹細胞に加えて培養し、抗TH抗体を用いてドーパミンニューロンの検出を試みたところ、わずかではあるがTH陽性のニューロンが誘導された。現在さらにL1及びtenascinを加え、ドーパミンニューロンの出現頻度に与える影響を調べている。これらの結果を踏まえ、本演題ではドーパミンニューロンの分化機構を考察したい。

S38-2 中脳DAニューロンの神経路形成の機序

川野 仁[1]
[1]東京都神経研・発生形態

哺乳類の中脳ドーパミン(DA)ニューロンは投射部位と生理機能の違いから、黒質線条体系と被蓋皮質辺縁系に分けられている。黒質線条体系のDAニューロンは黒質緻密部(A9)から線条体に投射し、主として錐体外路系の運動調節や運動記憶の形成に関わることが知られている。それに対して、被蓋皮質辺縁系のDAニューロンは腹側被蓋野(A10)から大脳皮質、側坐核、扁桃体などに線維を送り、報酬や意欲などの情動機能に関係すると考えられている。これらのニューロンの神経路はそれぞれの生理機能を発揮する基盤となっているが、上行性DA神経路の形成機序についてはいまだに不明な点が多い。私たちは最近、中脳DAニューロンの発生過程を主として形態学的な面より調べ、(1) 正常マウスにおいて黒質と腹側被蓋野のDAニューロンが、誕生時期、神経路形成の時期、軸索走行経路、最終投射部位などの点で発生の初期より分化していることと、(2) 転写調節因子Nkx2.1の遺伝子ノックアウトマウスで、視床下部の形成異常にともなって中脳DAニューロンの神経路が視床下部底部で交叉する異常な走行を示すこと、を見いだした。最近の知見と併せてDA神経路の形成機序について考察したい。

S38-3 遺伝子操作によるドーパミンニューロンの機能解析

佐野 裕美[1,2]、小林 和人[2]
[1]奈良先端大・遺伝子教育研究センター、[2]福島医大・生体機能

ドーパミンは、運動、情動、報酬、記憶・学習など重要な高次脳機能を調節する神経伝達物質である。これらの機能は主に黒質ー線条体系および中脳ー辺縁皮質系に依存する。ドーパミンニューロンの投射領域には、複数の異なるニューロンタイプが存在し、複雑な神経回路を形成する。ドーパミンによる神経伝達は、5種類の受容体サブタイプ(D_1-D_5)によって媒介される。ドーパミンが複数の受容体を介して、神経回路の機能をどのように制御するかについては不明な点が多い。マウス遺伝子操作の技術は、ドーパミンによる高次脳機能の制御機構を明らかにするために有益なアプローチを提供する。本研究では、第一に、ドーパミンを遺伝的に欠損するマウスの解析から、ドーパミンが生後発育期において、運動と情動学習の調節に必須の役割を持つことを示す。第二に、イムノトキシン細胞標的法を用いて、線条体の間接投射ニューロンを選択的に破壊した研究成果から、このニューロンがドーパミン刺激時の運動協調作用に重要な役割を持つことを示す。

S38-4 中脳ドーパミンニューロンと精神機能

西川 徹[1,2]、梶井 靖[1,2]、村岡 新一郎[1,2]、藤山 航[2]、海野 麻未[2]、黒田 安計[1,2]
[1]医歯大院・医歯総合・精神行動、[2]国立精・神セ・神経研・疾病3部

覚醒剤、コカインなどの、脳内ドーパミン伝達の過剰を引き起こす薬物を経験したヒトや動物では、長期にわたって精神分裂病様の幻覚・妄想状態や異常行動が生じやすくなる。これは、逆耐性現象と呼ばれ、精神分裂病の発症や再燃のモデルと考えられている。そこで、中脳ドーパミンニューロンと精神機能の関連の分子機構を知るため、薬物性精神障害や逆耐性現象が一定の発達時期以降に出現することに着目し、ラット脳において、ドーパミン作動薬に発達依存的に応答性が変化する遺伝子を探索した。覚醒剤やコカインを投与後のc-fos遺伝子の発現が、大脳新皮質および線条体で発達に伴って著しく変化することがわかった。さらに、大脳新皮質から生後3週以降にこれらの薬物に応答するようになる新規遺伝子mrt-1(methamphetamine responsive transcript-1)を同定し、mrt-1がD1受容体を介する発現調節を受けており逆耐性現象の形成と維持に関与することを明らかにした。これらの所見は、中脳ドーパミンニューロンによる精神機能や行動の制御に、大脳新皮質と線条体を含む神経回路においてmrt-1が構築する分子カスケードが関与することを示唆している。

S38-5　老化に伴う選択的黒質ドーパミンニューロン細胞死を起こすミュータントラット

上田　秀一[1]
[1]獨協医大・解剖

遺伝的活性酸素の代謝障害をおこすzitterラットをモデルとして、活性酸素による酸化ストレスがドーパミン（DA）ニューロンに及ぼす影響について、チロシン水酸化酵素（TH）抗体を用いた免疫組織化学ならびに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による解析を行った。生後6ヵ月齢のzitterラット（zi/zi）において黒質緻密帯(SNc)のDAニューロンの変性脱落が観察された。この変性脱落は生後4ヵ月より観察され、加齢に伴い顕著になっていった。一方、腹側被蓋野および retrorubural area では、生後1年以上経たなければ変性脱落は起こらなかった。さらにSNcを腹側部(SNc-v)と背側部(SNc-d)で比べると、SNc-vは早期に変性するが、SNc-dでは変性の進行が遅れて観察された。これらのDAニューロンの投射領域である線条体では、生後2ヵ月から、外側でmatrixに一致し、内側ではstriosomeに一致する神経線維の変性に伴う消失が観察された。これはHPLCにおいても確認され、この変性は細胞体の変性に先立って進行していた。各種の抗酸化作用のある薬物を生後1ヵ月より長期投与（10ヵ月間）したところ、内分泌ホルモンであるメラトニンの餌および飲水への添加ならびに一酸化窒素合成酵素阻害作用のある7-nitroindazolの注射が線条体におけるDA終末ならびにSNcにおけるDAニューロンの変性を抑制した。

S38-6　パーキンソン病の遺伝子治療ーモデルサルでの前臨床試験ー

池口　邦彦[1]、中野　今治[1]
[1]自治医大・神経内科

私たちは，効率よくドーパミンを合成するのに必要な三種類の酵素TH, AADC, GCHの各遺伝子を発現するAAVベクターを作製し，パーキンソン病のモデル動物の線条体に注入する実験を行った。片側線条体への6-hydroxydopamine投与によるモデルラットの実験では，線条体におけるドーパミン産生量の増加とアポモルフィン投与後の異常回転運動の抑制が認められた。導入遺伝子の発現は18か月後にも認められ，治療効果も持続した。1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)の慢性投与により作製したモデルサルの実験では，片側の被殻にAAVベクターを注入することにより対側の上下肢の運動障害の改善効果が認められた。免疫組織染色により被殻の広い範囲で各遺伝子の発現が確認され，microdialysisでドーパミンの増加が認められた。副作用は認められなかった。

S39-1　Trophic signaling by GDNF and its receptors

Carlos Ibanez[1]
[1]Div. Mol. Neurobiol., Dept. Neurosci., Karolinska Institute, S171-77, Stockholm, Sweden

Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes the survival and phenotype of central and peripheral neurons. GDNF signals via a multisubunit receptor complex formed by the RET receptor tyrosine kinase and a GPI-anchored ligand-binding moiety, GFR α1. Although both RET and GFR α1 are required for responsiveness to GDNF, GFR α1 is widely expressed in the absence of RET. GFR α1 can be released by intermediate and target cells and activate RET receptors in trans in developing and regenerating axons. Soluble or immobilized GFR α1 receptors acting in trans guide axon growth, stabilize axon contact, and promote growth cone differentiation. An alternative, cell-autonomous role, for GFR α1 receptors expressed in the absence of RET is also indicated by our discovery of a novel transmembrane GDNF receptor, named p135. p135 mediates RET-independent GDNF signaling via a novel pathway involving activation of non-receptor tyrosine kinases in lipid rafts.

S39-2　Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function

Satoshi Kaneko[1,2]、Takatoshi Hikida[2]、Dai Watanabe[2]、Hiroshi Ichinose[3]、Toshiharu Nagatsu[3]、Robert J. Kreitman[4]、Ira Pastan[4]、Shigetada Nakanishi[2]
[1]Department of Neurology, Kitano Hospital, Osaka, Japan、[2]Department of Biological Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan、[3]Fujita Health University, Toyoake, Japan、[4]National Institute of Health, Bethesda, USA

The physiological role of striatal cholinergic interneurons was investigated using immunotoxin-mediated cell targeting (IMCT). Unilateral cholinergic cell ablation caused an acute contralateral turning behavior. These mice showed gradual recovery but displayed contralateral turning by both excess stimulation and inhibition of dopamine actions. In the acute phase, basal ganglia function was shifted to a hyperactive state by stimulation and suppression of striatonigral and striatopallidal neurons, respectively. D1 and D2 dopamine receptors were then downregulated, relieving dopamine-predominant synaptic perturbation but leaving a defect in controlling dopamine responses. The acetylcholine-dopamine interaction is concertedly and adaptedly regulated for basal ganglia synaptic integration.

S39-3　New insight into muscarinic receptor function using gene-knockout approaches

Masahisa Yamada[1]、Tsuyoshi Miyakawa[2]、Akihiro Yamanaka[3]、Masaharu Ogawa[1]、Jurgen Wess[4]
[1]Lab. for Cell Culture Dev., RIKEN, Saitama, Japan、[2]Center for Learning and Memory, MIT, MA, USA、[3]Dep. of Pharmacol., Univ. of Tsukuba, Ibaraki, Japan、[4]Lab. of Bioorganic Chem., NIDDK, MD, USA

Members of the muscarinic receptor (mAChR) family are thought to participate in many important functions of the central nervous system. A major problem that has frustrated researchers in the mAChR field has been the lack of ligands with high selectivity, either agonists or antagonists. Due to this fact, in combination with the presence of multiple mAChRs in most tissues, it remains unclear in many cases which specific mAChR subtypes participate in the diverse muscarinic functions of ACh, particularly the central muscarinic processes are concerned. To address this issue, we have generated mouse lines lacking specific mAChR genes. These mutant mice displayed several interesting phenotypes providing novel insight into the physiological roles of the individual mAChR subtypes. The novel phenotypes displayed by mAChR knockout mice will be discussed in detail.

S39-4　Choline acetyltransferase of peripheral type: structure, function and localization

Ikuo Tooyama[1]、Yoshinari Aimi[1]、Osamu Yasuhara[1]、Hiroshi Kimura[1]
[1]Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

Although most ChAT antibodies clearly stain central cholinergic neurons, it is difficult to reveal peripheral cholinergic system. The difficulty suggests that different forms of ChAT exist in peripheral tissues. Recently we have cloned two splice variants of ChAT from rat pterygopalatine ganglion, which are expressed preferentially in peripheral tissues. We termed the smallest form as pChAT1 (peripheral type of ChAT1), and the intermediate form as pChAT2. According to the genomic structure of ChAT, pChAT1 lacks exons 6, 7, 8 and 9, and pChAT2 lacks exons 7 and 8. Both pChATs have no frame shift and preserve regions of the ChAT protein which are essential for its catalytic function. Immunohistochemistry using the antisera against pChATs permitted us to observe peripheral cholinergic neurons. In addition, pChAT was detected in some cholinergic neurons in the brainstem after colchicine treatment. Findings of pChATs should facilitate investigations of peripheral cholinergic systems.

S39-5 Developmental alteration of nerve injury induced gene expression is crucial for the determination of the injured motor neuron fate

Hiroshi Kiyama[1]
[1]Dept. of Anatomy, Osaka City University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

The nerve-injured motor neurons can readily survive and regenerate. During the regeneration a number of gene expressions occurred to protect damaged neurons from death. Among the molecules we have identified as being markedly up-regulated in response to adult rat nerve injury, some of molecules such as growth factor receptors and the radical scavengers showed down-regulation in case of neonatal nerve injury. The axotomy-induced cell death occurs in the neonatal rat motor neurons, but not in adult. Along the postnatal development, those gene expressions in response to nerve injury are gradually converted to the adult up-regulation pattern of response. The compensatory expression of these molecules in the injured motor neurons of neonates by the adenovirus or the transgenic strategy succeeded in rescuing the injured motor neurons. These results suggested that the opposite response pattern of the certain molecules might be crucial for the determination of the injured motor neuron fate.

S39-6 Role of HGF in amyotrohic lateral sclerosis (ALS)

Hiroshi Funakoshi[1]、Woong Sun[2]、Toshikazu Nakamura[1]
[1]Div. Molecular regenerative Medicine, Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan、[2]Department of Neurobiology and Anatomy, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, USA

HGF was first identified as a potent mitogen for mature hepatocytes. However, recent extensive studies revealed HGF as a new neurotrophic factor, especially for motoneurons comparable to GDNF. ALS is a fatal neurodegenerative disease characterised by progressive loss of motoneurons. We present that overexpression of HGF in the nervous system attenuates death of motoneurons, degeneration of their axons, and prolongs the lifespan of a transgenic mouse model of ALS. HGF prevents induction of caspase-1 in motoneurons and retained the levels of glutamate transporter in reactive astrocytes. We propose that HGF may be a first example of an endogenous growth factor, which improve ALS by dual mechanisms through direct neurotrophic activities and indirect activities on glia.

S40-1 bHLH因子による神経分化制御

影山 龍一郎[1]
[1]京都大・ウイルス研

神経発生過程は、(1)神経幹細胞の維持、(2)ニューロンの分化、(3)グリアの分化の3つに分けることができる。我々は、これら3つの過程がbHLH型転写因子によって制御されていることを明らかにしたので報告する。(1) 神経幹細胞の維持：bHLH因子Hes1, Hes5を強制発現させると神経幹細胞が維持され、一方、Hes1-Hes5ダブルノックアウトマウスでは神経幹細胞が維持されず、正常よりも早くニューロンへ分化した。すなわち、両因子は神経幹細胞の維持に必須であった。(2) ニューロンの分化：bHLH因子Mash1, Math3を強制発現すると神経幹細胞はニューロンに分化した。一方、Mash1-Math3ダブルノックアウトマウスではニューロンへの分化がブロックされるだけでなく、グリアに運命転換した。すなわち、Mash1とMath3はニューロンへの分化を決定するとともにグリアの分化を抑制した。(3) グリアの分化：bHLH因子Hes1, Hes5, Hesr2を生後の網膜に強制発現させるとグリアへの分化決定が起こった。これらの因子はMash1やMath3を抑制できるので、Mash1-Math3ダブルノックアウトマウスで起こるグリアへの運命転換を反映したものと考えられた。以上のように、いずれの過程もbHLH因子によって制御されることが明らかになった。今後、これらの転写因子を神経再生医療に応用することが期待される。

S40-2 サイトカインシグナルによる中枢神経系前駆細胞の系譜制御

田賀 哲也[1]、滝沢 琢己[1]、柳澤 亮[1]、中島 欽一[1]
[1]熊本大・発生医学研究センター・転写制御

During development of the central nervous system, fate of neural stem cells is regulated by intrinsic programs as well as external mediators like cytokines existing within the developing brain. We have found that LIF and BMP2 act in dramatic synergy on fetal mouse neuroepithelial cells to induce astrocyte differentiation. Synergistic activation of a promoter of the gene for an astrocyte marker GFAP by LIF and BMP2 involves complex formation of their respective downstream transcription factors STAT3 and Smad1 bridged by a transcriptional coactivator p300. We have further shown that BMP2 changes cell-fate of neural progenitors from neurogenic fate to astrocytic. BMP2 induces expression of negative helix-loop-helix (HLH) proteins like Hes5, Id1 and Id3 which inhibits transcriptional activity of neurogenic basic-HLH transcription factors Mash1 and Neurogenin. Ectopic expression of Id1 or Id3 inhibits neurogenesis from neuroepithelial cells, suggesting an important role of these negative HLH proteins in BMP2-mediated alteration of neuroeepithelial cell fate.

S40-3 オリゴデンドロサイト前駆細胞の可塑性

近藤 亨[1,2]
[1]熊本大学・発生医学研究センター・転写制御分野、[2]ロンドン大学MRC分子細胞生物学研究所

細胞分化は厳密に調節された機構により正確なタイミングで行われる。生体内でのオリゴデンドロサイト発生の各過程のタイミングをin vitroで再現することが出来る我々のオリゴデンドロサイト前駆細胞の培養系は、細胞分化のタイミング調節機構を研究するうえで優れたモデルと考える。今回、オリゴデンドロサイトの発生のタイミングが2つの分化抑制転写因子、Hes5とId4、により調節されていることが明らかとなった。即ちHes5、Id4の発現量はオリゴデンドロサイト発生に伴い著減を呈し、またそれらを強制発現させることによりオリゴデンドロサイト分化は抑制された。更に興味深いことに、Id遺伝子の発現を誘導することが知られている牛胎児血清あるいはBMP2または4による処理をオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPCs)に施すと、それに続くbFGF存在下の培養でこの細胞群は細胞浮遊塊を形成し多分化能を獲得した。すなわちこの神経幹様細胞となった細胞は、PDGF, TH, BMP2/4の処理により各々ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトへ再分化する。この結果は、オリゴデンドロサイトの発生のタイミングを調節している機構は細胞外因子によりリプログラムされ、OPCsは多分化能を有する神経幹細胞へ脱分化出来ることを示している。

S40-4 神経堤細胞の初期分化制御の分子機構

笹井 芳樹[1]
[1]京都大学・再生研・再生誘導

神経堤細胞は脊椎動物に特有のユニークな外胚葉細胞群で、初期発生において神経板と表皮外胚葉の中間から生み出される。神経板の発生は神経誘導因子とその下流遺伝子の解析からその分子機構が明らかになりつつあるが、神経堤細胞の初期分化の分子機構はいまだ多くが知られていない。この演題ではアフリカツメガエルの系を用いて、神経堤細胞分化の最も初期のステップを制御する遺伝子FoxD3について、その生体内での役割について詳しく討論したい。FoxD3はWinged-helix 型の転写因子で、いわゆるForkhead familyに属する。強制発現実験と機能阻害実験から、FoxD3は神経堤細胞の発生に必要かつ十分であることが示された。FoxD3は神経外胚葉の中で中枢神経系と神経堤細胞の2つの系譜を分離するマススイッチ遺伝子であり、機能的にSlugの上流遺伝子であることが明らかになった。

S40-5　神経系前駆細胞の生死の制御機構

後藤　由季子[1]、大石　康二[1]、鎌倉　幸子[1]、砂澤　裕子[1]、増山　典久[1]
[1]東京大・分生研

大脳の初期発生において、多くの細胞がアポトーシスによって除かれることが知られている。例えば胎生１４日マウス終脳皮質では約７０％の細胞が死につつあるという報告がある。この細胞死を人為的に抑制すると脳が巨大化(excencephaly)することから、大脳の細胞死が発生過程で重要な役割を果たしていることが示唆されている。我々は、カスペース９の遺伝子破壊により人為的に細胞死を抑制したマウスを用い、発生過程で死んでいる細胞の多くが脳室帯の未分化マーカー陽性な神経系前駆細胞であることを示した。従って未分化な神経系前駆細胞の生死制御が発生上重要であると考えられる。そこで、我々は神経系前駆細胞の生存を促進するシグナル伝達経路の解明を試みた。マウス胎生11日終脳皮質細胞の初代培養系を用いて解析を行ったところ、増殖因子FGF2によって活性化する生存促進経路には、Akt経路とそれ以外の生存シグナル伝達が重要であることが明らかになった。増殖因子以外にも、細胞密度依存的な生存促進因子の存在が示唆され、細胞間相互作用に関わる分子Notchの生存促進効果が認められた。現在これらのシグナルの生存促進メカニズムについて検討中である。

S41-1　脱髄疾患に関与するカスパーゼとアポトーシス

三浦　正幸[1]
[1]理化学研究所・脳センター・細胞修復機構

オリゴデンドロサイト(OLG) において様々な脱髄刺激による細胞死実行機序にカスパーゼが深く関与していると考えられる。カスパーゼ阻害遺伝子のうち広範にカスパーゼを阻害するバキュロウイルス由来のp35遺伝子を遺伝子のON/OFFが可能なCre/loxPシステムを用いて神経系の特定の細胞で発現できるトランスジェニックマウスを作製した。多発性硬化症(MS)のモデルとなる実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)や虚血時におけるオリゴデンドロサイト細胞死とカスパーゼの関与を調べる目的で、オリゴデンドロサイトで特異的にp35を発現させた。MBP-Cre/loxP-p35のトランスジーンを持つマウスから調製したオリゴデンドロサイトはTNF-aや低酸素による細胞死に耐性を示した。さらにEAEに特徴的な病態の進行が抑制された。マウス中大脳動脈の結紮による全脳虚血モデルにおいては、虚血後２４時間で梗塞域の約半数のオリゴデンドロサイトが失われた。しかしｐ３５を発現したマウスでは、同様の刺激に対して有意にオリゴデンドロサイトの減少が抑制された。EAEと虚血モデルにおいて、OLGでのcaspase-11の有意な発現上昇が観察された。caspase-11ノックアウトマウスでは両病態モデルにおけるOLG細胞死が顕著に抑制されたことから、caspase-11の重要性が示された。

S41-2　多発性硬化症の治療へ向けたミエリン形成機構の究明

中原　仁[12]、清和　千佳[2]、竹内　京子[3]、相磯　貞和[1]
[1]慶應大・医・解剖学教室、[2]東京都老人総合研究所・神経生物部門、[3]理研・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発

中枢神経系に重篤な脱随を引き起こす多発性硬化症（MS）は、19世紀に既に発見されていながら、今日に至るまで、その病因や治療法が明らかとなっていない。MSの治療へ向けた取り組みはしばしば、その病因を探ることを起点としたアプローチがとられていたが、分子生物学の進歩と共にいくつかの関連遺伝子が発見されたものの、未だ具体的な治療戦略が得られていないのが現状である。近年になって、G. Wolswijkらによって、ミエリン形成細胞であるオリゴデンドログリアの前駆細胞が、MS病巣にて数的には充分に残存していることが報告された。我々はそこで、ミエリン形成機構を明らかにすることで、それら前駆細胞を活用し、ミエリンを再生させる治療法を究明することを目的に研究を進めている。まず、これまで提唱されてきたMyelin-associated Glycoprotein（MAG）をミエリン形成トリガーとする仮説を検証し、MAG以外の分子がミエリン形成のトリガーとなっている可能性を見い出した。この未知のトリガー分子こそがMSの治療に繋がると考える。この真のトリガー分子に関して、我々が今日までに得ている知見、恐らくは既存の概念を覆すであろうと思われる興味深い知見を、紹介したい。

S41-3　オリゴデンドロサイトの分化を制御する分子について

霜田　靖[1]、阿相　皓晃[1]
[1]都老人研・神経生物

オリゴデンドロサイトは中枢神経系においてミエリンを形成する細胞である。厳密な細胞系譜に沿ってプロジェニターから成熟したミエリン形成細胞へと分化することが知られているが、その分化を制御する分子機構はまだ明らかになっていない。そこで我々は、さまざまなステージにある培養オリゴデンドロサイトを抗原としてモノクローナル抗体を作製し、それを用いてオリゴデンドロサイトに分化段階特異的に発現している分子を検索するというアプローチにより、オリゴデンドロサイトの分化の分子機構の解明をめざしている。その中でオリゴデンドロサイトを特異的に認識する抗体のひとつとして得られた4F2は、グリア細胞のプロジェニターから未成熟なオリゴデンドロサイトまでを認識し、成熟してミエリンを形成する段階の細胞は認識しないことがわかった。興味深いことに、ニューロンあるいはアストロサイトに分化が運命づけられた細胞は認識されなかった。また、イムノスクリーニングにより単離されたcDNAは新奇DEAD-boxタンパク質をコードしていた。4F2抗原分子は、その発現パターンからオリゴデンドロサイトの細胞系譜を維持する役割を担っていることが示唆され、DEAD-boxファミリーに属することからRNA結合タンパク質と推定された。4F2抗原分子によるオリゴデンドロサイトの分化制御の機構について考察したい。

S41-4　DAP12欠損マウスにおける前脳・視床中心性のオリゴデンドロサイト発達障害とゲート異常

海部　知則[1]、乾　匡範[1]、氏家　あづさ[1]、高井　俊行[1]、鍛冶　光司[2]、中原　仁[3,4]、竹内　京子[3,5]、阿相　皓晃[3]、三島　健一[6]、岩崎　克典[6]、藤原　道弘[6]
[1]東北大・加齢研・遺伝子導入研究分野、[2]東北大・加齢研・癌化学療法研究分野、[3]東京都・老人総合研・神経生物学部門、[4]慶應大・医・解剖学教室、[5]理化研・脳科学・細胞培養、[6]福岡大・薬・応用薬理学教室

Nasu-Hakola病は1970年代初頭に日本とフィンランドで独立に報告された劣性遺伝病であり，患者は骨嚢胞形成とともに進行性の精神異常を来し，ついには若年性痴呆を必発して死に至る．この原因遺伝子は最近，免疫系で見い出されていたシグナルアダプターDAP (DNAX Activating Protein) 12であることが報告された．しかしながらこれまでDAP12欠損マウスで中枢神経系の異常は報告されていない．我々は独自に作製したDAP12欠損マウスの行動解析を行ったところ，精神分裂病患者において観察される感覚運動ゲート異常を見い出した．さらに脳切片の免疫組織染色および電顕解析により，前脳・視床中心性にミエリン低形成が観察された．即ち正常なミエリン形成と，視床を経由するゲート回路にはオリゴデンドロサイトでのDAP12の発現が必要であることが示された．したがってDAP12欠損マウスは精神分裂病の機構，および痴呆に至るプロセスを分子と細胞レベルで解析できる絶好のモデルになると思われる．

S41-5　先天性代謝疾患とオリゴデンドロサイト

吉村　和法[1]、霜田　靖[2]、藤牧　香代[1]、桜井　洋子[2]、亀谷　富由樹[3]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大学・医・第一生理学、[2]東京都老人総合研究所・神経生物学、[3]東京都精神医学総合研究所・分子神経生物学

我々はオリゴデンドロサイトがいつ、どこで、どのように発生して分化するのかということを解決するための手がかりを得ることを目指し、これまでに未成熟オリゴデンドロサイトを抗原として、それらに対するモノクローナル抗体を作製し、それぞれの抗体が認識する抗原の同定を進めてきた。そのうち12F7と名づけた抗体は、副腎白質脳症で密接な関連のある極長鎖脂肪酸の合成に関与する極長鎖脂肪酸アシルコエンザイムA 合成酵素であることが判明し、一方、NB3C4と名づけた抗体の認識する抗原はフェニルアラニン尿症の原因に関与していると考えられているテトラヒドロビオプテリン還元酵素であることが同定された。本シンポジウムでは副腎白質脳症で白質病変が生じる原因と、またフェニルケトン尿症ではなぜ白質病変（ミエリン形成異常）を伴った中枢神経症状が現れるのかを考察する。

S41-6 新世紀のオリゴデンドロサイト

阿相 皓晃[1]、霜田 靖[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物部門

脳におけるグリア細胞達の働きにスポットをあてた最新の報告によれば、グリア細胞は神経のシナプス伝達を積極的に調節しているばかりでなく、ニューロン間のコミュニケーションに加わり、シナプス形成促進を助長しているという。また、精神分裂病ではミエリン関連遺伝子に異常が認められ、オリゴデンドロサイトの機能異常があることを示唆している。更にハンチントン病ではニューロン死に伴ってアストロサイトの増殖が認められ、オリゴデンドロサイトには変化が認められないという認識があったが、実はオリゴデンドロサイトが有意に増加しているという。このように、グリア細胞、とりわけオリゴデンドロサイトが秘めた未知なる世界と、それらが持つ機能及びそのメカニズムの解明は、今後の神経科学のカギさえ握っていると言えるのではないだろうか。本シンポジウムのまとめとして、21世紀に活躍するであろうオリゴデンドロサイトが辿る道を展望しながら、今後の展開について考察してみたい。

S42-1 新規イオンチャネル型受容体の探索

宝谷 剛志[1]、杉本 哲夫[1]
[1]関西医大・医・脳構築学

セロトニン作動性イオンチャネル型受容体には、現在までのところ５ＨＴ３Ａ、５ＨＴ３Ｂの２つの遺伝子が知られている。しかし他のイオンチャネル型受容体（グルタミン酸、アセチルコリン）とくらべ、ファミリー内の遺伝子数が少なく、未だ同定されていない遺伝子の存在が予測された。そこで５ＨＴ３Ａのアミノ酸配列からヒトゲノム配列データベースを検索した結果、細胞膜４回貫通型のイオンチャネル型受容体と推定される遺伝子を第１７番染色体上に見つけることができた。この遺伝子は、９つのエクソンからなり、５ＨＴ３Ａ遺伝子のエクソン構造を高度に保存していた。また、アミノ酸レベルの類似点として、（１）アミノ末端にシグナルペプチド配列を有する、（２）ジスルフィド結合するシステイン残基の位置が保存されている、（３）第２膜貫通領域にみられるチャネルゲート部分の極性アミノ酸残基が保存されている、の３点が指摘できる。しかしながら、タンパク全体として５ＨＴ３Ａとの間にたかだか２４％のホモロジーしか示さないことから、リガンド未知のイオンチャネル型オーファン受容体と考えられる。
シンポジウムでは、ヒトゲノム配列から新たに見つかったイオンチャネル型受容体の遺伝子構造、発現分布、特異的リガンドの同定に関するデータを紹介する。

S42-2 ストレス蛋白質ヘムオキシゲナーゼ-1による神経保護作用

北村 佳久[1]、柿村 順一[1]、谷口 隆之[1]
[1]京都薬大・病態生理

ヘムオキシゲナーゼには誘導型（HO-1）と構成型（HO-2）があり、NADPHチトクローム P450還元酵素と共役し、ヘムを基質としてビリベルジン、一酸化炭素（CO）および鉄を産生する酵素である。ビリベルジンは、さらにビリベルジン還元酵素により、ビリルビンに代謝される。ビリベルジンおよびビリルビンは、生体内で産生される強力な抗酸化物質として知られている。HO-1は、熱ショック蛋白質HSP-32と同一蛋白質である。最近、HO-1遺伝子欠損マウスが作成され、またヒトにおけるHO-1欠損患者の症例も報告された。これらの知見は、HO-1が発育・成長期におけるストレス耐性に関与することを示唆している。これまでに私達は、in vivoおよびin vitro実験系において、脳神経障害刺激によりグリア細胞にHO-1が誘導されることを報告してきた。最近、このHO-1誘導に抗炎症性プロスタグランジン（15-deoxy-$\Delta^{12,14}$ PGJ_2）が関与すること、またビリルビン血症ラットでは中大脳動脈閉塞による神経細胞死が抑制されることを見出した。以上のことから、脳においてHO-1は酸化ストレスにより誘導され、ヘムの代謝ばかりでなく、神経保護にも関与することが示唆される。

S42-3 ラット弓状核腹内側部ニューロン活動に対する種々の新規摂食調節物質の作用

佐々木 利男[1]、山田 泰英[1]、石橋 賢[1]、白石 武昌[2]、中里 雅光[3]、大村 裕[4]
[1]富山大学・工、[2]前東海大・医、[3]宮崎医大・医、[4]九州大・医

【目的】最近、レプチン、オレキシン、グレリン、Melanin concentrating hormone (MCH)など種々の摂食調節物質が発見され、大きな注目を集めている。これら物質の作用部位の一つとして視床下部弓状核が考えられているが、弓状核腹内側部には強力な摂食促進物質であるNeuropeptide Y (NPY)を含有する多数のニューロンが存在する。本研究ではラット脳切片標本を用いて、これら物質の弓状核腹内側部ニューロン活動に対する作用につき検討した。【方法】ニューロン活動は細胞外的に記録し、物質は潅流液に溶解して投与した。【成績】弓状核腹内側部ニューロン活動に対し、（１）摂食抑制物質であるレプチンは抑制的に、（２）摂食促進物質であるオレキシンＡ及びＢ並びにグレリンは促進的に、（３）オレキシンやグレリンと同様に摂食を促進するMCHは抑制的に作用することが明らかになった。【結論】レプチンは弓状核腹内側部ニューロン活動を促進、オレキシン及びグレリンは促進することによりそれぞれ摂食を抑制及び促進すると考えられる。一方、MCHは弓状核腹内側部ニューロン活動を抑制することから、弓状核腹内側部とは別の系を介して摂食を促進するものと考えられる。

S42-4 選択的スプライシングによる脳内アセチルコリン合成酵素の多様性

安原 治[1]、遠山 育夫[1]、相見 良成[1]、松尾 明典[1]、金山 秀彦[1]、木村 宏[1]
[1]滋賀医大・分子神経科学

アセチルコリン（ＡＣｈ）は最初に同定された神経伝達物質で末梢・中枢神経系において重要な機能をもつ。コリン神経の描出にはＡＣｈ合成を担うコリンアセチル基転移酵素（ＣｈＡＴ）を指標とした免疫組織化学が最も信頼され中枢コリン神経の研究が進んだ。しかし、末梢コリン神経はＣｈＡＴ抗体では十分に染まらず研究が遅れていた。最近、我々はラット副交感神経節からＣｈＡＴ遺伝子のスプライス亜型（ｐＣｈＡＴ）を同定した。このｍＲＮＡ産物に対する特異抗体を作製し免疫染色でラット神経系をスクリーニングしたところ、ｐＣｈＡＴは主に既知の末梢コリン神経節に発現していた。さらには、末梢感覚神経、網膜神経節細胞、後部視床下部・隆起乳頭体核（ＴＭ）の大型神経細胞にも局在することを発見した。ＴＭは大脳皮質賦活系の起始核として覚醒や学習に関与する。そこで今回、ＴＭにおけるｐＣｈＡＴ発現の意義に焦点をあて、投射野、他の神経伝達関連物質との共存、遺伝子発現などの解析を行った。大脳皮質賦活性コリン神経として、従来、前脳基底部コリン神経と後脳コリン神経が知られており、第３のコリン神経系としてのＴＭ皮質路の役割が示唆される。本シンポジウムでは以上の解析を通じて、ＣｈＡＴにおける分子多様性の意義を考察する。

S42-5 神経系における脂質シグナルとプロテインキナーゼCのターゲティング

斎藤 尚亮[1]、酒井 規雄[1]、白井 康仁[1]、内野 基[1]
[1]神戸大・バイオシグナル研・分子薬理

プロテインキナーゼC（PKC)は、細胞内情報伝達を制御する最も重要な因子であり、多くのサブタイプからなるファミリーであることが知られている。サブタイプの多くは中枢神経系に最も豊富に存在し、神経伝達機構の制御に深く関わっていることが報告されている。PKC各サブタイプは、異なる構造を持つものの、酵素学的、生化学的な相違はわずかであり、また、活性化することによりその局在を変化させる(トランスロケーション)ことから、我々は、PKCの時間的・空間的な解析が機能を解明する上で重要であると考え、生細胞内でのPKCのトランスロケーション現象について解析を行っている。我々はすでにPKCのトランスロケーションは、サブタイプによって異なっており、同一のサブタイプであっても刺激特異的なトランスロケーションを示すことを明らかにした。また、基質蛋白質のリン酸化にはPKCが特定の細胞内コンパートメントにトランスロケーションすることが必須であり、異なるトランスロケーションは異なる細胞応答を導くことも報告した。今回、神経系におけるPKCのトランスロケーション現象について、特に、神経伝達物質受容体の機能制御機構におけるPKCサブタイプのトランスロケーションの特徴と意義について報告する。

S43-1　Cl⁻能動輸送とアミロイドβ蛋白毒性

北川　香織[1]、稲垣　千代子[1]
[1]関西医大・薬理

中枢神経細胞内外でのCl⁻濃度勾配形成は、神経活動の抑制性制御機構に不可欠の要件である。これらの細胞では、Cl⁻の平衡電位が静止膜電位よりも低く維持されており、2種類の外向きCl⁻輸送機構、K⁺/Cl⁻共輸送体（KCC2）およびATP依存性Cl⁻ポンプ（Cl-ATPase）が存在する。KCC2は、神経興奮に伴う細胞外K⁺濃度上昇の回復と細胞内Cl⁻排出の2方向性の機能をもち、Cl⁻ポンプは、ATPの加水分解を必要とする起電的Cl⁻能動輸送系である。我々は、このCl⁻ポンプが、phosphatidylinositol-4-phosphate（PI-4P）により活性化されることを示し、またPI代謝異常が認められるアルツハイマー病の病原蛋白、アミロイドβ蛋白（Aβ）が、本疾患患者脳脊髄液内濃度（1-10 nM）でCl-ATPase活性を抑制し、細胞内Cl⁻濃度の上昇とグルタミン酸毒性の増強を示すことを明らかにした。Aβによるこれらの変化は、inositolの補充やPI-4キナーゼ活性化薬（Br-cGMP）の添加により回復し、抗痴呆作用が期待されるestradiolによっても回復した。細胞膜のPIPやPIP2量が、Aβの付加により減少し、inositol、8-Br-cGMPやestradiolの追加によって増加することから、神経細胞膜のPIPやPIP2量の減少は、Cl⁻ポンプによる起電的Cl⁻能動輸送を抑制し、グルタミン酸興奮毒性の増強を介して、神経細胞死を誘発するものと考えられる。

S43-3　Cl⁻ホメオスタシス変化による神経回路機能変化

福田　敦夫[1]
[1]浜松医大・医・1生理

最も主要な抑制性神経伝達物質であるGABAが、神経発生期には栄養因子的なparacrine作用で脱分極とCa^{2+}流入を惹起して神経細胞の分化や移動を促したり、その後の神経回路形成期には興奮性伝達物質としてシナプスの形成・強化に関与するなど、発達初期でのGABAの役割はいわゆる古典的抑制性伝達物質とは大きく異なっている可能性がある。しかし、成熟した脳においても可塑性や再生あるいは病態などの局面において、GABAの抑制作用が減弱したり逆に興奮性に作用する事実も明らかになりつつある。我々は、Cl⁻ホメオスタシスは従来考えられていたほど'静的'ではなく、Cl輸送体やClチャンネルの機能バランスの変化が細胞内Cl⁻濃度を変化させ、結果としてCl⁻をチャージキャリアとするGABA$_A$受容体を介する作用も変化させると考えている。事実、Cl共輸送体機能を抑制した大脳皮質や軸索を切断した顔面神経核では、GABA作用の抑制から興奮への逆転がおこり、さらにNMDA受容体入力にも促進的に働いて細胞内Ca^{2+}濃度の持続的上昇やオシレーションが誘発された。このような神経回路機能の劇的な変化をもたらすGABA作用の変化は、細胞内Cl⁻濃度上昇を伴っており、K-Cl共輸送体のKCC2とNa,K-2Cl共輸送体のNKCC1の発現バランスも変化していた。

S43-5　Na⁺駆動型Cl⁻/HCO_3^-交換系による細胞内pH調節

矢野　秀樹[1]、清野　進[1]
[1]千葉大院・医・細胞分子医学

【目的】Cl⁻を細胞内から外に輸送する神経細胞では、交換にHCO_3^-を内向きに輸送するNa⁺driven Cl⁻/HCO_3^-exchangerと呼ばれる輸送担体が存在し、酸性化した細胞内pHを回復させる役割を演じる。一方、グルコースによるインスリン分泌はこの交換系を介する膵β細胞内のpH増加と同時に起こることが報告されている。本分子のクローニングおよび機能解析、ヒト遺伝子の解析を行ったので報告する。【方法】マウス・インスリン分泌細胞株MIN6 cDNAライブラリーから新たなBicarbonate Transporter（NCBE）cDNAを単離した。NCBEの組織発現はノザン法で検討した。Xenopus oocytesの発現系を用い$^{22}Na^+$と$^{36}Cl^-$のuptakeとeffluxを測定した。さらにHEK293細胞での発現系を用い、BCECF-AMをindicatorとして細胞内pHを測定した。ヒトNCBE遺伝子の染色体上の位置は、RH法とFISH法により決定した。【成績】NCBEは1088個のアミノ酸からなる膜タンパクで、脳と膵β細胞株のみに強い発現を認めた。NCBEは生理的条件下でNa⁺、HCO_3^-を細胞外から内へ、Cl⁻を逆向きに輸送し、Na⁺、HCO_3^-とCl⁻依存性に細胞内pHを上昇させた。ヒトNCBE遺伝子は2q23-24に位置し、タンパクは25個のエクソンでコードされていた。【結論】NCBEは脳と膵β細胞のpH上昇に関与するNa⁺driven Cl⁻/HCO_3^-exchangerであることを証明した。

S43-2　K-Cl cotransporterと細胞内Cl⁻調節 ー機能的特徴と発達および傷害時の変化ー

鍋倉　淳一[1]
[1]九州大学　医　細胞システム生理

代表的抑制性伝達物質であるGABAやグリシンは細胞膜のクロールチャネルを開口するため、これらの機能は細胞内外のクロール濃度差に大きく左右される。一般に神経細胞内クロール濃度は低いため、GABAやグリシンはクロールイオンの細胞内への流入を引き起こし、細胞を過分極させる。この細胞内クロール濃度を低く保つ代表的機構としてカリウムークロール共役輸送担体（KCC）がある。KCCは細胞内外のカリウム濃度差を利用してクロールを細胞外にくみ出す。現在、見つかっている4種類（1-4）のうち、中枢神経系にはKCC2が主に発現している。このKCCの機能の相違によってGABAやグリシン機能の脳内部位差、発達変化のみならず各種病態における変化を引き起こすことが予想される。、細胞内クロールを細胞本来の持つ濃度に保ったまま電気現象を記録できるグラミシジン穿孔パッチ法を主に用いて、IPSPの維持機構の部位差、発達に伴うGABAやグリシンの興奮性から抑制性への変化、および傷害神経細胞においてGABAが興奮性物質の機能を獲得するメカニズムをKCCの相違や変化による細胞内クロール濃度の可塑的変化という観点から報告する。いずれもKCCの発現とクロール濃度の変化はよく相関した。これらに加えて、KCCのクロール輸送方向の決定因子およびイオン選択性などの機能的特徴も合わせて討論する。

S43-4　神経成長円錐の機械受容性Cl⁻チャネル

今井　健[1,2]、片山　芳文[2]
[1]東京医歯大院・環境皮膚免疫学、[2]東京医歯大・難治疾患研究所・自律生理

培養ラット脊髄後根神経節(DRG)細胞体にホールセルパッチクランプ法を適用し、細胞の各所に微細ガラス管で機械刺激を与えたときに生ずる電気的応答について解析を行った。DRG細胞の分離培養開始後1日以内に、多くの細胞で神経突起の延長とその先端に成長円錐の形成を認めた。膜電位を-60mVに保持しホールセルパッチクランプ膜電流測定を行いながら、成長円錐部に機械刺激を加えると、内向き電流が記録された。比較的大型のDRG細胞(直径：30-40 μm)の成長円錐部（特にフィロポデイア）に機械刺激を与えると、殆ど常に内向き電流を記録することができた。他方、DRG細胞の神経突起(shaft)または細胞体に機械刺激を与えたときは、内向き電流は全く記録されなかった。保持電位を変えながら内向き電流を測定し、電位依存性を解析したところ、コントロール（Krebs）液中における逆転電位は-2.2mVであった。この逆転電位は、外液が無Na⁺の条件では変化しなかったが、低Cl⁻(11.7mM)では約+60mVにシフトした。この逆転電位のシフトはCl⁻に対するNernstの式にほぼ従っていた。またこの内向き電流はCl⁻チャネルブロッカーであるNPPB(100 μM)の投与により有意に抑制された。以上より、機械刺激により活性化するCl⁻チャネルがDRG細胞の成長円錐に選択的に存在する可能性が示唆された。

S44-1 CNS stem cells and Notch signaling

Urban Lendahl[1]、Paul Beatus[1]、Camilla Öberg[1]
[1]Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Stem cells in the adult central nervous system (CNS) can self-renew and give rise to differentiated cell progeny, primarily neurons, astrocytes and oligodendrocytes. Data on the location and plasticity of adult CNS stem cells in the mouse will be presented. The Notch signaling pathway is one of the signaling systems critically important for stem cell differentiation in many tissues, and recent data from the nervous system demonstrate that it, among other things, promotes gliogenesis. Activation of Notch leads to intracellular cleavage of the receptor, and the intracellular domain relocates to the nucleus, where it in conjunction with a DNA-binding protein controls the activity of downstream genes. I will describe data on the molecular diversity among the different mammalian Notch receptors, with particular emphasis on Notch 1 and Notch 3 and the activation of HES genes. We show that Notch signaling in the nucleus is controlled by ubiquitination and proteasome-mediated degradation.

S44-2 Transplantation of FACS-sorted mesencephalic neural progenitor cells and DA neurons into a rat model of Parkinsonism

Hideyuki Okano[1]
[1]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Transgenic mice and rats carrying the gene for enhanced green fluorescent protein (EGFP) under control of the *nestin* second-intronic enhancer were generated. Flow cytometry followed by in vitro assays revealed that in situ GFP expression in the embryonic brain correlated with NSC-activities. *Nestin*-driven GFP was detected in the mesencephalic ventricular zone and co-localized with selective markers for NSCs and/or neural precursor cells. After sorting by FACS, many neurons generated from these *Nestin-GFP*-sorted mesencephalic precursors developed a dopaminergic phenotype in vitro. Next, the *Nestin-GFP*$^+$ cells were transplanted into the striatum of a rat model of Parkinsonism. Double labeling with BrdU and TH showed that the transplanted progenitor cells generated new dopaminergic neurons within the host striatum. The transplanted cells also restored dopaminergic function in the host striatum, assessed by behaviord studies. Here, we also compare this technique with the transplantation of FACS-sorted dopaminergic neurons labeled with a *TH-EGFP* transgene.

S44-3 Application of neural stem cells to transient global ischemia

Jun Takahashi[1]
[1]Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Using rat hippocampus-derived NSCs, we observed that NSCs are able to form glutamatergic and GABAergic synapses with primary hippocampal neurons in vitro. When these cells were transplanted into the hippocampus of the rats with transient global ischemia, some of them survived and differentiated into neurons. Furthermore, blinded water maze test disclosed behavioral recovery of the rats with graft from impairment of spatial recognition. These results suggest that grafted NSCs have potential to form a new neuronal circuit in damaged brain. We also have isolated NSCs from telencephalon, diencephalon, mesencephalon and rhombencephalon of human embryos. RT-PCR has revealed that NSCs from each part of the brain express variety of region-specific transcription factors. Immunofluorescent study of these NSCs, however, disclosed that the type of the neurons emerged from each NSCs was influenced by their origins. These results suggest that the origin of the NSCs is important in a strategy of cell transplantation therapy for damaged brain.

S44-4 Neural stem cells - from mice to men

Clive Svendsen[1]
[1]Dept. of Anatomy and Neurology, Waisman Center, Stem Cell Research Program, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

We have been interested in the mechanisms underlying the development of both the rodent and human CNS. Rat neurospheres went into programmed senescence after 4-5 weeks in vitro, while mouse neurospheres continued to proliferate indefinitely. Human neurospheres grew very slowly in comparison with rodent neurospheres and they appeared to mimic the senescence seen in rat neurospheres. However, they could be encouraged to grow for much longer periods by a novel method of passaging. Cell senescence can be triggered by telomere erosion. While both mouse and rat neurospheres expressed high levels of telomerase and had long telomeres, human neurospheres had only trace amounts of telomerase and showed decreasing telomere length with time in vitro. Human neurospheres generated from the forbrain produced very high numbers of neurons at all passages, which could be further enhanced by addition of growth factors and survived transplantation into the adult rat brain, but very low numbers of oligodendrocytes. We conclude that human and rodent neurospheres are not the same, and are regionally specified.

S44-5 Isolation and induction of adult neural progenitor cells

Steven Goldman[1]
[1]Neurology and Neuroscience, Cornell University Medical Center, New York, USA

Neural precursor cells remain ubiquitous in the adult vertebrate brain, including that of humans. These cells persist within both the ventricular subependyma and the dentate gyrus of the human forebrain, and include distinct populations of neuronal progenitors and uncommitted precursors. In addition, a distinct population of neural progenitor cells remains dispersed throughout the subcortical white matter; though nominally glial, these cells can give rise to neurons as well. Each of these cell types may be identified, separated and enriched from the adult brain, based upon their expression of fluorescent transgenes driven by cell-specific promoters. Our ability to specifically harvest these cells has allowed us to assess their lineage potential, functional ability, engraftment efficacy, and targeted induction in vivo. We have found that each extracted progenitor cell type can mature to functional competence, can successfully integrate upon xenograft, and can be induced in vivo by exogenous delivery of cognate neurotrophic cytokines.

S45-1 上皮細胞の細胞間接着機構

月田 承一郎[1]
[1]京都大院・医・分子細胞情報学

単層上皮細胞を特徴付けている構造の一つに、タイトジャンクション（ＴＪ）、アドヘレンスジャンクション（ＡＪ）、デスモソームからなる細胞間接着装置複合体がある。このうち、ＡＪの分子生物学的研究が先行した。ＡＪで機能する接着分子はカドヘリンで、その細胞質領域にβカテニンが結合し、さらにαカテニンが結合する。これまでに、我々も含めて多くの研究グループが、このカドヘリンやカテニンの構造や機能について多くのことを明らかにしてきた。一方で、ＡＪと密接な関係のあるＴＪの分子生物学的理解はきわめて浅い。我々はこのＴＪの構造と機能を分子レベルで明らかにすることが、上皮細胞間の接着機構の理解に新しい視点を与えると考え研究を続けている。ＴＪでは隣り合う細胞の細胞膜がほぼゼロの距離まで近づいている。しかし、ＴＪで機能する接着分子は長い間謎に包まれていた。我々は多くの試行錯誤の結果、オクルディンおよび大きな遺伝子ファミリーを形成するクローディン分子群がＴＪで機能する接着分子であることを明らかにした。本シンポジウムでは、これらの新しく発見された接着分子に関してこれまでに明らかにされた点を概説することにより、今後のシナプス研究に何らかの示唆を与えることができれば幸いである。

【参考文献】Tsukita,Sh., Furuse,M. and Itoh,M. 2001. Nature Rev.Mol.Cell Biol. 2:285-293.

S45-2　シナプス形成におけるカドヘリンの役割

竹市　雅俊[1]、富樫　英[1]
[1]京都大院・生命科学

シナプス形成における細胞膜間の認識と接着のしくみは、ほとんど未解明であるといってよい。私達は、カドヘリン接着分子群がシナプス結合部位に存在することを見出し、その役割を明らかにすることを目指している。その一環として、ショウジョウバエ神経系で発現するDN-カドヘリンの突然変異体について特に視覚系を中心に解析し、この変異体ではシナプスが形成されるにも関わらず、シナプス小胞が前シナプス細胞質に溜まり神経伝達が阻害されることなどを明らかにした。また、培養トリ網膜を用いて特定のカドヘリンを抗体により阻害する実験を行い、後シナプス成分PSD95の分布が撹乱されることを示した。これらの結果は、カドヘリンがシナプスの形成に重要な役割を果たしていることを示唆しているが、より詳細な情報を得るため、最近私達は、培養海馬神経細胞を用いてカドヘリン機能を阻害し、シナプス形成に対する影響を調べている。その結果、カドヘリンの阻害はスパインの形態形成に重篤な影響を及ぼし、また、ハエの場合と同様、シナプス小胞のリサイクルが阻害されることなどを明らかにした。以上の結果から、カドヘリンがシナプス形成における主要な制御因子の一つであることが示唆された。

S45-3　接着分子ネクチンによる神経シナプスの形成機構

高井　義美[1]、中西　宏之[1]、溝口　明[2]
[1]阪大院・医・分子生理化学、[2]三重大学・医・解剖1

細胞間接着機構であるネクチン-アファディン系はカドヘリン-カテニン系と協調的に機能し、上皮細胞のadherens junctions（AJ）やtight junctionsの形成を制御している。ネクチンは、免疫グロブリン様の接着分子であり、ネクチン-1、-2、-3の3種のアイソホームが存在する。各ネクチンは、*homophilic*なトランス2量体を形成するが、ネクチン-3はネクチン-1または-2とheterophilicなトランス2量体を形成し、このheterophilicな2量体はhomophilicな2量体より強い結合活性を示す。海馬CA3領域のmossy fiberと錐体細胞樹状突起とのシナプスには、神経伝達が行われているasymmetricな結合部位と、AJに類似し、puncta adhaerentica junctions（PA）と呼ばれているsymmetricな結合部位が存在している。ネクチン-1、-3はasymmetricにそれぞれPAの前、後シナプス膜に、カドヘリン-カテニン系はsymmetric に局在し、両系が協調してシナプスの形成を制御している。本会では、神経シナプスの形成におけるネクチン-アファディン系の機能と作用機構に関して私共の最近の知見を紹介して議論したい。

S45-4　シナプスに存在する多様化カドヘリン分子群:CNRファミリー

濱田　俊[1,3]、八木　健[1,2,3]
[1]大阪大・細胞生体工学センター、[2]生理研、[3]科技団・CREST

膨大な数の神経細胞を有する脳においては、適切なシナプス形成を行うための多様化した神経細胞間認識分子群が必要であると考えられている。私共はチロシンリン酸化酵素Fynと結合する新しいカドヘリンファミリーCadherin-related Neuronal Receptor (CNR)ファミリーを同定し、シナプス形成期での発現量の増大とシナプスへの蛋白質の集積を確認した。またCNR遺伝子は、可変領域エクソンおよび定常領域エクソンから構成され、免疫グロブリンやT細胞受容体と類似した遺伝子クラスターを形成していることも明らかになった。現在までにCNR遺伝子クラスターからは少なくとも3つの異なる機構、1）可変領域エクソンの選択、2）定常領域エクソンのスイッチング、3）体細胞でのmRNAにおける突然変異、により多様な転写産物が生成されることが確認されている。CNRファミリーが示すこのような発現様式と多様性は、シナプス形成過程での新たな神経細胞間認識分子群として機能している可能性を示唆する。

S45-5　NMDA受容体を裏打ちする分子をシナプスに局在させる機構

畑　裕[1]、飯塚　利彦[1]
[1]東京医科歯科大院・医歯総合・病態代謝解析学

NMDA受容体はシナプス可塑性に関わる重要な受容体として知られている。近年、NMDA受容体を裏打ちして受容体の集積やシナプス可塑生のシグナル伝達に関与すると想定される分子が数多く報告されている。私共は、NMDA受容体に直接結合するS-SCAMや、PSD-95を介して間接的に結合するBEGAIN、S-SCAMとPSD-95に結合するSAPAPやMAGUINを見出している。これらの分子は分子間の相互作用によってシナプスに集積すると考えられる。しかし、シナプス形成においてどのような順番で分子が集積するかは明らかでない。私共は、各分子がそれぞれの分子内のどの領域を介してシナプスに集積するかを決定し、分子間相互作用に関与する領域と比較することにより、シナプス形成における分子集積の序列を決定しようと試みている。BEGAINは、N末端部分で樹状突起の上に集積を形成するが、シナプスに局在するためにはN末端以外の領域を必要とする。S-SCAMは、6個のPDZ領域のうちN末端から3・4・6番目のPDZ領域を介してシナプスに局在する。SAPAPとの結合に必要なグアニル酸キナーゼ領域や、神経細胞接着因子neuroliginとの結合に必要な2番目のPDZ領域は、S-SCAMのシナプスへの局在に必要でない。現在、S-SCAM・BEGAIN以外の分子についても、同様にシナプスへの局在に関与している分子内領域の同定を試みている。

S46-1　基礎研究はなぜ臨床に生かされないか？

田村　晃[1]、中山　比登志[1]、土屋　喜照[1]、冲永　貴美子[1]
[1]帝京大学・医・脳神経外科

遅発性神経細胞死の発見以降、グルタミン酸・カルシウム仮説からアポトーシスの分子生物学的解明へと研究が進み、虚血性神経細胞死のメカニズムが解明されつつある。これらの研究過程から、フリーラジカル・スカベンジャー、カルシウム・チャンネルブロッカー、NMDA受容体阻害薬やAMPA受容体阻害薬をはじめとするグルタミン酸受容体阻害薬、アポトーシス関連薬物など多くの薬剤が開発されてきたが、そのほとんどは臨床試験で有効性が示されなかったり重大な副作用のゆえに臨床応用が断念されてきた。動物実験では有効性が示されたにもかかわらず臨床試験で有効性が認められなかった理由として、種差（種特異性）や実験条件など多くの問題点が挙げられてきているが、脳虚血においては実験動物モデルの問題も大きい。多くの実験ではラットやマウスの血管内閉塞モデル（thread model）による一過性中大脳動脈閉塞が用いられているが、これらの比較的短時間の虚血モデルでの神経細胞死は遅発性であるにもかかわらず長期間の観察がなされていない。また、低脳温療法や薬物療法は梗塞の発生を遅らせることが示されており慢性期に至る観察は必須である。このように一般的な脳梗塞病態とは異なる病態での研究が手技的な容易さの故に多用されてきていることは問題であろう。

S46-2　小胞体ストレス蛋白による神経細胞死抑制

小川　智[1,4]、小澤　健太郎[1]、遠山　正彌[2,4]、松山　知弘[3]、堀　修[1]、北尾　康子[1]
[1]金沢大院・医・神経分子標的、[2]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[3]兵庫医科大学総合内科、[4]CREST, JST

ORP150(150 kDa Oxygen Regulated Protein)は、培養アストログリアから見いだされた新規ストレス蛋白で、小胞体に局在するため虚血環境下で小胞体の機能を護っていると考えられる。ORP150を神経細胞に強制発現させたTgマウスは脳虚血に対して抵抗性を示す。この神経保護作用はORP150の分子シャペロンとしての機能と密接に関連しており、虚血環境での神経保護因子の分泌を助けている。また、ORP150 Tgマウスは虚血ストレスだけでなく興奮性アミノ酸に対しても抵抗性を示す。この場合は、ORP150は小胞体内にあってCa^{++}を制御する蛋白として機能し、ORP150を欠損した神経細胞では興奮性アミノ酸による細胞内Ca^{++}濃度の上昇が遷延していた。これらは、虚血のみならず多くの神経細胞死を引き起こす環境ストレスが、小胞体を標的としていることを示している。本シンポジウムでは小胞体機能障害の軽減が、少なくとも一部の神経細胞では虚血性細胞死の救済につながる可能性を示す。また一方で、ORP150 Tgマウスに見られる神経発生異常を指摘し、これらストレス蛋白の功罪に関しても議論したい。

S46-3　実験的脳梗塞モデルによる神経細胞死のメカニズムの解明と臨床応用

田中　耕太郎[1]
[1]慶應義塾大学医学部神経内科

実験的脳梗塞モデルを用いた研究の目的は、得られた実験結果から安全に日常の臨床現場で使用でき、かつ有意な効果を示す治療法を組み立てることにある。脳梗塞モデル(in vivo)の種々の実験結果から、脳梗塞急性期治療のターゲットは、空間的立場からは、主として、既に機能抑制が始まっているが梗塞化には至っていない領域(penumbra)の救済であるが、この領域は比較的急速に梗塞化してくる。機序的立場からみた治療ターゲットを経時的に示すと、第1相は血管閉塞の解除、第2相は各種興奮性メカニズムや酸化的ストレスによる細胞傷害の抑制、第3相は2次的微小循環障害の発生防止、第4相は脳浮腫の抑制、第5相は各種内因性保護機構発現の促進、第6相は遺伝子発現や炎症性反応による遅発性細胞傷害やアポトーシス発現の抑制、神経再生の促進に分けることができる。今まで我が国で臨床使用が認可されていたのは第3相、第4相の治療のみであり、ごく最近第2相の治療としてフリーラジカル消去薬の臨床使用が認可されるようになった。しかしNMDA受容体阻害薬など興奮性細胞傷害抑制を意図した神経保護薬の臨床応用の可能性が多くの臨床試験で否定されており、今後、内因性防御機構や神経組織再生を促進する観点から、治療ターゲットの新たな検討が必要と考えられる。

S46-4　新しい脳細胞保護薬の標的としての脳内ケモカイン類

南　雅文[1]、佐藤　公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

近年の虚血性神経細胞死機構研究の進展は、グルタミン酸受容体を介した神経の過剰興奮とカルシウムイオンの流入が神経細胞死の過程に重要であることを明らかにし、グルタミン酸受容体阻害薬やカルシウムチャネルブロッカーの開発へと繋がったが、残念ながら、それらのほとんどは臨床応用には至っていない。これらの薬剤は、その作用機序から考えて比較的早期に投与することが必要であり、かつ、長期投与により正常の神経活動にも影響を及ぼす可能性が高く、それが、臨床での有効性および副作用の問題に繋がった可能性も考えられる。脳細胞保護薬の標的としては、アポトーシスや炎症性反応などの、新規遺伝子発現を介した比較的遅い時間経過を有し、正常の神経活動とは異なった情報伝達分子による生体内情報伝達機構が有望であると考えられる。
ケモカイン類には、通常は脳内にほとんど存在せず脳虚血や脳外傷などの病態時に脳内で*de novo*に合成されるものが多く、一酸化窒素や活性酸素などの神経障害性物質を放出するマクロファージや好中球の活性化・浸潤にも関与するため、ケモカイン類を介した生体内情報伝達機構が虚血性脳障害に関与する可能性がある。ケモカイン受容体拮抗物質を用いたマウス一過性局所脳虚血モデルでの実験結果は、脳内ケモカイン系の抑制が虚血性脳細胞障害を抑制することを示している。

S46-5　脳虚血における病理組織学的所見とMRイメージ

黒岩　俊彦[1]、宮坂　尚幸[2]、長岡　司[3]、山田　一郎[4]、趙　豊宇[5]
[1]東京医科歯科大学・難治疾患研究所・神経病理、[2]東京医科歯科大学・医学部・産婦人科、[3]東京医科歯科大学・医学部・脳外科、[4]東京医科歯科大学・医学部・放射線科、[5]東京医科歯科大学・医学部・神経内科

MRIは脳虚血病巣を可逆的損傷の時期に検出し得るため診断上極めて有用と考えられる。しかしMRI所見と病理組織像の対応には不明な点が多く臨床応用上の問題となっている。我々は各種MRI画像と組織像の対応につき虚血病変が可逆的な時期から不可逆的損傷に至る時期迄検討した。脳虚血はネコ・ラット中大脳動脈閉塞あるいは頚動脈閉塞＋低酸素負荷により発症させた。虚血巣および虚血巣外におけるMRI拡散係数・灌流係数等の経時的変化と光顕・電顕像と対比検討した。結果：1　動脈閉塞直後より灌流係数低下と拡散係数低下が検出された。2　拡散係数低下は電顕的にニューロン・マクログリア等の細胞内腔の拡大（虚血性細胞障害性脳浮腫）に対応した。3　虚血後早期の拡散係数一過性低下域には選択的神経細胞死、二相性・持続性低下域には梗塞が引き続いて出現した。4　選択的神経細胞死に先行する一過性拡散係数低下は虚血巣外である黒質においても認められた。結論：MRI拡散係数画像の連続的な撮像により選択的神経細胞死・梗塞を予測することが可能と思われる。

S46-6　脳低温療法はどの様にして重症脳損傷患者を治すか？

林　成之[1]
[1]日本大・医・救急医学

これまで、脳損傷患者の治療は、動物実験で得られた科学的な情報をもとに、脳損傷部から発生する、脳浮腫、脳微小循環障害と神経細胞の興奮を伴う神経細胞の壊死やアポトーシスに向けられてきた。動物実験において低体温管理はすばらしい脳保護効果を示すのに対し、臨床への応用は必ずしも動物実験ほどの効果が得られ無いことがあり、適応条件や低温管理期間の問題として安易に理解されていることが多い。しかし、一定の麻酔条件下で得られた動物実験のデータには、生体侵襲に伴う神経内分泌ホルモンの異常から発生する、侵襲性高血糖と脳の嫌気性代謝、ヘモグロビンの機能障害による酸素吸入無効、心肺機能障害に伴う脳内熱貯溜、macronutrientのフィードバック反応に伴うバゾプレシン放出と脳血液関門障害などの病態が欠落しており、重症になればなるほど侵襲が強くなるため、実験動物と実際の患者は異なってくる落とし穴が生まれる。脳低温療法は、脳温の管理による従来の脳損傷機構の防止と同時に生体侵襲性ホルモンの異常に基づく二次的脳損傷機構をホルモン管理、赤血球酵素管理、インスリン無効の侵襲性高血糖管理、低アルブミン血漿に伴うイオン電解質と薬効管理、さらには、脳内ドーパミン補充を組み合わせる新しい概念の治療法であり、合併症の少ない優れた治療法となった。

S47-1　Regulation of retinal progenitor cell proliferation by neurotrophins

Barbara L. Hempstead[1]
[1]Departements of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA

To elucidate the biological functions for neurotrophin-3 (NT-3) in early retinal development when progenitor cells predominate, we here modulated NT-3 signaling by overexpressing a truncated isoform of the NT-3 receptor, trk C to inhibit NT-3 signaling. Using a replication-deficient retrovirus to express the truncated trk C receptor to limited numbers of progenitor cells in ovo, we examined the effects of disrupted trk C signaling on retinal cell proliferation or differentiation. Clones expressing truncated trk C exhibited a 70% reduction in size, compared with clones infected with control virus, indicating that impaired trk C signaling decreased the clonal expansion of cells from a single progenitor. Additionally, impaired NT-3 signaling reduced the numbersof all retinal cell types. BrdU labeling studies confirm that the reduction in cell numbers results from decreased proliferation. These studies suggest that NT-3 is an important mitogen early in retinal development that acts to establish the size of the progenitor pool from which differentiated cell arise.

S47-2　Retinal transplantation of neural stem or progenitor cells.

Masayo Takahashi[1]
[1]Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

網膜神経細胞の移植は古くから動物実験が行われ、現在ではヒトに対しても胎児網膜の実験的移植が始まっている。しかし、胎児網膜細胞では供給に限りがあり、倫理上の問題もある。近年、その問題点を克服する新たな神経細胞源として、未分化な細胞である神経幹細胞（あるいは神経前駆細胞）が注目されている。
我々は神経前駆細胞を網膜に移植し、網膜色素変性や加齢黄斑変性などで障害された視細胞あるいは緑内障で障害された網膜神経節細胞を補うことを目標として研究をすすめている。成体ラット海馬由来の神経幹細胞を硝子体中に移植すると移植細胞はすべて網膜に付着し、幼若ラットや障害を与えた成体ラット網膜では網膜内に生着し、２０％以上は神経へと分化することが確認された。しかし、現在のところ海馬由来の神経幹細胞からは視細胞を分化誘導することはできておらず、眼球組織以外からの神経幹細胞の限界を示すと考えられる。
現在、我々は眼球組織から神経幹細胞/神経前駆細胞を含むと考えられているneural sphere を分離しており解析中である。神経幹細胞は、培養で増やすことが可能で、冷凍保存もできる。また、培養期間中の遺伝子導入などにより、分化の方向付けもある程度可能なことが判明し、移植細胞としては理想的な性質を備えている。神経幹細胞の移植細胞源としての可能性と問題点について述べる。

S47-3 Screening and functional analysis of topographic molecules in the developing retina

Masaharu Noda[1,2]
[1]Division of Molecular Neurobiology, National Institute for Basic Biology (NIBB), Okazaki, Japan、[2]CREST of JST

Regional specification in the retina is the basis of the topographic retinotectal projection. We performed a large-scale screening for topographic molecules in the embryonic chick retina using Restriction Landmark cDNA Scanning,and identified 33 region-specific molecules for N-T axis and 20 molecules for D-V axis in the E8 retina. These included many novel molecules classified into transcription factors, receptor proteins, intracellular proteins, secretory factors, etc. Among them, one secretory molecule was identified not only as a ventral-specific but also as a nasal-specific molecule. This molecule, which we named Ventroptin, was revealed to be a BMP-4 antagonist. When Ventroptin was misexpressed in the retina, the retinotectal projections were altered along both axes. Thus, the topographic retinotectal projection appears to be specified by the double-gradient molecule, Ventroptin, along the two axes. I will also discuss about molecular cascades among the region-specific molecules in the retina.

S47-4 Graded expression patterns of ephrin-As in the superior colliculus after lesion of the adult mouse optic nerve

Uwe Drescher[1]
[1]MRC Centre for Developmental Neurobiology, King's College London, London, UK

The idea has been put forward that molecules and mechanisms acting during development are re-used during restoration in the adult neural circuitry. Members of the Eph family of receptor tyrosine kinases and their ligands play a prominent role during development of the retino-collicular projection in rodents. We examined whether EphA family members are also expressed or re-expressed in the adult after optic nerve (ON) lesion, since the presence of axon guidance information is an important prerequisite for a topographically appropriate re-connection by retinal ganglion cell axons. We found a graded expression pattern of ephrin-As in the SC both before and after deafferentation, which was remarkably similar to those found during development. EphA receptor levels were reduced in the SC after deafferentation and the expression patterns of the EphB family were not changed. These studies suggests that topographic guidance information is available for a functionally successful re-establishment of the retino-collicular projection.

S47-5 Retinotopy in the superior colliculus of adult hamsters reinnervated by ganglion cell axons regenerating via peripheral nerve grafts

Hajime Sawai[1]
[1]Department of Physiology, Osaka University, Suita, Japan

Retinocollicular pathways can be restored by replacement of the optic nerve with peripheral nerve grafts. Retinotopic map in such reinnervated SC was investigated in grafted hamsters on the basis of visual receptive field positions for restored reinocollicular projections. There was not precise retinotopy as precise as in normal hamsters. To assess whether any tendency for order was superimposed on the apparent disorganization of the regenerated projection, the relative positions of pairs of RGC terminals in the SC was evaluated in relation to the relative retinal locations of the corresponding pairs of RGCs. There was a weak but statistically significant tendency, which seems to be appropriate in terms of normal retinotopic order; the more nasally situated of two RGCs to project its terminal more caudally in the SC than that of the more temporally situated RGC.These results suggest that RGC axons may recognized rostrocaudal positional cues as they reinnervate the SC.

S47-6 Strategies to promote regeneration of adult rat retinal ganglion cell axons in the optic nerve

Lisa McKerracher[1]
[1]Dept. Pathology and cellular biology, University of Montreal, Quebec, Canada

We have tested two different strategies to promote regeneration in the optic nerve. The first strategy, a therapeutic vaccine, stimulated the rat immune system to produce antibodies to growth inhibitory proteins. Treated animals showed some RGC regeneration past the lesion. The second strategy, the use of Rho antagonists, gave more reproducible results. We applied C3 to crushed rat optic nerves and observed extensive growth of cut RGC axons. Axons that extended past the lesion took a twisted course, typical of regenerating axons. Because C3 must act within the cell, it has been difficult to deliver efficiently. To improve delivery we have made permeable forms of C3 that are now being tested. These studies indicate that both the therapeutic vaccine and inactivation of Rho are successful strategies to promote RGC regeneration. Supported by CIHR.

S48-1 麻薬依存における脳内グリア型グルタミン酸トランスポーターの関与

中川 貴之[1]、佐藤 公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬による依存形成には、脳内のグルタミン酸神経系が重要な役割を果たしていることが知られている。本研究では、このグルタミン酸神経系の調節に深く関与しているグリア型グルタミン酸トランスポーターの麻薬依存への関与を検討した。その結果、モルヒネ依存ラットの側脳室内にグルタミン酸トランスポーター阻害薬TBOAを投与すると、ナロキソン誘発禁断症状が増悪されること、モルヒネ依存ラット脳内ではグリア型グルタミン酸トランスポーターの一つであるGLT-1 mRNAの発現量が線条体、視床などの脳部位において減少するが、GLAST mRNAに変化は見られないこと、in vivoマイクロダイアリシス法を用いた検討から、GLT-1の顕著な発現変化が見られた線条体および側坐核において、禁断症状発現時に細胞外グルタミン酸濃度の一過性の上昇が見られることを明らかにした。これらの結果から、モルヒネ依存形成時には、GLT-1発現量がある脳部位においては減少し、シナプス前終末から放出されたグルタミン酸のアストロサイトへの取り込みが減少することにより、グルタミン酸神経伝達の効率に変化が生じ、このことがモルヒネ依存形成に関与している可能性が考えられる。さらに、培養アストロサイトを用いて、GLT-1遺伝子発現変化のメカニズムを解析し、その一部を明らかにした。

S48-2 モルヒネ耐性・依存のアンチオピオイド神経を介する可塑的応答

植田 弘師[1]、吉田 明[1]、井上 誠[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

アンチオピオイド神経系がモルヒネ慢性耐性形成に可塑的に関与することを示す知見を得た。今回の報告ではアンチオピオイド神経系としてノシセプチン神経系とグルタミン酸（NMDA受容体）神経系について報告する。ノシセプチンはその発見当初からモルヒネ鎮痛効果に拮抗するというアンチオピオイド作用が報告されているが、本研究ではノシセプチン受容体遺伝子欠損マウスはモルヒネ鎮痛耐性と身体的依存の著明な減弱を示すことを発見した。また、古くからNMDA受容体を介するグルタミン酸神経系はモルヒネ作用に生理的な拮抗を示すことが知られていたが、ε1タイプNMDA受容体遺伝子欠損マウスでも同様に耐性、依存性形成の消失が観察された。前者の欠損マウスでは急性のモルヒネ鎮痛作用には影響が観察されず、その耐性減弱は部分的であった。全く同様な事実はノシセプチン受容体拮抗薬を用いても観察された。一方、後者の欠損マウスでは急性のモルヒネ鎮痛作用は増強、持続延長したが、耐性は完全に消失した。こうした事実から、モルヒネ耐性や依存性の形成には両アンチオピオイド神経系の可塑的応答が関与することが明らかになったが、急性モルヒネ耐性への影響からNMDA受容体機構がモルヒネ受容細胞により近い位置に神経回路を形成していることが示唆された。

S48-3 メタンフェタミンによるArcの誘導機構とArcと相互作用するAmidaの機能解析

三木 直正[1]、市川 久詞[1]、甘 業華[1]、藤本 崇宏[1]、入江 康至[1]、山形 要人[2]、平 英一[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]東京都神経研・分子神経生物

Amidaは、Arcと結合する新規蛋白質として単離された。Arcは、脳に特異的な最初期遺伝子で、メタンフェタミンにより急速に誘導される。PC12細胞を用いて、Arcの誘導機構を調べた。50 mMの高カリウムイオンにより、Arcは著明に誘導されたが、Caイオンを除くとArcは誘導されなかった。また、カルシウムイオノフォア添加で著明誘導されたことより、細胞内CaイオンがArcの誘導を引き起こすことが分かった。Amidaは、脳に多く存在し、2つの核局在シグナルを持っており、核に局在していた。しかし、メタンフェタミンにより誘導されなかった。AmidaをCOS-7細胞に過剰発現させると、約50%が、35時間で、細胞死を引き起こすが、残りの細胞は細胞分裂が抑制された。ArcをAmidaと共に発現させると、複合体は核に移行し、Amidaの細胞死活性を抑制した。Amidaの細胞死活性および細胞増殖抑制ドメインは、2つの核移行シグナルの間にある。また、Amidaのセリン180は、Cdc2キナーゼによりリン酸化されると、DNA結合活性が低下することが分かった。これらの結果より、ArcとAmidaは、複合体を形成し、核に移行し、リン酸化を受けることにより、細胞死を調節をしている可能性がある。

S48-4 メタンフェタミンの精神依存および神経毒性におけるTNF-αの役割

山田 清文[1]、中島 晶[1]、溝口 博之[1]、内山 武久[1]、宮本 嘉明[1]、石川 和宏[1]、鍋島 俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤

TNF-αはマクロファージ等で産生される免疫物質であり、中枢神経系でも合成され、脳機能調節に関与していることが示唆されている。本研究では、メタンフェタミン(MAP)の精神依存と神経毒性におけるTNF-αの役割を検討した。ラットの薬物弁別試験において、TNF-αはMAPの効果を用量依存的に抑制した。マウスではMAPの運動量増加作用および線条体ドパミン(DA)作動性神経系に対する神経毒性を抑制した。一方、TNF-α遺伝子欠損マウスにおいては、MAPの運動量増加作用の逆耐性、条件付け場所嗜好反応、DA作動性神経毒性が増強された。次に、脳内TNF-α系の発現に対するMAPの作用をRT-PCR法により検討した。MAPを急性投与してもTNF-α mRNAは変化しなかったが、TNF-α受容体TNFR1 mRNAが腹側被蓋野および扁桃体で減少した。一方、MAPの連続投与により、TNF-α mRNAが側坐核、線条体、海馬で増加した。マウス線条体切片を用いた[^{3}H]DA遊離実験において、TNF-αは[^{3}H]DAの基礎遊離量を減少した。以上の結果より、TNF-αはMAPの精神依存および神経毒性に対して抑制的に作用し、その作用の一部にはDA遊離に対する抑制作用が関与していることが示唆された。

S48-5 覚せい剤関連疾患に関する脳画像所見

伊豫 雅臣[1]
[1]千葉大院・医学・精神医学

【目的】覚せい剤は反復使用により、幻覚妄想を主とした精神病への脆弱性を形成する。この精神病には覚せい剤使用中断後も短期間で消失する短期消退型と長期に持続する遷延・持続型がある。我々は覚せい剤乱用者を対象にした画像診断法により、覚せい剤反復使用により生じる精神病への脆弱性の機序を明らかとすることを目的に研究を行ってきた。【方法】1）SPECTにより覚せい剤乱用者における脳血流の変化を調べた。2）PETにより健常者と覚せい剤乱用者を対象に線条体ドパミンD2受容体について調べた。3）PETにより覚せい剤乱用者と健常者を対象に脳内ドパミントランスポーター密度について調べた。【成績】1）覚せい剤乱用者では大脳皮質の血流において多発的な巣状欠損が認められた。2）覚せい剤最終投与より2ヶ月以上を経過した乱用者では、ドパミンD2受容体密度は健常者と有意な差はなかった。3）覚せい剤乱用者では健常者に比較して脳内ドパミントランスポーター密度は有意に低下していた。その低下は乱用期間と負の相関を示した。またその低下と遷延持続する精神病症状の重症度は負の相関を示した。【結論】覚せい剤乱用に伴い、脳血流欠損が生じる。また覚せい剤長期使用によりドパミントランスポーターは減少し、その低下は覚せい剤乱用者における遷延持続型精神病の発現に深く関与していることが示唆された。

S49-1 mRNA樹状突起輸送と局所蛋白合成

田口 隆久[1]、石本 哲也[1,2]
[1]産業技術総合研究所・人間系・ニューロニクス、[2]科学技術振興事業団 特別研究員

近年、神経細胞内において数種のmRNAが樹状突起に選択的に輸送されることが明らかになってきている。また、それらの分子が樹状突起内で翻訳され、シナプス機能と関係する可能性も示唆されている。しかし選択的mRNA輸送や局所翻訳に関する詳細なメカニズムについてはまだ不明な点が多い。我々はシナプス部位に輸送されるmRNAの探索を目的として、Differential Display法を用いて、ラット前脳シナプトソームmRNAと前脳mRNAの比較を行った。その結果、Ferritin H chain mRNAと未知のmRNA 1種がシナプトソームに濃縮されていることがわかった。今回Ferritin の局所的翻訳を生きた細胞内で直接観察するために、GFPのORFとFerritin H chain mRNAのUTRからなる組換えmRNAを発現するプラスミドを神経細胞に導入し、樹状突起に輸送されたmRNAから翻訳されるGFPの蛍光を測定する実験系を開発した。この方法を用い、グルタミン酸刺激後少なくとも30分以内の樹状突起中GFPタンパク質翻訳の計測に成功した。Ferritinは5' UTRのIRE配列によって翻訳が制御されるタンパク質で、鉄イオンの濃度調節に関わることから、酸化ストレスからの防御と関係する可能性もある。

S49-2 神経細胞におけるαCaMKII mRNAの樹状突起への輸送機構

森 泰丈[1,2]、宮田 信吾[1,2]、遠山 正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座、[2]科学技術振興事業団

神経細胞においてCa^{2+}/Calmodulin-dependent protein kinase II α-subunit (αCaMKII) のmRNAは細胞体だけでなく樹状突起の先端にまで分布することが報告されており、入力刺激に応じたシナプス後膜での蛋白質合成 (local protein synthesis)に関与していると考えられている。これまでトランスジェニックマウスを用いた実験から、αCaMKII mRNAの樹状突起へのターゲッティングにはその3' 非翻訳領域 (3' UTR) が必要であることが証明されている。我々はαCaMKII mRNAの樹状突起へのターゲティング機構を明らかにする目的で、αCaMKII mRNAが樹状突起に選択的に輸送されるために必要なシス配列の検索を試み、3' 非翻訳領域 (3' UTR) の5' 側94塩基が樹状突起への移動に必要かつ不可欠であることを見出した。さらに我々はこの領域に特異的に結合する蛋白質を同定する目的で、RNA結合アッセイをおこない、トランス因子として機能する蛋白質の同定を試みた。

S49-3 小脳Purkinje細胞における樹状突起へのmRNA輸送機構

飯島 崇利[1,2,3]、今井 貴雄[1]、木村 友喜[4]、Alan Bernstein[4]、岡野 栄之[1,2,4]
[1]慶大・医・生理学、[2]科技団・CREST、[3]阪大・院医・第一解剖、[4]Samuel Lunenfeld Res. Inst. Mount Sinai Hospital, CAN

神経系細胞ではその樹状突起上に特定のmRNAが局在する現象が知られているが、これらは外的な刺激などによって局所的に翻訳されることでシナプスの可塑性をはじめ、ニューロンの構造的、機能的極性を構築すると推測される。そしてこのような輸送には、そのmRNAの3' 末端非翻訳領域(3' UTR)が深く関わっていることがこれまで知られてきた。今回、我々は小脳においてこのような局在化が見られるIP$_3$R1のmRNAで、その3' UTRに結合する因子をexpression library screeningによりクローニングした．このIP$_3$R mRNA binding protein (IP$_3$R RBP) は、中枢神経系において小脳Purkinje細胞をはじめ、海馬、大脳皮質などのニューロンなどで発現が認められ、その発現パターンはIP$_3$R1と高い類似性を示しており、さらにタンパクレベルでPurkinje細胞の樹状突起にも存在していることが明らかとなった。そこで現在、このタンパク質と神経細胞におけるmRNA局在化機構との関連について、そのノックアウトマウスなどを中心に解析を行っているので紹介したい。

S49-4　脆弱X症候群：RNA結合タンパク質の発現異常に伴う遺伝病の分子病態機能の解析

塩見　春彦[1]
[1]徳島大学・ゲノム機能研究センター

脆弱X症候群は最も高頻度に精神遅滞を伴う遺伝性の病気であり、精神遅滞、自閉症的行動、睡眠障害、睾丸の肥大、非常に柔らかい関節、顔面骨の特徴的な形態変化等の症状が見られる。この病気の原因は、X染色体上に存在する遺伝子FMR1の発現が抑制されることにある。FMR1タンパク質は、細胞質においてある種のmRNAと複合体を形成し、この複合体がリボソームと結合していることが明らかとなっている。これらの結果は、FMR1タンパク質がある種のmRNAの翻訳に関与していることを示唆している。我々は、遺伝学的手法を駆使することができるショウジョウバエを用いてFMR1の標的mRNAの同定を試みている。このため、FMR1相同遺伝子（dFMR1）を欠失した変異株を作成したところ、この変異株は日周期行動リズムが無周期となることが判明した。現在、我々は既知の時計遺伝子mRNAがdFMR1の直接的な標的であるという可能性も含め、dFMR1による日周期行動リズムへの関与を分子レベルで解析している。一方、ショウジョウバエ培養細胞を用いて、生化学的にdFMR1タンパク質と相互作用する因子の同定も平行して進めている。特にdFMR1を特異的にリン酸化するタンパク質を同定し、これによるdFMR1タンパク質の生化学的性状の変化を解析しているので、これらの結果も含めて報告する。

S49-5　神経栄養因子による局所的翻訳調節機構

武井　延之[1]、稲村　直子[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

学習・記憶の過程やその基礎となるシナプスの可塑的変化には新規の蛋白合成が必要であることは、主に蛋白合成阻害剤を用いた実験から知られていた。最近、細胞体だけではなく、シナプス近傍あるいは樹状突起内でおこる蛋白合成が比較的早いシナプスの可塑性に関与していることが示唆されるようになってきた。しかしながら現在までの研究は現象論的な記述が主で、神経細胞における蛋白合成、言い換えれば翻訳の活性化機構についてはほとんどわかっていなかった。本発表では代表的な神経栄養因子であるBDNFによる樹状突起での蛋白合成と翻訳機構の活性化について述べる。翻訳過程は開始、伸展、解離の3段階に分かれており、それぞれの過程で複数の因子がリン酸化／脱リン酸化などによって翻訳活性を調節している。BDNFは複数の開始因子、伸展因子のリン酸化／脱リン酸化を誘導し、翻訳活性を上昇させていることがわかった。さらに樹状突起内においても翻訳因子を活性化することが抗リン酸化抗体を用いた免疫染色や、synaptoneurosome画分の解析から明らかとなった。さらにBDNFは局所でのCaMKIIの新規合成を増強していた。以上のデータと神経活動による翻訳調節の結果を総合し、神経活動→神経栄養因子→局所的蛋白合成→神経可塑性という仮説について述べる。

S50-1　細胞質型ホスホリパーゼA2の神経機能

清水　孝雄[1,2]
[1]東京大学院・医・細胞情報、[2]科技団、CREST

細胞質型ホスホリパーゼA2（cPLA2)はアラキドン酸放出、血小板活性化因子などの脂質メディエーターの産生に重要な役割を果たしている。cPLA2はニューロン、ミクログリアなどに幅広く存在し、カルシウム刺激に応じてリン脂質膜へ移行し、アラキドン酸を放出する。脂質メディエーターの生理、病理機能を明らかにする目的でcPLA2欠損マウスを作製し、また、C57BL/6へと純系化した。マウスは海馬CA1の長期増強は野生型と同じであったが、長期抑圧の消失が認められた。また、オリゴデンドロサイト由来糖タンパクにより惹起されるアレルギー性脳脊髄膜炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)による神経症状や脱髄が著明に減少し、さらに、虚血再灌流モデルによる脳梗塞が著明に減弱していた。この詳細な分子機構を解析中である。また、カイニン酸刺激により海馬歯状回に特異的に発現する新規のホスホリパーゼA2を見いだした。本酵素はcPLA2の中途のメチオニンより翻訳される短縮産物であるが、特異的プロモーターにより制御され、cPLA2欠損マウスでも野生型と同様に発現することが明らかとなった。本タンパクの生理的意義についての解析を進めている。

S50-2　脂質メディエーターと痛み受容

伊藤　誠二[1]、馬渕　圭生[1]、南　敏明[2]
[1]関西医大・医化学、[2]大阪医大・麻酔

脊髄は痛覚、触覚や固有受容など知覚の一次求心性線維の最初の中継地であり、末梢からのインパルスの上位中枢への伝達を選別する重要な部位である。我々は脂質メディエーターであるプロスタグランジン（PG）E_2やPGF_2を脊髄腔内に投与することにより実験期間の50分にわたり触覚刺激に応じて痛み（アロディニア）を誘発すること、このアロディニアモデルを用いてPGE_2がグルタミン酸を遊離し、一酸化窒素を産生させ、アロディニアを誘発する機構を明らかにしてきた。一方、炎症や神経損傷に伴う末梢からの持続的インパルスにより遊離したグルタミン酸はNMDA受容体を活性化し、PGや一酸化窒素の産生を増大させて痛覚過敏反応を誘発することが報告されている。我々は、脊髄腔内投与したグルタミン酸やその作動薬AMPAとNMDAがアロディニアを誘発すること、その維持にグルタミン酸の取り込みによる補充が必要であることを見いだした。今回、アロディニアの誘発・維持機構にPG産生がどのように関与するかを明らかにするため、シクロオキシゲナーゼ(COX)の非選択的阻害薬、COX-1、COX-2の選択的阻害薬を用いて検討した。脊髄腔内投与によるアロディニアモデルだけでなく、坐骨神経部分切断によるアロディニアモデルを作製し、比較検討行った結果もあわせて発表する。

S50-3　新規中枢神経型プロスタサイクリン受容体

渡辺　由美子[1,2]、鈴木　正昭[3]、Bengt Langstrom[4]、渡辺　恭良[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学、[3]岐阜大・工・生命工学、[4]ウプサラ大学ＰＥＴセンター

ポジトロンエミッショントモグラフィー（ＰＥＴ）用分子プローブ開発途上に、中枢神経系に発現している新規プロスタサイクリン受容体（ＩＰ２と命名）を発見した。このＩＰ２に特異性の高い化合物15R-16-(m-tolyl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin（15R-TIC）と、15-deoxy-TIC（15D-TIC）を得た。^{3}H標識化合物を用いたオートラジオグラフィーにより脳内局在を検討した結果、ＩＰ２は、大脳皮質、海馬、線条体、外側中隔核、視床諸核、背側蝸牛核に多く局在し、神経細胞特異的破壊実験にて検討したところ、おもに神経細胞に局在することが判明した。標識リガンドのカルボキシ末端メチルエステルが末梢投与により良く脳に到達するので、これらをＰＥＴ用プローブとした。機能的には、これらの化合物は、初代培養神経細胞の高酸素や血清除去によるアポトーシス死を抑制し、スナネズミやラットの脳虚血障害モデルにおいて、低濃度で有意に神経細胞の防御作用を示す。カニクイザルのＰＥＴを用いて追跡した中大脳動脈結紮ー再灌流モデルにおいても、有効性を示すことができた。さらに最近、この15R-TICの^{11}Ｃ標識にも成功し、正常アカゲザルやヒト健常ボランティアでＰＥＴ研究を行った。

S50-4　内在性カンナビノイド受容体リガンドの生理的意義

杉浦　隆之[1]、和久　敬蔵[1]
[1]帝京大・薬・衛生化学

マリファナの活性成分であるΔ^9-THCは時間・空間感覚の混乱、幻覚など多彩な生理活性を示す物質である。1980年代の後半になり、Δ^9-THCは受容体（カンナビノイド受容体）を介して作用しているらしいということがわかってきた。そして1992年にはアナンダミドが最初の内在性リガンドとして取り出された。一方、我々は真の内在性リガンドは別の物質であると推定して検討を行い、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)という一種のモノアシルグリセロールが、もう一つの内在性リガンドであるということを見い出した。構造活性相関を調べた実験や、生合成経路を調べた実験、分析の結果などを総合すると、カンナビノイド受容体は、本来は2-AGに対する受容体である可能性が極めて高い。ところで、2-AGはイノシトールリン脂質代謝亢進の際に生成する物質であることから、カンナビノイド受容体の機能とイノシトールリン脂質代謝は密接にリンクしたものであるという可能性が浮上してきた。神経系におけるカンナビノイド受容体の機能は抑制性のものであるが、その内在性のリガンドが活性化された細胞から産生されるとすれば情報伝達のネガティブフィードバックという点からみて興味深いことと言えよう。今回のシンポジウムでは2-AGの作用・代謝・生理的意義を中心に述べる。

S50-5 Neurodevelopmental functions for lysophospholipid signaling

Jerold Chun[1]
[1]Department of Pharamacology and Neuroscience Program, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

With the identification of functional receptors for lysophospholipids, amajor locus of receptor gene expression has been found within the nervoussystem. Receptor genes for both LPA (the LPA1 receptor (orphan namesvzg1/edg2) and S1P (the LPB1 receptor (orphan name edg1) are coexpressedwithin the neuroproliferative cortical ventricular zone. In addition, LPB1but not LPA1 message is also expressed within other neuroproliferativeregions. Functional and genetic studies have identified LPA-dependenteffects on neuroblasts that include changes in ionic conductances, cellmorphology, cytoskeleton, cell movement and proliferation. Additionally,lysophospholipid receptors are expressed in glia associated withmyelination: oligodendrocytes and Schwann cells. In Schwann cell cultures,LPA is a potent survival factor associated with activation of Akt/PkBkinase. Interestingly, the survival activity mediated by LPA in culture isnot rescued by S1P. Related new data on these topics will be discussed.

S50-6 神経細胞の遊走とTubulin Organizationの制御

広常 真治[1]
[1]埼玉医大・ゲノム医学研究セ・神経科学

ほ乳類における中枢神経系の発生において、神経幹細胞はVentricular Zoneのみで分裂し最終目的地まで移動する。これが神経細胞の遊走であり、中枢神経系の形態形成に極めて重要なステップである。我々は神経細胞遊走の分子機構を明らかにするため、ヒト滑脳症の原因遺伝子であるLis1を起点として遺伝子のカスケードを同定した。Lis1はPAF Acethylhydrolase beta-subunitとしての機能のほかにNudelと共にCytoplasmic dynein heavy chain, Kataninの調節因子としての機能も持つことが明かとなった。さらに14-3-3による修飾を受けながらTubulin Organizationを制御していることがわかった。これらの分子機構は種間をこえて高度に保存されており、神経細胞の遊走のみならず、細胞分裂、オルガネラの輸送など様々な細胞活動に重要な役割を果たしていることがわかったので報告する。

S50-7 プロスタグランジンの中枢機能

成宮 周[1]
[1]京都大院・医・神経細胞薬理

プロスタグランジン(PG)はアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ(COX)産物で、PGD, E, F, I及びトロンボキサン(TX)などよりなる。これらの物質は刺激により産生され、homeostasis の維持に働く。PGの作用は、COX阻害薬であるアスピリン様薬物を用いて検討され、多彩な末梢作用に加えて、発熱、ACTH放出、行動減退、食欲不振、痛み過敏性などの中枢症状発現への関与が示唆されている。しかし、各々の作用を発揮するPGの正体やその生理的重要性は必ずしも明かでない。PGは、各々に特異的な細胞表面受容体に結合して作用を発揮する。これには、PGD受容体(DP)、EP1, EP2, EP3, EP4の4種のPGE受容体、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、TXA受容体(TP)がある。我々は、各々のPG受容体を欠損したマウスを作成しその表現型を解析してきた。その結果、IPが痛み過敏性に、EP3が発熱反応に、EP1とEP3がLPSによるACTH放出に働いているとの知見を得た。また、EP1欠損マウスの解析から、PGがLPSなどの病的刺激のみならず、環境や心理ストレスによっても脳内で産生されストレス行動を制御していることを示す結果を得ている。これらの知見はPGが中枢神経系の生理的調節に働いていることを示唆するものである。

S51-1 Aging and the hippocampus: neural plasticity, ensemble dynamics, and gene transcription

Carol Barnes[1]
[1]Division of Neural Systems, Memory and Aging, University of Arizona, Tucson, USA

Healthy older hanimals show poorer hippocampal-dependent spatial memory, than do their younger counterparts. We have conducted studies of how the aging process affects cellular and molecular mechanisms of synaptic plasticity and spatial memory in rats, and these alterations in cell connectivity, and brain plasticity mechanisms will be reviewed. We have developed methods for recording from many single neurons in freely behaving rats, and have discovered what appears to be a principal neuronal population correlate of memory retrieval failure in old rats. We have also developed an anatomical method that is able to detect whether single cells have been recently active in a given behavioral experience, allowing us to relate the activity characteristics of ensembles of cells recorded during behavior, and to immediate early genes that are activated during these behaviors. The results from these two methods converge on the suggestion that changes in the dynamics of neural coding provide a plausible explanation for why old mammals frequently become spatially disoriented or lost.

S51-2 Molecular basis of the loss of neuronal plasticity in the aged brain: From gene transcription to neural remodeling

Nozomu Mori[1,2]
[1]Department of Molecular Genetics, National Institute for Longevity Sciences (NILS), Oobu, Japan、[2]Program of Protecting the Brain, CREST, JST, Japan

Aging affects variety of gene expression, and ultimately leads to the loss of plasticity in the aged brain. We have been interested in how SCG10 and its related neuronal growth-associated proteins (nGAPs) involved in neuronal structural plasticity. Evidence suggests that nGAPs expression correlates with neuronal growth and plasticity, and is affected in Alzheimer' s disease brains. SCG10 induces microtubule instability in neurons, and this activity is inhibited by phosphorylation. To explore the mechanisms of SCG10-related molecules in neuronal structural plasticity, we searched and identified potential interacting molecules of SCG10 and its related members. We also determined changes of its phosphorylation status upon neuronal stimulation and gene expression of SCG10-related molecules in brain aging. Based on these results, I will discuss potential roles of the SCG10 family members as well as their transcriptional and signaling mechanisms via NRSF/REST and N-Shc/ShcC in neuronal plasticity during development and aging.

S51-3 An introduction to gene array analysis

Mike Starkey[1]、M. Ryan[1]、H. Longland[1]、S. Bahn[2]、P.C. Emson[2]
[1]MRC UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Hinxton, Cambridge, UK、[2]Dept Neurobiology, Babraham Institute, Cambridge, UK

Quantitative differential hybridisation of DNA arrays derived from complex RNAs provides an extremely high throughput approach to simultaneously monitoring the expression of large numbers of genes in a single experiment. The technology provides a quantitative assessment of relative levels of transcription. The broad utility of DNA array technology has been demonstrated as diverse as elucidating metabolic pathways in yeast and classification of tumour types in cancer studies. Much of the intellectual input comes in array design. The sensitivity of signal detection and the efficacy of procedures for array image analysis are critical issues in determining both which biological samples can be interrogated, and what proportion of a transcript population is accessible. Belatedly, there is an increased awareness of the significance of procedures for normalisation and statistical analysis of array data, in conjunction with array and experimental design. Applications of this array technology to the study of aging will be discussed.

S51-4　Proteolytic processes in the decades-long cascade of brain aging

Takaomi Saido[1]
[1]Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute

Brain aging is distinct from general aging. Most human neurons, being post-mitotic, need to survive for decades independently of cell division. Thus, quality control of functional and structural components by proteolysis is particularly important in brain aging. Consistently, a number of neurodegenerative disorders are accompanied and caused by protein deposition. The major stream of brain aging cascade in this respect can be represented by the accumulation of amyloid β peptide (Aβ), a pathological hallmark of Alzheimer's disease (AD), for the following reasons. [1] Most humans start accumulating Aβ in brain before the age of 80. [2] All the familial AD-causing gene mutations indicate that early Aβ deposition causes presenile dementia. AD thus is an ultimate form of brain aging. Therefore, understanding the pathogenic cascade leading to AD will also contribute to understanding some aspects of "normal" brain aging. With a specific focus on proteolytic processes in brain, we address the possible mechanism of Aβ deposition in sporadic AD that accounts for more than 90% of all AD cases.

S52-1　鳥類海馬の空間認知機能

渡辺　茂[1]
[1]慶応義塾大・文・心理学

鳥類海馬は大脳背内側後部に位置し、哺乳類海馬と類似した神経連絡、伝達物質の分布を持っている。餌を貯蔵する習性のある鳥類は海馬が大きいことが知られ、伝書鳩は他品種のハトより海馬が大きい。ハトで損傷実験を行うと、短期記憶ないし作業記憶を反映すると考えられるDRL,遅延交替反応、遅延見本合わせには障害がほとんど見られないが、空間的長期記憶を反映すると考えられる位置弁別形成課題では障害が見られる。また、課題学習後の損傷では障害がないことから、海馬はこれらの記憶の獲得に関与すると考えられる。そこで、繰り返し獲得法（repeated acquisition）により獲得過程を検討したところ、海馬損傷による障害が見られ、色の手がかりを付加した場合には損傷効果が認められなかった。また、誤反応の分析から、この障害は一度学習したものに固着するためではなく、記憶を定着させる過程で生じることもあきらかになった。一方、基底核損傷では、過去の学習の固着による獲得障害が見られ、かつ空間弁別でも色弁別でも障害することがわかった。さらに、空間弁別と色弁別を並列的に訓練すると、海馬損傷では空間弁別に選択的な障害が見られた。これらの結果をラット海馬損傷および魚類大脳背内側部の損傷の効果と比較して論ずる。

S52-2　ラット海馬へのカルシウム透過性AMPA受容体の強制発現と空間学習

岡田　隆[1,2,3]、田中　光一[1]、小澤　瀞司[2,3]
[1]東京医科歯科大・難研・分子神経、[2]群馬大・医・第二生理、[3]科技団・CREST

海馬の興奮性シナプス領野のうち、CA1野と歯状回では、いずれもNMDA受容体から流入するCa^{2+}によってシナプス応答の長期増強が誘発される。海馬シナプス応答の可塑性変化と空間学習課題遂行との関係において両シナプス領野間に機能差が存在するか否かを検討するため、神経細胞への感染効率が高いSindbisウイルスベクター(SIN)によるタンパク質強制発現法を用いて、Ca^{2+}透過性AMPA受容体をラットのCA1錐体細胞または歯状回顆粒細胞に発現させ、シナプス応答および学習行動を解析した。スライス標本を用いた電気生理学的実験を行ったところ、いずれの領野に組換えSINを感染させた場合にもCa^{2+}透過性AMPA受容体がシナプス後膜に新たに発現し、またシナプス前線維へのテタヌス刺激による長期増強はCa^{2+}透過性AMPA受容体発現標本において有意に増大した。ところが、両側海馬CA1または歯状回にベクターを*in vivo*注入しCa^{2+}透過性AMPA受容体を発現させたラットにMorris水迷路課題を課したところ、CA1錐体細胞に発現させた場合には学習成績の向上が見られたが、歯状回顆粒細胞に発現させた場合には逆に阻害効果が見られた。以上の結果は、空間学習における長期増強の役割という点で、両シナプス領野の間に機能差が存在することを示唆する。

S52-3　ラット海馬体と場所記憶

田村　了以[1]、小野　武年[1]
[1]富山医薬大・医・第2生理

ヒトでは海馬体損傷によりエピソード記憶の形成とその一定期間の保持が障害される．エピソード記憶は，時間的・空間的に定位された記憶であるが，海馬体の空間（場所）記憶への関与についてはラットを用いた研究で詳細に調べられてきた．O' Keffeは，ラットが環境内のある特定の場所にいるときだけインパルス放電の増加するニューロン（場所細胞）が海馬体に存在することを発見し，「ある環境内では，その"地図"が海馬体内に形成される」との認知地図仮説を提唱した．その後，同時記録した多数の場所細胞の活動からラットの居場所を高い精度で推定できることや，ラットばかりでなくサル海馬体にも場所応答を示すニューロンが存在することなど，認知地図仮説の妥当性を支持する知見が数多く報告されている．しかし，場所以外の要因に対しても応答する場所細胞も存在することや，場所細胞の応答性が，動物の移動様式のちがい（自ら能動的に移動するか，それとも受動的に移動させられるか）や課題の認知要求(動物が自分の居場所を明確に認知する必要性の有無)に影響されることなど，認知地図仮説だけでは単純には説明できない知見も報告されている．本演題では，これら場所細胞に関する主要知見を概説し，さらに，場所応答に対する動物の移動様式の影響に関するわれわれの研究成果を紹介する．

S52-4　霊長類に特異的な虚血性神経細胞死

山嶋　哲盛[1]
[1]金沢大院・医・脳病態医学講座・脳機能制御学

Introduction: Although CA1 neurons are vulnerable to transient ischemia, the mechanism of ischemic neuronal death still remains controversial from rodents to primates.Objective: This study is to clarify 1) ischemic neuronal death occurs by apoptosis or necrosis, and 2) whether their inhibitors can protect CA1 neurons.Method: By clamping innominate and subclavian arteries for 20 min, the whole brain complete ischemia was made in nonhuman-primates. Results: The postischemic CA1 neurons microscopically showed eosinophilic coagulation necrosis, and ultrastructurally showed occasional membrane disruption without formation of apoptotic bodies. Up-regulation and activation of caspase-3 and ICAD, translocation of CAD into the nucleus, and positive TUNEL staining, were observed despite necrotic features. The activated calpain-induced release of lysosomal enzymes: cathepsin and DNase II contributed to the degeneration of CA1 neurons. Specific cathepsin inhibitors protected CA1 neurons from ischemic injuries .Conclusion: "Calpain-cathepsin hypothesis" can explain the mechanism of ischemic neuronal death specific for the primates.

S52-5　サル海馬体損傷と記憶障害

鞆負　正雄[1]
[1]（財）東京都医学研究機構・東京都神経研・認知行動

ほぼ５０年前にテンカン治療のために側頭葉内側部を両側性に切除されたH.M.氏の例から、側頭葉内側部切除が重篤な健忘症を生ずることはよく知られている。この側頭葉内側部には海馬を始め、扁桃核、嗅内皮質、嗅周皮質、後部海馬傍回など多くの領野を含んでおり、これらの個々の領野が記憶にどのような関与をするかが問題となってきた。サルを用いた研究で記憶課題として広く使われてきた物体の再認記憶課題では、１９７０年代末に海馬と扁桃核あるいは海馬が極めて重要な役割を果たすと考えられた。しかし、９０年代に入り、海馬に至る解剖学的回路網がさらに明かになり、損傷技術も緻密になる中で、この記憶課題については海馬や扁桃核ではなく、海馬を取り囲む嗅皮質が極めて重要な役割を果たすことが明かになった（Meunierら，1993)。しかし、少数の刺激を用いた同様の課題では、嗅皮質損傷は障害を生じないという（Eacottら, 1994)。これらのことは、生理学的研究による嗅周皮質は刺激の新奇性の評価にとって重要であるという知見と良くあう。それでは、海馬はどのような記憶に関与するのだろうか。海馬が依然として再認記憶に関与するという見解がある（Zola & Squire, 2001）が、我々が現在取り組んでいるサル海馬体損傷例や全脳虚血例の行動実験から、サルの海馬の役割について考察したい。

S52-6　側頭葉てんかんに対する側頭下アプローチによる扁桃体海馬切除術前・術後の神経心理学的検査結果

堀　智勝[1]
[1]東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

【目的】側頭葉てんかん患者２０名に側頭下アプローチによる扁桃体海馬切除術を行った。その術前術後の神経心理学的検査結果を術後２ヶ月・２年で比較し、術後の改善が認められるかどうか検討し、文献上、他の手術法との優劣を比較検討する。【方法】側頭葉を挙上し、紡錘状回を同定し、約1.5cmの皮質切開を行いcollateral ishtmusに到達し、さらに側頭葉下角に達した。海馬を前後方向に露出しまず傍海馬回と海馬を先端から約2.5cm、choroidal pointまで切除した。切除後扁桃体を除去し、corticomedial nucleusまで完全に一塊として摘出した。４例では扁桃体は摘出しなかった。【成績】術後70%の症例で発作の改善(Engel Class I/II)を得た。神経心理学的には術後２ヶ月でPIQ, FSIQの有意な改善を術前と比較して得た。VIQは有意差は見られなかった。また、術前に脳研式無関係対語課題を海馬刺激中に与え、刺激後対語記憶検査を行った成績が悪かった３症例では術後の即時記憶の低下が見られた。術後２年以上経過してrWAISを行い得た１２例の結果についても報告する。【結論】本手術法は神経心理学的にも術後改善を認めた。

S53-1　認知の土台としての感情ー神経心理学の視点

山鳥　重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害学

情動と感情という用語は入り混じって使われることがあるが峻別すべき別の現象である。情動は身体的反応の総体であり、感情はその内的状態である。感情は未分節・未分化の表象であり、その表象が分節・分化したものが知覚・記憶・言語などわれわれが操作可能なイメージ表象である。この立場から、外的および内的環境の評価機構としての感情と表象性認知との関係を検討する。

S53-2　唾液と感情評価

玄番　央恵[1]
[1]関西医大・第二生理

感情、気分、情動は顔の表情、音声言語、手話などを通じ、或いは文章化されて表出されるが、その際骨格筋および感覚性フィードバックの関与、つまり体性神経系が主として作動する。しかしこれらは何れも随意性行動であり、常に感情が忠実に表出されるとは考えられない。一方手掌発汗が情動の影響を受けることはよく知られているが、発汗は随意的制御の困難な自律神経系に支配されていて、上述の場合に比べ感情のより忠実な反映が期待出来る。自律神経制御下の唾液腺活動に対する情動の影響の研究は興味深く思えたので、実行した。先ず唾液分泌の日周リズムを検討するため、健常者の同意を得て、睡眠時と覚醒時に唾液の長時間連続測定を行った。次いで覚醒時に各種の感覚刺激、計算、運動などの各テストを用いて被検者に種々の情動状態を誘発し、その際の唾液分泌につき比較検討した。その結果、睡眠時には極少量の断続的唾液分泌がみられ、一方覚醒時の唾液分泌は極めて不規則であって、唾液分泌にDawsのいう日周リズムは認められなかった。さらに唾液分泌速度は情動の影響を強く受け、怒り、感動、精神集中時に最高で、次いでリラックス時、その次にストレス時、最低は無関心、無感動時であり、睡眠時とほぼ同程度であった。以上は唾液分泌の測定が簡便、安価で、さらに非侵襲性且つ信頼度の高い、ヒトの感情評価に有用な方法であることを示唆する。

S53-3　手掌部発汗・心拍と感情評価

大橋　俊夫[1]
[1]信州大・医・第一生理

手掌部の発汗現象は精神性発汗と呼ばれ、情動興奮によって手掌部・足蹠部に認められる。この発汗現象は皮膚表面に装着した電極間の微弱な電位変化あるいは皮膚電気抵抗の変化として記録され、この皮膚電気反射現象を用いて情動変化を評価しようとする試みは昔からなされてきた。それはこの発汗現象には間脳視床下部の体温調節中枢とは異なった大脳辺縁系や大脳皮質の前運動野と連携した発汗中枢の存在が報告され、生体防衛反応に関与していることが示唆されてきたからである。そこで私共はこの生体防衛反応と手掌部発汗との定量的な関係を求めるために、微量でしかも応答特性のきわめて早い手掌部発汗現象を環境温度の影響を受けずに、しかも定量的に記録できる装置を開発した。さらに本機器と皮膚表面のビデオ観察装置を用いて、さまざまな情動刺激時における、手掌部発汗の応答特性をかまえ反応を含めて評価し、心電図RR間隔変化との関係を加味して解析した。また千葉大の本間らも本装置を用いて情動刺激時の手掌部発汗と脳内電位発生源の所在について解析をすすめてきた。本講演ではまずはじめに（1）手掌部発汗装置の概要にいて述べ、つづいて（2）いままでに得られた情動反応と手掌部発汗・心拍RR間隔変化との間にみられる定量的な実験結果について紹介し、最後に（3）防衛反応における手掌部発汗の意味付けについて考察する。

S53-4　呼吸と感情評価

本間　生夫[1]、政岡　ゆり[1]
[1]昭和大学・医・第二生理学教室

感情や情動の発現には個性,特性が伴い,身体反応を伴う.その生理的変化と特性による生理的変化の関係を示すことからゲノムとの関連を示したい.生理的変化として呼吸に注目し,感情と呼吸,特性と呼吸,さらに共通するヒトの脳内活動部位を明らかにしてきた. 感情と呼吸では内的表象を特徴とする「能」の役者3名を対象とした.国際10/20法により脳波を測定し,CT画像からSSB head modelをつくり,Dipole Tracing法により脳内電源の位置を推定した(Brain Space Navigator：BS-navi).「能」は内的変化を表情や態度で示さない.しかし「悲しみ」を演じたとき,役者の呼吸数は増加し,呼吸に同期して吸息開始後300msecに陽性波が認められ,その電源は側頭極を中心とした大脳辺縁系に認められた.特性と呼吸では,正常被験者10名において,特性不安度と呼吸数の間に相関が認められた.また予期不安時,呼吸に同期した電位（RAP）が認められ,その脳内電源の位置は側頭極及び扁桃体に認められた.扁桃体を摘出したてんかん患者２例において,術後,不安感は低下し、呼吸増加は認められなかった.さらにRAPも認められなかった.これらの研究により,呼吸は感情や不安により変化し,両者は側頭極を中心とした大脳辺縁系で形成されていることが明らかとなった.

S53-5　脳内サイトカインと感情評価

片渕　俊彦[1]、近藤　哲哉[1]、久保　和彦[1]
[1]九州大院・医・統合生理

動物の感情を評価するのは困難であるが、動物にも「心的体験」の基づく情動の表出機構が存在するのは間違いない。従って、動物の感情表出を、不安、恐怖、攻撃などの情動行動の発現によって評価することができると考えられる。
感染などにより末梢の免疫系が賦活化されると、発熱、摂食抑制、徐波睡眠、探索行動量の低下や疲労、および嫌悪感などが発現する。その発現において、末梢からのサイトカイン、および中枢神経系で新たに産生されたサイトカインは重要な役割を果たしている。また、拘束ストレスなどの非炎症性ストレスでも、脳内でサイトカインが産生されることが知られている。
ここでは、感染や拘束などの炎症性および非炎症性ストレスによる、視床下部を中心とした脳内各部位のサイトカインmRNAの産生動態と自発活動量や情動行動との関連を検討した。また、ヒトにおいて、プロモーター領域やイントロン2のポリモルフィズムと、不安性格との関連が示唆されているセロトニントランスポーター遺伝子の発現が、最近、インターフェロンによって誘導されることが明らかになった。そこで、セロトニンニューロンの神経終末が分布する視床下部などにおける、グリア細胞のセロトニントランスポーターmRNAの発現についても検討した。

S54-1　Avoiding the "costs" of testosterone: a convergence of endocrinology and behavioral ecology

John C. Wingfield[1]
[1]Department of Zoology, University of Washington, Seattle, Washington 98195, USA

Territorial aggression can occur throughout the year in many species.Although testosterone regulates territorial aggression in male birds duringthe breeding season, the correlation of plasma testosterone and aggressionis limited to periods of social instability when a male is challenged forhis territory by another male, or when mate-guarding a sexually receptivefemale. How aggression is modulated in non-breeding life history stages isnot resolved, but despite low circulating levels of testosterone outside thebreeding season, expression of territorial aggression is dependent uponaromatization of testosterone. Prolonged high levels of circulatingtestosterone incur costs that reduce lifetime fitness. These includeinterference with paternal care, predators, injury, loss of fat stores,impaired immune system and oncogenic effects. We propose six hypotheses toexplain how these costs of high testosterone levels in blood may be avoidedand they are applicable to vertebrates in general.

S54-2　アロマターゼ遺伝子破壊マウスの性行動解析を通した脳の性分化におけるアロマターゼ・エストロゲン仮説の検証

原田　信広[1]、松本　高広[1]、本田　伸一郎[1]
[1]藤田保衛大・医・生化学

エストロゲン合成を律速するアロマターゼは、全ての脊椎動物の生殖腺及び脳に局在しており、両組織での生殖に関する機能的、行動的発現制御において重要な役割を果たしていると考えられる。脳のアロマターゼは性中枢として知られる視索前野、視床下部、扁桃体等の脳の特定領域に局在しており、その発現は脳の発達と共に増加し、脳の性分化の臨界期として知られる出生前後に一致して一過性のピークを示す。本講演ではアロマターゼ遺伝子ノックアウトマウス (ArKOマウス)を作成し、アロマターゼ・エストロゲン系の脳の性分化、性行動制御への関与を明らかにした。エストロゲン産生能力を完全に喪失した雌雄ArKOマウスは野生型マウスと比較して明らかにマウント、挿入、射精などの雄性行動、ロードシスなどの雌性行動が極端に低下していた。また仔運び行動、排尿誘発行動、授乳姿勢などの母性行動にも異常が認められた。雄ArKOマウスは野生型雄マウスに対しては関心を示さないが、野生型雌マウスには激しい攻撃性を示し、また極端な仔殺し行動も認められた。これらの結果は脳内アロマターゼ・エストロゲン系が一連の生殖に関連した行動の形成、制御において重要な役割を果たしていることを示す。

S54-3　キンギョの性行動を支配する脳の両性性とステロイド調節

小林　牧人[1]
[1]東京大院・農・水圏生物科学

多くの魚類では、産卵期になると雌が卵を産み、雄が卵に精子をかけるという産卵行動（性行動）がみられる。キンギョでは、雌の性行動（放卵）は卵巣で産生されるプロスタグランジン（ＰＧ）によって誘起され、卵巣由来の雌性ホルモンは雌の性行動の発現に必須ではない。一方雄では、雌が放出するフェロモンの刺激により性行動（追尾と放精）が誘起され、精巣由来の雄性ホルモン（11-ケトテストステロン、ＫＴ）の存在は必須である。キンギョでは、通常雌雄逆の性行動を行うことはないが、性的に成熟した雌にＫＴを与えると、雌が雄型の性行動を行い、雄にＰＧを投与すると雌型の性行動が誘起される。しかしホルモンの投与により逆の性の性行動を行っても、本来の性の性行動の発現は抑制されない。哺乳類では脳の性分化により、このような性行動の逆転は起こらないが、キンギョの脳には雌雄の性行動に対応できる雌雄両性性（性的可逆性）が存在するのではないかと考えられる。自然界には性転換をする魚種が数多く存在するが、これらの魚は一生のうちに雌雄両方の性行動を行ない、その脳は性的両性性をもつと考えられる。性転換魚の存在とキンギョでの実験結果をあわせて考えると、魚類の脳の性的両性性は、性転換魚類だけがもつ特殊な性質ではなく、魚類全般にみられる性質とも考えられる。

S54-4　ジュズカケバトの親行動を制御するニューロステロイドの合成と作用

筒井　和義[1]、浮穴　和義[2]、Robert W. Lea[3]
[1]広島大・総科・脳科学、[2]広島大・総科・脳科学、[3]University of Central Lancashire, UK

種の維持に関わる一連の生殖行動は代表的本能行動である。生殖腺がつくる性ステロイドは脳に作用して、これらの本能行動の発現を促す。野生鳥類のジュズカケバトは雄と雌が共に仔育てをする。ジュズカケバトの親行動の発現には性ステロイドとして知られるプロゲステロンが関与しており、親行動を制御する視索前野・視床下部にはプロゲステロン受容体が密に存在する。しかし、ジュズカケバトの精巣ではプロゲステロン合成は低く、雄のプロゲステロン合成部位は長く不明であった。我々は最近、鳥類の脳がコレステロールをもとに独自にプレグネノロン、プレグネノロン硫酸エステル、プロゲステロンなどのステロイドを合成することを見いだした。脳が合成するステロイドをニューロステロイドと呼ぶ。我々は、鳥類の間脳が活発にプロゲステロンを合成することから、ジュズカケバトの雄の間脳で合成されるプロゲステロンが親行動を制御するのではないかと考えて、一連の研究を行った。その結果、仔育ての時期の雄では間脳のプロゲステロン合成が高まり、間脳で合成されるプロゲステロンが雄の親行動の発現を促すことが示された。

S54-5　ニホンウズラの発声行動の発現を制御するICo核におけるテストステロンの作用

青木　清[1]、杉山　陽子[1]、松島　俊也[2]
[1]上智大学・生命科学研究所、[2]名古屋大学大学院・生命農学

日本産ウズラのヒナは社会的に隔離すると生得的にdistress call (DC)を発声する。このヒナにテストステロン(T)を投与するとDCに代わって音響構造の異なるchick crowing(CC)を発声する。我々はこの発声における行動変換機構を発声中枢神経核ICo核に対するTの作用と関連付け、神経生理学的方法により明らかにした。中脳にTを直接投与すると短時間に（1時間以内）ヒナはCCを発声した。また、callを発声している最中に中脳の発声中枢ICo核の神経細胞から活動電位を記録したところDC、CCの発声と関連する３種類の活動電位の発火パターンを分類できた。これらの結果からICo核内にDC、CCの発声のための神経回路が存在し、その回路内にT受容体を持った介在神経が存在することが推察された。さらにICo核内の神経細胞に対するTの作用について検討したところ、ICo核神経細胞の膜上にはTに特異的に結合するT結合タンパク質があることが明らかになった。これらの結果から我々はICo核の神経回路はcallのパターン形成に関わっており、TがICo核のT受容体を持った神経細胞に直接作用し、その神経回路における神経活動を変化させることから発声するcallのパターンに変化が生ずると推察した。

一般演題（ポスター発表）

	1日目		2日目		3日目	
	PA	PE	PA	PE	PA	PE
1. イオンチャネル、興奮性膜		001～012	001～022			001～013
2. シナプス		013～028	023～035			014～030
3. シナプス可塑性		029～045	036～050			031～050
4. 神経伝達物質、修飾物質		046～065	051～062			051～065
5. 受容体、輸送体		066～090	063～076			066～080
6. 情報伝達、変換、修飾		091～110	077～089			081～100
7. 軸索輸送、細胞運動、細胞骨格		111～129				
8. グリア、ミエリン				001～016		101～118
9. 血液脳関門						119～124
10. パターン形成	001～017					
11. 細胞分化	018～034			017～032		125～140
12. 突起伸展、回路網形成	035～055			033～053		141～161
13. 栄養因子、サイトカイン	056～070			054～067	001～015	
14. 細胞接着因子	071～088					
15. 再生、移植				068～081	016～024	
16. 神経細胞死、アポトーシス	089～109			082～100	025～036	
17. 運動		130～148	090～108		037～059	
18. 視覚		149～169	109～126		060～078	
19. 聴覚、前庭感覚	110～122					
20. 嗅覚、味覚、化学感覚	123～134			101～116		
21. 体性感覚	135～151					
22. 痛覚				117～136		
23. 自律神経系				137～155		162～176
24. 神経内分泌				156～172		177～194
25. 神経免疫				173～176		
26. 本能と情動行動	152～170					
27. 睡眠、生体リズム	171～184		127～139			195～208
28. 学習、記憶		170～198	140～165			209～236
29. 認知		199～213	166～184			
30. 疾患モデル					079～096	
31. 発育、発達障害					097～100	
32. 変性疾患				177～192	101～113	
33. 精神神経疾患					114～117	
34. 筋疾患					118～119	
35. 虚血					120～137	
36. 外傷					138～143	
37. 老化、痴呆、アルツハイマー				193～211	144～161	
38. 薬物依存、精神薬理					162～170	
39. 中毒症					171～173	
40. 脳腫瘍					174	
41. てんかん					175～187	
42. 感染症						
43. 脳血流、代謝				212～224		
44. イメージング		214～223		225～239		
45. 分子生物学的、細胞生物学的方法		224～235				
46. 学習理論			185			
47. コンピューター科学、ロボット			186～189			

PA: アネックスホール　　PE: イベントホール

PA1-001 NMHC-Bミオシン欠損マウスの初期発生異常：神経上皮細胞の配列、分裂、分化の異常と細胞接着構造

原 嘉信[1]、原 由紀子[1]、市野瀬 志津子[2]
[1]東京医科歯科大・疾患遺伝子実験センター・分子神経変性、[2]機器分析センター

Nonmuscle myosin heavy chain IIB (NMHC-B) は、胎生10.5 - 12.5日、神経上皮細胞層の脳室面、軟膜面に強く発現している。近年我々は、胎生12.5日から出生直後のNMHC-B欠損マウスを解析し、このマウスが脳室壁の破壊像、異常脳室の形成、中脳水道の狭窄等を呈し水頭症を発症する事を報告した。このマウスにおける初期発生異常を明らかにするため、本研究では胎生10.5 - 15.5日の脳組織を電子顕微鏡で解析した。 胎生10.5日の野生型及びヘテロマウスの神経上皮細胞は、脳室面と軟膜面に垂直方向に配列しており、両壁面で突起を絡ませ隣接細胞と接着していた。脳室面では、接着帯（zona adherence）様の接着構造や、細胞分裂像が認められた。一方、欠損マウスの神経上皮細胞は、上皮層内にロゼット状に配列し脳室様微小管腔を形成していた。この脳室様微小管腔の周囲には、正常脳室面と同様の細胞接着構造が存在し、微小管腔内には線毛の発生も見られた。また、軟膜面付近に異所性の分裂細胞がみられ、隣接細胞と脳室面と同様の接着構造を介して接着していた。これらの結果は、初期神経発生における神経上皮細胞の分裂・分化・移動が、脳室面での細胞接着と密接な関係にあることを示している。

PA1-002 LIM-homeodomain転写調節因子L3/Lhx8のマウスおよびヒト遺伝子構造

北中 純一[1]、北中 順惠[1]、松本 和政[2]、森 徹自[3]、和中 明生[3]、竹村 基彦[1]
[1]兵庫医大・薬理、[2]奈良先端大・バイオサイエンス・細胞構造、[3]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学

LIM-homeodomain転写調節因子は、転写活性能を持つhomeodomainと、自身の転写活性能を調節すると考えられる２つのZn^{2+} finger様のLIM motifを持つ蛋白質群である。これらはそれぞれ、特定の器官形成を正常に行わせる働きを持つことが分かりつつある。現在までに、マウスにおいてはLhx1-6, 8, 9の８つの遺伝子が見つかっている（Lhx7はのちにLhx8と同じものであることが判明し、米国Jackson研究所MGIでは欠番となっている）。以前我々が見出したマウスLhx8の遺伝子情報を基に、ヒトLhx8遺伝子の部分配列（exons 8-9を含む）を得た。それを解析してGenBankに登録されているヒト染色体draft sequenceと比較したところ、ほぼ100%マッチの領域を第１染色体配列中に見出した。その領域と約40 kb長のマウスLhx8遺伝子領域との比較により、マウスと基本的に同じexon-intron構造が見出された。L3/Lhx8遺伝子のintron挿入部位は、基本的に他のLhx遺伝子群のそれと同じであったが、homeodomainが3つのexonでコードされている点が他の遺伝子群（2つ）と異なってきた。推定アミノ酸配列はN末端から354アミノ酸残基までは96%一致したが、355アミノ酸残基以降は全く異なるC末端構造であった。

PA1-003 視蓋領域形成におけるPax3/7の機能解析

松永 英治[1]、仲村 春和[1]
[1]東北大・加齢研・分子神経

脊椎動物の脳・中枢神経系ははじめ単純な管である神経上皮が発生の進行とともにより細かい部分へと仕切られていきそれぞれの領域が決定されていく。この領域化の分子機構を知ることは脳・中枢神経系の発生過程を知る上で極めて重要である。ニワトリ胚視蓋はこの領域化の分子機構の研究に実に適した実験系である。転写制御因子である*Pax3/7*は発生初期にはのちに視蓋へと分化する中脳胞背側全体で発現が見られ、視蓋領域形成過程で重要な役割を果たしていることが予想された。そこで間脳胞および中脳胞腹側にエレクトロポレーション法を用いて異所的に発現させて*Pax3/7*の機能解析を行った。

間脳胞に*Pax3/7*を異所的に発現させると間脳はその発生運命を変え異所的な視蓋が誘導された。遺伝子発現への影響を解析したところ*Pax6*は抑制され*Fgf8*、*En*が誘導された後、視蓋が誘導されたものと考えられた。中脳胞腹側に発現させると被蓋が視蓋へとその発生運命を変えた。正常発生において*Pax3/7*は*En*が中脳胞全体で発現したのちに中脳胞翼板で発現し始める。異所的な遺伝子発現による実験結果と正常胚の発現パターンから、視蓋の領域形成にはまず転写制御因子である*En*が発現しその後*Pax3/7*が発現することが重要であるものと考えられた。

PA1-004 ニワトリ胚脳におけるリーリン発現細胞の起源および移動

丹-竹内 京子[1]、小川 正晴[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チーム

リーリン蛋白は大脳皮質、海馬、小脳などの発達期の特定ニューロンから分泌され、皮質ニューロンの配置に関与している。このリーリンを発現する細胞の起源、および、その移動については不明な点が多い。そこで、胚操作の容易なニワトリ胚を用い、免疫組織化学的手法によって、リーリン発現細胞の発生過程を検索した。その結果、ニワトリ胚においては、陽性細胞は、嗅球原基、間脳のEPA(entopeduncular area)と視蓋の一部に、孵卵５日目から見られた。孵卵６日目から終脳、間脳、視蓋の全域および延髄に、また、孵卵９日目から小脳の顆粒細胞に発現が認められた。その発現は、孵卵９日で最も強くなり、孵化直前まで続いた。次に、各発生段階において、BrdUの投与および様々な場所の除去実験を行うことによって、リーリン発現細胞の起源を明らかにした。さらに、ニワトリ-ウズラ胚間でキメラを作製し、細胞の起源と移動の証明を行った。

PA1-005 LIM Homeobox型転写調節因子L3/Lhx8の神経発生における役割

森 徹自[1]、張 玉想[2]、高木 裕美[1]、竹内 真由美[1]、伊関 憲[1]、萩野 精太[3]、横屋 幸彦[1]、和中 明生[1]
[1]福島医大・医・生体情報伝達研究所・細胞科学、[2]福島医大・医・麻酔科、[3]福島医大・医・整形外科

LIM Homeobox(Lhx)型転写調節因子のL3/Lhx8は、発生過程の中枢神経系では、将来主に淡蒼球を構成する細胞を産生するMedial Ganglionic Eminence (MGE)にのみ発現している。L3/Lhx8の機能を探るため、ノックアウトマウス(KO)を作成し、組織学的解析を行った。前脳基１１底部で特異的に発現する種々の分子マーカーあるいは神経伝達物質（GABA, Enkephalin, Substance P）などの発現パターンをKOと野生型（WT）との間で比較したが、大きな変化がなかった。また、前脳基底部は視床と大脳皮質を結ぶ線維連絡の形成に重要であることが報告されている。そこで蛍光色素DiIを用いて神経線維の走行をトレースしたが、やはり変化がなかった。L3/Lhx8のアミノ酸配列はLhx6と高い相同性を示し、両者の遺伝子発現部位は大部分において重なっている。KOの脳で大きな変異が見られなかったのは、L3/Lhx8の機能を代償されたためと考えられる。Lhx6と発現が重ならない部位が存在するので、同部位における詳細な解析を現在行っている。

PA1-006 ゼブラフィッシュ前脳形成異常ミュータントのスクリーニング

森田 規之[1]、Michael Brand[2]、楊 易木[1]、Wieland B. Huttner[2]、河田 光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖学、[2]マックスプランク分子細胞生物学遺伝学研究所

脊椎動物の脳機能は、神経板の領域化を基盤として神経細胞が分化し配置され、特異的神経回路網が形成されることによって営まれる。我々は、高次脳機能を担う前脳について、その領域化やニューロン分化に関わる遺伝子機構の一端を、脊椎動物モデル、ゼブラフィッシュを対象とするフォワードジェネティクスによって解明することを目指している。本研究では、ENUミュータジェネシスを行って得たF1世代から雌性単為発生半数体を作出し、受精後28時間での*fgf-8*ならびに*lim-1*遺伝子の発現様式を指標としてミュータントスクリーニングを行った。視蓋前域、菱脳における*lim-1*遺伝子の発現が減弱しているミュータントとして、*hd706-05*を新規に見いだしてその表現型を解析したところ、間脳、中脳、菱脳でのアポトーシスの亢進や前交連での交差性投射異常を認めた。突然変異候補遺伝子を検索するため、制御遺伝子群の発現様式を調べたところ、*dlx-2*遺伝子の発現が腹側視床において減少していることを見いだした。終脳での*dlx-2*遺伝子発現はほぼ正常であることから、視床特異的な*dlx-2*遺伝子発現調節の異常が示唆された。

PA1-007　リーラーマウスにおける梨状葉皮質の構築異常

宮下　英将[1,2]、小川　正晴[2]
[1]高知医科大・小児科、[2]理研・脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チーム

梨状葉皮質は古皮質に属しその層構造は新皮質の6層に対し3層である。リーラーマウスにおける梨状葉皮質の皮質ニューロンの配置パターンを検索した。リーラーマウスの新皮質では正常マウスによる層形成の inside-out の配置パターンがほぼ逆転して outside-in となる。BrdU 標識で誕生時期と層配置の関係を調べたところ、梨状葉皮質においても同様の配置異常となることが判明した。梨状葉皮質ではリーリンタンパク質を分泌する Cajal-Retzius cells の皮質表層にしめる密度は新皮質部分に比べてきわめて少ない。一方嗅球の出力ニューロンである mitral cells 並びに tufted cells はリーリンの強産生細胞であり、また lateral olfactory tract と梨状葉Ib層においてリーリンの細胞外局在が認められた。正常マウスにおいて E13 の時期に嗅球の片側を切断してみたところ、同側の梨状葉II層に軽度ではあるが層配列の変異がみられた。これらのことから、梨状葉の皮質層構造形成に嗅球からの出力細胞から分泌されるリーリンが関係していることが示唆された。

PA1-008　Etsファミリー転写因子の神経誘導・パターニングへの関与

本郷　育子[1]、岡本　治正[1]
[1]産総研・脳神経情報研究部門

これまでに、FGFシグナルが神経誘導・パターニングに必要であることを、FGF受容体のドミナントネガティブ変異型を用いて明らかにした。FGFシグナルは、受容体からRas-MAPK伝達路を介してEtsファミリー転写因子を活性化することが知られている。そこで今回は、Etsファミリー転写因子が神経誘導・パターニングに関与するか、同転写因子のドミナントネガティブ変異型を用いて検討した。そのためにツメガエル初期胚の予定神経領域に、Elk-1あるいはEts-1タンパク質のC端側DNA結合ドメインタンパク質（Etsドメインタンパク質；N端側活性ドメインを欠く）を強制発現して、Etsファミリー転写因子の作用を遮断したところ、神経系の形態形成が強く阻害された。さらにEtsドメインタンパク質を強制発現させた胚、また外胚葉細胞（FGF存在下に培養）においては、頭尾軸に沿った神経系マーカー遺伝子の転写量が著明に減少していることも示された。これらの結果は、FGFシグナルがEtsファミリー転写因子を介して神経系の誘導・パターニングに寄与することを強く示唆する。

PA1-009　ミュータントマウスリーラーの扁桃体にみられる異質の球形のニューロン集塊

小川　正晴[1]、吉田　玲子[1]、須田　容子[2,3]、相沢　慎一[2,3]、山本　三幸[4]
[1]理研・脳科学センター・細胞培養技術開発、[2]熊本大学発生医学研究センター胚形成部門形態形成分野、[3]理研発生・再生科学研究センター・ボディプラングループ、[4]筑波大学基礎医学系

リーラーマウスの扁桃体に、正常動物にはみられない異質な球形をなす細胞集塊（以下、CD (cell disk)と略）の構造がみられる。このCDはGABA(-), GAD(-), ChAT(+), glutamate(+)を示すニューロンで構成される。DiI検索から、正常の扁桃体が線維結合をもつ部位とは神経連結が殆どなく、CDのみの閉鎖系を作っている可能性がある。抗Dab1、抗doublecortin抗体による免疫組織化学では、CDが周囲の組織から浮き出るように染色された。Dab1の欠損マウスである*yotari*においても扁桃体部に全く一致するCD構造がみられた。これらのことから、CD構造はReelin/Dab1シグナルが作動しないことによって、一部の皮質ニューロンが2次的に異所配置されたものと考えられる。一方、大脳皮質の領域特異性に関係するホメオボックス型転写因子Emxのミュータントマウスにおいても、扁桃体に同様のCD構造がみられた。CDの発生由来、その空間配置における Reelin/Dab1シグナルの関与について考察してみる。

PA1-010　神経マーカー転写因子遺伝子、*Xkrox-20* 及び *Xrx1a* のプロモーター解析

渡辺　崇[1,2]、岡本　治正[2]、城所　良明[1]
[1]群馬大院・医・行動生理、[2]産総研・脳神経情報部門

ツメガエルの初期神経発生では、FGF, Wnt, BMP などシグナル分子の下流にある転写因子が領域特異的に活性化されることで複雑な脳構造が形成されると考えられている。我々は神経発生の極めて初期から前方部領域で発現する2つの神経マーカー転写因子遺伝子、*Xkrox-20*（菱脳第3及び第5領域）及び*Xrx1a*（前脳ー中脳境界域）に注目し、そのプロモーター領域を解析した。5' 上流域の欠失クローン解析の結果、*Xkrox-20*では、-72から-51が発現に必要な最小配列であり、この中にSRE, Etsモチーフ, CREが含まれること、更に塩基置換型変異解析から、後二者のみが機能を有することが示された。また*Xrx1a*では、-107から+17が発現に必要な最小配列であり、この中に3つのEtsモチーフの存在することが示された。更に2つの遺伝子の最小配列によるレポーター遺伝子発現はEtsファミリー転写因子のドミナントネガティブ変異型（N末側の活性ドメインを除くEtsドメインタンパク質）により著しく抑制される一方、野生型タンパク質によりその抑制は回復する事も示された。

PA1-011　黒質ドーパミン作動性神経細胞に対するreelinの役割

西川　重幸[1]、後藤　恵[1]、浜崎　禎[1]、生塩　之敬[1]
[1]熊本大学・医・脳神経外科

【目的】Reelinの線条体および黒質の形成に対する役割について組織学的に検討した。【方法】発達期における正常マウス線条体及び黒質におけるreelinの発現をCR-50を用い検討した。reeler homozygote線条体及び黒質について組織学的検討を行った。【結果】正常マウス線条体では胎生15日目よりreelinの発現が認められ、特徴的なパターンを呈し、9日目まで発現が認められた。黒質ではReelin陽性細胞は認められず、dot stainingが認められるのみであった。胎生15日目のマウス線条体にDiIを注入し、anterograde labelingを行ったところ、線条体由来の終末がreelin陽性であった。発達期のreeler homozygote線条体ではpatch / matrix構造を始め組織学的な異常は認められなかった。線条体でTH陽性の神経終末の数にはwild typeとhomozygoteの間には優位の差はみられなかった。黒質において黒質A8、9、10のドーパミン作動性神経細胞の総数に優位差は認めなかったが、A9ドーパミン作動性神経細胞が減少し、VTAの外側にTH陽性細胞のclusterが認められた。Reeler homozygoteの黒質においてA9ドーパミン作動性神経細胞の側方への遊走が障害されていると考えられた。【結論】黒質ドーパミン作動性神経細胞の遊走に線条体で産生されるreelinが関与している可能性が示唆された。

PA1-012　アデノウイルスベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入

橋本　光広[1]、御子柴　克彦[1,2]
[1]理研　脳センター　発生神経生物、[2]東大　医科研　化学

マウス胎仔の脳室内にアデノウイルスベクターを注入し、神経上皮に存在する神経幹細胞へ遺伝子を導入することを試みた。胎生１１日目、１２日目そして１５日目のマウス胎仔中脳脳室に、LacZを発現するアデノウイルスベクターの注入を行った。ウイルスベクターを注入したマウスの脳を、出生後２０日目に解析したところ、胎生１２日目に注入した場合、LacZ陽性細胞は大脳皮質のより内側の層と小脳に観察された。一方、胎生１５日目にウイルスベクターを注入した場合、LacZ陽性細胞は大脳皮質のより外側の層に観察されるが、小脳には観察されなかった。神経細胞の発生過程において、より早い時期に発生した神経細胞は大脳皮質のより内側の層へ移動し、より遅い時期に発生した神経細胞はより外側の層へ移動することが知られている（インサイドアウトパターン）が、アデノウイルスベクターによる神経幹細胞への遺伝子導入は、それと相同性があり、注入した時期依存的であると考えられた。また、小脳において、ウイルスベクターを注入する時期によりLacZ陽性細胞が矢状断方向へ特徴的な局在を示すことが観察された。本研究は、文部科学省の平成１３年度科学技術振興調整費による「新たな脳細胞移植法の確立と障害脳機能の再建のための研究」の一環として行われた。

PA1-013 Pax6変異ラットを用いた嗅球神経細胞の発生機構の解析

野村 真[1]、平田 たつみ[2]、大隅 典子[1]
[1]東北大・院・器官構築学、[2]国立遺伝学研究所・脳機能研究部門

嗅球は脊椎動物の終脳の先端部に位置し、嗅覚の一次中枢として機能する重要な領域である。この嗅球を構成する神経細胞が脳のどの領域で産生され、嗅球を構築するのかは未だ不明である。興味深いことに、転写制御因子の一つであるPax6の変異マウス及びラットでは、嗅球そのものは発生しないが嗅球様の構造が終脳の側面に存在することが報告されている。従ってこれらの変異体では嗅球を構成する神経前駆細胞の産生領域、あるいは細胞の移動様式に異常が生じている可能性が考えられる。以上の可能性を検証するため、ラット胚の終脳にGFPをコードする遺伝子を電気穿孔法によって導入し、その後培養下で嗅球の発生を進行させ、GFP陽性細胞の発生運命と移動様式を解析した。その結果、野生型ラット胚の終脳前端部にGFPを導入した場合、GFP陽性細胞は嗅球の中へと侵入し、僧帽細胞のマーカーであるneuropilinを発現していた。Pax6変異ラットにおいて同様の領域をラベルすると、GFP陽性細胞は脳の側面へ移動し、異所的な嗅球様構造中で僧帽細胞として分化していた。従ってPax6変異ラットでは、少なくとも僧帽細胞の産生場所は野生型と変化がないが、その移動様式に異常が生じていることが明らかとなった。

PA1-014 lot細胞の移動制御機構

川崎 能彦[1]、中福 雅人[2]、平田 たつみ[1]
[1]遺伝研・脳機能、[2]東大院・医・神経生物学

lot細胞は，胚発生期の予定嗅索領域に配列し，僧帽細胞の軸索伸長を制御する神経細胞である。我々はマウス全胚培養を用いた研究から，lot細胞は終脳背側の新皮質領域から発生した後，終脳表層を予定嗅索領域に向かって腹側へ移動し，さらに予定嗅索領域に沿って配列することを明らかにしている。現在までに，lot細胞以外に終脳でこのような移動をする細胞の報告はなく，その移動の制御機構については，これまで全くわかっていなかった。そこで，本研究ではlot細胞の移動を制御する機構について解析を行った。
まず，培養下でlot細胞の移動を再現する組織片培養系を確立した。
次に，この培養系を基にして，さまざまな組み合わせ培養を行った。その結果，予定嗅索領域の背側には腹側へ向かって勾配を持ったlot細胞の誘引作用が存在すること，予定嗅索領域の腹側の領域にはlot細胞の侵入を阻害する機構が存在することが明らかとなった。
現在，終脳の各種領域化に関与する転写因子や，さまざまなシグナル因子の強制発現を行い，組み合わせ培養で示された作用を担う分子についての検索も行っており，その結果も合わせて発表したい。

PA1-015 視床下部視索上核(SON)の形成メカニズムについて

堀江 正男[1]、大隅 典子[2]、武内 恒成[3]、大平 敦彦[4]、江藤 一洋[5]、川野 仁[1]
[1]東京都神経科学総合研究所 発生形態、[2]東北大学大学院 発生神経生物学、[3]名古屋大学大学院 理学研究科 超分子システム、[4]愛知県コロニー発達障害研究所 周生期学部、[5]東京都医科歯科大学大学院発生機構制御学

ラット視床下部で胎生14日に第三脳室に面した神経上皮層で最終分裂を終えたニューロンの一部は、腹外側方向へ放射状に移動し、胎生15日目から形成される視神経交叉に接して視索上核（SON）を形成する。一方、発生期の網膜に強く発現する転写調節因子Pax-6を欠損したミュータントラットでは視神経交叉が形成されず、SONニューロンはいったん誕生し途中まで移動したが、神経核形成には至らなかった。正常ラットでは、SONニューロンはその移動中からコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの一種であるフォスファカンを発現し、細胞接着分子TAG-1を発現する視神経交叉の外側部に接して定着した。フォスファカンとTAG-1は高親和性を持って結合することが知られていることから、今回の結果はSONの形成に移動中のニューロンに発現するフォスファカンと視神経交叉に局在するTAG-1の異分子相互作用が重要であることを示唆している。

PA1-016 リーリン欠損ラットSRKの上丘細胞構築異常と線維構築異常

榊原 俊介[1,2]、寺島 俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大学医学部医学科（学生）

リーリン蛋白 (Reelin) は中枢神経系の発生期において細胞構築を司る蛋白質としてリーラーマウスより同定された。この蛋白質をコードする遺伝子reelin (Reln) を欠損しているSRKラット (Shaking Rat Kawasaki ; SRK) は、リーラーマウスと同様の中枢神経系の構築異常を生じる。リーリン蛋白はこれまで主に大脳皮質・小脳・海馬等の細胞構築形成上の役割が示されてきたが、リーラーマウスを使った実験より、上丘において視神経のアクソンガイダンスに影響を及ぼしていることも示唆されていた (Frost et al., 1986)。我々は一般染色法や神経回路標識法を用いてSRKの視覚系の解析を行った。その結果、第一次視覚野での層構築異常に加えて、上丘浅層の細胞構築異常と髄鞘構築異常があることが判明した。一方、網膜及び上丘深層の細胞構築は正常であった。予備的であるが免疫組織化学やin situ hybridizationにより上丘浅層にリーリン蛋白、及びリーリン mRNAが分布することが証明できたことにより、上丘浅層の細胞構築にリーリン蛋白が影響を及ぼすことが明らかとなった。おそらくSRKラットの視神経の上丘内軸索終末の走行異常は、細胞構築異常に伴う二次的な異常であると考えられる。

PA1-017 SHAKING RAT KAWASAKI (SRK) におけるバレル形成とその可塑性

東 秀二[1]
[1]京都府立医科大学・第2生理

大脳の層構造が野生型動物とほぼ逆転して形成されるリーラーマウスに類似したラット、shaking rat kawasaki(SRK)を用いて野生型ラットと同様にバレルが大脳皮質内で形成され、さらにバレル形成の可塑性がみられるのかをcytochrome oxidase(CO)染色による形態学的に、また膜電位感受性色素を用いた神経興奮の光学的計測によって生理学的に観察した。その結果、ＳＲＫでも野生型と同じようなトポグラフィーを持ったバレルに類似した構造が、生後１０日目にはCO染色によって大脳皮質内で確認された。しかし、検出されたバレルは野生型ではバレル隔壁が明瞭であるのに対して,SRKでは不明瞭であった。また視床ー大脳皮質切片を作成し視床刺激で誘発される神経興奮の伝播の様子を光学的に計測すると、バレルに相当するパッチ状の応答は野生型では大脳皮質第４層に平行に並んでみられたのに対して、ＳＲＫではより皮質深部にジグザグ状に配列されて観察された。更に三叉神経線維のうちでwhisker padに投射するinfra orbital nerveの切断を生後６時間以内に行った動物ではＳＲＫ、野生型ともにバレルに相当するパッチ状の応答は光学的計測法によってもCO染色によっても観測されなかった。以上の結果はＳＲＫにおいても野生型と同じメカニズムを用いてバレル形成が行われていることを示唆している。

PA1-018 マウス胎児性癌の細胞株P19のGABAニューロンへのレチノイン酸による分化

黒川 清[1]、工藤 基[1]
[1]滋賀医大・医・解剖二

マウス胎児性癌の細胞株P19はレチノイン酸（RA）によりGABAニューロンへ分化することがよく知られている。細胞株P19は通常の未分化な状態での培養（Phase I）からRA存在下での細菌培養用dishによる培養（Phase II）、そして最後にRA非存在下での培養（Phase III）という３つのPhaseを経ることによって形態学的にニューロン様になる。この３つのＰｈａｓｅにおいての２つのＧＡＢＡ合成酵素(GAD65,GAD67)とGABAのシナプス小胞への輸送タンパク質であるVesicular GABA transporter（VGAT）の発現をRT-PCR法と免疫組織化学法とを用いて検討した。Phase Iにおいてすでに VGATのｍRNAレベルおよびタンパク質レベルでの発現が認められた。Phase IIにおいてはVGAT とGAD67が発現するとともにGAD67のSplicing variantであるGAD25の発現が認められた。Phase IIIおいてはVGAT とGAD67の発現が認められた。GAD65はすべてのPhaseにおいての発現が非常に少なかった。これらのことより細胞株P19においては形態のニューロン様変化よりも先行して酵素学的にはGABAニューロンとしての性質を持つことがわかった。

PA1-019　P19胚性腫瘍細胞のレチノイン酸依存性神経分化におけるJNKの活性上昇機構

小林　孝安[1]、秋山　聖子[1]、田村　眞理[1]
[1]東北大・加齢研

【目的】P19マウス胚性腫瘍細胞は、三胚葉系に分化する能力を持つ多能性細胞であり、レチノイン酸添加に依存した神経分化は細胞の神経への分化の実験モデルとして利用されている。これまでに我々は、P19細胞の神経分化に関わるシグナル伝達路の解析を行い、神経分化にはJNKの活性上昇が必須であることを明らかにしたが、活性上昇機構は不明であった。今回、この点の解明を目的として研究を行った。【方法】神経分化細胞の抽出液について、イムノブロットやカラムクロマトを用いてJNKの上流の解析を行った【結果】P19細胞の神経系分化に伴って、JNKの上流の二種類のMKKのうち、MKK4の発現量の上昇とリン酸化による活性化が観察されたが、MKK7には変動がなかった。また、JNKとMKK4の会合の可能性が示唆された。さらに、分化に伴って、MKK4の上流のTAK1の発現量の選択的上昇も観察された【考察】胚性腫瘍細胞の神経分化時におけるJNKの活性上昇には、上流のシグナル伝達路の特定の構成因子の選択的発現上昇と活性化が関わることが示唆された。

PA1-020　TPRタンパク質CRNとATH55の機能解析

天田　直樹[1]、前田　明[2]、戸所　一雄[3]、手塚　智章[1]、荒木　一明[1]、武井　延之[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大学・脳研究所・分子神経生物学教室、[2]マイアミ大学・医学部・生化学分子生物学科、[3]理化学研究所・筑波研究所・分子細胞生物学教室

近年、タンパク質間相互作用に関与する構造としてTetratricopeptide repeat (TPR) モチーフが注目されている。TPRとは34アミノ酸残基のくり返し構造を意味し、モチーフ内に α-helixを2つ形成する。我々がラット脳から新規単離してきたCRNとATH55の二つの分子はTPRモチーフを持っており、さらに免疫組織染色によって神経幹細胞が分裂を行っている脳室帯での発現が確認された。このことから細胞周期や分化に関与している可能性が示唆された。実際、大脳発達段階別Northern analysisを行った結果、これらはともに脳発生初期には発現しているが、出生後には発現が低下していた。組織別Northern analysisを行った結果では、どちらも脳の他、腎臓や肺、脾臓で高い発現を示した。ATH55タンパクはエクソンを含む中間体やイントロンを含む中間体の全てのRNAスプライスオソーム複合体に結合したことから、RNAスプライシングの機能制御を行っている可能性が示唆された。また、CRNとATH55の両者は発現の挙動が似ていることから、ともにhnRNAプロセシングを調節することで神経前駆細胞の細胞周期や分化の制御を行っている可能性が考えられる。

PA1-021　小脳顆粒細胞の分化過程における新たな遺伝子発現制御機構

佐野　訓明[1]、筒井　公子[1]、徳永　叡[1]、筒井　研[2]
[1]岡山大院・医歯学・神経機能構造、[2]分子生物

DNAトポイソメラーゼII（トポII）はDNAを切断・再結合することにより，DNAの高次構造を変換する酵素である．トポIIには α と β のアイソフォームがある．トポII α は細胞分裂時のDNA分配に必須であることが知られていたが，トポII β の生理的機能は未だ明確ではなかった．前回の大会で我々は，小脳顆粒細胞の初代培養系において，トポII阻害剤ICRF-193でトポII β の酵素活性を阻害すると発現誘導が抑制される遺伝子群（クラスI）の存在を報告した．クラスIには，イオンチャンネル，シナプス関連蛋白質，情報伝達に関わる遺伝子が含まれていた．そこで，これらの遺伝子が存在するゲノム領域のDNA高次構造を解析するため，DNase Iに対する感受性を定量PCRを用いて測定した．クラスI遺伝子では培養経時的にDNase I感受性が上昇し，これはICRF-193で抑制された．一方，ICRF-193で発現誘導に影響がないクラスII遺伝子や構成的に発現するクラスIII遺伝子では，DNase I感受性に対するICRF-193の効果が観察されなかった．これらの結果から，小脳顆粒細胞の分化過程で発現する一部の遺伝子の発現誘導には，トポII β によるDNAの高次構造変化が必要であることが強く示唆される．

PA1-022　ニューロンに存在する増殖抑制因子necdinの機能ドメインの解析

谷浦　秀夫[1]、吉川　和明[1]
[1]大阪大・蛋白質研究所・機能制御

Necdinは分裂終了したニューロンに発現する蛋白質であり、Prader-Willi 症候群の原因遺伝子候補である。Necdinは細胞増殖を抑制し、がん蛋白質Large T抗原や転写因子E2F1と結合して転写活性を抑制するpRb様作用を持つ。Necdinはニューロンの細胞質および核に発現し、さらに核マトリックス画分にも存在する。本研究では、necdinの核マトリックスへの結合と細胞増殖抑制に必要な機能ドメインを解析した。マウス胎仔脳より調製したニューロンの核マトリックスをin situで抽出し免疫染色を行った。Necdinは核マトリックス上で斑点状に存在したが核小体とは一致しなかった。次にnecdin欠損変異体を作製し遺伝子導入を行い、核マトリックスへの移行に必要な領域を同定した。Necdinの中央部領域144-184と191-222の欠損変異体は核マトリックスに移行せず、増殖抑制効果も示さなかった。またN末端領域60-100を欠損する変異体は核マトリックスへは移行したが、増殖抑制効果を示さなかった。pRbは核マトリックスに結合し、ニューロン分化を誘導することが知られているため、これらのnecdinの機能ドメインはニューロンの分化と増殖抑制に関与することが示唆される。

PA1-023　カルシウム結合タンパク質Iba2の神経幹細胞における発現

上田　睦明[1,2]、今井　嘉紀[1]、大澤　圭子[1]、金澤　裕子[1]、佐々木　洋[1]、高坂　新一[1]
[1]国立精神神経センター・神経研・代謝、[2]天理よろづ相談所病院・薬剤

今回我々は、ミクログリア特異的カルシウム結合蛋白であるIba1に相同性の高い蛋白をコードする新規遺伝子 *iba2* を同定した。Iba2はマウス胎性期の脳において強く発現しており、成熟するに従ってその発現レベルは徐々に低下した。マウス胎仔終脳では、*iba2*遺伝子は脳室帯 (VZ) および脳室下帯 (SVZ) において特異的に発現しており、神経幹細胞のマーカーであるnestinと共発現していた。また、成体の脳においては、*iba2*遺伝子は側脳室周囲のSVZおよび嗅球へとのびるRMS (rostral migratory stream)において発現し、それらの発現細胞の少なくとも一部は、BrdUでラベルされる分裂能を有した細胞であることが明らかとなった。さらに、神経幹細胞のin vitro培養系でも、nestin陽性細胞でIba2の発現がみられ、MAP2あるいはGFAP陽性細胞ではIba2の発現は認められなかった。以上の結果より、Iba2は、脳内においては神経幹細胞を含む神経前駆細胞に発現しており、分化や細胞移動に関与している可能性が示唆される。

PA1-024　p53欠損マウス胎仔大脳皮質からの神経系幹細胞株の樹立

堀内　真[1]、友岡　康弘[1]
[1]東京理科大院・基礎工・生物工

我々はｐ５３欠損マウス胎仔（１３日目）大脳皮質からクローン性株細胞を樹立した。その中のＦＢＤ－１０３ａ株は１０％　ＦＣＳ添加培地において扁平な細胞と突起を有する球形の細胞が混在した状態で増殖する。免疫染色法によって、神経系の未分化な細胞(nestin+)と分化型の細胞であるニューロン(neurofilament : NF+)、アストロサイト(GFAP+)およびオリゴデンドロサイト(O1+)の存在を確認した。次に、これらの分化型の細胞がどの様に産み出されているのかを調べるために本株を再クローニングして、得られた亜株の特性化をノーザンブロッティングによって行なった。その結果、１９の亜株が得られ、１０株がnestin+/NF+/GFAP+/MBP+（タイプ１）、３株がnestin+/NF-/GFAP+/MBP+（タイプ２）、５株がnestin+/NF+/GFAP-/MBP-（タイプ３）、１株がnestin-/NF-/GFAP-/MBP-（タイプ４）であった。タイプ１の株が得られたことは、自己複製能を持ち、ニューロン、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトに分化できる神経系幹細胞が存在することを示している。また、タイプ２およびタイプ３の株が得られたことは、この神経系幹細胞が最終分化する際に、ニューロンまたはグリアに分化能が限定された前駆細胞（これも自己複製能を持つ）を経ることを示している。

PA1-025 アストロサイトと上衣細胞を認識する新規モノクローナル抗体A3B10について

桜井 洋子[1]、藤牧 香代[2]、吉村 和法[2]、小林 淳子[1]、霜田 靖[1]、野村 正彦[2]、阿相 皓晃[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物学、[2]埼玉医科大学・医・第一生理学

胎児脳や成体脳でアストロサイトがいつどこでどのように発生してくるかということについての詳細については不明な点が多い。そのひとつには、アストロサイトのマーカーが少ないことがあげられよう。例えば、グリア繊維性酸性タンパク質(GFAP)があるけれどもこれでは未成熟なアストロサイトを検出することが困難である。そこで我々はラット胎仔大脳初代培養細胞由来アストロサイトを抗原としてマウスに免疫し、数種のモノクローナル抗体を作製した。その中でA3B10は培養タイプ1型アストロサイトを認識し、成熟ラット脳においてはアストロサイトだけでなく側脳室直下の上衣細胞も強く認識しおり、しかもその染色パターンは抗S100beta抗体のそれと類似していたが、細部で異なっていた。更にGFAPとA3B10抗体によるラット大脳のウエスタンブロットはA3B10がGFAPと異なる抗原を認識していることも示唆した。

PA1-026 ガレクチン-1はアストロサイトの分化を誘導する

佐々木 翼[1]、平林 淳[2]、笠井 献一[2]、遠藤 玉夫[1]
[1]都老人研・糖鎖生物、[2]帝京大・薬・生物化学

ガレクチン-1(Gal-1)は、糖結合能を持つ還元型として分泌され、その後糖結合能のない酸化型となると考えられている。酸化型Gal-1は神経軸索損傷後の再生を促進することが報告されているが、脳・神経系における還元型Gal-1の機能については良くわかっていない。我々はチョウセンアサガオレクチン(DSA)が未成熟なアストロサイトから星状形態の成熟したアストロサイトに分化誘導することを既に見出している。DSAとGal-1は糖結合特異性が似ているので、Gal-1がアストロサイトの分化誘導因子としての機能を持つのではないかと考え、検討を行った。新生ラット小脳由来の未成熟培養アストロサイトに組み換え体還元型Gal-1を加えると、星状形態に変化させ、GFAP量を増加させ、増殖性を著しく低下させ、分化を誘導した。この分化誘導は、Gal-1のハプテン糖であるラクトースにより阻害された。一方、ラット脳ホモジネートより、DSA同様の糖結合能を持つ画分を調製したところ、その画分には分化誘導能があり、主成分はGal-1であることがわかった。以上の結果は、脳内在性の還元型Gal-1が糖結合性を介してアストロサイトの分化誘導に働くことを示している。

PA1-027 脊髄背側から放出されるオリゴデンドロサイト分化抑制因子の解析

和田 圭樹[1]、清水 健史[1]、鹿川 哲史[1]、高田 慎治[2,3,4]、室山 優子[3,5]、池中 一裕[1]
[1]生理研、[2]京大・理、[3]ERATO分化誘導、[4]岡崎統合バイオ、[5]阪大・細胞工学センター

マウス脊髄でのオリゴデンドロサイト(OL)前駆細胞はE11前後に腹側の限局した領域の神経上皮細胞から発生し分裂を繰り返しながら分布を広げる。我々は既に報告されている脊髄腹側からのOL分化誘導シグナルに加え新たに背側からのOL分化抑制シグナルを見出し背腹軸に沿った因子の濃度勾配がOLの分化と広がりを制御する新たなモデルを提唱してきた。前大会ではこの背側因子の候補としてBMPを調べたがOL分化抑制活性は認められなかったことを発表した。そこで今回はこの因子を同定するため我々の確立した後脳・脊髄の展開標本培養を用いて脊髄背側からのOL分化抑制活性が発生段階でどのように変化するかを調べた。E11で活性は非常に強く徐々に活性が減少しE14にはほとんど活性が認められなくなった。脊髄背側でこのような発現を示す分子としてWnt1及び3aが考えられた。そこでホールマウントin situハイブリダイゼーションによってWnt1/3aの発現の経時変化を調べた。Wnt1/3aの発現はE11に脊髄背側の蓋板で強く認められE14にはほとんど検出されなかった。この発現量の推移が背側抑制因子の活性変化と一致したことからWnt1/3aを有力なOL分化抑制因子の候補と考え現在その活性を検討している。

PA1-028 Wntシグナリングによるオリゴデンドロサイト分化抑制

清水 健史[1]、和田 圭樹[1]、鹿川 哲史[1]、高田 慎治[2,3,4]、室山 優子[2,5]、池中 一裕[1]
[1]国立生理研、[2]ERATO誘導分化、[3]京大、理、[4]国立統合バイオ、[5]阪大、細胞工学センター

オリゴデンドロサイト(以下OL)は神経管腹側の限局した領域の神経上皮細胞から発生し、分裂を繰り返しながら中枢神経全体に移動すると考えられている。我々はこの腹側特異的OL発生が、脊髄の腹側から産生されるShhによる分化促進に加え、背側から産生される因子による分化抑制により生じることを明らかにしてきた。我々はこのOL分化抑制因子がBMPファミリーではないことをすでに報告しているが、今回本因子の候補としてwntファミリーに着目した。胎生14日マウスの脊髄初代分散培養細胞に、Wnt3aを発現させたL cellの培養上清を添加したところ、未分化OLであるO4陽性細胞の数が減少した。そこでOL-type2 astrocyte前駆細胞株である均一なCG4細胞にWnt3a上清を添加したところO4陽性細胞の数が減少したことから、Wnt3a上清による効果はOL前駆細胞に直接作用して引き起こされたと考えられる。また、Wntシグナリングの下流標的である活性化型β-catenin-LEF-1を強制的に発現するレトロウイルスを調整しCG4細胞に感染させたところ、Wnt3a上清添加時と同様にOLへの分化誘導が有意に抑制された。これらの実験結果からOLの分化がWntシグナリングによって抑制されていることが示唆された。

PA1-029 ショウジョウバエの神経特異的C2HC型Znフィンガー遺伝子dNZF-1の構造と機能

大迫 俊二[1]、高松 芳樹[1]
[1]東京都神経研・脳構造

神経特異的C2HC型Znフィンガー転写因子は、Cys-X_5-Cys-X_{12}-His-X_4-Cys型Znフィンガーを持ち、線虫からヒトに至るまで構造が良く保存されているが、機能については不明な点が多い。神経発生・分化の分子機構の解明を目指して、ショウジョウバエのホモローグdNZF-1を同定し、その構造と機能について研究を行った。dNZF-1はin vitroにおいては特定の塩基配列に結合し、転写を活性化する転写活性化因子として働くことが判った。胚発生期のin situ hybridizationとdNZF-1抗体を用いた免疫組織化学によって、stage 13頃からdNZF-1の発現が始まり、後期のstage 16ではより多くの中枢神経系のサブセットの神経細胞と末梢神経系の一部の神経細胞に発現することが明らかになった。dNZF-1の変異体は現存していなかったので、dNZF-1のドミナント・ネガティブ型およびdNZF-1 cDNAをGal4/UAS系を用いて発現させた結果、ドミナント・ネガティブ型ではすべて胚発生致死に、dNZF-1それ自身の場合は、過剰に発現させると胚発生致死になった。単クローン抗体BP102を用いて、中枢神経の軸索パターンを解析した結果、いずれの場合も中枢神経系の神経軸索のパターンの異常がみられ、このことが胚発生致死の原因であると考えられた。以上の結果から、dNZF-1は神経細胞の分化、成熟に関与すると考えられた。

PA1-030 神経細胞系譜に特異的に発現する膜蛋白質(RANDAM-2)の遺伝子クローニング

小谷 政晴[1]、田島 陽一[2]、小山内 たか[2]、金田 秀貴[3]、設楽 浩志[3]、岩槻 健[4]、久保 英夫[5]、桜庭 均[1]
[1]都臨床研・臨床遺伝、[2]都臨床研・生命情報、[3]都臨床研・実験動物、[4]都臨床研・腫瘍生化学、[5]都臨床研・総合

P19EC細胞の神経細胞分化に伴って発現するRANDAM-2を単クローン抗体(SKY-2)により同定した。*in vivo*の解析では、この分子はマウス胎生初期から発達過程の中枢神経系の神経性上皮細胞と成熟マウス脳の神経細胞で発現する。今回、この分子をより詳細に解析するために、SKY-2 mAbを用いた*randam-2* cDNAのクローニングを行った。【方法と結果】レチノイン酸で処理したP19EC細胞由来cDNAライブラリーを用いて、SKY-2による発現クローニングを行った。得られた*randam-2*cDNAは、ORFとpolyAを含む完全長のcDNA(1.9kbp)で、その塩基配列は、癌化したケラチノサイト特異的に発現すると報告された1型膜蛋白質PA2.26抗原をコードするcDNAと完全に一致した。*randam-2*cDNAの遺伝子産物がSKY-2認識分子である確認は、RANDAM-2/FLAG融合蛋白質としてIP/Westernにより行った。Northernによるメッセージの発現を解析したところ、RANDAM-2のWesternの結果と類似していた。現在、さらに詳細な解析を行っている。

PA1-031　マウス胎児脳における新規転写因子zfh-Xの発現様式 --- アンチセンスRNAによる発現抑制の可能性

小峰　由里子[1]、山森　哲雄[1]
[1]基礎生物学研究所

われわれは，新生児マウス脳より，ホメオドメインとZnフィンガーを持つ新規の転写因子，zfh-Xを単離した。 in situ ハイブリダイゼーション法によりこの遺伝子の発現を調べたところ，胎児脳の広い範囲で mRNA（センス鎖RNA）の発現が見られたが，それに加えてアンチセンス鎖RNAの発現も認められた。 分化初期，特に移動中の神経細胞ではアンチセンス鎖が発現しているが，より分化段階の進んだ部位ではセンス鎖が発現しており，両者の発現領域はほぼ相補的である。 例えば，13.5日目胚の大脳新皮質においては，アンチセンス鎖はintermediate zone, cortical plateで発現しているが，センス鎖はCajal- Retzius細胞でのみ発現している。 この後，発生が進むにつれてcortical plateでセンス鎖を発現する細胞が増加してくる。 このようなアンチセンス鎖の発現は，northern hybridization法など他の手法でも確認された。 以上の結果から，zfh-Xは細胞の移動や分化に関係した機能を持っており，分化初期の細胞では，そのアンチセンス鎖を発現させることによりmRNAの発現を積極的に止めているのではないかと考えている。 本演題では，zfh-Xの遺伝子構造とその発現パターンを報告し，さらにその機能や発現抑制機構についても考察する。

PA1-032　転写調節因子Eosの過剰発現がzebrafishの神経系の形成に及ぼす影響

横屋　幸彦[1]、森　徹自[1]、伊関　憲[1]、萩野　精太[1]、張　玉想[1]、竹内　真由美[1]、高木　裕美[1]、和中　明生[1]
[1]福島医大 生体情報伝達研 細胞科学

転写調節因子Ikarosファミリーのメンバーの一であるマウスEosは、リンパ球の発生に重要な働きをする他のメンバーとは異なり発生初期には、神経系に発現することがin situ hybridization 解析で明らかになった。我々は、発生初期での観察に有利なzebrafishを用いてEos遺伝子の機能の解析を試みている。zebrafishEos mRNAもマウス胚と同様、神経形成の初期から予定神経系全般に比較的弱い発現が見られる。そこで、この時期でのzebrafish Eosの働きを探査する為に、zebrafish Eosの全mRNAとEos たんぱく質とDNAとの結合部分(N末側Zn finger)を除いたEos mRNAを未分割卵または2細胞期卵に導入・発現させEosの過剰発現とdominant negative効果実験を行った。 過剰発現では、ほぼ１００%、その後の発生に形態的な異常が起こり、多くは2日以内に死亡する。これらの胚では体軸の異常、眼胞の形成不良を含む脳神経系に形態的な異常が見られた。そこで、体軸形成及び初期神経系の形成に関与する指標遺伝子の発現をin situ hybridization解析したところ、幾つかの遺伝子にectopicな発現が見られた。それとは対照的にN末側Zn finger の無いEos mRNAの導入実験では著しい影響が現れなかった。これらの結果について考察する。

PA1-033　Notch signal調節因子Mouse Numbの神経分化に対する効果

徳永　暁憲[1,2]、中尾　啓子[2]、岡野　栄之[2]
[1]大阪大院・医・神経機能解剖、[2]慶應大・医・生理学

神経系の多様性は、神経幹細胞及び前駆細胞の非対称分裂により獲得される。哺乳類においてMouse Numb(m-Numb)は細胞分裂の際、非対称に分配されNotchシグナルを一方の娘細胞でのみ抑制することで異なる運命決定を行っており、中枢神経系の多様性の獲得に必須の分子と考えられる。またm-Numbにはスプライシングによる幾つかのVariantがあることが報告されている。しかしながらm-Numbの非対称分配の機構及びNotchシグナル抑制機能の具体的メカニズムは不明な点が多い。我々はm-NumbによるNotchシグナルの抑制機構をNotchシグナルのターゲットであるHES1遺伝子のプロモーター活性を指標にしたレポーターアッセイにより検証し、これまでにm-Numbによる抑制効果にはスプライシングバリアント及び細胞の分化状態により違いが見られることを見出している。またマウスをモデル動物として生体での解析を行う為、Cre-loxPシステムを用いたinducible Transgenic Mouseを作製し、発生初期の神経系でm-Numbを異所的に発現させることで神経幹細胞からの神経分化にもたらす影響について組織学的に検証しており併せて報告する。

PA1-034　培養小脳組織の分化とグルタミン酸放出パターン

上松　正和[1]、太田　靖一[1]、吉田　祥子[1]
[1]豊橋技大・物質工学系

我々はラット新生仔小脳皮質の組織培養において、顆粒細胞の周期同調による分化誘導を行っている。この誘導により、培養2-3日で顆粒細胞層の移動とプルキンエ細胞の分化を引き起こすことが出来る。細胞周期同調の期間に外からグルタミン酸を投与、あるいはグルタミン酸受容体の阻害剤を投与すると一連の分化が抑制されることから、顆粒細胞の周期同調はグルタミン酸の遊離パターンを変えると考えてきたが、具体的な検証には至らなかった。今回Innocentiらの報告した方法 (J Neurosci 2000;20(5):1800-8)を用い、培養組織から放出されるグルタミン酸の空間パターンを検討した。その結果、細胞周期同調の進行にともない、外顆粒層から一過性のグルタミン酸放出の上昇が観察され、同時に培養小脳皮質での細胞内カルシウムイオン濃度の上昇が見られた。この変化は周期同調しない培養組織では見られない。24時間の周期同調期間中、グルタミン酸の放出は12 hours in vitro(HIV)から16 HIVで観察された。さらに周期同調期間を12時間以下に短縮すると分化を引き起こすことが出来なくなったが、グルタミン酸を加えて培養すると周期同調12時間で分化を引き起こすことが出来た。これらの結果から顆粒細胞の細胞分裂周期の同調に伴う一過性のグルタミン酸放出が小脳皮質分化を引き起こしていることが示唆される。

PA1-035　発生期中枢神経系におけるdepolarization waveの伝播メカニズム　ー光学的イメージングによる解析ー

佐藤　容子[1]、持田　啓[1]、矢澤　格[1]、佐々木　真一[1]、佐藤　勝重[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

ニューロン電位活動の光学的多領域同時計測法を発生初期胚に適用し、脳幹領域の機能形成過程を追跡する過程で、迷走神経刺激によって、脳幹から脊髄、小脳、大脳脚まで広範に伝播する脱分極波（depolarization wave）が誘発されることを見出した（Neuroscience 102: 245-262, 2001)。この脱分極波は、孤束核でのシナプス後電位によってトリガーされるが、孤束核近傍への直接電気刺激によっても誘発されることがわかった。今回は、この直接刺激法を用いて、脱分極波の機能発生パターンと伝播メカニズムについて解析を行った。脱分極波の広がりは、発生初期では脳幹正中領域に限局していたが、しだいに外側へと広がり、孵卵10-11日以降では、逆に外側・小脳領域に限局することが示された。脱分極波は、gap junction blocker（18 β-glycyrrhetic acid, carbenoxolone）とNMDA型受容体blocker（APV）によって強く阻害され、また、他の複数の神経伝達物質阻害剤（CNQX, d-Tc, picrotoxin）によっても部分的に抑制された。このことから、脱分極波の伝播には、gap junctionとchemical synapseの両方が必要であることが明らかとなった。

PA1-036　鶏胚脊髄神経刺激により広範囲に誘発されるdepolarization waveの光学計測による解析

持田　啓[1]、佐藤　勝重[1]、佐々木　真一[1]、矢澤　格[1]、佐藤　容子[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

膜電位感受性色素とニューロン電位活動の光学的計測法を用いて、鶏胚脊髄の後根神経刺激により誘発されるシナプス後電位の発達を調べていく過程で、これまで脳幹標本で見られた脱分極波に類似した、広範に伝播する脱分極性の光学シグナルを脊髄でも見出した。この脱分極波は数秒間持続するもので、両側のLateral Motor Columnを中心に検出された。孵卵8日目の鶏胚を用いた解析では、繰り返し刺激により速やかに減弱し、数回目には出現しなくなった。また、頸髄と腰仙髄で比較した場合、頸髄を刺激した方が出現率が高く、繰り返し刺激に対しても比較的高い抵抗性を示した。前根のみを刺激しても出現せず、感覚神経からのシナプス入力による介在ニューロンネットワークの活性化がその出現に大きな役割を果たしていると考えられた。特定の刺激条件下では脳幹・小脳まで減弱せずに伝播することより、発生中期の中枢神経系に、脊髄から上位中枢まで広範囲に広がるcell-to-cell communication systemが存在することが示唆された。

PA1-037 鶏胚菱脳における舌咽・迷走神経運動核の機能的分節構造 ー膜電位の光学的計測法による解析ー

佐藤 勝重[1]、持田 啓[1]、矢澤 格[1]、佐々木 真一[1]、佐藤 容子[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

膜電位の光学的多領域同時測定法を鶏胚脳幹摘出標本に適用し、舌咽/迷走神経の運動核の機能的構築過程を追跡した。孵卵4~8日の鶏胚から舌咽/迷走神経をつけたまま脳幹を取り出し、merocyanine-rhodanine系の吸光膜電位感受性色素（NK2761）で染色した後、舌咽/迷走神経の電気刺激によって脳幹内に誘発されるニューロン応答を144/1020 ch同時計測システムを用いて検出した。得られた光学シグナルの大きさの空間的分布パターンのマッピングを行ったところ、孵卵4~6日の発生段階では、運動核内におけるニューロン応答のパターンは一様ではなく、いくつかのピークが見られることが明らかとなった。この応答の大きさのピークは、発生が進むにつれて次第に融合し、孵卵7~8日では、一つのピークを中心に階層構造を形成することが示された。発生初期の菱脳では、形態学的分節構造としてrhombomereが存在し、鶏胚の場合孵卵4日までにほぼ消失することが知られているが、今回、光学的機能マッピングで見られたシグナルの分布パターンは、これに対応する機能的な分節構造、あるいはsub-segmentationとも呼ぶべき機能単位の分化・発生過程を示唆していると考えられる。

PA1-038 In vivoラット脊髄における末梢神経応答パターンの生後変化 ー内因性光学イメージング法による解析ー

佐々木 真一[1]、持田 啓[1]、矢澤 格[1]、佐藤 容子[1]、佐藤 勝重[1]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学

我々は昨年、末梢神経刺激によってin vivoラット脊髄に誘発されるニューロン応答が、内因性光学的イメージング法により画像化できることを示し、画像化するための最適条件について発表した。今回は、生後3週からadultのラットにおいて、正中神経と尺骨神経の同時刺激により脊髄背側に誘発されるニューロン応答をマッピングし、生後発達に伴う応答パターンの変化について検討した。生後3-4週のラットにおいては、応答領域は数髄節にまたがるもののadultと比較して小さく、また、髄節間で明確な境界は見られず数髄節間で一体となった応答パターンが得られた。髄節間の境界は発達が進むにつれ明確になり、応答領域も次第に大きくなっていくことが分かった。これらの結果は、脊髄内における末梢神経の応答パターンを内因性光学イメージング法で明確に捉えられることを示すとともに、応答パターンが生後発達に伴いダイナミックに変化していくことを示唆している。

PA1-039 神経回路形成を制御する遺伝子のショウジョウバエを用いた異所発現スクリーニング

織原 美奈子[1,2]、斎藤 麻衣[1,2]、間田 有香[2]、相垣 敏郎[3]、浜 千尋[1,2]
[1]理研・発生再生研・神経回路発生、[2]科技団・戦略、[3]東京都立大・院理・生物

神経回路は、神経細胞の細胞体から伸長した繊維が特定の標的とシナプス結合することにより形成される。われわれは、この回路形成を制御する新たな因子を同定するために、ショウジョウバエの異所発現ライブラリー系統を利用した遺伝子のスクリーニングを行ってきた。昨年度本大会では、成虫脳キノコ体中の一部の神経細胞を膜結合性GFPで可視化し、同時にその細胞で染色体上の任意の遺伝子を発現させて神経繊維の形状を解析するシステムについての報告を行った。今年度は、スクリーニングの結果得られた神経繊維の走行パターンや形態に異常を示した系統の解析についての報告をする。異所発現スクリーニングを行った766系統の中から、神経繊維が過伸長を示す5系統と神経繊維上にvaricosityが生じる3系統を選択し、それぞれの系統に挿入された転写活性化配列（UAS）の挿入部位を決定することにより原因遺伝子の候補を特定した。また発現パターンから正常発生において神経系で機能していると考えられる候補遺伝子を最終的に選択した。今後はさらに欠損変異体を作成してその表現型を解析することにより絞られた候補遺伝子の神経回路形成に果たす役割を解明していきたい。

PA1-040 大脳新皮質におけるカルレチニン免疫活性細胞の化学的性質の生後発生過程での変化

瀧 公介[1]、玉巻 伸章[1]、金子 武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

成ラット大脳皮質のGABA作動性ニューロンは化学的性質によってサブグループに分けることができるが、そのうちカルレチニンで標識されるサブグループとvasoactive intestinal polypeptide (VIP)で標識されるサブグループは成ラットでは大きく重なることが知られている。このような共存関係が生後の発生過程でどのように変遷しているかを二重蛍光染色法によって調べた。VIPは生後4日目から確認できたが、この時点では既に多数存在するカルレチニン陽性細胞とほとんど重複が見られなかった。代わりに、これらのVIP陽性細胞のほぼすべてがcorticotropin releasing factor (CRF)の免疫活性を示した。カルレチニン陽性細胞のVIP陽性率はその後徐々に増加して成ラットでの割合に近づいていった。一方、カルレチニン陽性細胞のCRF陽性率は一貫して低いままであった。このように大脳皮質におけるGABA作動性ニューロンのサブグループマーカーの共存関係が生後大きく変化することが確認された。これらの結果からカルレチニンやVIPで標識されるニューロン群はかなり早い段階においても少なくとも2グループの細胞群に由来しうることが示唆された。

PA1-041 発達過程の延髄孤束核におけるGABA性シナプス除去の分子メカニズム

河合 良訓[1]、仙波 恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学・第二解剖学教室

最近我々は、延髄孤束核において生後1週を境にして急速なシナプス結合の再編成が起こることを見出した。この現象には必要なシナプス結合の強化と不必要なシナプス結合の除去が含まれていると考えられる。今回、特定の孤束核ニューロンにおけるシナプス除去の分子メカニズムの解析を試みた。小型孤束核ニューロンでは生直後にはグルタミン酸性およびGABA性の双方のシナプス後電流が観察されるが、生後2週目からはGABA性シナプス後電流が認められなくなる。このことは小型ニューロンからGABA性シナプスが除去されることを示唆している。このGABA性シナプス後電流はA型GABA受容体を介するものであることから、そのサブユニット発現の生後変化を調べた。特にA型GABA受容体のシナプス後膜下への集積化機構に必須とされるγサブユニットについて*in situ* hybridization法を用いてその生後発現パターンを解析した。その結果、小型ニューロンにおいてγ1サブユニットが生後6日以降発現されなくなることがわかった。このA型GABA受容体サブユニット構成変化に伴うGABA性伝達の形態学的・薬理学的所見も併せて報告する。

PA1-042 大脳皮質の発達過程におけるCl⁻ホメオスタシス調節遺伝子の発現変化

岡部-清水 千草[1]、横倉 正倫[1]、岡部 明仁[1]、豊田 博紀[1]、大野 浩司[2]、佐藤 康二[2]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医科大・医・生理第一、[2]浜松医科大・医・解剖第一

脳の発達初期でのGABAの役割は成熟後の抑制性伝達物質としての役割とは大きく異なっている。そのメカニズムとしてCl⁻ホメオスタシスの発達的変化が考えられることから、我々はCl⁻ホメオスタシスを調節する因子として、外向きのCl⁻トランスポーターのKCC1、KCC2、内向きのCl⁻トランスポーターのNKCC1及び電位依存性Cl⁻チャネルCLC-2に着目した。これらCl⁻ホメオスタシス調節遺伝子が大脳皮質の発達段階においてどのような発現変化をしているのかを知る目的で、上述の4種類の遺伝子からアンチセンスオリゴプローブをデザインし、in situ hybridaization組織化学法を行った。その結果、大脳皮質においてKCC2の発現は生後発達とともに増加し、逆にNKCC1は減少した。特に生後10日目頃に両者の発現パターンは逆転した。幼若期にはNKCC1によるCl⁻取り込みがKCC2によるCl⁻汲出しに勝るため、細胞内Cl⁻濃度が上昇するGABAが興奮性に作用している可能性が示唆された。

PA1-043　新規CRMPファミリー分子、CRMP5の同定と機能解析

深田　斉秀[1,2,3]、渡我部　育子[1,3]、湯浅　純一[1,2,3]、河内　浩行[1,3]、黒岩麻里[4]、松田　洋一[4]、野田　昌晴[1,2,3]
[1]基生研　感覚情報、[2]総研大　生命科学　分子生物機構論、[3]CREST、[4]北大院　地球環境科学　生態環境科学

CRMP(collapsin response mediator protein)は、成長円錐のガイダンスにおいて中心的な役割を果たす分子と考えられている。今回、我々はCRMPファミリーに属する新たな分子、CRMP5 を酵母のツーハイブリッド法によりクローニングすることに成功した。これまでのCRMP1-4がメンバー間で高い相同性を有しているのに対し(68-75%)、CRMP5は他のCRMPメンバーと50%程度の相同性しかなく、CRMP1-4、DHPaseとは系統的にはなれた第三のサブファミリーに分類されると考えられる。マウスのCRMP5遺伝子は第五染色体のB1バンド上に位置し、その発現様式は他のCRMPメンバーと同様に神経系に特異的で、発生期の特に生後一週間に発現ピークがあることを示した。また、結合実験により、CRMP5はCRMP2-5、DHPaseとそれぞれ異なるアフィニティーで結合し、興味深いことに発生期における発現様式がほとんど同様であるCRMP1とのみ相互作用しないことが明らかとなった。従って、神経系の発生期においては、CRMP複合体はCRMP1を含むものとCRMP5を含むものの２つに大別できると推定される。構成の異なるCRMP複合体にはそれぞれ異なる機能があり、協調して複雑な神経回路の形成に関わると考えられる。

PA1-044　Cdk5/P35-dependent and Independent Pathways through Which ephrin-A5 Induces Morphological Changs of Neuronal and Non-neuronal Cells

Chi Cheng[1,2]、佐々木　幸生[2]、中山　孝[3]、田中　英明[4]、大野　重昭[5]、五嶋　良郎[2,6]
[1]横浜市立大学・医・眼科、[2]横浜市立大学・医・薬理学、[3]横浜市立大学・医・生化学、[4]熊本大院・医・神経分化学、[5]北海道大学・医・眼科、[6]CREST JST, Japan

Ephrin-A5 plays a pivotal role in retinal ganglion cell(RGC) axon guidance .We analyzed mechanisms of ephrin-A5 signaling. In RACs,olomoucin,an inhibitor of Cdk5,blocked by approximately 50% the recombinant ephrin-A5 induced growth cone collapse.Ephrin-A5 increased the level of immunoreactivity of phosphorylated tau,a substrate for Cdk5. Ephrin-A5 transiently induced cell shinkage of PC-3M cells which express both an ephrin-A5 receptor,EphA2 and Cdk5,but not a Cdk5 activitor,p35,with peak effect being observed after 30min,olomoucin didnot block the ephrin-A5-induced cell shinkage in PC-3M cells .In the cells transfected with p35,however,olomoucin blocked by more than 50% the cell shinkage.There appears to exist that there exists Cdk5-dependent and independent pathways through which ephrin-A5 induces morphological changes.

PA1-045　カルシウムウェーブに対するNMDA型グルタミン酸受容体（NMDAR）の作用機構の解明

岡田　英嗣[1]、宮川　尚久[1]、森　寿[2]、三品　昌美[2]、上野川　修一[3]、宮本　有正[1]、久恒　辰博[1]
[1]東大院・新領域・先端生命、[2]東大院・医・分子神経生物、[3]東大院・農生科・応生化

カルシウムウェーブは、近接する数十の神経細胞が同期して行う活動で、大脳新皮質神経回路網の形成に寄与していると考えられている。本研究は、NMDARサブユニット分子ε2遺伝子欠損マウス（GluRε2K.O.マウス）を使用し、カルシウムウェーブの解析を行ってきた。GluRε2K.O.マウスではカルシウムウェーブの発生頻度が極端に低下することから、NMDARがカルシウムウェーブになんらかの作用を示すことは昨年までで分かっている。以後その具体的な作用機構について解明を目指している。NMDARの阻害剤APVではカルシウムウェーブへの阻害効果が認められ、AMPARの阻害剤CNQXでは効果が認められなかった。この結果は、カルシウムウェーブがNMDARから直接流入したCa^{2+}シグナルの作用を受けていることを示唆する。その作用点を解明するため、単一細胞へのIP_3インジェクションにより人工的に誘発したカルシウムウェーブとGluRε2K.O.マウスを組み合わせた解析を現在行っている。カルシウムウェーブの誘発機構や細胞間を広がる機構とNMDARの関係について解析できると考えている。

PA1-046　セマフォリン4Dとその受容体プレキシンB１の細胞内情報伝達系の解析

廣谷　睦[1]、大岡　嘉治[2]、山本　貴啓[2]、古郷　幹彦[1]、松矢　篤三[1]、稲垣　忍[2]
[1]大阪大院・歯・第一口腔外科、[2]大阪大・医・保健

セマフォリンは神経回路形成時に軸索経路や投射領域の周囲で発現し、誤った神経軸索の進入を防ぐ反発因子として同定された分子で、構造上の違いから大きく分泌型と細胞膜結合型に分類される。私共の研究室でクローニングされたマウスセマフォリン４D（M-Sema4D）は細胞膜貫通領域を持つ細胞膜結合型セマフォリンファミリーに属し、神経系や免疫系を中心に発現していることが明らかになっているが、神経系における生理機能については全く不明である。最近、M-Sema4Dの受容体の候補としてプレキシンB１分子が同定されたが、プレキシンB１分子は細胞膜貫通領域を持つ細胞膜結合型分子で、約６００アミノ酸から構成される細胞内領域は、その情報伝達機構に重要な役割を果たしているものと考えられている。私共はM-Sema4Dの生理機能解明にプレキシンB１分子の細胞内情報伝達機構の理解が不可欠と考えプレキシンB１分子の細胞内領域に結合する分子をyeast two hybrid 法を用いスクリーニングした。その結果、アクチン-細胞骨格系の制御に関与する低分子量G蛋白質の調節蛋白質の結合が認められた。従ってSema4D-プレキシンB１の生理作用がアクチン-細胞骨格系を介して行われている可能性があると考えられ、現在更に検討中である。

PA1-047　セマフォリン3A情報伝達はFyn-Cdk5リン酸化カスケードを介する

佐々木　幸生[1]、Chi Cheng[1,2]、内田　穣[1,4]、大島　登志男[5]、八木　健[6]、谷口　雅彦[7]、中山　孝[3]、工藤　佳久[4]、大野　重昭[2]、中村　史雄[1]、五嶋　良郎[1,8]
[1]横浜市大・医・薬理、[2]横浜市大・医・眼科、[3]横浜市大・医・一生化、[4]東薬大・生命科学、[5]理研・脳科学総合セ、[6]阪大・細胞生体工学セ、[7]東大院・医・生化分子生物、[8]CREST, JST

軸索ガイダンス分子セマフォリン3A (Sema3A) は神経成長円錐の退縮と軸索輸送の亢進を引き起こす。我々はSema3A情報伝達を解析する目的で、後根神経節の成長円錐退縮応答に対する種々の阻害剤の効果を検討した。その結果、チロシンキナーゼ阻害剤ラベンダスチンAとCdk5阻害剤オロモウシンが同応答を抑制した。さらに、チロシンキナーゼ*fyn*あるいは*cdk5*欠損マウスにおいて、Sema3Aに対する退縮応答が低下していた。培養細胞株に種々の遺伝子を発現させ、解析を行ったところ、1) Sema3A受容体Plexin-A2はFynと会合、リン酸化される2) 構成的活性化型FynはCdk5のTyr15をリン酸化、キナーゼ活性を上昇させる3) Cdk5キナーゼ活性はSema3A刺激により上昇することが明らかとなった。抗リン酸化抗体を用いた免疫細胞化学的解析より、後根神経節成長円錐においてSema3A刺激がCdk5 (Tyr15) とその基質であるタウのリン酸化を亢進することが明らかとなった。よって、Fyn-Cdk5リン酸化カスケードがSema3A情報伝達に重要な役割を果たすことが示唆された。

PA1-048　LIMキナーゼ１による神経成長円錐の形態制御機構

大橋　一正[1]、遠藤　光晴[1]、佐々木　幸生[2]、五嶋　良郎[2]、水野　健作[1]
[1]東北大・院・生命科学・情報伝達分子解析、[2]横浜市大・医・薬理

LIMキナーゼ(LIMK)は、アクチン脱重合因子であるcofilinをリン酸化、不活性化し、アクチン骨格の再構築を制御するシグナル分子である。これまでに、LIMKは低分子量G蛋白質Rhoファミリーの下流エフェクターであるROCK, PAKによってリン酸化され活性化される事を明らかにした。LIMKファミリーの中でLIMK1は発生過程の神経系に高発現しており、神経発生過程において機能することが示唆される。ヒトLIMK1遺伝子の半接合体欠損はウイリアムス症候群における空間認知障害を引き起こすことが報告されている。また、藍沢らにより脊髄後根神経節(DRG)細胞の神経成長円錐に対するセマフォリンによる退縮刺激に対し、LIMK活性が必要であることが明らかとなった。今回、私たちは、タイムラプスシステムを用いてトリDRG細胞の神経成長円錐に対するLIMK1の機能解析を行った。野生型LIMK1を過剰発現させた場合、神経成長円錐の運動性が極端に抑制され、伸展速度も減少することが明らかとなった。また、活性型cofilinを導入した場合は、成長円錐の運動性が過剰に活発になり、形態も活発に変化し、形態が不安定な様子が観察された。これらの結果から、LIMK1によるcofilinのリン酸化は神経成長円錐の形態制御や伸展方向の決定に関与することが考えられる。

PA1-049 小脳顆粒細胞の極性形成に関与する新規候補分子の同定

永楽 元次[1,2]、平野 丈夫[1,2]、見学 美根子[1,2]
[1]京都大院・理・生物物理、[2]CREST

小脳顆粒細胞は生後発達中、まず小脳表面に対して平行な平行線維を形成しながら線維に沿って移動し、その後、平行線維に対して垂直方向に軸策を伸ばしそれに沿って内顆粒層に移動する。我々は、切片培養下の顆粒細胞が生体と同様にその移動方向を直角に変化させることを利用して、この方向転換を制御する分子の探索を行った。すなわち、方向転換を起こす前の培養二日目の顆粒細胞と、方向転換を起こす培養三日目の顆粒細胞からmRNAを精製し、サブトラクション法により差次的に発現している分子のスクリーニングを行った。その結果、顆粒細胞が方向転換する時期に発現量を増す新規の蛋白質Bretを単離した。Bretは10個のEGF様繰り返し構造を持つ一回膜貫通型蛋白質で、発生途中の中枢神経系に特異的に発現し、特に顆粒細胞が方向転換を起こす小脳外顆粒層の内層、プルキンエ細胞、海馬のCA3領域、並びに嗅球の僧帽細胞において強く発現している。またBretを特異的に認識する抗体を作成し細胞内局在を解析した結果、培養下の顆粒細胞において、先端突起と樹状突起に強く局在していることが分かった。以上からこの新規の膜蛋白質は細胞の形態変化や移動を制御する機能を持つ分子である可能性が考えられる。

PA1-050 神経ガイダンス分子群CRAM/CRMPs複合体に会合するチロシンキナーゼFes/Fpsの同定と機能解析

柳 茂[1]、三井 教寛[1]、稲留 涼子[1]、高橋 秀典[1]、山村 博平[1]
[1]神戸大院・医・ゲノム科学

神経発生過程において分化した神経細胞は、軸索を進展し、最終的にそれぞれ特異的な標的を探し当て、神経伝達の場であるシナプスを形成する。この神経回路網の形成過程において、神経細胞が局所の標識分子を認識することの連続により、最終的な標的に至る。近年、これらの分子としてセマフォリンなどの反発因子およびその受容体が同定され、セマフォリンを介する反発性のシグナル伝達機構が注目されている。一方、CRMPsはコラプシン/セマフォリンの細胞内シグナル伝達機構に関与する物質として同定されたが、神経軸索誘導や伸展活性などのより普遍的な神経ガイダンス分子としての機能が示唆されている。我々は以前、CRMP結合分子であるCRAMを同定し、CRAMがラットの発達脳においてCRMPsおよびチロシンキナーゼと複合体を形成していることを明らかにした。今回、神経ガイダンス機構におけるCRAM/CRMPsに会合するチロシンキナーゼFes/Fpsの同定とセマフォリンを介するシグナル伝達における役割を解析したので報告する。

PA1-051 培養神経細胞における樹状突起からの軸索再生

林 謙介[1]、平井 里香[1]、石川 巧一[2]、高田 邦昭[1]
[1]群馬大学・生体調節研究所・細胞構造分野、[2]群馬大学・生体調節研究所・分子調節分野

神経細胞は樹状突起と軸索を形成して極性をもつ。培養神経細胞では培養初期に軸索を切断すると極性が逆転することが報告されている。一方、さまざまな種類の動物の生体内で、軸索を細胞体の近位で切断すると樹状突起から新しい軸索が再生することが知られている。今回我々は、樹状突起から軸索が再生する過程をインビトロで解析するために、生後ラットの脳から樹状突起付きの神経細胞を取り出して培養した。
出生直後の大脳皮質を十分な酵素処理によって分散すると、太くて長い樹状突起を有する神経細胞を得ることができる。この細胞を低密度で培養すると、6割以上の細胞で樹状突起が活発に伸長して軸索に変換した。もともと樹状突起であった部分もtau1抗体（軸索マーカー）陽性となり、MAP2（樹状突起マーカー）陰性となった。脊髄に色素を注入し、逆行性にラベルされた投射ニューロンにおいても樹状突起から軸索への変換を確認した。
タイムラプス観察すると、樹状突起の先端から軸索が再生するときには、細胞体から軸索が再生するときよりも軸索再生の開始までにかかる時間が5時間ほど長かった。樹状突起が軸索に変換する過程では突起内の細胞骨格が作り替えられる必要があり、それに時間がかかると考えられる。

PA1-052 神経突起の伸長に果たすM6aの役割

佐藤 泰史[1]、藤澤 肇[2]、平田 たつみ[1]
[1]遺伝研・脳機能、[2]名古屋大・院・理学

発生時、嗅球の軸索は終脳外側の特定の位置を選択的に伸長し、嗅索と呼ばれる神経束を形成する。嗅索の形成機構を解析するために、マウスの嗅球と嗅索周辺を抗原に用いてモノクローナル抗体(MAb)を作製し、嗅索の形成を阻害する抗体としてMAb1B4をスクリーニングした。この嗅索形成の阻害は、MAb 1B4により軸索が伸長できなくなる事が原因であると考えられた(第21回大会)。さらに詳細な解析を行なったところ、MAb 1B4は成長円錐の退縮はおこさずに、軸索の伸長のみを停止させることがわかった。またMAb 1B4の抗原分子のクローニングを行い、抗原がlipophilinファミリーに属するM6aであることも明らかにした。M6aは4回膜貫通型タンパク質である。これらの結果は、M6aが神経突起が伸長する過程に関わることを示している。本大会では、M6aの機能部位の同定なども含めて、M6aが神経突起の伸長に果たす役割について報告する。

PA1-053 神経成長円錐におけるフィロポデイア形成に果たすWAVEの役割

宮本 茂昭[1]、野住 素広[1]、中川 裕之[1]、三木 裕明[2]、竹縄 忠臣[2]
[1]九州工大・情報工・生化システム、[2]東京大・医科研・腫瘍分子

神経成長円錐ではアクチン繊維の伸長、束化等の再編によりラメリポデイアとフィロポデイアが形成される。WASPファミリーのWAVEは細胞膜ラッフル形成から神経突起形成でも重要な役割を果たすと考えられる。WAVE分子のN末のScar homology domain(SHD)の詳細な機能は未解明である。そこでWAVE1 SHD GFPを構築し、神経芽細胞NG108-15に発現させ、その分布と神経突起形成に与える影響を調べた。SHD-EGFPを発現させたNG108-15細胞にBt2cAMPで神経突起を誘導させた。その結果、SHDのみでもWAVEと同様にフィロポデイア先端に集積することが分かった。またSHD-EGFPを発現させた場合の神経突起形成率はEGFPのみを発現させた細胞に比べ低下した。このことはWAVEが神経突起形成時にSHDを介して成長円錐のフィロポデイア先端に移行し、アクチン重合を制御している可能性を示唆する。

PA1-054 後根神経節ニューロンにおけるセマフォリン4Dの生理作用の検討

増田 健太[1]、藤岡 しほ[1]、大岡 嘉治[1]、Marcia Toguchi[1]、宮崎 信雄[1]、稲垣 忍[1]
[1]大阪大院・医・保健学科・神経生物学

セマフォリンは成長円錐反発因子として同定された神経回路形成に関与する分子の一つである。セマフォリン分子のうち膜型セマフォリンの一つM-SemaG(Sema4D)は神経系と免疫系に豊富に発現するが、神経系での機能は不明である。Sema4Dは胎生早期から神経突起に発現し、軸索の誘導に関与している可能性が高い。私達は、Sema4Dが後根神経節細胞の突起伸長に及ぼす作用を後根神経節の一次培養を用いて検討した。Sema4Dは神経成長因子(NGF)存在下、非存在下のいずれにおいても神経細胞の突起伸長を促進した。この突起伸長作用は抗Sema4D抗体を加えることによって有意に抑制されたことから、Sema4Dが特異的に神経突起伸長を促進することが明らかになった。一方、NGFの受容体であるTrksのチロシンキナーゼ阻害剤であるK252aがSema4Dの突起伸長作用を抑制したことから、Sema4Dの突起伸長作用にはTrksを介するNGFの作用が必要であることが示唆された。一般的にセマフォリン分子は神経突起伸長に対して反発性に作用することが知られているが、後根神経節ニューロンに対してはSema4Dがむしろ誘導性に作用する新しい作用が明らかになった。

PA1-055　Sema4D欠損マウス作製とSema4D機能の解析

竹田　雄一[1,2]、天崎　真由実[1]、古山　達雄[3]、宮崎　純一[4]、丹羽　仁史[4]、田代　文[4]、倉本　恵梨子[1]、松山　知弘[5]、古郷　幹彦[2]、松矢　篤三[2]、稲垣　忍[1]
[1]大阪大院・医・保健学科・神経生物学、[2]大阪大院・歯学研究科・統合機能口腔科学専攻顎口腔病因病態制御学講座（口腔外科第一教室）、[3]大阪大院・医学研究科・機能形態学、[4]大阪大院・医学研究科・幹細胞制御学、[5]兵庫医大・５内科

セマフォリンは成長円錐反発因子として同定された神経回路形成に関与する分子の１つである。セマフォリン分子のうち膜型セマフォリンの１つM-SemaG(Sema4D)は主に神経系と免疫系に発現するが、神経系での機能は不明である。Sema4Dは、胎生早期から神経突起に発現し、大変特徴的な発現パターンを示す。我々はSema4Dの生体内における機能を明らかにするため、相同遺伝子組み替え法によりSema4D欠損マウスの作製を行った。Sema4D欠損マウスは外見的に正常で、生殖・繁殖活動にも顕著な異常は認められなかった。また、顕著な神経回路形成異常は見られなかったが、軸索傷害動物で有意な差がみられた。さらに、行動学的研究では、対象マウスと比較して自発運動の指標の一つである回転かご法において運動量の低下が見られた。

PA1-056　TGFαのシナプス発達にたいする抑制因子としての役割

難波　寿明[1]、武井　延之[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

神経発達の際の神経活動は、神経細胞の分化や回路形成の際の活動依存的なシナプスの強化に強く影響を及ぼす。新皮質初代培養では脳由来神経栄養因子（BDNF）が活動依存的に放出され、神経細胞の発達や神経細胞上のグルタミン酸受容体の発現を促進することが知られているが、負の方向に調節する因子とその生理作用はあまり知られていない。これまでに我々は、Transforming growth factor α（TGFα）を含む上皮成長因子（EGF）群が抑制神経上のグルタミン酸受容体の発現を抑制し、BDNFとは逆方向の作用を及ぼすことを示してきた（本大会シンポジウムS-23参照）。本研究では、周期的な自発活動を示す新皮質初代培養にTGFαを2日間投与したところ、自発活動の減弱を観察した。そこでTGFαの受容体であるErbB1を持つ同定可能な双極細胞よりホールセルパッチクランプ記録を行い、活動電位発火特性および電位依存性電流を調べた。その結果、TGFα処理により双極細胞の高頻度発火能が低下し、しかもこの発火特性を規定する電位依存性カリウム電流も減少していた。こうしてTGFαは、電位依存性カリウムチャネルを減少させることで神経発火能を低下させ、それにより神経発達に必要な神経活動を抑制する可能性が示唆された。

PA1-057　NGFを介したNa^+-Ca^{2+} Exchanger サブタイプ2 mRNAの特異的発現増加

大山　博之[1]、小池　達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

Na^+-Ca^{2+} Exchanger(NCX)は、細胞膜に局在化した対向輸送体であり、神経細胞においてCa^{2+}排出の中心的な経路であると考えられている。神経細胞においてNCXがCa^{2+}ホメオスタシス制御機構にどのような役割を果たしているかを理解するために、生後１日のラットから単離した上頚神経節(SCG)細胞でのin vitro発生下での発現活性を測定した。Exchangerの活性は1DIV(days in vitro)ではほとんど検出されなかったが、NGF存在下で7DIVでは大きく増加した。Exchangerのどのサブタイプがin vitro発生下でのExchanger活性増加に寄与しているのかを特定するためにRT-PCRを行なった。その結果、NCX1とNCX2の転写産物が7DIV神経細胞に存在し、一方でNCX3の転写産物はそれらよりはるかに少ないことが示された。NCX1、3の転写産物は有意に増加しなかったが、NCX2の転写産物は3DIVで大きく増加し、5DIVでプラトーに達した。さらに、NCX2転写産物はSCGでは神経細胞のみに発現しており、NGF濃度に依存して発現が増加した。これらのことは、NCX2の発現はNGFによって制御されており、成熟SCG神経細胞においてCa^{2+}ホメオスタシス制御の中心的な役割を果たしていることを示している。

PA1-058　脳由来神経栄養因子（BDNF）によるグルタミン酸放出の増強作用は、細胞内Ca^{2+}ストアの活性化を必要とする。

松本　知也[1]、沼川　忠広[1,2]、安達　直樹[1]、横幕　大作[1]、山岸　覚[1]、武井　延之[3]、畠中　寛[1]
[1]阪大院・蛋白研・生合成、[2]日本学術振興会特別研究員、[3]新潟大・脳研

我々は、生後2日齢ラットより分散し、5日間培養した大脳皮質ニューロンに、BDNFを10分間処理することによって脱分極刺激に伴うグルタミン酸放出が増強されることを見出した。前回の本学会において、この増強作用が、BDNFの特異的なレセプターであるTrkBの活性化を介すること、蛋白質及びRNAの新規合成を必要としないことを報告した。また、BDNFは、脱分極刺激に伴う細胞内Ca^{2+}の上昇を増大させることを報告した。BDNFは、細胞内Ca^{2+}ストアからCa^{2+}を放出させる作用をもつ。今回、我々は、BDNFによる脱分極刺激に伴う細胞内Ca^{2+}上昇の増大に、細胞内Ca^{2+}ストア由来のものが関与している可能性を検討した。Thapsigarginにより細胞内Ca^{2+}ストア内のCa^{2+}を除去することによって、BDNFによる脱分極刺激に伴う細胞内Ca^{2+}の増大が抑えられた。同様に、BDNFによるグルタミン酸放出の増強作用もthapsigarginによって抑えられた。従ってBDNFは、細胞内Ca^{2+}ストアを活性化させることによって脱分極刺激に伴う細胞内Ca^{2+}の上昇を増大させ、グルタミン酸の開口放出を増強していると考えられる。

PA1-059　上皮成長因子EGFファミリーのラット脳内分布とその発現制御：精神刺激薬の効果

二村　隆史[1,3]、豊岡　和彦[1,2]、那波　宏之[1]
[1]新潟大学・脳研・分子神経生物、[2]新潟大学・医・精神医学、[3]ウェルファイド・創薬研

上皮性細胞増殖因子EGFと，その類縁体トランスホーミング増殖因子TGF-αおよびヘパリン結合型EGF様増殖因子HB-EGFは，ニューロンやグリア細胞の増殖・分化に重要な作用を示すとともに，シナプス可塑性や神経活動に影響をおよぼすことも示唆されている．今回，two-site ELISA法を用い，ラット脳内におけるEGFファミリーのタンパク量を年齢および部位別に測定した．EGFはラットの年齢による脳内変化は認められなかったが，TGF-αとHB-EGFは成長に伴いタンパク量が増加していた．EGFの脳内分布は，前頭前野，線条体，海馬および小脳のレベルが高く，脳幹部や視床では低かった．一方，TGF-αとHB-EGFは視床や脳幹部でのレベルが高く，各成長因子間での脳内分布が異なっていた．さらに，ラットに精神刺激薬であるメタンフェタミン（MAP）およびフェンサイクリジン（PCP）を慢性的に投与した時の，EGFファミリーのタンパク量変化を測定した．その結果，EGFはMAP慢性投与により，線条体で有意に上昇したが，TGF-αは前頭前野と後部帯状回において，HB-EGFは後部帯状回において有意に減少していた．以上のことから，EGFファミリーは，脳内で異なった分布を示すとともに，精神刺激薬により発現が変化することが確認された．

PA1-060　ドパミンD2L受容体を介するCaM KIIの活性化とBDNFの発現

竹内　有輔[1]、福永　浩司[1]、宮本　英七[1]
[1]熊本大・医・第一薬理

脳由来神経栄養因子(BDNF)はドパミン作動性ニューロンの生存に関与する神経栄養因子の一種であり、BDNFの発現には、CaMキナーゼ（CaM K）の関与が報告されている。我々はBDNFの発現に、核内に局在するCaM KIIのアイソフォーム（δ3とαB）の関与を報告した。今回、ラット線条体におけるCaM KIIアイソフォームの同定とドパミンD2L受容体（D2L）を発現させたNG108-15細胞（NGD2L細胞）において、D2Lを介するCaM KIIの活性化とBDNF mRNAの発現について検討した。ラット線条体においてノーザンブロット法によりα、β、γ、δのすべてのサブユニットが検出され、また、nested RT-PCR法により数種類のアイソフォームが同定された。中でも核移行シグナルを有するアイソフォームとしてαB, γA, γA.B, γA′, δ3(δ7)が検出された。NGD2L細胞において、D2L刺激により細胞内Ca^{2+}上昇及び過剰発現させた核内のCaM KIIアイソフォーム（δ3）の活性化が生じた。さらに、D2L刺激によりBDNF mRNAの発現量は増加し、この増加はCaM KIIの過剰発現により増強された。以上の結果より、D2LがCa^{2+}を介する細胞内シグナル情報伝達に関与する事が示唆された。

PA1-061 ヒト羊膜上皮細胞（HAEC）の activin と noggin の合成・分泌能について

児矢野 聡[1]、福井 彰雅[2]、内田 彩子[1]、山田 一登[1]、浅島 誠[2]、桜川 宣男[1]
[1]国立精神・神経センター神経研究所、[2]東京大学教養学部

最近、マウス胚の初期器官形成における胚体外組織の関与が重要視されている。我々はこれまでに HAEC の神経伝達物質や神経栄養因子の合成能を報告してきた。本研究において HAEC における activin と noggin の合成と分泌能及び、activin シグナル伝達系の有無について解析した。HAEC 調製はインフォームドコンセントを施行して行った。HAEC から調製した conditioned medium を用いた Xenopus animal cap assays により、HAEC は機能的に活性を有する activin A を分泌していることを証明した。そして免疫組織染色、Western blot、RT-PCR の解析から、noggin の合成・分泌についても判明した。また、recombinant activin A を培養 HAEC に添加すると noggin RNA 発現が誘導され、その誘導は cycloheximide により阻害されなかった。本実験によりHAEC において noggin RNA 発現は activin A により他のタンパク質合成を介さず直接的に誘導され、noggin が activin の初期応答遺伝子であることが証明された。以上より HAEC には activin シグナル伝達系が存在し、ヒト羊膜も初期発生時の神経形成に関与している可能性が示唆された。

PA1-062 チロシンキナーゼ欠損型TrkBによるアクチン細胞骨格とMAPキナーゼの制御

大平 耕司[1]、本間 光一[2]、林 基治[1]
[1]京大・霊長研・分子生理、[2]東大院・薬・発生細胞化学

チロシンキナーゼ欠損型TrkBの一つであるT1は、成熟期ほ乳類の中枢神経系において豊富に分布しているが、その機能はほとんどわかっていない。我々は、T1のカルボキシル末端の合成ペプチドを用いて、成熟期ラット全脳の細胞質画分よりRho GDI α を得た。さらに、ラットグリオーマ細胞を用いた解析により、BDNF依存的に、1）T1からRho GDI α は解離する、2）解離したRho GDI α 依存的にRhoAの細胞膜から細胞質へのトランスロケーションが起こる、3）アクチン細胞骨格の再編成により細胞形態の変化を誘起する、4）MAPキナーゼのリン酸化を制御することを明らかにした。従来、T1は全長型TrkBのドミナントネガティブ型と考えられてきたが、これらの結果より、T1はBDNF依存的なシグナル伝達経路を介して細胞機能の制御に関与することが明かとなった。

PA1-063 ニューロトロフィン間における細胞内シグナル伝達の活性化様式の相違

山田 雅司[1]、沼川 忠広[1]、小清水 久嗣[1]、田辺 圭子[2]、小泉 信一[2]、畠中 寛[1]
[1]阪大蛋白研、[2]ノバルティスファーマ筑波研

ニューロトロフィン（NT）ファミリーはNGF、BDNF、NT-3等からなる。そして、NGF、BDNF、NT-3はTrkファミリーに属するTrkA、TrkB、TrkCにそれぞれ結合し活性化することにより細胞内にシグナルを伝える。各NTは互いに共通した細胞内シグナル伝達経路を活性化するとされているが、近年、各NTによって異なる生物学的作用が誘導されるとの報告が多数出されている。今回我々は、NT間における生物学的作用の違いを説明しうる分子機構を解明するため、培養大脳皮質ニューロンおよびTrkBを安定発現するPC12細胞（TrkB-PC12）を用いてNT間における細胞内シグナル伝達機構の比較を行った。その結果、培養皮質ニューロンおよびTrkB-PC12において、BDNFはNGF、NT-3と比べ非常に強いTrkとPLC γ 間の相互作用を誘導した。また培養皮質ニューロンにおいて、BDNFはNT-3と比べ大きな細胞内Ca^{2+}上昇を引き起こした。さらにTrkB-PC12においては、ShcとTrkの相互作用がNGFと比べBDNFによってより強く誘導された。一方、各NTによって誘導されるTrkのチロシンリン酸化強度およびShp-2、Grb-2、PI3-Kの細胞内シグナルにおいて相違は観察されなかった。以上の結果は、PLC γ およびShcの活性化様式においてNT間に違いが存在することを示している。

PA1-064 神経細胞におけるTrkBとNck2の相互作用解析

鈴木 辰吾[1,2]、小島 正己[1,2]、近江谷 克裕[2]、山田 雅司[1]、小泉 信一[3]、畠中 寛[1]
[1]阪大・蛋白研・生合成部門、[2]産総研・人間系・細胞機能操作、[3]ノバルティスファーマK.K. 筑波研究所

脳由来神経栄養因子（BDNF）が持つ神経細胞の分化促進や生存維持作用は、BDNFが細胞膜表面に存在するレセプター型チロシンキナーゼTrkBに結合することから始まる。この結合によってTrkBの細胞内ドメインは自己リン酸化し、そのリン酸化部位にN-ShcやPLC γ 等の蛋白質が結合する。一方TrkBの自己リン酸化部位が少なくとも7個存在するため、活性化TrkBに結合する未知のシグナル伝達分子が存在してもおかしくはない。そこで我々は酵母two-hybrid系を用いて、活性化TrkBに結合するシグナル伝達分子を探索した。その結果、新規TrkB結合蛋白質としてNck2を得た。加えて、Nck2とTrkBの結合にはTrkB の771番目チロシン残基のリン酸化が重要であることを酵母内で確認した。一方神経細胞内でNck2とTrkBとの相互作用を確認するため、初代培養大脳皮質ニューロンの細胞内画分を用いて、抗Nck抗体及びNck2GST蛋白質による沈降実験を行った。その結果、BDNFの添加により活性化したTrkBにNck2が結合することが確認できた。またBDNF刺激によって複数のリン酸化蛋白質がNck2と共沈することから、Nck2はBDNF刺激に伴い活性化される機能蛋白質群をTrkBの局在する細胞膜近傍にリクルートする働きを持つと考えられる。

PA1-065 神経栄養因子シグナリングにおけるアダプター分子N-Shcの特異的アウトプット

中村 岳史[1,2]、佐藤 仁彦[1,2]、小島 拓哉[1]、森 望[1,2]
[1]長寿研・分子遺伝、[2]科技団・戦略基礎

リン酸化チロシン経路のアダプター分子であるShcファミリーは3つのメンバー(Shc, N-Shc, Sck)から成り、主に細胞外刺激により活性化されたチロシンキナーゼからGrb2/Sos/Rasに依存したErk活性化に至る経路で働いている。われわれは、中枢神経系だけで発現しているメンバーであるN-Shcを単離し、神経系の情報伝達における特異的役割の解明を目的として解析を行ってきた。NGFによるErk活性化経路における伝達効率は、N-Shcを介した場合はShcを介する場合よりもかなり低いことがわかった。この違いは主に、Shcには2ヶ所のGrb2結合部位があるのに対し、N-Shcの場合は高親和性のGrb2結合部位がY304のみであることで説明できる。また、N-ShcにはShcのチロシンリン酸化部位に対応する残基以外に、特異的なチロシンリン酸化部位がさらに2カ所存在する。このうちpY286にはin vitroで結合する複数の蛋白質が確認され、その中にはアダプター分子Crkとそのパートナー C3Gが含まれていた。N-ShcとCrkの結合は免疫共沈でも検出され、N-Shc/Crk結合を介する特異的シグナル経路が存在すると考えられた。ShcとN-Shcが伝達するシグナルには量的、質的な違いが存在し、神経細胞中で、Trk-Ras-Erkという中心的なシグナル経路の微調整を行っていると考えられる。

PA1-066 BDNFプロモーターIにおけるカルシウム応答配列と転写因子の同定

宮下 敏秀[1]、田渕 明子[1]、坂谷 英亨[1]、津田 正明[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

【目的】脳由来神経栄養因子（BDNF）は神経細胞の生存維持、分化に関与しているニューロトロフィンである。BDNF遺伝子の発現は4つのプロモーター（pI, II, III, IV）によって制御されている。そのうちpI, pIIIが脱分極刺激に伴うCa^{2+}シグナルで顕著に活性化するが、双方のCa^{2+}シグナルに対する感受性は異なる。我々はBDNFの神経活動依存的な発現制御を理解する目的で、pIのCa^{2+}応答エレメントの同定と結合する転写制御因子の検討を行い、さらにCREB過剰発現実験によりpIとpIIIの応答性について比較検討した。【方法と結果】培養3日目のラット大脳皮質ニューロンにBDNFpIとホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーター遺伝子を導入し、25mMKClによる応答性をルシフェラーゼ活性で測定した。またゲルシフトやスーパーシフトアッセイにより、DNA結合活性、結合因子の解析を行った。その結果、pIには2つの異なる領域(distal &proximal)にCa^{2+}応答エレメントが存在し、さらに、proximal領域においてCRE様配列が主要エレメントであり、そこにはCREBが結合することが明らかとなった。またCREBにより転写が制御されているpIIIとpIのそれぞれにおいて、CREB過剰発現実験によりpIとpIIIの応答性の比較を行ったところ、pIにはCREB以外の転写制御因子の関わりも示唆された。

PA1-067　ニューロトロフィン-3(NT-3)遺伝子のカルシウム応答抑制エレメントとDNA結合因子の解析

田渕　明子[1]、林　裕之[1]、安原　昌宏[1]、津田　正明[1]
[1]富山医薬大・薬・分子神経生物

脳由来神経栄養因子(BDNF)とニューロトロフィン-3 (NT-3)は同属のニューロトロフィンであるが、両遺伝子間の発現は、神経活動によるCa^{2+}シグナルに対してそれぞれ活性化、不活性化するという相反関係にある。両遺伝子間の発現制御機構を明らかにするために、本研究では特にNT-3遺伝子プロモーターのCa^{2+}応答抑制エレメントとDNA結合因子の同定を試みた。　培養３日目のラット大脳皮質ニューロンにNT-3遺伝子プロモーターとホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーターベクターを導入し、脱分極による応答性を測定した。また、ゲルシフトアッセイによるDNA結合因子の解析も行った。RT-PCRの解析結果から、NT-3遺伝子に存在する2つのプロモーターIA, IBのうち、IBがCa^{2+}シグナルに応答することが明らかとなった。またIBの内部欠損プロモーターの解析から、-121～-82bpにCa^{2+}応答エレメントの存在が示唆された。さらに、この領域内に存在する2つのGC boxそれぞれへの変異導入によってプロモーター活性、DNA結合活性ともに顕著に抑制された。現在、スーパーシフトアッセイによるGC box結合因子の構成成分の解析を行っているが、Ca^{2+} 応答エレメントは未だ明確ではなく、現在詳細な解析を行っている。

PA1-068　GDNF によるチロシン水酸化酵素遺伝子の発現

木内　一壽[1,2]、肖　恒怡[1]、平田　洋子[1,2]、磯部　健一[3]
[1]理研・BMC・運動遺伝子、[2]岐大・工・生命工学、[3]長寿研・老化機構

生後2日目のマウスにてGDNFの脳内投与により、チロシン水酸化酵素(TH)活性が上昇することが報告されているが、その誘導機構については明らかにされていない。本研究ではGDNFの受容体およびTHを発現しているヒト神経芽細胞を用いて、GDNF刺激によるTH mRNAの誘導機構について解析した。GDNF (50 ng/ml) 刺激によりTGW細胞ではmRNAおよびタンパク質レベルでの増加が認められ、30時間後には約13倍に達した。また、Ret受容体からの情報はMAPキナーゼカスケードを介してTH遺伝子のプロモーターに伝えられることが、TH遺伝子の発現誘導にはプロモーター上の二ケ所のAP-1サイトが重要な役割を果たしていることが分かった。一方、GDNF刺激によりTH mRNAはその3' -UTRの(U/C)(U/C)CCCU配列にてタンパク質との複合体を形成し、安定性を増すことが分かった。以上のことから、GDNFはGFRalpha-1/Ret受容体複合体を発現しているカテコールアミン産生神経芽細胞に作用し、MAPキナーゼカスケードを介してTHの発現を上昇させることが明かとなった。

PA1-069　神経栄養因子受容体p75細胞内領域に結合する分子の検索

樋口　晴久[1]、山下　俊英[1,2]、遠山　正弥[1,2]
[1]大阪大学院・医・機能形態学、[2]科学技術振興事業団

神経栄養因子受容体p75を介したシグナル伝達経路に関しては多くの研究がなされてきたが、細胞内へシグナルを伝えるinitiatorについてはよく分かっていない。最近、酵母two-hybrid法を用いてcell survival、apoptosis、neurite outgrowthを制御するinteractorが報告されているが、p75の機能を充分に説明するには至っておらず、未知の分子の存在が示唆されている。SOS recruitment systemは最近開発された酵母two-hybrid法で、細胞質内で蛋白・蛋白間のinteractionを検出するため、受容体に結合する分子を同定するのに有用である。我々はこの系を用いてp75細胞内領域をbaitとし、ヒト胎児脳cDNAライブラリーからp75結合分子のスクリーニングを行った。その結果、p75にinteractする分子としてprotein kinaseの新しいvariantが同定された。ノザンブロットではこのvariantが脳特異的に発現することがわかった。p75はこのkinaseによってリン酸化を受けることでシグナル伝達をmodulateしている可能性が示唆された。

PA1-070　マウスシュワン細胞由来IMS32細胞のアドレナリン刺激による神経栄養因子過剰産生機構について

福山　隆一[1]、太田　好美[1,2]、太田　潔江[3]、太田　光ひろ[4]、才脇　卓也[1]、伏木　信次[1]
[1]京都府立医大・病態病理、[2]京都府立医大学・精神医学、[3]国立宇多野病院・臨床研究部、[4]神戸薬科大学・臨床化学部

神経組織の再生，修復にはグリア細胞の産生する神経栄養因子が重要な役割を果たす。その発現調節機構として，アドレナリン作動性受容体系の関与が指摘されている。われわれはマウスのシュワン細胞由来IMS32細胞を用い，神経栄養因子の誘導機構を調べている。この細胞をアドレナリンで刺激すると，乳酸産生の増加とカップルして，培養液中のNGF，BDNF，GDNFの濃度が時間・容量依存性に上昇した。これはRT-PCR法およびウエスタンブロット法での検討より，リン酸化CREBによる遺伝子発現上昇を介するものであった。さらに、アゴニスト・アンタゴニストを用い、アドレナリン受容体の種類を検討した。cAMP，カルシウム系の関与を調べるため、さまざまな薬剤処理を行った。その結果，アドレナリンはベータ１アドレナリン受容体を刺激し，カルシウムの流入とcAMPの上昇を引き起こすこと，３種類の栄養因子発現に対し，前者は促進的，後者は抑制的に作用することがわかった。

PA1-071　カドヘリン機能阻害によるシナプス形成への影響

富樫　英[1]、竹市　雅俊[1]
[1]京都大院・生命科学・細胞認識

カドヘリンは細胞間接着に必須の分子群であり、中枢神経系のシナプスにも存在することが示された。そこで、ラット海馬初代培養系を用いて、シナプス結合におけるカドヘリンの役割を検討した。カドヘリン分子群は培養神経細胞のシナプス形成の初期から、αN-カテニン及びβ-カテニンなどとともにシナプスに局在しており、カドヘリン依存的な細胞接着がこの時期から必要であることが示唆された。そこで、カドヘリンの機能を阻害するドミナントネガティブ分子を強制発現させ、その効果を調べた。シナプス形成期にカドヘリンを阻害すると、フィロポディア様の突起が著しく目立ち、スパインの形態形成に変化が見られた。さらに、シナプシン等の前シナプス構成分子の集積に影響があることを見出した。これらの変化はシナプス小胞のリサイクル異常も伴った。以上の結果から、カドヘリンがシナプス形成と維持において、重要な制御因子であることが示唆された。

PA1-072　免疫グロブリンスーパーファミリー接着因子Kilon及びOBCAMの脳内発現

松本　尚子[1]、前川　昌平[2]、清原　壽一[1]、宮田　清司[1]
[1]京都工芸繊維大・応用生物、[2]神戸大学大学院・生命科学

Kindred of IgLON(Kilon)及び Opioid Binding Cell Adhesion Molecule(OBCAM)は、LAMP, Neurotriminとともに IgLON免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着因子であり、大脳や海馬に豊富に存在することが知られているがその詳細は不明である。まず、ウエスタンによって発生に伴う発現変化を調べたところ、出生直後から緩やかに発現量が増加し、F3接着因子と類似の発現パターンを示した。脳の各部位における発現量の比較では、OBCAMが大脳皮質と海馬に特に豊富に存在するのに対し、Kilonはそれ以外の小脳、視床下部等にも比較的豊富に存在しており、両者の違いが判明した。次に光顕レベルでKilon, OBCAMの局在を調べたところ、両者ともシナプス小胞タンパクと局在が一致した。更に電子顕微鏡による観察では、シナプス領域に局在することが確認された。また、BS3による化学架橋では、同種性接着をしている可能性が示唆された。ホモジェネイトを分画し可溶性成分を回収した結果、Kilon, OBCAMのシグナルが確認されたが、これは膜酵素（PI-PLC等）によりGPIアンカーが切断されて遊離してきたものと考えられた。このことは、神経の活動により変化した酵素活性によって、膜表面の接着因子の結合が調節されている可能性を示唆している。

PA1-073 神経活動によって誘導される神経接着分子arcadlinの細胞内情報伝達機構

安田 新[1]、杉浦 弘子[1]、鈴木 香子[1]、山形 要人[1]
[1]東京都神経研・神経薬理

arcadlinは、細胞外ドメインに6つのカドヘリンモチーフをもつ神経接着分子であり、電撃痙攣によって海馬の顆粒細胞を中心に誘導される。arcadlinの細胞内領域と結合する蛋白質を明らかにするためにtwo hybrid systemを用いてスクリーニングし、TAO2キナーゼを単離した。TAO2はin vitroでp38 MAPKカスケードのMKK3をリン酸化し、シグナル伝達に関与することが報告されている。arcadlinおよびTAO2を強制発現させたHEK293T細胞をconfocal microscopyで観察したところ、二つの分子の局在が一致していた。また、免疫沈降実験の結果から、二つの分子が細胞内で結合していることが確認された。そこで、arcadlin, TAO2, MKK3, p38を強制発現した細胞にarcadlinの細胞外蛋白を加えると、MKK3, p38がリン酸化されることが明らかになった。以上の結果からarcadlinが神経活動によってシナプスで誘導され、同種結合することでシナプス後のp38MAPK系を活性化し、シナプス可塑性に関与することが考えられる。

PA1-074 神経接着分子L1はOPCからOLへの発達過程で発現する。

伊藤 康一[1]
[1](財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・炎症

神経接着分子L1はニューロン及びシュワン細胞に発現している神経系構築における重要な分子である。最近、演者は中枢神経系においてミエリン形成担当細胞であるオリゴデンドロサイト(OL)の発達過程においてalternative splicingの2種類のmRNAが存在することを明らかにした(Itoh et al, J.Neurosci.Res, 60, 579-586, 2000)。本発表では新たに開発したラット胎児大脳皮質からのOL前駆細胞(OPC)の分離培養法を用い、OPCからOLの発達過程でのL1の発現を免疫細胞化学、RT-PCR法等を用いて検討した。NG2陽性OPCでL1の発現が全く認められなかったが、OPCが成長しO4、O1陽性になるに従いL1が発現することが観察された。次にミエリン形成能を検討したところ、L1陽性OLはニューロンとの接触後1日目からミエリン形成能を示した。さらにこのミエリン形成能は抗L1抗体の添加により抑制された。つまりOLにおけるL1はミエリン形成に何らかの役割を担っていることが示唆された。

PA1-075 DSCAMサブファミリーメンバー(DSCAML1)のクローニング及び機能解析

天野 賢治[1]、Kishan Lal Agarwala[1]、Sabramaniam Ganesh[1]、堤 享枝[1]、鈴木 俊光[1]、山川 和弘[1]
[1]理研・脳センター・神経遺伝

DSCAM(Down syndrome cell adhesion molecule)は神経系免疫グロブリンスーパーファミリーの最も大きいメンバーの一つであり、神経系の発生・分化に関与すると考えられる。10個の免疫グロブリンC2(Ig-C2)ドメイン、6個のファイブロネクチンIII型(FNIII)ドメイン、膜透過領域、細胞内ドメインを持ち、10番目のIg-C2ドメインが4番目と5番目のFNIIIドメインの間に挿入されるという特異な構造を持つ。我々は、DSCAMと同じドメイン構造を持つDSCAML1(DSCAM like gene 1)をヒト染色体11q23上に同定した。マウスの脳におけるDSCAML1の発現は、小脳・海馬・嗅球などDSCAMで見られたのとほぼ同じ部位であった。さらに細胞内局在を調べたところ、DSCAML1を強制発現したPC12細胞では軸索で発現が見られた。また、マウスL細胞にDSCAML1を強制発現させ、細胞の接着性を検討したところ、DSCAML1は細胞表面に発現し、二価イオン非存在下でDSCAML1を発現した細胞のみが凝集傾向を示した。このことは、DSCAML1がDSCAMと同様に、二価イオン非要求性のホモ結合能を有することを示している。これらの結果は、DSCAML1がDSCAMサブファミリーに属し、神経ネットワークの形成・維持に関与することを示唆する。

PA1-076 contactinサブグループに属する神経接着分子NB-2：神経突起伸長活性の特異性とその発現部位の解析

小川 順子[1]、李 順姫[1,2]、伊藤 康一[3]、永田 三郎[4]、町田 武夫[5]、武田 泰生[1]、渡辺 和忠[6]
[1]東京都老人総合研究所・細胞認識、[2]東京農工大学・連合農学研究科・生物工学、[3]東京都臨床医学総合研究所・炎症、[4]日本女子大学・理学科・物質環境科学、[5]埼玉大学・理工学科・生物環境科学、[6]長岡技術大学・生物系

NB-2は神経系に特異的に発現するGPIアンカー型の膜タンパクであり、免疫グロブリンスーパーファミリーのcontactinサブグループに属している。contactinサブグループ分子は一般的に神経突起伸長活性を持つが、NB-2は大脳皮質由来の初代培養細胞に対しては突起伸長を促進したが、海馬由来の神経細胞に対してはこの活性を示さなかった。NB-2の発現量は出生後に上昇し、新生仔期に強く発現するが、生後2週間をピークにその後減少していた。in situ ハイブリダイゼーションによって発現領域の解析を行ったところ、過牛神経核から大脳皮質聴覚野に至る聴覚系の神経回路網と顔面神経核、下オリーブ核を含む限られた神経核でmRNAの発現が見られた。さらに免疫組織学的手法による解析では、これら神経核から投射する神経軸索上に陽性反応が認められた。これらの結果は、NB-2が新生仔期の領域特異的な神経回路形成に作用することを示唆している。

PA1-077 GPI-アンカー型神経認識分子NB-3を介するシグナル伝達機構の解析

李 順姫[1,2]、武田 泰生[1]、Vance Lemmon[3]、高橋 信弘[2]、渡邊 和忠[1,4]
[1]都老研・細胞認識、[2]東京農工大・連合農・生物工、[3]Dept. Neurosci., CWRU、[4]長岡技科大・生物

NB-3は我々が同定した免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)に属するGPI-アンカー型神経認識分子である。この遺伝子欠損マウスは運動協調性に関わる脳高次機能に異常をきたすことが示された。GPI-アンカー型分子は細胞膜上でラフトに局在することが知られており、NB-3欠損による運動協調性の異常はラフトを介するシグナル伝達の異常に起因する可能性が高い。本研究ではラフト上でNB-3と関わる分子群を検索した。ラット脳におけるNB-3の発現は、生後10-14日目にピークとなり、その細胞内分布はシナプトソーム画分に高い割合で存在した。ショ糖密度勾配遠心法でNB-3をはじめ関連分子のラフトにおける動態を調べた結果、NB-3を含む同グループ分子群のコンタクチン、TAG-1、NB-2、及びSrcファミリー分子がラフト画分に局在した。一方、膜貫通型IgSF分子であるL1とNrCAM、及びMAPKは主にラフト外に分布した。現在、ラフト上でNB-3と相互作用する分子の検索を目的に、免疫沈降と遺伝子欠損マウスを用いた2次元電気泳動法による解析を行っている。

PA1-078 ヒト脳におけるニューログリカンC遺伝子の発現様式の解析

青野 幸子[1]、慶野 宏臣[1]、島田 厚良[2]、川島 祥子[1]、金子 律子[1]、時田 義人[1]、山内 忍[1,3]、周尾 卓也[1,4]、松井 ふみ子[1]、岸川 正大[2]、大平 敦彦[1,3]
[1]愛知県コロニー・研・周生期、[2]愛知県コロニー・研・形態、[3]名古屋大院・医、[4]名古屋市大院・システム自然科学

齧歯類では、膜貫通型コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるニューログリカンC（NGC）は脳に特異的に発現している。ヒト組織におけるNGC mRNAの分布について検討したところ、成人、胎児とも脳でのみ発現していた。成人脳に比べて胎児脳で強く発現していることから、NGCは脳における神経回路網形成に重要な働きをしていることが推定された。成人脳では中脳、後脳に比べて終脳で強く発現しており、またNGCに対する抗体で海馬の錐体細胞が強く染色されることより、NGCは高次脳機能に関与している可能性が示唆された。RT-PCR法を用いた実験より、ヒトの脳にはマウスと同様3種類のアイソフォームが存在することが明らかとなった。5'Race法および3'Race法を用いて3種類のアイソフォームのcDNAの完全配列を決定し、ゲノム遺伝子の構造を明らかにした。NGCの遺伝子はヒト染色体上においては3p21.3にマッピングされることを既に報告している。3p21と6p21で転座をおこしているソトス症候群（脳性巨人症）患者の遺伝子解析およびサザンブロッティングを行ったが、異常は認められなかった。

PA1-079　神経認識分子NB-2欠損マウスの作製と解析

Hong Li[1]、小川　順子[1]、赤阪　啓子[1]、二木　宏明[2]、浅野　雅秀[3]、須藤　カツ子[4]、岩倉　洋一郎[4]、武田　泰生[1]、渡辺　和忠[1,5]
[1]都老人研・細胞認識、[2]理研・脳科学総研セ、[3]金沢大・動物実験施設、[4]東大・医科研、[5]長岡技科大・生物系

NB-2は我々が同定したコンタクチン・サブグループに属する神経認識分子であり、大脳皮質からの培養神経細胞に対し神経突起伸長促進活性を持っている。その発現は神経系特異的であり、ラットでは、出生後１～３週間で最大になる。我々はこの分子の機能を探るために、NB-2遺伝子の一部をtau-LacZで置換した変異マウスを作製した。このマウスは形態学的・解剖学的に大きな異常は認められなかった。このマウスからの培養大脳皮質神経細胞及び小脳顆粒細胞では、tau-LacZの発現は一部の細胞でのみ認められ、NB-2は特定の神経細胞でのみ発現していることが明らかになった。また、ヘテロ接合体でのtau-LacZの発現は中枢の聴覚系で強く、ラットでの免疫組織化学、in situハイブリダイゼーションの結果と一致した。そこで聴覚系で重要な役割を果たしている可能性を考え、現在、NB-2欠損マウスでの聴覚刺激性痙攣に対する感受性、純音に対するc-fosの発現などを調べると共に、グリシン、GADの抗体を用いた免疫組織染色を行っている。

PA1-080　脳特異的に発現する膜型タンパク質をコードする新規遺伝子の単離

道下　正貴[1,2]、池田　敏男[3]、仲柴　俊昭[3]、田代　啓[4]、本庶　佑[5]、土井　邦雄[1]、糸原　重美[3]、遠藤　昌吾[6]
[1]東京大学大学院　農学生命科学研究科　獣医病理、[2]理研　脳センター　記憶学習、[3]理研　脳センター　行動遺伝、[4]京大　遺伝子、[5]京大医　分子生物、[6]理研　脳センター　神経回路メカニズム

中枢神経系の高次機能には細胞間相互作用を基礎にした適切な神経回路の形成が必須である。神経回路の形成には分泌性及び膜タンパク質が重要な役割を果たしている。我々は、神経回路の形成及び維持に関連する分泌性あるいは膜タンパク質の同定を目的として、マウス小脳シグナルシークエンストラップクローンSST640を用いて、全翻訳領域を含むcDNAを単離し、解析した。SST640は二つのCUBドメイン、LDLa様ドメインおよび膜貫通領域を持つタンパク質をコードし、一次構造上Neuropilinと類似性を示した。Northern blotによる解析では、SST640は脳特異的に約3.7kbのmRNAとして検出された。RT-PCRを用いて出生後の発達段階におけるSST640 mRNAの発現を解析した結果、出生後35日まで発現が認められた。また、In situ hybridizationでは、SST640は海馬CA3と大脳皮質および副嗅球の一部に分布していた。SST640はNeuropilinのドメイン構造および脳における発現分布に類似性を示すことから、シナプス形成または軸索ガイダンスとして機能する可能性がある。

PA1-081　HNK-1糖鎖抗原の生合成に関与する転移酵素の発現分布に関する研究

三本　靖洋[1]、岡　昌吾[1]、川嵜　敏祐[1]
[1]京都大院・薬・生体分子認識

HNK-1糖鎖抗原は発生初期に神経系の細胞に高発現することが知られており、特にN-CAM, L1, MAGなどの細胞接着分子上や、SGGL-1, SGGL-2といった神経特異的な糖脂質上に特異的に見出されている。このような時期・部位特異的な発現様式からHNK-1糖鎖抗原は、神経回路網形成における細胞間相互作用への関与が指摘されている。HNK-1糖鎖抗原はN-アセチルラクトサミン構造の非還元末端に硫酸化グルクロン酸が結合した、他の糖鎖では見られない特徴的な構造を持っている。そこで、HNK-1糖鎖抗原の生合成に関与する２種のグルクロン酸転移酵素(GlcAT-P, GlcAT-S)と、さらに、末端グルクロン酸に硫酸基を転移する硫酸基転移酵素(HNK-1 ST)のmRNAの発現分布をNorthern blot法や*in situ* hybridization法により解析した。さらに、HNK-1糖鎖抗原の免疫組織染色を行い、これらの生合成酵素の発現との相関性を検討した。その結果、GlcAT-P, GlcAT-SがHNK-1糖鎖抗原発現部位に特異的な発現を示すのに対し、HNK-1 STはほとんど全ての細胞において発現が見られたことから、HNK-1糖鎖抗原の生合成において、２種のグルクロン酸転移酵素が律速的な働きをすることが示された。また、GlcAT-PとGlcAT-Sはそれぞれ、相補的に働く可能性が示唆された。

PA1-082　神経回路形成期における OL-プロトカドヘリンの分布

青木　英子[1]、平野　伸二[1,2]、鈴木　信太郎[1]
[1]愛知県コロニー研究所、発生学部、[2]科技団、さきがけ研究21

プロトカドヘリンは、我々が見つけた新しいタイプの細胞接着分子で、いくつかのサブファミリーに分かれる。その多くは神経系で特異的に発現している。特にOL-プロトカドヘリンは、嗅覚系や大脳辺縁系などに関連する限られた神経核で mRNA の発現が見られ、これらの神経回路との相関が示唆されている。今回我々は、マウスOL-プロトカドヘリンに対するモノクローナル抗体を作製し、タンパクの分布を免疫組織化学的手法により調べた。その結果OL-プロトカドヘリンタンパクは、特に形神経回路成期の神経線維に顕著な分布が見られた。例えば、嗅覚神経の軸索が嗅球に投射する神経線維、嗅球のグロメルラス、さらに嗅球から大脳へ投射する神経核群や線維などの一連の神経回路に分布が見られた。そのほかにも視床内側核を中心に神経核群を連絡する線維や下オリーブ核-小脳系など、局所的な神経回路に顕著に分布していることが確認された。以上のように特定の神経系の神経線維束に局在するという特徴から、OL-プロトカドヘリンがこれらの神経回路形成に関与している可能性が強く示唆された。

PA1-083　HNK-1糖鎖抗原の生合成に関わるグルクロン酸転移酵素GlcAT-P遺伝子の構造及び転写調節機構の解析

山本　昌司[1,2]、岡　昌吾[1,2]、斎藤　深美子[3]、稲澤　譲治[3]、川嵜　敏祐[1,2]
[1]京都大院・薬・生化、[2]科技団・CREST、[3]東京医歯大・難研・分子細胞遺伝

HNK-1糖鎖抗原はNCAMやL1といった免疫グロブリンスーパーファミリー分子群をはじめとする様々な接着分子上に発現する糖鎖抗原で、特に神経系において時期ないし部位特異的に厳密に制御された特徴的な発現様式を示すことなどから、本糖鎖の生体での機能が注目されている。これまでに我々は、本糖鎖抗原の生合成の中心的役割を担うマウスグルクロン酸転移酵素GlcAT-PのcDNA及びゲノム遺伝子のクローニングに成功していた。今回は、さらにHNK-1糖鎖の生理的機能及び発現調節機構を明らかにするため、マウスGlcAT-P遺伝子の構造解析とその上流域について転写活性化能に関する解析を行った。マウスGlcAT-P遺伝子はシングルコピーであり、その翻訳領域は約6kbの範囲にわたり５つのエクソンで構成されていた。転写開始点を決定した後、上流域約2kbのシークエンシングを行った結果、その領域には典型的なTATA boxなどは見いだせなかったが、様々な転写因子が結合しうる配列が存在していた。この領域をルシフェラーゼ遺伝子の上流に組み込み、数種類の培養細胞に導入してプロモーター活性を検討したところ、一部の領域がHNK-1糖鎖発現細胞においてのみ転写を活性化する事が明らかとなった。

PA1-084　CARの細胞内ドメインに相互作用するタンパク質の同定

細谷　純一[1]、本田　岳夫[1]、堀田　優子[1]、渡辺　雅彦[2]、小谷　昌司[3]、桑野　良三[1]
[1]新潟大学・遺伝子実験施設、[2]北海道大学・医学研究科、[3]新潟大学・自然科学研究科

脳形成と機能維持に関するタンパク質を検索する目的で、生後1週間以内のマウス脳から膜タンパク質を網羅的に分離・精製、部分アミノ酸配列決定、そのペプチドに対する 特異抗体を作製した。その中から発達期の神経系に優先的に発現し、生後は急激に減少し21日以降は一部の細胞にだけ発現が見られる膜タンパク質に注目した。このタンパク質は、同時に、coxsackievirus and adenovirusのreceptor (CAR) であったが、本来の生理機能は細胞接着であり、脳形成期の重要な分子であることを我々は見いだしている。本学会では、特に細胞内ドメインと相互作用する分子機構の解析を中心に報告する。CARはアミノ酸105残基からなる細胞内ドメインのC末端にSIV 配列が存在する。この配列とPDZドメインを持つタンパク質が結合することが知られているので、このSIVモチーフ を通じて相互作用するタンパク質をTwo-hybrid法により探索した。その結果69個の陽性クローンを得た。うち36個がPSD95/SAP90Aであった。そこで培養海馬神経細胞で CARとPSD-95の分布を比べたところ、CARはシナプス膜でPSD-95と一部で共局在していることが分かった。

PA1-085 新規免疫イムノグロブリンスーパーファミリーに属する、RA175/TSLC1の脳での発現と機能

桃井 隆[1]、浦瀬 香子[1]、藤田 恵理子[1]、祖山 晃子[1]
[1]国立精神神経セ・5部

我々は19EC細胞神経分化過程に特異的に発現する遺伝子の解析をおこなってきた。分離したRA175はP19EC細胞の神経分化過程で特異的に発現し、塩基配列の解析により、456アミノ酸からなり、C端に膜貫通領域をもつtype I膜蛋白である。また、3つのイムノグロブリン領域と4つのN-アスパラギン結合糖鎖をもつとともに、NCAMにホモロジーをもち、Immunoglobulin super familyに属する。
In situ hybridization (ISH)法により調べた結果、RA175はE14.5-18のマウス脳の各神経核、E11.5の末梢神経、運動性神経、および非神経組織の上皮に著明に発現していた。最近、RA175は村上（国立癌セ）らにより分離された肺癌抑制遺伝子、TSLC1のマウスホモローグであることが明らかとなった。特異抗体を作成し、免疫染色にてRA175/TSLC1の局在を調べた結果、上皮性細胞では接着の起こっている箇所に限局して発現していることが明らかとなった。また、RA175/TSLC1のC末端にEFGPをつなげ、細胞に発現させると、RA175/TSLC1は細胞膜に局在して発現することが確認された。このように、RA175/TSLC1は神経系形成、形態形成などの過程で、運動性および細胞間相互作用に関与していることが推定された。
脳におけるRA175/TSLC1を発現する細胞と機能に関して報告する。

PA1-086 mCAR の細胞内局在と時期、組織特異的な発現の変化について

堀田 優子[1,2]、本田 岳夫[1]、内藤 眞[2]、山田 光則[3]、高橋 均[3]、桑野 良三[1]
[1]新潟大学遺伝子実験施設、[2]新潟大学大学院医歯学総合研究科、[3]新潟大学脳研究所

mCAR(mouse coxsackievirus and adenovirus receptor)は一回膜貫通型の蛋白である。細胞外ドメインは、ウィルスのfiber proteinとのアタッチメントに関わっていると言われている。またCARは様々な組織に発現しているにも関わらず感染は一様ではなく、それを調節しているのは細胞内ドメインの変化によるCARの極性の違いによるものであるという報告がある。我々は、CARの基本機能は、ホモフィリックな接着活性であるということと、時期特異的に神経系に発現するという知見から、神経組織における分布の変遷を検索してきた。今回、電子顕微鏡による細胞内および接着面でのmCARの局在と、細胞内、外ドメインに対する各抗体による、時期、組織特異的な発現の変化について報告する。mCARは初期神経管に強く発現し、出生前後をピークとし、成体脳において発現は弱くなる。そしてmCARの細胞内ドメインにはC末の異なるalternative splicing formがあり、PCRの結果では色々な時期、組織にその存在を認めるが、成体脳では認められないことから、alternative splicing formの細胞外ドメインへの影響を考察した。

PA1-087 視床下部大細胞性神経における樹状突起特異的接着因子OBCAMの局在と機能に関する研究

田口 勝敏[1]、清原 壽一[1]、宮田 清司[1]
[1]京都工芸繊維大学・応用生物

Opioid Binding Cell Adhesion Molecule (OBCAM)は、3個の免疫グロブリンドメインからなる免疫グロブリン スーパーファミリーに属する接着因子である。OBCAMは、大脳や海馬に豊富に存在することが知られているが、その機能についてはほとんど解明されていない。本研究においては、視床下部視索上核や室傍核の大細胞性神経におけるOBCAMの局在について免疫組織化学的検討を行った。共焦点レーザー顕微鏡による観察では、OBCAMがバソプレッシン神経の樹状突起に特異的に局在していることが判明した。一方、オキシトシン神経では、細胞体、樹状突起いずれにも観察されなかった。細胞内輸送阻害剤であるコルヒチン処理により、OBCAMの樹状突起への局在は消失し細胞体のみに観察された。次に、個体発生において、樹状突起の発達とOBCAM発現の関係を調べた。2週齢では、OBCAMが発現している神経は少なく樹状突起への局在はわずかであった。しかし、3週齢以降、樹状突起の発達とともにOBCAMの樹状突起への局在が明瞭になった。このように、OBCAMはin vivoで観察された初めての樹状突起特異意的接着因子であり、細胞体と樹状突起の識別や樹状突起特異的シナプスなどの機能が考えられる。

PA1-088 カイニン酸誘発てんかんモデルでのラット海馬内におけるN－カドヘリンの変化

藤田 政隆[1]、相原 徳孝[1]、山本 愛美[2]、山本 直樹[2]、浅井 清文[2]、多田 豊曠[3]、加藤 泰治[2]、山田 和雄[1]
[1]名古屋市立大学・医・脳神経外科、[2]名古屋市立大学・医・分子研生体制御、[3]名古屋市立大学・看・病理学

カイニン酸(KA)は、グルタミン酸アナログであり、ラット腹腔内に投与することにより、全身性の痙攣を誘発することが知られている。一方、N-カドヘリンはカルシウム依存性の細胞接着因子であり、特に神経系の発生やシナプス形成において重要な役割を担っている。今回、我々は、ラットKA誘発てんかんモデルにおいて、脳内N-カドヘリンのmRNAおよびタンパクの発現を、それぞれ*in situ* hybridization法および免疫染色法を用いて調べた。KA投与後、時間の経過とともに、海馬の特にCA1及びCA3の錐体細胞は数を減じているにもかかわらず、N-カドヘリンのmRNAの発現およびタンパクは一度減じた後、増加に転じた。また、タンパクの分布に関しても変化を来した。今回の実験結果より、N-カドヘリンが痙攣によって生じる神経損傷後の神経系再構築に関して何らかの役割を演じていることが示唆された。

PA1-089 NMDA誘発神経毒性およびホールセル電流に対するneuroactive steroidの作用

白川 久志[1]、香月 博志[1]、田口 良太[1]、篠原 温美[1]、久米 利明[1]、金子 周司[2]、伊藤 壽一[3]、赤池 昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・医療薬理、[3]京都大院・医・聴覚言語病態

Pregnenolone sulfate (PS), 3α-hydroxy-5β-pregnanolone sulfate (3α5β S), pregnenolone hemisuccinate (PHS) などのneuroactive steroidsは、NMDA, $GABA_A$, σ_1などの受容体と相互作用することが知られている。我々はラット大脳皮質の切片および分散培養を用いて、NMDAが惹起する細胞死およびホールセル電流に対するneuroactive steroidsの作用を検討した。切片培養において3α5β S (30-300 μM)は20 μM NMDAの24時間処置により誘発される細胞生存率低下を顕著に抑制したが、PS (30-300 μM) およびPHS (10-100 μM) は15 μM NMDAによる細胞生存率低下を顕著に増悪した。これらの作用はpicrotoxin (100 μM) によって影響を受けなかった。Neuroactive steroidsのNMDA神経毒性に対する作用は大脳皮質の分散培養においても同様に観察された。分散培養において3α5β S (100 μM) は30 μM NMDA誘発電流を32%抑制し、逆にPHS (100 μM) は19%増強したが、PS (100 μM) は有意な作用を示さなかった。以上の結果より、neuroactive steroidsはNMDA誘発神経細胞死を調節し、その作用機序の一部にNMDA受容体機能の調節が関与していることが示唆される。

PA1-090 グルタミン酸による急性神経細胞死の核DNA断片化を引き起こすIP3

山本 清二[1]、坪井 貴司[1]、櫻井 孝司[1]、寺川 進[1]
[1]浜松医大・光量子医学研究センター

【目的】我々はビデオ強化型微分干渉(VEC-DIC)顕微鏡によりグルタミン酸(glu)による急性神経細胞死の過程で核DNA断片化を反映する核内顆粒の出現を観察してきたが、今回は神経細胞において、1)核内顆粒出現時の核内Ca^{2+}濃度($[Ca^{2+}]_n$)の変化、2)Inositol Trisphophate (IP_3)投与による核内顆粒出現の有無、3)glu投与後のIP_3濃度変化、4)IP_3由来のCa^{2+}放出阻害の核内顆粒出現への影響を検討した。【方法】ラット培養海馬神経細胞を用い形態変化はVEC-DIC顕微鏡で、Ca^{2+}-imagingはfluo-3により、IP_3濃度の変化はその上昇に伴い細胞膜から細胞質へ移行するgreen fluorescent proteinを神経細胞に発現させ観察した。【結果】glu(100 μM-1mM)は、20分以内に$[Ca^{2+}]_n$を急激に上昇させ核内に顆粒を出現させた。β-escin(1 μM)により細胞膜を透過しIP_3(1-10 μM)を投与すると、$[Ca^{2+}]_n$は上昇し核内顆粒が出現した。これらはIP_3受容体拮抗薬であるheparin(5 U/ml)で阻害された。またglu投与後直ちに神経細胞内のIP_3濃度の上昇が確認され、IP_3由来のCa^{2+}放出を阻害するXestospongin C (1 μM)は、gluによる神経細胞の核内顆粒出現を阻害した。【結論】gluは急性神経細胞死を起こす過程で、IP_3システムを活性化し$[Ca^{2+}]_n$を急激に上昇させて、核DNAの断片化を引き起こす。

PA1-091　脳に特異的なBINPに結合する新規受容体蛋白質のカイニン酸投与後の変化

濱　登希子[1]、丸山　六三[1]、仙波　りつ子[2]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]愛知県コロニー発達障害研究所

神経細胞死抑制作用を持つペプチド、BINP(brain injury-derived neurotrophic peptide)の結合蛋白質として、約40 kDaの蛋白質のcDNAをクローニングする事ができた。この40 kDa蛋白質は脳に特異的であり、mRNAは生後のラット脳で増加していた。BINPは初代培養海馬細胞の興奮性アミノ酸による神経細胞死を抑制することから、カイニン酸投与によるseizureモデルでの40 kDa蛋白質の変化について調べた。生後33日のSDラットにカイニン酸(10mg/kg)を腹腔内に投与し、seizureを起こしたラットを使用した。コントロールとしては生理食塩水を投与した。投与後、２４時間、４８時間にラットを生理食塩水で還流後固定し、脳をパラフィンで包埋したのち７μmのスライスを作成し約40 kDaのBINP結合蛋白質へのモノクローナル抗体6A22用いて染色した。コントロールの切片では、CA1, dentqate gyrus, CA3,4で神経細胞表面への弱い染色が見られた。グリア細胞の染色は見られなかった。カイニン酸投与後２４時間から、神経細胞の変性像がみられはじめ、生存している神経細胞での抗体6A22での染色は強まっており、４８時間後でも強い染色が見られた。このことから、40 kDaの蛋白質の興奮性アミノ酸による神経障害抵抗性との関わりが示唆された。

PA1-092　JNK(SAPK)下流におけるストレス応答性転写因子ATF3の細胞死防御及び突起伸展作用

中込　咲綾[1]、鈴木　康博[1]、木山　博資[1]
[1]大阪市大・医・機能細胞形態学（解剖学第一）

CREB/ATFファミリーメンバーの一つである転写因子ATF3は、生体内において様々なストレスに関与するimmediate-early genesとして知られている。神経系においても神経損傷時に発現が誘導されることが報告されているが、機能や活性化の機序について詳細は未だ不明である。今回アデノウイルスベクターを用いて、ATF3遺伝子をPC12細胞に導入することにより、JNK(SAPK)の活性化によって誘導される細胞死をATF3発現が防御することが明らかになった。また、JNK(SAPK)活性条件下でATF3遺伝子を新たに発現させることにより、未分化のPC12細胞に突起伸展が見られた。この突起伸展作用はATF3単独では見られなかった。ATF3は、JNK(SAPK)によりリン酸化され活性化するJunやATF2とヘテロダイマーを形成することが知られている。従って、ATF3の過剰発現は、JunやATF2などの転写因子による通常のダイマー形成に影響を与え、それにより細胞死が回避されたり突起伸展が引き起こされた可能性が考えられる。

PA1-093　NO誘導性神経細胞死におけるBcl-2のリン酸化とBaxトランスロケーション

石川　保幸[1]、日下　永子[1]、池内　俊彦[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学・蛋白質研究所・生合成部門

NO（一酸化窒素）は、様々な細胞内シグナルを伝える重要なシグナル分子である。さらにNOは、ニューロンに対して細胞死誘導作用があることが知られている。　NOが大脳皮質ニューロンに対してどのように働きを持っているかを解明するために、NOで誘導される神経細胞死を検討した。NOによる神経細胞死は、ERKとp38MAPKの活性化を介することが示唆された。実際に、NOによってMAPKファミリーの活性がどのように変動するかをウエスタンブロッティング法にて検討した。その結果、NOによってERKと p38MAPK が8から16時間で活性化されることが明らかとなった。これらのことから、NOによる神経細胞死はERK、p38MAPKの活性化を介することが明らかとなった。さらに興味深いことにNOによる細胞死においてBcl-2がリン酸化されること，また，Baxがミトコンドリアに移行することを明らかにした。Bcl-2のリン酸化はloop domain にあるSer-70,-87が多く報告されている。我々は，Ser-70,-87に点変異を導入しNO誘導性細胞死における効果を検討した。その結果，Ser-70がリン酸化されていることが示唆された。さらには，このSer-70のリン酸化によってミトコンドリアの機能不全が引き起こされBaxが移行することが示唆された。

PA1-094　脳機能改善薬T-588のマウス海馬ERKリン酸化に対する作用

横山　郁子[1]、江川　弘明[1]、山室　晶子[1]、田熊　一敞[3]、小山　豊[1]、馬場　明道[2]、松田　敏夫[1]
[1]大阪大院・薬・複合薬物、[2]大阪大院・薬・神経薬理、[3]神戸学院大・薬・分析

我々はこれまでに、培養アストロサイトにおいてCa^{2+}パラドックス及び過酸化水素負荷再還流によるin vitro再還流障害モデル系を確立し、新規脳機能改善薬T-588が本系において抗アポトーシス作用を示すこと、その作用にextracellular signal-regulated kinase (ERK) / mitogen-activated protein (MAP) kinaseシグナル系が関与していることを報告している。今回は、T-588の薬理作用発現におけるERKシグナル系の役割を追究する目的でT-588のERKリン酸化についてin vitro、in vivoにおいて検討した。
ERKのリン酸化は、抗リン酸化ERK抗体、抗ERK抗体を用いたイムノブロット法により検出した。
T-588はラット初代培養神経細胞においては有意なERKリン酸化促進を引き起こさなかったが、培養アストロサイトでは0.1 μMから10 μMまで用量依存的にERKリン酸化を促進し、これはERK kinase阻害薬PD98059により完全に抑制された。また、T-588は1.0 mg/kg (i.p.)からマウス海馬ERKリン酸化を有意に促進させた。同様な海馬ERKリン酸化の促進は、記憶障害改善作用を持つphysostigmine、tacrine投与によっても確認された。
本成績はT-588の薬理作用発現メカニズムにERKシグナル系が関与している可能性を示唆する。

PA1-095　Guanylate cyclaseによる一酸化窒素誘発細胞死の制御

吉岡　靖啓[1]、山室　晶子[1]、前田　定秋[1]
[1]摂南大学・薬学部・薬物治療学教室

我々はRAW264細胞において、低濃度一酸化窒素（NO）の前処置によるguanylate cyclaseの活性化が、ミトコンドリアからのcytochrome cの流出を抑制し、NO誘発細胞死を抑制することを報告してきた。今回、ヒトニューロブラストーマであるSH-SY5Y細胞を用いてNO誘発神経細胞死に対する低濃度NO前処置の保護作用について検討した。NO発生剤のNOC12（100 μM）の前処置によりsodium nitroprussideによる細胞死が抑制された。またguanylate cyclaseの阻害剤であるLY83583により、NO誘発細胞死が増強された。これらの結果から、神経細胞の生存調節にguanylate cyclaseが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

PA1-096　小胞体ストレス感知機構に関わる分子と相互作用する蛋白質群の同定

大野　加代子[1,3]、米田　託成[1,3]、今泉　和則[2]、由井　大錦[1,3]、片山　泰一[1,3]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[2]奈良先端科学技術大院・バイオサイエンス・細胞構造学、[3]科学技術振興事業団

アルツハイマー病をはじめとするいくつかの神経変性疾患で見られる神経細胞死は小胞体(ER)を起源とする細胞死であると指摘され始めた。このER由来の細胞死は刺激や環境の変化によってER内に異常な蛋白質が蓄積するいわゆるERストレスという状態が長時間持続することにより起きる。ERにはこのような異常蛋白質を感知し、細胞質や核へシグナルを伝達して生体を防御する役割を担うERストレスセンサーIRE1,PERK,ATF6などの分子が知られるようになった。我々はこのようなERストレスセンサー分子の詳細なシグナル伝達機構を明らかにする目的で酵母Two-Hybrid Systemを用い、これらの分子と相互作用する分子の同定を試みている。その結果、いくつかの候補分子を得た。今回はこれらのうちdeathシグナルを介した細胞死経路に関わるとされるJIKとIRE1との相互作用について報告すると共にその他の候補分子とERストレスセンサーとのERストレス応答機構における役割についても報告したい。

PA1-097 プロテアーゼ阻害剤TLCKによるカスパーゼ非依存細胞死経路の抑制

小池 達郎[1]、三井 千珠[1]、二宮 孝文[2]
[1]北海道大院・理・生物科学、[2]札幌医科大学・医・解剖学

逆行性輸送阻害剤として利用されるコルヒチンなどの微小管重合阻害剤は神経細胞死を誘導する。bis-benzamide染色及びTUNEL解析から、培養上頚神経節細胞では、コルヒチンによりそれぞれ43, 45%の細胞の核断片化が起こった。この細胞死過程ではカスパーゼ-3の活性化が起こるにも拘わらず、そのペプチド阻害剤Ac-DEVD-CHOは細胞死を阻止しなかった。カスパーゼ一般阻害剤であるz-VAD-fmkは核断片化やミトコンドリアの膨張を改善し、細胞死を抑制した。しかし、z-VAD-fmk処理でカスパーゼ依存経路が抑制されても、遅延性のネクローシス過程が起こり、細胞死を誘導した。電子顕微鏡による観察ではz-VAD-fmk処理は核断片化やミトコンドリアの膨張などを顕著に抑制するが、小胞体などの膨張によるvesicular formationには効果がなかった。一方、N-α-tosyl-L-lysine chloromethyl ketone (TLCK)は核断片化やミトコンドリアの膨張を改善し、更にこのvesicular formationを抑制することが判った。この効果はTPCKなどでは見られないが、AEBSFでは起こることからセリンプロテアーゼ阻害剤として働いていると考えられた。この結果はTLCKがcaspase非依存経路をも抑制できることを示しており、その解析によって、神経疾患系による細胞死過程解明にも有用であろう.

PA1-098 ウォーラー変性遅延突然変異マウス（C57BL/Wld）における微小管重合阻害剤に対する細胞死と突起変性の独立性

池上 浩司[1]、小池 達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

C57BL/Wld突然変異マウスは，ウォーラー変性が異常に遅延する特徴により発見・命名された．近年，*in vivo*におけるウォーラー変性のみならず，単離培養した上頚神経節（SCG）細胞が，*in vitro*において，神経成長因子（NGF）除去による細胞死における神経突起変性に対し耐性を示すことが報告されている．私達は，突然変異マウスより単離培養したSCG細胞を用い，新たな性質を見出した．野生型であるC57BL/6由来の細胞は，微小管重合阻害剤であるコルヒチン（1μM）やビンブラスチン（1μM）処理により，処理後24時間から48時間で，神経突起変性を引き起こすのに対し，突然変異マウス由来の細胞は，顕著な耐性を示した．特に，ビンブラスチン処理では，野生型由来細胞の神経突起が完全に崩壊してしまう96時間後でも，突起の変性はほとんど起こらなかった．また，免疫組織化学染色を行った結果，β-tubulinの染色状態もほとんど変化しなかった．一方，細胞死に関しては，突起に見られるような耐性は見られず，野生型と同様の感受性を示した．これらの結果は，神経細胞死と神経突起変性が独立したシグナル伝達系により支配されていることを示唆している．

PA1-099 トリメチル錫投与ラットの海馬の神経細胞死およびアストロサイト活性化におけるII型グルココルチコイド受容体の役割

今井 秀樹[1]、西村 敏[2]、定松 美幸[2]、劉 影[2]、兜 真徳[1]、加藤 進昌[2]
[1]国立環境研究所・環境ホルモン、ダイオキシンプロジェクト、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野

有機錫化合物の一つであるトリメチル錫(TMT)をラットに経口投与すると海馬の錐体細胞層が傷害されることが知られているが、近年我々はTMT投与後3-4日後に血液中のコルチコステロン(CORT)濃度が一過性に上昇することを見いだした。この一時的な視床下部ー下垂体ー副腎皮質系(HPA-axis)の活性化の役割を検証するために、副腎切叙術(ADX)を施したラットにグルココルチコイド受容体アゴニストを投与し、TMTによる海馬傷害およびアストロサイトの活性化を観察した。その結果TMT(9mg/kg, p.o.)投与１４日後にCA3領域では錐体細胞脱落とアストロサイトの活性化が見られたが、ADXによりこれらの範囲は拡大した。ここにCORTあるいはデキサメタゾン(DEX)を慢性投与したところ錐体細胞脱落およびアストロサイト活性化の範囲は縮小した。一方アルドステロン(ALD)を慢性投与したラットはTMT投与後８匹中５匹が死亡した。これらの結果はII型グルココルチコイド受容体が海馬の神経細胞に対して保護的な役割を果たしていることを示唆するものである。

PA1-100 凍結障害がマウス大脳皮質の遺伝子発現に及ぼす影響

増尾 好則[1]、石川 陽子[1]、小酒井 貴晴[2]、打出 毅[2]、齊田 要[2]、小松 泰彦[1]
[1]産総研・特許生物寄託センター、[2]産総研・分子細胞工学、[3]北里大・獣医・毒性

脳の凍結障害はアポトーシスを引き起こすが、その機序の詳細は未だ明らかにされていない。我々は、マウス大脳皮質の凍結障害後における遺伝子発現の解析を試みた。成熟雄性マウスの頭皮を切開し、ドライアイスで冷却したミクロスパーテルを頭頂骨に５秒間接触させた。対照群には、室温のミクロスパーテルを用いた。その後、経時的（6時間および1, 3, 5, 7日後）に断頭して大脳皮質を摘出し、total RNAを抽出した。Real-time RT-PCR法を用いてエンドセリン(ET)ファミリーのmRNAを定量した結果、ET-1 mRNAは凍結障害後５および７日目で有意に増加することが見い出された。本結果からは、凍結障害後にはET-1遺伝子の発現上昇が生じ、その結果としてET-1ペプチドが増加するものと考えられる。これは、ET-1ペプチドが神経細胞死（アポトーシス）抑制的に働いている可能性を支持するものである。一方、VIC/ET-2遺伝子は3および5日目で有意な低下を示した。ET-1のみならずVIC/ET-2もアポトーシスに関与している可能性が考えられる。さらに、マウス遺伝子1,700種を用いたDNAマイクロアレー法により、遺伝子の発現量変化を網羅的に検索したところ、凍結障害に起因して種々の遺伝子の発現変化が見い出された。

PA1-101 粘菌分化誘導因子(DIF-1)のラット大脳皮質神経細胞に及ぼす作用

管野 敏夫[1,3]、久保原 禅[2]、後藤 文夫[3]、高田 邦昭[1,4]、林 謙介[1]
[1]群馬大学・生体調節研究所・細胞構造分野、[2]群馬大学・生体調節研究所・附属生理活性物質センター、[3]群馬大学・医・麻酔蘇生学教室、[4]群馬大学・医・解剖学第一教室

【目的】DIF-1は細胞性粘菌において柄細胞への分化を誘導する因子であり、近年、哺乳動物の腫瘍細胞に対して細胞増殖抑制、分化誘導などの作用を持つことが報告されている。我々はラット大脳皮質初代培養神経細胞に対するDIF-1の効果について調べた。【方法】ラット胎仔から大脳皮質細胞を調整し、培養4日目の細胞にDIF-1を作用させ、LDH放出量により細胞毒性を測定した。【結果】（1）DIF-1は神経細胞に対して毒性を示した。（2）DIF-1の毒性はMK801、AP5で抑制されたが、CNQXでは抑制されなかった。（3）また、過剰量のグルタミン酸よりもLDH放出量が高かった。（4）DIF-1による細胞内カルシウムイオン濃度の上昇は、50μMのグルタミン酸による上昇よりも小さく、グルタミン酸受容体拮抗薬により抑制されなかった。（5）MK801存在下においてDIF-1はc-fos、zifの発現を上昇させた。【総括】DIF-1は神経細胞に対して急性の細胞死を誘引する。その作用はNMDA受容体を介する経路と、介さない経路とが共同して引き起こしている。

PA1-102 脳の初期発生における細胞死の役割

砂澤 裕子[1]、杉森 道也[2]、中福 雅人[2]、増山 典久[1]、後藤 由季子[1]
[1]東大・分生研、[2]東大・院医・神経生物

大脳の発生過程では多くの細胞がアポトーシスにより除かれていることが知られている。アポトーシス実行分子であるApaf-１、Caspase-９、Caspase-３のそれぞれの遺伝子のノックアウトマウスでは胎仔の脳の巨大化(exencephaly)が起こることから、脳の発生過程において細胞死が重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究では、脳の初期発生における細胞死の役割を調べることを目的に、Caspase-９ノックアウトマウスを用いて、細胞死抑制の脳の発生への影響を主に免疫組織化学的手法により解析した。Caspase-９ノックアウトマウスと野生型のマウスを比較して発生過程で死んでいる細胞を検討したところ、Caspase-９ノックアウトマウスでは未分化マーカー陽性の神経系前駆細胞が増えていることが分かった。さらに神経細胞分化への影響を検討したので報告する。

PA1-103　発生早期のニワトリ胚頚髄に起こる運動神経細胞死におけるカスパーゼの役割

八木沼　洋行[1]、白岩　伸子[2]、島田　孝子[1]、西山　慶治[1]、桃井　隆[3]、内山　安男[4]、オッペンハイム　ロナルド[2]
[1]福島医大・医・解剖、[2]ウエイクフォレスト大・医・神経生物、[3]国立精神神経センター・神経研・疾病研究第５部、[4]大阪大学・医・細胞生物

発生早期のニワトリ胚頚髄では、多くの運動神経が同期して短期間に細胞死を起こす。この細胞死におけるカスパーゼの役割を調べるため、酵素活性の測定と阻害剤の投与による影響を調べた。測定の結果、カスパーゼ３様活性の上昇が確認された。この活性に対する阻害剤DEVDを投与して影響を調べたところ。投与後12時間では、DNA断片化は抑制されていたものの、細胞質における変性は進行していた。さらに、広汎なカスパーゼに対する阻害剤BAFを投与したところ、投与後12時間では細胞質における変性も抑制されていた。しかしながら、投与後２４時間では、生存している運動神経細胞の数はコントロールと変わりなく、最終的には細胞死が起こっていた。これらの結果は、カスパーゼ３様活性には依存しないカスパーゼが、細胞質における変化に関わっていることを示す。また、カスパーゼは、細胞死の進行を促進する役割を持つものの、この神経細胞死においては不可欠ではないことが示唆された。

PA1-104　p38a の新規スプライス産物、 p38a2 は細胞死を誘導する。

日下　永子[1]、石川　保幸[1]、池内　俊彦[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大学蛋白質研究所蛋白質生合成部門

MAPK は細胞の生存と死を制御する生命現象に重要な蛋白質として近年注目を集めている。MAPK ファミリーには ERK、 p38a および JNK が存在し、細胞外からのシグナルに応答して、細胞の生存、細胞増殖および細胞死に関与することが知られている。私は、この p38a にCD ドメインを欠損した新規のスプライス産物の存在を明らかにした（ p38a 2 ）。 p38a 2の組織分布を調べたところ、脳、精巣および脊髄に主に発現していた。さらにp38a 2 を細胞内（COS1、PC12およびニューロン）で強制発現させると、 p38a 2 がドット状に細胞内で局在化した。この局在場所は現在検討中であるが、興味深いことに、 p38 の阻害剤である SB202190 により p38a 2 の細胞内局在化が抑制された。この結果から、 p38a 2 の細胞内での局在化に、SB202190 により阻害される蛋白質の関与または、p38a 2 自身のキナーゼ活性に関与しているのではないかと考えられる。また、p38a 2 を発現させた細胞で、細胞死が誘導されていることが示唆された。p38a 2 は刺激なしに p38a 2 は細胞内で局在化し、細胞死を誘導していることから、p38a 2 は p38a とは異なった機能を有する蛋白質である。さらに、p38a 2 の生化学的機能を調べるため研究中である。

PA1-105　Heme oxygenase-1の誘導を介した神経栄養因子様低分子化合物による神経細胞生存維持機構

佐藤　託実[1,2]、中塚　大策[2,3]、石川　保幸[1]、畠中　寛[1]、油谷　浩幸[4]、古田　享史[5]、鈴木　正昭[5]、渡辺　恭良[2,3]
[1]阪大・蛋白研・生合成、[2]大阪バイオサイエンス研究所、[3]阪市大大学院・医学研究科・システム神経科学、[4]東大・先端研・ゲノムサイエンス、[5]岐大・工・生命工学科

ある種の抗腫瘍性プロスタグランジン(PG)が神経突起伸展促進作用があることを発見し、このようなPGをNEureite outgrowth-Promoting PGs (NEPPs)と名付けた。種々の誘導体の中でNEPP11は高い神経細胞死抑制作用と神経突起伸展促進作用を有し、神経栄養因子様低分子化合物としての性格を持つ。この神経栄養因子様作用の分子機構を明らかにするため、DNAchipを用いてNEPP11により誘導される遺伝子群を解析した。その結果、Heme oxygenase-1(HO-1)をはじめとした種々のシャペロン分子などが誘導されることがわかった。HO-1は細胞内のヘムを分解してビリベルジン、鉄イオン、一酸化炭素を産生し、ビリベルジンはさらにビリベルジン還元酵素によりビリルビンにまで代謝される。またビリベルジン及びビリルビンは神経細胞死抑制作用があることがわかった。これらの実験結果は、ストレス条件下での神経細胞の生存にはミトコンドリアに存在するヘムプールが重要であることを示唆する。さらにHO-1を誘導する低分子化合物は新たなタイプの神経細胞保護剤である可能性がある。

PA1-106　培養小脳顆粒細胞におけるPI3キナーゼ経路を介するp38 MAPKの活性制御とアポトーシス抑制

山岸　覚[1]、山田　雅司[1]、松本　知也[1]、横幕　大作[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大院・蛋白研・生合成

ラット小脳顆粒細胞は、脱分極刺激である高カリウム（26 mM）条件下で培養、成熟させた後、カリウム濃度を下げる（5 mM）ことにより、急速なアポトーシスを誘導することができる。このアポトーシスは、脳由来神経栄養因子（BDNF）、インシュリン様成長因子(IGF-1）により抑制される。これら両因子によるアポトーシス抑制効果は、PI3キナーゼ経路の活性化を介して発揮されている。最近、我々はこのアポトーシス誘導時に、p38 MAPK（p38）の活性化が深く関与していることを報告した（J.B.C., 2001, 276, 5129-5133)。今回、アポトーシス誘導時に見られるp38の活性化に対するBDNFおよびIGF-1のp38へ与える影響を解析した。その結果、両因子によりp38の活性化が抑制されることを見出した。さらに、これら両因子のp38に対する抑制効果は、PI3キナーゼ阻害剤であるLY294002の添加によって、打ち消されることが分かった。以上の結果は、BDNFおよびIGF-1がPI3キナーゼ経路を介して、p38の活性化を阻害することにより、低カリウム条件下で誘導される培養小脳顆粒細胞のアポトーシスを抑制することを示している。

PA1-107　小脳顆粒細胞死におけるVitamin D3 Up-regulated Protein 1 (VDUP1）mRNAの迅速な発現上昇

斎藤　達哉[1]、田中　秀逸[1]、小池　達郎[1]
[1]北海道大院・理・生物科学

小脳顆粒細胞の高カリウム除去によるアポトーシスにおいて、Differential Display法により、VDUP1 (Vitamin D3 Up-regulated Protein 1) mRNAの発現増加を見出した。VDUP1は小脳顆粒細胞系以外のアポトーシス過程でも発現増加した。小脳顆粒細胞死におけるVDUP1の発現増加は高カリウム除去後２時間にはピークに達し、高カリウム培地に戻したり、IGF-1処理することによって完全に抑制された。高カリウム培地によるVDUP1発現抑制作用はL型電位依存性カルシウムチャネルを介したCa^{2+}の流入に依存した。VDUP1の発現上昇は、蛋白合成阻害剤の影響を受けず、迅速に起こることから、カルシウム応答遺伝子群の中でも、最初期遺伝子として転写因子のリン酸化や脱リン酸化を介して制御を受けていると考えられる。実際、VDUP1の発現増加はc-junの活性化、C-JUNリン酸化と時間経過を同じくし、p38の抑制により影響された。VDUP1遺伝子はストレス応答性 MAPK Cascade と関わるとアポトーシス初期応答遺伝子の１つとして、神経細胞アポトーシスの初期マーカーとなると考えられる。

PA1-108　マウス胎生期の神経形成におけるJNKMAPキナーゼカスケードの働き

松岡　秀忠[1]
[1]大阪大学・蛋白研・蛋白質生合成部門

SAPK/JNKの活性調節MAPKキナーゼであるSEK1(MKK4/JNKK1)の遺伝子欠損マウスは、肝臓の形成不全により胎生10.5-12.5日齢で致死となることから、SEK1は、哺乳類の胚発生に重要な働きを持つと考えられている。しかし、神経系におけるSEK1の働きについては、胚発生の過程において神経系で強く発現することが知られているものの、生理的役割は未だ明らかでない。　本研究では、マウス胚発生期におけるSEK1の神経形成への影響に着目し解析を行った。まず、胎仔11胚のSEK1遺伝子欠損マウスについてホールマウント染色を行い、脳神経系における形態を観察した結果、脊髄が波打った形を呈する、終脳が萎縮しているなどの変化が見られた。次に、SEK1が、脳神経系の形成に伴うアポトーシスや細胞増殖にどのように影響しているかをTUNEL法とBrdU法を用いて解析した。その結果、SEK1遺伝子欠損マウスの後脳、終脳、そして脊髄の一部において、TUNEL陽性細胞数の増加が観察され、部位特異的にアポトーシスの制御に関与していることが示唆された。また、後脳、終脳においてBrdU陽性細胞の層が薄くなり、細胞密度が薄いことが観察された。これらの結果から、マウス胎生期の神経形成に見られる細胞増殖の制御にSEK1を介したカスケードが関与している可能性が示唆された。

PA1-109 転写因子NF-kappa Bの中枢神経系細胞アポトーシス制御活性

浜之上 誠[1]、仲嶋 一範[2]、衛藤 義勝[3]、高松 研[1]
[1]東邦大・医・第2生理、[2]慈恵医大・分子神経、[3]慈恵医大・遺伝子治療

分化した神経細胞は、外界からの刺激に反応し容易に細胞死（アポトーシス）を起こすことが知られている。このアポトーシスに対する抵抗性を増強または獲得することは神経系の機能再生・維持の点で非常に重要であると考えられる。これまでに我々は、核内に存在する転写因子であるNF-κBが、NGF依存性中枢知覚神経節細胞、ならびにIL6サイトカインファミリー依存性中枢知覚神経節細胞でのアポトーシスを、強力に阻害する活性を有していることを明らかにしてきた。今回、神経細胞以外の中枢神経系細胞でNF-kBが発現しているグリア細胞、特にオリゴデンドロサイトにおけるNF-κBの機能について検討を行った。オリゴデンドロサイト株化細胞にNF-κBの発現プラスミドを導入した安定発現株を作成し、TNFによりアポトーシスを誘導し、24時間後の生存細胞数をMTT法により解析した。結果、NF-κBを強制発現した細胞株では、コントロール群に比べTNFにより誘導されるアポトーシスが強力に阻害されていることを見いだした。このアポトーシス阻害活性は、NF-κBの阻害蛋白であるIκBを同時に発現させることにより消失したことから、NF-κB自体がアポトーシス阻害活性を誘導していると考えられた。現在その作用機序について検討を続けている。

PA1-110 層状核神経細胞・同時検出器の機能的成熟

久場 博司[1]、古谷野 好[1]、大森 治紀[1]
[1]京都大院・医・生理

鳥類の音源定位回路において，層状核神経細胞（NL）は両耳間時差を検出する同時検出器（CD）として働く．NLのCDとしての精度は非常に高く，フクロウにおいてNLの発火率が最大値の1/2となる時間差（半値幅)は両側からの音入力に対して1 ms以下であることが知られている．我々は胎齢16-17日齢（E）及び生後2-7日齢（P）ニワトリの脳幹スライス標本を用いて両側からの刺激入力に対するNLのCD精度を比較した結果，孵化前後でCD精度は著明に向上した（半値幅；E; 3.9 ms, P: 1.2 ms)。このCD精度向上は発達に伴うEPSP decay phaseの加速（EPSP half amplitude width；E: 5.1 ms, P: 1.7 ms）に依存しており，これには発達に伴うEPSC decay time constantの短縮（E: 1.1 ms, P: 0.7 ms）と膜抵抗の減少（E: 273.2 Mohm, P: 55.0 Mohm）が関与していた．膜抵抗の減少は，主にDTX感受性K+電流（E: 5.7 nS, P: 17.0 nS）とIh（E: 2.1 nS, P: 9.6 nS）の増加によるものであった．発達に伴う膜容量の変化は認められなかった．

PA1-111 カエルの前庭二次ニューロンにおける半規管、耳石器からの求心入力の収束について

五島 史行[1]、Hans Straka[2]
[1]慶応大院・耳鼻咽喉科、[2]ミュンヘン大学生理学教室

前庭二次ニューロンにおける３つの半規管、球形嚢、卵形嚢、ラゲナからの単シナプス性の収束について検討を行った。カエルの摘出脳標本を用い片側の６つの神経を選択的に電気刺激し前庭神経核より細胞内記録を行った。約４２パーセントのニューロン（102/245）が片側の単一の迷路器からのみ選択的に入力を受けていた。半規管と卵形嚢(21%)あるいは半規管とラゲナ(23%)の間では単シナプス性の収束が認められた。卵形嚢の単シナプス性入力は水平半規管ニューロンと垂直半規管ニューロンに7：3の割合で認められた。ラゲナの単シナプス性入力は水平半規管ニューロンには認められず、垂直半規管ニューロンにのみ認められた。8%の前庭二次ニューロンにおいて球形嚢と他の迷路器からの入力の収束が認められた。半規管、卵形嚢ニューロンでは上行性、下行性の、ラゲナは下行性の投射が認められ、球形嚢は上行性、下行性いずれにも投射していなかった。これらの結果は前庭求心入力が二次ニューロンのレベルで平面特異的に収束していることを示している。さらにラゲナ入力は眼球反射には関与せず、脊髄反射に関与し、一方で球形嚢はそのいずれにも関与していないという機能的な役割と一致していた。Supported by: SFB 462 of the DFG

PA1-112 砂ネズミ下丘細胞の音刺激に対する時間-周波数応答パターン

牧 勝弘[1]、力丸 裕[1]
[1]同志社大・工

砂ネズミのコミュニケーション音は,周波数が繰り返し上昇および下降する複雑な時間-周波数構造を持つ。本研究では,砂ネズミの聴覚中枢におけるコミュニケーション音処理の解明を目指し,脳幹に位置する下丘での音刺激に対する時間-周波数応答パターンの性質を調べる。対側の下丘から,単耳提示した種々の周波数(閾値上10-15dB)のトーンバーストに対する単一ユニットの応答を記録した。発火数を,時間と周波数の関数で表すことで時間-周波数応答パターンを作成し,その発火分布を解析した。その結果,応答開始では広い周波数範囲で応答するが,応答開始から20ms以降は,限られた周波数範囲でのみ応答するタイプ(約10%)等があることが明らかとなり,単一下丘細胞であっても,周波数が異なれば,異なる時間応答パターンを持ち得ることが分かった。また,応答開始までの遅延時間は,周波数に依存して変化し,異なる周波数間での最大遅延時間差は,平均で約8msであった。このような性質を持つ下丘細胞は,音声のような時間-周波数構造を持った音に対して良く反応すると考えられる。以上の結果は,脳幹レベルで既に,コミュニケーション音に対する時間-周波数処理が行われている可能性を示唆している。

PA1-113 異なる皮質周波数帯に由来する皮質下丘投射

高柳 雅朗[1]、小島 久幸[2]、木村 明彦[1]、石川 陽一[1]、岸 清[1]
[1]東邦大・医・解剖学第一、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・脳皮質機能構造チーム

麻酔下のネコの一次聴覚野を周波数マッピング後、異なる周波数帯に別々の順行性トレーサー、PHA-L及びBDAを電気泳動的に注入し(前後に0.5-0.7 mmの間隔)、両部位に由来する投射線維の下丘内での終末分布を調べた。同一切片上でPHA-LはPAP法でニッケルDABを用い黒色に、BDAはABC法でDABを用い茶色に染め出した。同側の下丘中心核の背内側部では背内側から腹外側方向にのびるベルト状の神経叢が見られ、高い周波数帯に由来する神経叢は低い周波数帯に由来する神経叢より腹内側に位置した。２つの神経叢は重複しないか、神経叢の背内側部位が重複した。同側の下丘外側核ではベルト状の神経叢が背腹方向にのび、高い周波数帯に由来する神経叢は他方よりも外側に投射し、一部が重複した。対側の下丘中心核では同側の神経叢と対称の投射パターンを示したが、同側に比べて著しく小さい神経叢で重複は見られなかった。対側の下丘外側核には標識された神経終末は見られなかった。以上の結果から、皮質の５層錐体細胞に由来する神経終末が下丘の複数の部位にフィードバック投射し、皮質周波数地図に基づいた局所的なtopographyを形成するが、終末投射部位によってそのネットワーク形成は異なることを示唆する。

PA1-114 モルモット聴覚中枢活動の光学的観察

橋本 享[1]
[1]東京医歯大・生体材料工学研

聴覚野ニューロンの膜電位変化を，膜電位感受性蛍光色素を用いて可視画像化し，聴覚中枢電気活動の空間パターンを光学的に計測した。Xe放電管の放電発光により蛍光色素をパルス励起して，聴覚中枢電気活動の空間分布の瞬時パターンを冷却CCD カメラにより観察した。種固有の鳴き声，音声刺激，合成音声に対して発生する応答を光学的に記録し，時系列的に，それぞれの間の差分画像を計測し，刺激音に含まれる情報要素の差に基づく中枢活動の空間分布の違いを観察した。これにより音声に含まれる情報要素の聴覚野への空間的写像の有様を探った。音声の音響的特徴パラメータの時間的推移に対応する聴覚中枢活動の時間的変動の有り様を調べた。聴覚中枢における音声識別および音声コミュニケーションの神経機構の基盤となる特徴抽出のプロセスを実験的に明らかにしたい。

PA1-115　卵形嚢刺激に応答する交連性前庭神経核ニューロン

今川　美登里[1]、白　日淑[1]、蒙　暉[1]、佐藤　斎[1]、内野　善生[1]
[1]東京医大・医・第二生理

耳石器系交連性抑制機構は前庭反射の直線加速度感受性増強のメカニズムとして重要であり、主に卵形嚢系に存在する。今回除脳ネコを用い、交連線維を持つ卵形嚢刺激に応答する前庭神経核ニューロンについて、その分布、脊髄および動眼神経核への軸索投射を調べた。またこのニューロンの後半規管入力との収束も検討した。記録した56個のニューロンの内51個は卵形嚢刺激に単シナプス性に応答し、半数以上が内側核に存在し、上核には存在しなかった。脊髄に投射するニューロンは56個中45個あり、その内31個が内側前庭脊髄路を下行した。他のニューロンは同側外側前庭脊髄路を下行した。内側前庭脊髄路を下行したニューロンのうち10個は動眼神経核へも投射していた。動眼神経核のみに投射するニューロンは記録できなかった。後半規管入力との収束を調べたところ56個中21個(38%)のニューロンに入力があり、主に興奮性であった。

PA1-116　ラット一次聴覚野と高次感覚領野との機能的結合は活動依存的に誘導される

菱田　竜一[1]、工藤　雅治[1]、澁木　克栄[1]
[1]新潟大・脳研・システム脳生理

感覚情報は一次感覚野から高次感覚領野へと順次送られるが、高次感覚領野から一次感覚野の方向にも情報が流れることが知られている。一次感覚野と高次感覚領野との間で見られる双方向の機能的結合の性質と役割を調べるため、我々はラット脳スライス切片を用いて、４１野（一次聴覚野）と１８ａ野（一次聴覚野と一次視覚野に挟まれた領野）との機能的結合を調べた。これまでの結果では、４１野から１８ａ野へはシナプス伝達が起こりやすく、逆向きには起こりにくいことを明らかにした。今回rhod-2を使ったCaイメージングを行い、1.0 μM Bicuculline存在下での多シナプス性の神経伝達を、刺激によって起きるＣａ上昇パターンによって解析した。４１野刺激ではＣａ上昇が４１野とこれに隣接した１８ａ野の一部に広がるのみであったが、１８ａ野刺激ではＣａ上昇がV層を通って１８ａ野から４１野全体へと伝播した。この逆行性伝播は、１８ａ野と４１野を数回交互に刺激することにより始めて誘導されるか、既存の反応強度が増強するなどの活動依存性を示した。無染色スライスでの測定が可能な内因性フラビン蛋白蛍光を用いた神経活動イメージングでも、同様の逆行性伝播が観察された。この逆行性伝播とその活動依存性が持つ意味について考察する。

PA1-117　学童児における聴覚誘発磁場反応の発達変化

竹下　和秀[1]、長峯　隆[1]、Dinh Ha Duy Thuy[1]、藤原　直仁[1]、佐藤　岳史[1]、松橋　眞生[1]、山本　順一[1]、柴崎　浩[1]
[1]京都大学・医・高次脳機能総合研究センター

【目的】聴覚皮質の発達変化を明らかにする。【方法】6歳から14歳までの小児32名、および成人10名で聴覚誘発磁場反応(AEF)および聴覚誘発電位(AEP)の同時記録を施行した。1 kHz, 60 dB SL, 100 msの純音を左右交互に3種類の一定刺激間隔(SOA)(0.8, 1.5, 2.5秒)で提示した。【結果】SOA 2.5秒で29名の小児でN100, N100m, N250, N250mすべてを同定し得た。成人では全例でN100, N100mを認めたが、N250, N250mの両者を同定し得たのは2名のみだった。N100mの等価電流双極子(ECD)は位置、方向ともに年齢群による差を認めなかったが、8歳以下ではN100の電位分布が成人と異なった。【考察】8歳以下の小児ではN100の形成に聴覚皮質特異の成分であるN100m以外の成分の寄与が多いが、発達に伴いN100mが主体をなす。N250, N250mは小児で認めやすく、小児では成人とは異なった聴覚情報処理過程が働いている。

PA1-118　覚醒ネコ大脳皮質一次聴覚野ニューロンの純音刺激に対する応答パターン

地本　宗平[1]、北間　敏弘[1]、秦　嶺[1]、酒寄　秀一[1]、佐藤　悠[1]
[1]山梨医科大・第二生理

これまでの大脳皮質一次聴覚野（AI）の研究から、AIニューロンの多くは純音刺激に対してその刺激の開始および終了時に一過性に発射頻度を変化させ、刺激の持続期間中は応答を示さない、いわゆるon-off反応を示すことが報告されている。AIニューロンの多くがon-off反応を示す説明として、AIでは発射頻度が変化しない期間においてもニューロン間でのスパイク発射の同期によって聴覚信号がコードされるという仮説、あるいは純音刺激自体がAIニューロンの最適刺激ではない可能性が挙げられていた。これまでAIニューロンの純音刺激に対する反応は麻酔下の動物において多く調べられていたため、今回我々は覚醒ネコのAIから単一ニューロン活動を記録し、純音刺激に対する応答を調べた。純音刺激の周波数および音圧を変化させてそれぞれの応答特性を解析した。最適反応を含む等音圧周波数応答野におけるニューロン活動の時間経過をみると、多くのAIニューロンは純音刺激中に持続的活動を示し、刺激期間中全てにわたって有意にその発射頻度を増加させた。以上の結果からAIニューロンに対して純音刺激は適刺激であることが明らかになり、AIにおいて聴覚信号は発射頻度でコードされていることが示唆された。

PA1-119　白色雑音を挟む音に対する聴覚皮質活動の光学的計測

堀川　順生[1]、倉井　利直[1]、釆女　大悟[1]、八田　崇[1]、太田　昌吉[1]、谷口　郁夫[2]
[1]豊橋技科大・工・知識情報、[2]東京医歯大・難研・神経情報

私たちが音を聞く場合、音の途中に雑音を挟むと雑音の部分も音が繋がっているように認識する。これは雑音の区間に音が補われる現象で、音の補完現象と呼ばれている。この補完現象は純音や周波数変調音や言葉などの色々な音で起こることが分かっている。この現象の神経機構を調べるために、白色雑音を挟んだ音に対する動物の一次聴覚皮質活動を光学的に調べた。モルモットに麻酔剤（ネンブタール）と神経遮断性鎮痛剤（droperidol + pentazocine）を投与し、聴覚皮質を電位感受性色素（RH795）で染色し、その神経活動をフォトダイオードアレイで計測した。白色雑音を途中に挿入した純音を聞かせた場合、一次聴覚皮質では純音に対する活動と白色雑音に対する活動が現れる。これらの活動は白色雑音の強度、時間的位置および長さ、純音の周波数および強度に依存する。白色雑音に対する活動は一次聴覚皮質全体に広がるが、その前にある純音によって引き起こされる抑制活動の影響を受け、その周波数バンド（およびその周辺）の活動は抑制される。各周波数バンドでの活動を、純音が連続している場合、無音区間がある場合、雑音を挿入した場合で比較検討し、補完現象との関連を調べた。

PA1-120　Converging projections in prefrontal cortex (PFC) from auditory association cortex (AAC) in Japanese monkeys

小島　久幸[1]、キャサリン　ロックランド[1]
[1]RIKEN・BSI・Cort. Organ. System.

By making small injections of two anterograde tracers, we were able to investigate the microtopography of projections to PFC from adjoining areas within the posterior AAC (superior temporal gyrus, STG). In one monkey, injections of BDA and Fluororuby were placed within the same cortical area (Tpt); in a second monkey injections were slightly posterior and in different areas (Tpt and TPO). In both monkeys, a consistent pattern of partially overlapping projections occurred in the posterior principal sulcus (dorsal bank) and in neighboring area 8a. The overall termination pattern was complex and included small plexuses of singly stained axons in close proximity to the overlapping clusters. In the second monkey, in addition, area 45 received sparser projections from TPO and Tpt, with no clear overlap. These data suggest a complex connectivity pattern; namely, a small locus in AAC sends diverging projections to PFC, and a small locus in PFC can receive projections from a distinct combination of sites in STG.

PA1-121 過重力刺激によるラット扁桃体の神経活性化

中川 あや[1]、宇野 敦彦[1]、堀井 新[1]、西池 季隆[1]、北原 糺[1]、武田 憲昭[2]、久保 武[1]
[1]大阪大院・医・耳鼻咽喉科、[2]徳島大学・医・耳鼻咽喉科

我々は既に、ラットの異味症を指標とした動揺病モデル動物を用いて、両側の扁桃体を破壊すると、過重力刺激により引き起こされる動揺病が強く抑制されることを示した。扁桃体は動揺病の発症に重要な働きがあると考えられる。動揺病の発症には前庭入力が必須であるが、扁桃体への前庭入力は明らかでなかった。今回我々は、cFos発現を指標として用い、過重力刺激による扁桃体の神経活性化を検索した。
3時間の過重力刺激により扁桃体中心核に多数のcFos発現がみられた。しかし、過重力刺激装置から発生する音だけを聞かせたコントロール動物や、両側内耳を破壊した動物は重力刺激を与えても扁桃体のcFos発現はみられなかった。扁桃体中心核は内耳で受容された前庭入力を受け、動揺病の発症に関与すると考えられた。さらに、過重力環境に長くおいた動物では、扁桃体中心核のcFos発現は減少し、その後再び通常重力環境にもどすとcFos発現の増加の傾向がみられた。過重力環境から通常重力環境への負の重力変化も動揺病を引き起こす刺激になると考えられ、やはり扁桃体の動揺病発症への関与が考えられた。

PA1-122 骨導可聴音および骨導超音波による誘発脳磁界の計測

中川 誠司[1]、山口 雅彦[1]、外池 光雄[1]、今泉 敏[2]、細井 裕司[3]、渡辺 好章[4]
[1]産業技術総合研究所・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]広島県立保健福祉大・コミュニケーション障害学、[3]奈良県立医科大・耳鼻咽喉科、[4]同志社大・工・電子工学

骨導可聴音は伝音性難聴の検査，補聴手段として広く用いられているが，骨導可聴音に対する皮質活動を計測した例はない．また，骨導超音波は感音性難聴者にも知覚されることが知られているが，その知覚メカニズムはほとんど未解明である．本研究では脳磁界計測を用いて骨導音知覚のメカニズムを検討した．聴覚健常者11名に気導音，骨導可聴音，および骨導超音波を呈示して誘発脳磁界を計測した．すべての刺激に対し，聴覚野内にN1m活動源が推定された．骨導超音波は気導音や骨導可聴音に比べ，潜時が大きく，活動強度が小さく，活動部位が約5mm外側，かつ約7mm後方に推定された．また，すべての種類の刺激対側半球では同側半球に比べ活動強度が大きく，潜時が小さい傾向が見られた．これらの結果から，骨導音も大脳皮質聴覚野で処理されること，気導音と骨導可聴音は内耳以降の神経伝導路を共有していること，骨導超音波に対しては内耳の働きが異なることが推定される．骨導超音波に対する活動部位は前庭皮質の一部に含まれることから，骨導超音波知覚に対する前庭有毛細胞の関与の可能性も考えられる．

PA1-123 ショウジョウバエを用いた嗅覚系投射介在神経の投射様式の解析

田中 暢明[1,2]、粟崎 健[2,3]、伊藤 啓[2,3]
[1]総研大・分子生物機構論、[2]基生研、[3]科技団・さきがけ

嗅細胞は発現している嗅覚受容体遺伝子の種類に応じて、哺乳類であれば嗅葉、昆虫であれば触角葉内の特定の糸球体に投射すると考えられている。嗅細胞から各糸球体に伝えられた匂い刺激情報は、そこで情報処理を受けた後、投射介在神経によってより高次の領域に伝えられる。これまでに高次領域の脳内における位置は調べられてきたが、各糸球体の情報を伝える投射介在神経が高次領域内でそれぞれどの様に投射しているのかは明らかにされていない。そこで我々は、ショウジョウバエで遺伝学的手法を用いることで、特定の糸球体に投射する投射介在神経を再現性よく染め出し、高次領域への投射様式を調べた。まず、3800系統のGAL4エンハンサートラップ系統をスクリーニングし、少数の投射介在神経で比較的特異的にGAL4を発現する系統を32系統得た。これらの系統でGFP遺伝子を発現させ、ラベルされた神経を共焦点顕微鏡で三次元再構成した。その結果、これまでに解析したすべての投射介在神経が、高次領域であるキノコ体および側角内の決められた領域にそれぞれ選択的に投射することが明らかになった。さらに、その投射様式は、触角葉内での糸球体間の位置関係を単純に反映したものではないことを示唆した。

PA1-124 マウス嗅球におけるモノクローナル抗体H1-2C7陽性細胞の中枢投射パターン

山谷 仁志[1]、佐藤 泰史[2]、藤澤 肇[3]、平田 たつみ[1,2]
[1]総研大・遺伝学、[2]遺伝研・脳機能、[3]名大院・理・生命理学

近年の研究から、同種の匂い分子に対応する嗅神経は特定の僧帽・房飾細胞に収束してシナプス結合をつくることが明らかになってきた。しかし、僧帽・房飾細胞は嗅皮質へ拡散的に投射すると言われており、その投射パターンについてトポグラフィックな対応関係は認められていない。
我々はマウス嗅覚系に対するモノクローナル抗体を作成し、免疫染色によるスクリーニングから、嗅索内で腹側表層に位置する軸索のみを認識するモノクローナル抗体H1-2C7を得た。その軸索は嗅結節に直接、収束して侵入しているように観察された。さらに免疫組織化学的手法による詳細な解析から、H1-2C7抗体が認識する細胞は外網状層に位置し房飾細胞であると考えられるが、房飾細胞のマーカーであるCholecystokininは発現しておらず、マイナーなサブタイプであることが示唆された。
このような特徴的な投射パターンはこれまでに知られておらず、H1-2C7抗体陽性細胞が特殊な神経回路を形成している可能性が示唆された。

PA1-125 嗅覚系・鋤鼻系におけるアルカドリンの発現様式の検討

松岡 勝人[1]、山形 要人[2]、杉浦 弘子[2]、松岡 淳子[1,3]、市川 眞澄[3,4]、車田 正男[1]
[1]新潟大院 医歯学総合研究科 神経生物解剖学、[2]都神経研・神経薬理、[3]科技団、[4]都神経研・発生形態

アルカドリン (Arcadlin) は細胞外領域に特徴的な6個のカドヘリンリピートを有しているカドヘリンスーパーファミリーに属する接着分子であり、電気痙攣ショックやLTP発生時に海馬の顆粒細胞に誘導され、その抗体はLTPの発生を抑制することが報告されている。今回、われわれはアルカドリン抗体を用いて嗅覚系および鋤鼻系におけるアルカドリンの発現・局在を免疫細胞化学的技法を用いて検討した。その結果、嗅上皮においてはほぼすべての嗅覚受容細胞にアルカドリンの発現が確認されたが、その投射先である主嗅球糸球体ではアルカドリンの発現は一部の糸球体に限局していた。一方で鋤鼻系においては、鋤鼻感覚上皮の基底膜近くにわずかな陽性反応が確認され、その投射先である副嗅球糸球体層ではGプロテインサブタイプGo陽性領域である後半部のさらに前部のみに限局した陽性反応が確認された。嗅覚系・鋤鼻系ともにすべての感覚細胞とその投射先に発現しているわけではなく、その一部に限局した発現パターンが観察されたのは非常に興味深い。これらの結果はアルカドリンが嗅覚系・鋤鼻系において、軸索伸長やその投射先決定に関与している可能性を示唆している。

PA1-126 マウス嗅球におけるneuropilin-2陽性糸球の空間分布

長尾 伯[1]、三津井 五智子[2]、森 憲作[1]
[1]東京大院・医・細胞分子生理、[2]理研・BSI・シナプス分子機構

嗅覚系では、およそ千種類の匂い分子受容体で検知した情報を、約二千個の嗅球糸球へ振り分ける神経回路が形成されている。個々の糸球は、特定の一種類の匂い分子受容体を担当し、その空間配置は個体間でほぼ保存されている。これらのことから、嗅覚系の機能構築を理解する際には糸球がどのようにして空間的に配置されているのかを理解することは非常に重要である。本研究では、特定の糸球の配置パターンや特定糸球への軸索ガイダンス機構を知るために、嗅覚系感覚神経細胞（嗅細胞）軸索のサブセットに発現する細胞接着分子、neuropilin-2の発現パターンを免疫組織化学的に解析した。その結果、neuropilin-2陽性の嗅細胞軸索は主に嗅球の尾側端に分布する糸球に投射していることが見いだされた。これらはAcetylcholinesterase陽性糸球として同定される、modified glomerular complexあるいはnecklace glomeruliと呼ばれる生後初期の乳首探索において機能する特殊な糸球とオーバーラップしていた。これらのことから、neuropilin-2陽性嗅細胞は、特定の機能的役割を担っていることが予想され、さらにsemaphorinファミリーによる軸索ガイダンス機構に受容体として機能しているneuropilin-2によりその軸索が嗅球上の特定の位置へと導かれている可能性が考えられる。

PA1-127　ラットのストレス応答に及ぼす植物由来におい物質の影響

阿久津　仁美[1]、菊水　健史[1]、武内　ゆかり[1]、佐野　孝太[2]、畑中　顯和[3]、森　裕司[1]
[1]東京大院・農・獣医動物行動、[2]曽田香料株式会社、[3]東亜大・植物生命科学

植物由来の匂い物質がヒトの情緒的反応や行動に影響を与えることは古くから経験的に知られており，こうした物質はアロマセラピーなどといった形で近年臨床学的に応用されつつある。本研究ではラットのstress-induced hyperthermiaをモデルとして，植物由来の匂い物質がストレス反応に与える影響について解析を試みた。ラジオテレメトリー送信機を腹腔内に留置した雄ラットをホームケージから新奇環境に導入し，そのときに測定された体温を導入前の体温と比較してΔTを求めると，新奇環境に溶剤（Triethyl Citrate）を散布した場合は導入直後から著しい体温上昇が観察されるが，緑葉由来のみどりの香り（cis-3-Hexenol，trans-2-Hexenal；0.03%）もしくはαピネン（0.03%）を予め散布しておくと溶剤散布時に比べて体温の上昇が有意に抑制された。他方，ラベンダーエッセンシャルオイル（0.03%）では効果は認められなかった。心拍数（Δbpm）についてはみどりの香りのみによって増加が認められたが，行動解析ではいずれの香りについても有意な変化は認められなかった。以上の結果から，みどりの香りとαピネンが新奇環境ストレスに対する自律的反応を軽減させる作用を持つことが示唆された。

PA1-128　嗅覚刺激によって誘発されるマウス嗅球の低周波活動

田仲　祐介[1,2,3]、八木　健[1,2,3]
[1]生理学研究所・高次神経機構、[2]阪大・細胞生体工学センター・染色体構造機能、[3]科技団・CREST

In the mice olfactory bulb, we found out the low-frequency local field potential (LFP) activity induced by the lower dense olfactory stimuli (1/1000 diluted). This activity had the lower frequency (7-14 Hz) than the induced wave or the gamma-band activity (15-40 Hz) reported previously. It was recorded from the external plexiform layer between the mitral cell layer and the glomerular layer and then correlated with mitral-cell' s spikes. However, by the same stimulus, this activity could not be fully induced in one minute. On the other hand, using the different stimuli, this could be soon activated at a previous level. The responses of this low-frequency LFP were selective to the several stimuli. These results show that there are two independent pathways topologically overlapped, but separated by frequency components in the process from glomeruli to mitral cells.

PA1-129　側坐核および嗅結節における投射ニューロンの化学的構成

周　里鋼[1]、古田　貴寛[2]、金子　武嗣[1,2]
[1]京都大院、医、高次脳形態、[2]科技団

The chemical organization of projection neurons in the ventral striatum, accumbens nucleus (Acb) and olfactory tubercle (OT) were investigated by combining the immunostaining method with the retrograde tracer technique. Projection neurons in ventral striatum, like those in the dorsal striatum, are histochemically divided into two populations by immunoreactivities for preproenkephalin (PPE) and preprodynorphin (PPD). After WGA injection into the ventral pallidum (VP), about 40% and 60% of the retrogradely labeled neurons were positive for PPE and PPD, respectively, in Acb. In OT, 40% and 60% of VP projecting neurons were positive for PPE and PPD, respectively. In the case of WGA injection into the substantia nigra (SN) or ventral tegmental area (VTA), almost all retrogradely labeled neurons in Acb were positive for PPD, and negative for the PPE. In addition, no labeled projection neuron was found in OT after SN/VTA injection. The present results indicate that, in contrast to the dorsal striatum, the chemically different two populations in Acb and OT send convergent projections to the VP.

PA1-130　チャコウラナメクジ*Limax marginatus*の末梢嗅覚神経組織での自発的な同期的電位振動とにおい刺激による変化

伊藤　伊織[1]、木村　哲也[2]、伊藤　悦朗[1]
[1]北大・院理・生物科学、[2]理研・BSI

多くの動物で嗅覚情報処理に神経細胞の同期的活動が関わっていることが報告されている。われわれはナメクジのにおい受容器官である触角の嗅覚神経組織に，自発的な電位振動を発見した。この自発的電位振動の嗅覚情報処理への関与を調べるために，本研究ではチャコウラナメクジ*Limax marginatus*を用い，嗅覚中枢へと出力している触角神経束からの細胞外記録を行い，エタノール刺激による電位振動の変化を調べた。周波数解析の結果，大触角および小触角において自発振動は0.6-6 Hzで最もパワーが大きく，におい刺激はこの周波数帯のパワーを減少させることが分かった。γアミノ酪酸（GABA）のアンタゴニスト存在下では，自発的な電位振動は全周波数で弱められたものの，においい刺激によって0.6-6 Hzのパワーは通常とは逆にわずかに増加する傾向があった。以上の結果から，触角神経束の電位振動は嗅覚情報処理に関わっており，においい刺激はGABAを介して0.6-6 Hzの振動を抑制することが明らかになった。また，このにおい刺激で放出されるであろうGABAは，嗅覚入力を直接受けていない振動回路を抑制することで，嗅覚情報のエッジ付けを行う可能性がある。

PA1-131　嗅覚機能に必要な嗅球投射ニューロン数の決定

横内　久美子[1]、福島　菜奈恵[1]、森泉　哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

【目的】様々な感覚は末梢器官で受容され、末梢神経を経て中枢神経内の二次感覚ニューロンに伝達後、脳内伝導路を経由して大脳皮質に伝えられる。通常、脳内伝導路にはトポグラフィーが存在し、特定の感覚機能に必要な最低限の投射ニューロン数の決定は困難であるが、嗅覚系はトポグラフィーが曖昧で、また、広範囲の損傷でしか嗅覚機能は障害されないという特殊な感覚系である。そこで、嗅覚の脳内伝導路である外側嗅索（LOT）に様々な程度の損傷を加え、嗅覚機能に必要な投射ニューロン数の決定を試みた。【方法】成熟雄ラットの右嗅球を除去後、水とcycloheximideを完全に識別できるように学習させた。左LOTに様々な程度の損傷を加え、2～3日間絶水後に同様の識別検査を行い、嗅覚正常群と無嗅覚群に分けた。なお、LOT非損傷例を対照群とした。Fluoro-Gold（FG）を左嗅皮質に注入し4日間生存させ、凍結切片を作成し、FGでラベルされた僧房細胞数を計測した。【結果】僧房細胞数は、対照群47-54（50±3）/mm、嗅覚正常群10-46（21±13）/mm、無嗅覚群0-11（3±4）/mmであった。【結論】片側嗅球で約20%の僧房細胞が残存していれば嗅覚は正常に保たれることが判明した。両側嗅球が存在すると考えると、嗅覚機能に必要な嗅球投射ニューロンの数は全体の約10%であると推測される。

PA1-132　マウス嗅球における鏡像対称的な匂い分子応答領域の空間分布

稲木　公一郎[1]、高橋　雄二[1]、永山　晋[1]、森　憲作[1]
[1]東大院・医・細胞分子生理

マウス嗅球において、細胞接着分子であるNCAM、OCAM、及びneuropilin-1の糸球での発現パターンを基に作製した嗅球の地図、CAM-Mapの解析により、嗅球には内側、外側部に鏡像対称的な二つの糸球配置地図が存在することが示されている。本研究では、マウスに匂い分子を嗅がせた時の嗅球糸球層における最初期遺伝子zif268の発現誘導を神経活動のマーカーとして、特定の匂い分子によって誘発される神経活動がCAM-Map上でどのように表現されているかを調べた。匂い分子としてそれぞれ3種類の直鎖飽和カルボン酸、及びアルコールを使用した。これらの匂い分子応答領域はCAM-Map上で内／外側部に鏡像対称的に存在し、その対称軸はCAM-MAPより推定される軸に一致した。また、炭素鎖が長い匂い分子は嗅球内のより前側を活性化し、背側部ではカルボン酸とアルコールはお互いに分離された場所を活性化した。次に、同一個体における、zif268の発現誘導をマーカーとした神経活動と、内在性信号の光学的計測によって可視化された神経活動の比較を行った。両者によって同定されるプロピオン酸応答領域は一致し、マウス嗅球では内在性信号の光学的計測により、内／外側両方のプロピオン酸応答領域からの同時計測が可能であることがわかった。

PA1-133 嗅球内の鏡対称な匂い応答部位間を結ぶTufted Cell軸索側枝の相互投射

永山 晋[1,2]、高橋 雄二[1]、稲木 公一郎[1]、吉原 良浩[2]、森 憲作[1,2]
[1]東京大院・医・細胞分子生理、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構

近年、嗅球の内／外側部に鏡像的な二つの”匂い地図”の存在が示されたが，その生理的意義は全く分かっていない。今回その機能的役割を調べるために，二つの”匂い地図”間の神経連絡様式について解析した。
麻酔下のマウスに匂い分子を嗅がせ，嗅球からの内在性信号を光学的に測定したところ，嗅球背側部に脂肪酸に応答する二小領域が観察された。この二小領域が二つの”匂い地図”上での対応する領域であることを，細胞接着分子であるOCAMの発現をもとに作製したCAM-Map上で確認した。次にその二小領域へトレーサーを注入し，Tufted Cellの軸索側枝の投射経路を解析した。嗅球外側部の脂肪酸応答小領域のTufted Cellは，軸索側枝を嗅球内側部の脂肪酸応答小領域へ密に投射していた。逆に，嗅球内側部の小領域からは嗅球外側部の小領域へ密な投射が観察された。またCAM-Map上でこの相互軸索投射機構が二つの”匂い地図”上の対応する二小領域を密に結びつけている事を確認した。この結果は，嗅球内の二つの”匂い地図”上の対応する小領域間に相互に修飾しあう機構が存在する可能性を示唆する。

PA1-134 鋤鼻系及び主嗅覚系におけるシバヤギフェロモン受容体遺伝子の発現

若林 嘉浩[1,2]、森 裕司[1]、市川 真澄[3,4]、矢崎 和盛[2]、山岸 公子[2]
[1]東大院・農生命・動物行動、[2]都臨床研・超微形態、[3]都神経研・発生形態、[4]CREST

哺乳類には二種類の嗅覚系が存在する。一般的な匂い分子は嗅覚上皮に存在する嗅神経で受容され、その情報は嗅神経が投射する主嗅球へ伝達される。この経路が主嗅覚系である。一方フェロモン分子は鋤鼻器に存在する鋤鼻神経で受容され、その情報は鋤鼻神経が投射する副嗅球へ伝達される。この経路を鋤鼻系という。齧歯類では3種類の受容体ファミリー(V1Rs, V2Rs and V3Rs)遺伝子が鋤鼻器特異的に発現しており、いずれもフェロモン受容体をコードしていると考えられている。しかし齧歯類以外の様々な哺乳類でこれら遺伝子が存在・機能しているかどうかは殆ど解っていない。そこで我々は、機能的な鋤鼻器を持ち鋤鼻器で認識される生殖フェロモンの存在が確認されている偶蹄類シバヤギで、これらファミリー遺伝子の同定及び発現解析を行った。現在V1Rs及びV2Rsホモログ遺伝子を同定している。その中で、V1Rsホモログ遺伝子は、鋤鼻器だけでなく副嗅球、さらに嗅上皮及び主嗅球にも発現が認められた。すなわちシバヤギV1Rsホモログ遺伝子は鋤鼻系ばかりでなく主嗅覚系の組織でも発現していることが強く示唆される。シバヤギにおいて、ある種のフェロモンは鋤鼻系及び主嗅覚系の両方で受容伝達される可能性がある。

PA1-135 メントールが培養冷受容細胞を興奮させるイオン機構

岡澤 慎[1]、寺内 智哉[1]、白木 琢磨[1]、松村 潔[1]、小林 茂夫[1]
[1]京都大院・情報学・生体情報処理

メントールを皮膚に塗ると温度が一定であっても冷線維が興奮し、冷感が生じる。しかし、メントールが冷線維を興奮させる作用機構は不明である。本研究では、冷線維の細胞体がある後根神経節の細胞を分散培養し、Fura-2 顕微測光法とパッチクランプ法でメントールの作用機構を解析した。30-32℃から13-16℃への冷却は一部（13.5 %）のニューロン（冷受容細胞）に細胞内カルシウムイオン濃度（$[Ca^{2+}]_i$）の上昇を引き起こした。メントールは冷受容細胞のほとんどに$[Ca^{2+}]_i$上昇を誘発した。$[Ca^{2+}]_i$はメントールの濃度に依存して上昇した。EC_{50}は37.9 μMだった。即ち、メントールの受容体があることがわかった。ホールセル電流固定記録では、メントールは冷受容細胞に脱分極（受容器電位）と活動電位を誘発した。-60 mVに電位を固定すると、メントールは内向き電流を誘発した。この電流の逆転電位はほぼ0 mVであった。これは、メントールが非選択的陽イオンチャネルを活性化したことを示唆する。以上の結果、メントールは非選択的陽イオンチャネルを活性化することで、冷受容細胞を興奮させることがわかった。

PA1-136 大脳皮質特異的NMDAR1欠損マウスの体性感覚野における発達期可塑性

岩里 琢治[1]、Akash Datwani[2]、Reha Erzurumlu[2]、糸原 重美[1]
[1]理研・脳科学・行動遺伝学、[2]LSU Health Scicence Center

げっ歯類の大脳皮質体性感覚野において、視床-皮質軸索の終末は、ヒゲなどの末梢感覚器の分布に対応したtopographic なパターンを形成し、それは、様々な組織学的手法によって可視化できる。生後すぐの臨界期にヒゲを傷害すると、それらのヒゲに対応するパターンは融合、縮小し、隣接するヒゲに対応するパターンが拡大するという可塑性を示す。この可塑性は、AP5を用いた薬理学的実験によって、大脳皮質のNMDA（グルタミン酸）受容体に依存すると考えられてきた (Schlaggar et al., Nature 364:623, 1993)。私達は、最新の遺伝学的手法を用いてこの問題を再検討した。大脳皮質の興奮性神経細胞特異的にNMDA受容体を欠損したマウス（Cx-NR1-KOマウス： Iwasato et al., Nature 406:726, 2000）でも、視床-皮質軸索のtopographicなパターンが検出できる。そのパターンは、臨界期にCx-NR1-KO マウスのヒゲを傷害したところ、正常マウスと同様の可塑性を示した。そして、臨界期の範囲も正常マウスと同様であった。したがって、視床-皮質軸索パターンの可塑性は、大脳皮質興奮性神経細胞のNMDA受容体に依存しない。薬理学的実験との結果の相違、解釈について議論したい。

PA1-137 三叉神経節ニューロンの興奮性に対するアドレナリンα2受容体の修飾作用

武田 守[1]、池田 水脈[1]、谷本 武[1]、Lipski Janusz[2]、松本 茂二[1]
[1]日本歯科大・歯・生理学、[2]Faculty of Medicine and Health Science, University of Auckland, Auckland, New Zealand

アドレナリンα_2受容体により三叉神経節ニューロンの興奮性が変調するか否かを穿孔パッチ法、Single-cell RT-PCR法を用いて解析した。幼若ラットより小型三叉神経節ニューロンを分離した。カレントクランプ下で、ほとんどのニューロン（72%）はアドレナリンα_2受容体作動薬であるClonidine（ＣＬ）、ＵＫ１４,３０４の投与により濃度依存性の過分極性応答を示した。この効果はα_2受容体拮抗薬(Idazoxan,1 μM) により拮抗された。電流パルスにより誘発されるスパイク発火頻度は、ＣＬの投与により有意に減弱した。ボルテ-ジクランプ下において、大多数の細胞で，過分極パルスを与えて誘発されたI*h*はＣＬ投与により有意に減少した。ＣＬによるI*h*の抑制反応はIdazoxan, Ｃｓ$^+$により抑制された。ＣＬによるI*h*の抑制率とI*h*の特異的拮抗薬であるZD7288 (20 μM) 投与による抑制率はほぼ一致した。Single-cell RT-PCRより，アドレナリンα_{2A}受容体及びα_{2C}受容体のｍＲＮＡが確認された。これらの結果より、三叉神経節ニューロンの興奮性はアドレナリンα_2受容体の活性化により主に抑制され、その効果はI*h*の減弱により発現することを示唆している。

PA1-138 歯髄電気刺激に応答する頸髄後角ニューロンへの迷走神経求心路の収束投射

谷本 武[1]、武田 守[1]、伊藤 雅宏[2]、西川 利実[1]、松本 茂二[1]
[1]日本歯科大・歯・生理学、[2]自衛隊横須賀病院・歯科診療部

歯髄電気刺激（TPS）に応答する第一頸髄後角（C_1）ニューロンは横隔神経からの求心性投射も受けていることが判明している。今回は，TPSに応答するC_1ニューロンへの迷走神経求心路からの収束投射の有無について調べ，その興奮性入力がいかなる伝達物質によって生じるかを電気生理学的に解析した。麻酔下ラットにおいて開口反射の閾値の3.5倍の刺激強度でTPSを与え，C_1ニューロン活動が興奮することを確認した後，そのニューロンが迷走神経求心路電気刺激（VAS）により興奮するか否かを調べた。TPSに応答した36個のC_1ニューロンのうち27例がVASにより興奮性応答を示し，そのうちの24例は頬部皮膚（24），角膜(6)，上口唇(5)，下口唇(3)，頸部皮膚(4)，前肢皮膚(1)などに受容野を有するWDRニューロンであった。さらに，VASによるC_1ニューロン活動の興奮は，微細電気泳動的に流したACh受容体拮抗剤アトロピンの局所投与により電流依存性に抑制したが，substance P受容体拮抗剤の局所投与では有意な変化が見られなかった。以上の結果より，歯痛といわゆる内蔵痛（胸部と腹部）の関連痛として，迷走神経求心路が頸髄後角領域に投射すること，さらにその興奮性神経伝達物質はおそらくAChであろうということが示唆された。

PA1-139 RESPONSES OF INFRARED RECEPTORS TO CAPSAICIN APPLIED VIA CIRCULATION

寺嶋 真一[1]、文 彰鐘[1]
[1]琉球大学 医学部 生理学第二講座

Infrared receptors of snakes were originally warm fiber receptors. So, it is conceivable that there would be type 1 vanilloid receptors (VR1) in the nerve terminals which are activated by capsaicin as a painful thermal stimulus in vivo. We used Trimeresurus flavoviridis anesthized by forane and immobilized with pancuronium with artificial respiration. We extracellularly recorded impulses responding to heat from trigeminal ganglion cells with a 3M-KCl micropipette. We injected 2 mg of capsaicin in 200 ul saline at room temperature (25 degrees C) via the heart in adult snakes. It took 8 sec for total injection, and there was a burst of response about 1 min after application which was suppressed by ice in the receptive field and elicited by its removal. In conclusion this organ is composed of capsaicin-sensitive terminals and the existence of VR1 in the terminals is provable.

PA1-140 湿疹病変から生じる知覚刺激は中枢での知覚神経回路を変化させる

清家 正博[1]、重田 真由美[1]、池田 光徳[1]、小玉 肇[1]
[1]高知医科大学・皮膚科・神経科学解析

アトピー性皮膚炎のような慢性湿疹病変では、神経線維は表皮内に伸長し、掻痒が強い。しかし、痛み刺激に比べ、痒みを主体とする慢性湿疹病変部からの知覚刺激が神経回路へおよぼす影響についてはほとんど調べられていない。我々はマウスの右足に慢性湿疹病変を起こし、未処理の左側と比較した。脊髄では、末梢神経からのneuropeptideの発現が著明に増加し、脊髄後角第2層に存在している掻痒や触覚伝達に間接的に影響を与える介在neuron層に広く分布していた。それらの介在neuronでは、掻痒を伝えるneuronが分布する1層と触覚を伝えるneuronが分布する3層への神経線維への分枝が進んでいた。それに伴い、活動性neuronを示すc-fos陽性細胞は、1層だけでなく、3層において明らかに増加していた。大脳皮質の体性知覚野では、湿疹病変を持つマウスのc-fos陽性細胞数は健常マウスに比べて明らかに増加しており、特に左脳において顕著であった。これらの結果は、湿疹病変から生じる痒み主体の知覚刺激の増強が中枢での知覚神経回路を変化させていることを示している。

PA1-141 Developmental dependency of Merkel endings on trks in the palate

H. Ichikawa[1]、S Matsuo[2]、I Silos-Santiago[3]、M.F. Jacquin[4]、T Sugimoto[1]
[1]Dept Oral Anat 2, Okayama Univ Dent Sch、[2]Dept Toxicol, Sch Veterinary Med, Osaka Pref Univ、[3]Millennium Pharmac INC、[4]Neurol, Washington Univ Sch Med

Immunohistochemistry for PGP 9.5 was performed on Merkel cells in the palate of wildtype and knockout mice for trks. In wildtype mice, numerous Merkel cells were observed at the top of anterior four rugae. In the posterior four rugae, Merkel cells were fewer and mostly located at the base of rugae. In knockout mice for trkA, trkB and trkC, Merkel cells at the top of rugae mostly disappeared although those at the base of rugae remained unchanged. Therefore, the number of Merkel cells in anterior four rugae decreased. In posterior four rugae, however, the number of Merkel cells in the mutant mice was similar to that for wildtype mice. Immunohistochemistry for S100 also demonstrated that the loss of genes for trkA, trkB and trkC caused the absence of the immunoreactive innervation of Merkel cells. The normal development of Merkel endings at the top of palatal rugae is probably dependent on trkA, trkB and trkC.

PA1-142 CCDビデオカメラによる直立時身体動揺の測定法

長崎 幸雄[1]、江 依法[1]、早川 麻理子[1]、古田 善伯[1]、小栗 和雄[1]、江川 秀文[1]、宮本 敬[1]、ミルボド セイドモハマド[1]、加藤 善弘[1]、松岡 敏男[1]
[1]岐阜大・医・スポーツ医・科学

A system using CCD video camera that can automatically detect postural sway was developed. The system was composed of a CCD video camera, a video image capture board and an analysis program. A black circle symbol (32mm in diameter) that used for catch by the CCD camera was also needed. In practice, the symbol was pasted on the subjects' upper back to measure postural sway in left-right direction. Calibration test showed that image catch speed in 10 frames/second is ideal, acquired a resolution less than 1mm. Postural sway was ultimately calculated as upper back sway degree (body sway angle) in left-right direction. In our present test, five subjects were asked to maintain upright stance in two requested conditions (eye-open and eye-closed). As the main result, the body sway angle in left-right direction was 0.95° ±0.18° (eye-open) and 1.26° ± 0.28° (eye-closed). The acquired results showed that the system is quite satisfied to detect the postural sway in more details.

PA1-143 炎症性疼痛における視床phospholipase C β4の役割

宮田 麻理子[1]、林 隆之[1]、矢島 義識[2]、成田 年[2]、鈴木 勉[2]、川上 順子[1]
[1]東京女子医大. 医. 第一生理、[2]星薬科大学. 薬. 薬品毒性

痛覚伝導路において、種々の三量体G蛋白質Gq/11結合型受容体が、末梢、中枢神経レベルで寄与している。Gq/11によって活性化する、phospholipase Cβ (PLCβ) 4は、痛覚の中継核である視床に優位に発現している。そこで、視床PLCβ4の慢性疼痛への役割を明らかにするため、その遺伝子欠損マウスを用いて、疼痛関連行動の解析を行った。座骨神経を結紮することで誘起される神経因性疼痛行動は、野生体との差は認められなかったが、炎症性疼痛のモデルであるホルマリンテストを行ったところ、第一相 の疼痛行動には差はないが、第二相の疼痛関連行動時間は野生体に比べて29.9±3.3 %まで減少していた。一方、ホルマリン注入部の炎症所見、ホルマリン注入後一時間半後の脊髄後角でのc-FOS発現には差がないことから、PLCβ4は炎症性疼痛に寄与しその作用部位は、脊髄より上位の中枢であることが示唆された。さらに、野生体の脳室内にPLCの阻害剤U73122を投与し１０分後に、ホルマリンテストを行ったところ、第２相のみが優位に減少した。また、代謝型グルタミン酸受容体１型（mGluR1）の拮抗薬を脳室内投与した群でも、同様の結果を得た。以上のことから、視床PLCβ4はmGluR1を介して炎症性疼痛に寄与していることが示唆された。

PA1-144 末梢カプサイシン刺激に対する視床ニューロンのスパイク応答はPLCβ4によって修飾される

柏谷 英樹[1]、宮田 麻理子[1]、川上 順子[1]
[1]東京女子医大・医・第一生理

Phospholipase C-β4(PLCβ4)欠損マウスでは、末梢フォルマリン刺激に対する痛み行動の第二相のみが減弱する。従ってPLCβ4はC線維由来の痛覚情報を修飾していると考えられる。PLCβ4はG_q/G_{11}共役型受容体を介したシナプス伝達の一部を担っており、視床に強く発現している。本研究では、C線維由来の痛覚情報が中継核である視床後側核（Po）及び後外側腹側核（VPL）でPLCβ4により修飾されているかを検証した。ウレタン麻酔下のPLCβ4欠損マウス及び正常マウスのPo及びVPLより細胞外単一記録を行い、カプサイシン皮内注入（15μg/30μl）によりC線維を刺激した。視床ニューロンはカプサイシン刺激に対して持続的なスパイク応答を示すが、PLCβ4欠損マウスでは正常マウスと比較して有意な持続時間の延長が見られた（Po:1.67倍、VPL:1.21倍）。またPLC阻害剤であるU73122（1μg/4μl）を正常マウス脳室に投与すると、PLCβ4欠損マウスと同様カプサイシン刺激に対するPoニューロンのスパイク応答の持続時間の有意な延長がみられた（1.38倍）。PLCβ4欠損マウスではカプサイシン刺激に対する痛み行動に減弱が見られることから、PLCβ4は視床ニューロンのC線維由来の痛覚入力に対するスパイク応答を修飾し、痛み認識をコントロールしていることが示唆される。

PA1-145 マカクザル第二体性感覚野で見つかった全身を覆う受容野を持つニューロン

田岡 三希[1]、戸田 孝史[1]
[1]東邦大・医・第一生理

マカクザル第二体性感覚野（SII）には複数の体部位にまたがる受容野を持つニューロンが存在する。これらの中には手や足など四肢の末端部にのみ受容野を持つものと体幹から四肢にかけて連続的に広がる大きな受容野を持つものがある。今回、体幹を含む大きな受容野を持つニューロンの性質と分布を詳しく調べた。5頭7半球のSIIから無麻酔下で単一神経活動を記録し、1056個についてその受容野とsubmodalityを同定した。全身を頭部、体幹、上肢、下肢の4つの体部位に分け、全ての体部位に受容野(RF)を持つものをLarge RFニューロン（L-RF）とした。見つかった61個のL-RFの95%（58個）はRFが両側の上下肢末端部にまで広がっていた。L-RFをsubmodalityで分類するとskinが62%、deepは23%であった。一方、L-RF以外のSIIニューロンではskin（47%）とdeep（45%）がほぼ同数であった。L-RFの44%（27個）はタッチやこすりなどの単純な刺激には応ぜず、毛を引っ張る、細い(200μ径)金属棒で軽くつつく、ピンセットで軽くつまむなどの特殊な刺激にのみ応じた。一方、その他のSIIニューロンでは、このような特殊な刺激にのみ応じるニューロンは1%に満たなかった。L-RFは頭頂弁蓋の深い部分の比較的狭い場所に限局して分布していた。特殊な刺激にのみ応じるL-RFの機能的役割を痛覚との関連で考察した。

PA1-146 サル第1体性感覚野、口腔再現領域の複雑な受容野をもつニューロンについて

戸田 孝史[1]、田岡 三希[1]
[1]東邦大・医・第一生理

慢性サルの単一神経細胞記録の研究から、第1体性感覚野の手指再現領域では、前方の3a, 3b野から後方の1、2野に向かうにつれて階層的に情報処理が進み、ニューロンの受容野が大きく複雑になっていくことが明らかになっている。このような受容野はサルが特定の形状の物体に触れたときに同時に刺激される部位の組み合わせであると考えられ、触対象の認識に貢献するものと理解されている。これに対応するニューロンを口腔再現領域の1、2野で探索した。4頭6半球の1、2野から得られた1641個のニューロンのうち1214個について受容野が同定された。口腔組織を歯、歯肉、舌、口蓋、頬粘膜、口唇、閉口筋（咬筋、側頭筋）に分類した場合、これらのいずれかに受容野が限局しているものは928個で、その内訳は歯：146個、歯肉：37個、舌：210個、口蓋：43個、頬粘膜：31個、口唇：443個、閉口筋：18個であった。他の286個は、これらの複数部位にまたがる受容野をもっていた。一方、上下顎別で見た場合、上顎：484個、下顎：528個、上下顎の対応する部位（上下対合歯、口蓋と舌背等）を受容野に含むもの：202個であった。このような複数部位、あるいは上下顎にまたがる受容野は、食物と口腔組織、あるいは口腔組織同士の接触によって同時に刺激されやすい部位の組み合わせであると解釈された。

PA1-147 ひ腹筋からの無髄求心性線維の脊髄終末

凌 麗君[1]、本多 たかし[2]、杉浦 康夫[1]
[1]名古屋大院・医・機能形態、[2]福島県立医科大学解剖学第2

Central projections of the single C-afferent fibers have been reported in the skin and visceral organs. Projection of muscle C-afferent fiber is still unknown. C-afferents from the gatrocnemius muscle were labeled intracellularly with PHA-L. Under deep anesthesia, L5 DRG and a tibial branch of the muscle were exposed. Glass pipette with a 2.5% solution of PHA-L was used for recording units in DRG cells by electric simulation of the muscle branch and for injection of PHA-L. After survival for 3-5days, L5 DRG and L1to L6 spinal cord were removed and sectioned serially at 50 μm and processed for PHA-L immunohistochemistry. Whole trajectory of labeled fibers was recovered by tracing the arbors in sections. Six C-fibers (CV, 1-0.5m/sec) in 40 animals were labeled. The muscle C-afferents extended rostro-caudally in 2-3 segments and run at surface of the dorsal funiclus giving off the collaterals to laminae I, II, III and V or VI. From the branching, the muscle C-afferents were different from the somatic or visceral afferents.

PA1-148 一次知覚神経系におけるgalectin-1, galectin-3の局在とその機能

井辺 弘樹[1]、阿部 哲也[1]、森川 吉博[1]、仙波 恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学 第二解剖学教室

galectinはβ-galactosideを含む糖鎖を特異的に認識し結合する蛋白質でありDRGにおいてgalectin-1,-3の存在が報告されている。今回我々は、一次知覚神経系におけるgalectinの役割および痛覚系との関連を探る一助としてその局在と、末梢神経損傷時の変化について、実験形態学的に検討した。正常ラットDRGでは、殆ど全ての細胞にgalectin-1 mRNAの発現とgalectin-1免疫陽性像が認められ、さらに小型細胞の一部は免疫強陽性を示した。一方、galectin-3免疫陽性反応は小～中型細胞にのみ認められた。Galectin-1,-3強陽性小型細胞中それぞれ93.9%, 88.3%にc-Ret mRNAとの共存を認め、trk-A mRNAとの共存を示すものは6.8%, 22.6%であった。脊髄後角表層におけるgalectin-1陽性線維は坐骨神経切断後1週間では増加し2週間では減少を示した。一方galectin-3 陽性線維は切断後1-2週間共に増加を示した。これら変化は末梢神経損傷後の再生過程における脊髄後角でのremodelingを促進する要因となっていると考えられる。

PA1-149 ラット体性感覚野における刺激運動方向表現の神経メカニズム

木田 裕之[1]、七五三木 聡[1]、佐藤 宏道[1]
[1]大阪大院・健康体育部

ラット一次体性感覚野（バレル皮質）における刺激運動方向表現の神経メカニズムを調べるために、ウレタン麻酔したラットの一次体性感覚野頬ヒゲ対応領域において、頬ヒゲ刺激によって誘発される単一ニューロン応答を細胞外記録した（ニューロン数：II/III層、n=7；IV層、n=11；V/VI層、n=17；不明、n=11)。主入力ヒゲ（PW）とそれに隣接するヒゲ（AW）を、尾側方向と吻側方向の2方向で、単独および組合わせヒゲ刺激し、応答（スパイク数・反応潜時）の刺激方向選択性を調べた。その結果、PW刺激により生じるスパイク数の刺激方向選択性はニューロン間でまちまちであるが、各ニューロンにおけるPWとAWのそれはよく類似しており高い相関が観察された（r = 0.78 、P<0.01)。PWとAWを0～10ミリ秒の間隔で組合わせ刺激することにより方向選択的な促通性相互作用が観察されたが（10個のニューロン中9個)、いずれのニューロンでも、促通が生じる刺激方向は、単独ヒゲ刺激に対する応答の方向選択性と一致していた。以上の結果から、複数のヒゲが連続的に刺激されたときのニューロン応答の方向選択性は、単一ヒゲ刺激応答の方向選択性に由来することが示唆された。このような刺激方向選択的ネットワークを基礎として、組合わせヒゲ刺激による方向選択的促通が生じると考えられる。

PA1-150 脳磁図を用いた耳電気刺激時における触覚刺激干渉作用の検討

二橋 尚志[1]、柿木 隆介[1]、宝珠山 稔[2]、梶田 泰一[3]、吉田 純[3]
[1]生理医学研究所・統合生理、[2]名古屋大学保健学科、[3]名古屋大学脳神経外科

脳磁図を用いた先行研究にて我々は耳の第一次体性感覚野（SI）局在を報告した（Nihashi et al,2001)。一次体性感覚野における耳の受容野は主に頚部領域であるが、頚部および顔の両方に存在する場合がある。この結果を確認するため耳電気刺激時における触覚刺激干渉作用を検討した。(方法) 15名の健常者にて、左耳の耳輪、耳垂、耳珠の3箇所に電気刺激を与え、これと同時に持続的な触覚刺激を頚部及び顔領域に与えた。得られた体性感覚誘発脳磁界（SEF）の短潜時成分に関して、複数電流双極子モデル（BESA）を用い解析をおこなった。電流双極子をSIの頚部および顔領域の各々に配置し、干渉条件とコントロール条件間における波形の振幅の相違を比較した。例えば、顔領域に配置した電流双極子の振幅が、顔に触覚刺激を加えた時干渉作用を受ける（振幅が減少）なら、顔領域への投射があると考えられる。(結果) SIの頚部領域において、耳輪、耳垂刺激時に、頚部領域に触覚刺激を加えたときに有意な干渉作用が認められた。SIの顔領域では、すべての刺激部位において、顔領域に触覚刺激を加えたときに干渉作用が認められた。(考察) SIにおける耳の受容野は頚部および顔領域の2箇所に分かれて存在することが示唆された。

PA1-151　Cortical representation of temporal information in rat barrel cortex

安島　綾子[1]、田中　繁[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・視覚神経回路モデル

我々は、触覚認識の細胞レベルでのメカニズムを理解する目的で、内因性シグナルによる光計測法を用いて、麻酔下ラットバレル皮質から、頬髭刺激時の皮質活動をモニターする事に成功している。行動実験によって2本の隣り合った髭への刺激タイミングがラットの外界探索上、非常に重要であることが示唆されている。我々は2本の隣り合った髭への刺激タイミングによって皮質活動の強さが異なる事を既に報告している。また、この皮質活動の強さ調節に皮質内抑制性神経回路が関わっている事も報告した。
本研究では、この皮質内抑制性神経回路が皮質上でどのような機能分布をとっているのかを明らかにするため、光計測法を用いて、同列内の2本の頬髭、異なる列内の2本の頬髭を同時或いはタイミングをずらして刺激する事によって生じる皮質活動の差を調べた。同列内の2本の髭への刺激では髭間の距離が近いほど刺激入力タイミングの違いによる皮質活動差が大きく、列が異なる2本の髭では差が無い事が明らかになった。これは、皮質内抑制性神経回路が均一でない事を表している。外界探索時に髭を前後に動かすwhisking行動の方向と同じ方向に髭列が伸びている事を考え合わせ、列内の髭どうしへの刺激タイミングが外界触覚認識においてより重要であると考えている。

PA1-152　プロスタグランジンE受容体EP1によるストレス行動の制御

松岡　陽子[1,2]、尾藤　晴彦[1]、山田　清文[3]、He Jue[3]、小林　拓也[1]、牛首　文隆[4]、鍋島　俊隆[3]、中尾　一和[2]、成宮　周[1]
[1]京都大院・医・神経細胞薬理、[2]京都大院・医・臨床病態医科学、[3]名古屋大院・医・薬剤部、[4]旭川医大・薬理学

〔目的〕プロスタグランジン（PG）は、炎症刺激などで産生される脂質メディエーターで、局所ホメオスターシスの維持に働く。我々は、これまでにLPS投与による発熱及び視床下部下垂体副腎系活性化にPGEが関与していることを報告した。今回、PGE受容体 EP1-EP4各欠損マウスを用い、PGEがストレス行動制御に関与している可能性を検討した。〔方法〕マウスに感染ストレスとしてLPSを、心理的ストレスとして高所及び他マウスとの接触をさせて行動を解析した。〔結果〕解析したマウスのうち、EP1受容体欠損マウスで、LPS投与による行動量低下の減弱、Cliff avoidanceの欠如、他マウスに対する社会的行動の低下と攻撃性の増強を認めた。〔考察〕PGEがEP1受容体を介して、各種のストレスに対する動物の行動を制御している可能性が示唆された。

PA1-153　レプチン・オレキシン・ニューロペプチドYの視床下部ヒスタミン遊離への影響

石塚　智子[1]、山本　由美子[1]、橋本　剛[1]、山本　浩一[1]、大和谷　厚[1]
[1]大阪大・医・保健

脳内ヒスタミン神経系は視床下部を介する睡眠覚醒や摂食行動などの生理機能に関与している．摂食調節において，ヒスタミンは抑制性のシグナルを伝えていると考えられているが，種々の摂食関連ペプチドとどのように関わっているのかについては不明である．そこで，本研究では摂食を調節する神経ペプチドであるレプチン，オレキシン，ニューロペプチドY (NPY) が視床下部ヒスタミン遊離にどのような影響を与えるかについて麻酔下のラットを用いたマイクロダイアリシス法を用いて検討した．
オレキシンA (1nmol)及びB (1nmol)の脳室内投与により，ヒスタミン遊離はすみやかに上昇した．NPY (2nmol)の脳室内投与によってもヒスタミン遊離の上昇反応は観察されたが，その効果はオレキシンの場合とは異なり，投与直後からは観察されず，投与20分以降から有意な上昇が見られた．レプチン (10 μg/rat, 米国Amgenより供与)の脳室内投与ではヒスタミン遊離に変化が見られなかったが，腹腔内投与(1.3mg/kg)により有意なヒスタミン遊離の上昇が見られた．この結果から，オレキシン，NPYは脳内で直接ヒスタミン神経系を活性化し，視床下部のヒスタミン遊離を増加させるのに対し，レプチンによるヒスタミン遊離の上昇反応には末梢性の入力が関与していることが示された．

PA1-154　自由行動下ラットの味溶液摂取に関連したニューロン活動

金森　弓枝[1]、志村　剛[1]、伏木　亨[1]、山本　隆[2]
[1]京都大院・農・食品生物・栄養化学、[2]大阪大院・人間科学・行動生理

すべての動物は、好ましい味の飲食物をたくさん摂取し、逆に、好ましくない味の飲食物は吐き出したり、摂取を控えたりする。このように味刺激は飲食物の摂取行動に重要な役割を果たしているが、味質の識別や、味覚嗜好性の発現に関わる脳内機序の詳細は未だに不明である。本研究では味覚情報処理のうち、とくに味覚嗜好性行動の発現にどのような神経回路が関与しているのかを明らかにすることを目的とし、自由行動下のラットを用いて、味刺激を手がかりとした摂取行動への関与が示唆されているいくつかの脳部位から、ニューロン活動を記録した。実験時には、あらかじめ慢性電極を刺入した動物を絶水下におき、種々の味溶液（サッカリン、キニーネ、食塩、ショ糖、塩酸等）や蒸留水を自由に摂取させ、単一ニューロン活動の応答変化の有無を記録した。腹側被蓋野には、溶液の種類に関わらず、溶液を摂取する直前に発火数が増加し、溶液を摂取し始めると減少するような変化を示すユニットが見出された。

PA1-155　甘味溶液摂取におけるコルチコトロピン放出因子の役割

深堀　良二[1]、山本　隆[1]
[1]阪大院・人間科学・行動生理

甘味を呈する味溶液の嗜好性にオピオイドが関与することが知られている。morphineを投与されたラットは、vehicle群に比べてサッカリンの飲み量が上昇する。Yamamotoら(2000)は、麻酔下においてラットの舌にサッカリンを用いて刺激すると、その脳脊髄液中に含まれるbeta-endorphin（ENDO）の量が他の味溶液摂取時に比べより上昇していることを見出した。本研究では、ENDOの前駆タンパク質であるプロオピオメラノコルチン（POMC）に注目し、その部位でのPOMC mRNA発現量を定量した。その結果、サッカリン摂取群はDW群に比べ摂取150分後に視床下部でPOMC mRNA発現量が有意に上昇していることがわかった。さらに、corticotrophin releasing factor (CRF) が甘味溶液の飲み量を促進するという報告をもとに、本研究ではCRF antagonist（alpha helical CRF9-41）の甘味溶液摂取への影響を検討した。その結果、CRF antagonist投与群において甘味溶液と水の飲み量の間に有意差はなくなった。また、CRF antagonist投与群において視床下部POMC mRNA発現量の変化を調べた。これらのことからCRFによって甘味溶液の飲み量が増加する現象はCRF受容体を介し、POMC含有細胞に影響を与えていることが推察される。

PA1-156　侵害刺激によるあくび反応とオキシトシン神経

北　一郎[1]、鈴木　郁子[1]、関　由成[1]、小栗　貢[1]、有田　秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

ラットの室傍核にグルタメートを微量注入すると、あくび行動（一回の深吸気、開口、四肢伸展など）と皮質脳波の賦活（低振幅速波化）が再現よく誘発されることを既に報告した。この反応は第4脳室にオキシトシンアンタゴニストを投与すると消失するので、室傍核の小細胞性オキシトシンニューロンを介するものであると推測される。内分泌によるオキシトシン放出とオキシトシンニューロンの樹状突起からのオキシトシン放出は、侵害刺激によって促進されることが報告されており、その侵害刺激に対するオキシトシン分泌反応には延髄腹外側部のA1ノルアドレナリン神経が関与していることが示唆されている。そこで今回、あくび反応について侵害刺激との関連で検討した。麻酔、自発呼吸下のラットに侵害刺激（テイルピンチ刺激）を加えることによって、大きな吸気、開口運動、体幹伸長に特徴づけられるあくび反応が誘発された。この時、あくびに先行して、皮質脳波の覚醒方向へのシフトと循環反応の変化が認められた。さらに、侵害刺激によるあくび誘発に対するアドレナリン神経の関与についてアドレナリン受容体遮断剤を用いて検討を行った。これらの結果をもとに侵害刺激によるあくび反応について室傍核におけるオキシトシンニューロンとノルアドレナリンとの神経伝達機構の面から考察した。

PA1-157 摂食促進神経ペプチドMCHに対する受容体の脳内局在

本間 静[1,2]、本間 明子[1]、斎藤 祐見子[3]、三五 一憲[1]、川野 仁[1]、林 しん治[2]
[1]東京都神経科学総合研究所 発生形態研究部門、[2]横浜市立大学大学院総合理学研究科、[3]埼玉医科大学 薬理学教室

メラニン凝集ホルモン（melanin-concentrating hormone, MCH）は、ラットやマウスにおいて強力な摂食促進作用を持つことが知られている。MCHを産生するニューロンは視床下部外側野に細胞体が存在し、脳内の広範な領域に線維を投射している。一方、7回膜貫通領域をもつG蛋白共役型オーファン受容体のSLC-1（somatostatin-like receptor 1）がMCHに対する特異的な受容体であることが、昨年発見された。したがって、私たちはマウス脳内におけるMCH受容体の局在を免疫組織化学的に明らかにしようと試みた。MCH受容体免疫陽性反応は、終脳から延髄に至る脳内の広範な領域のニューロンに検出され、それらは多くの場合MCH陽性線維と近接して存在していた。この結果から、MCHとMCH受容体は、以前から摂食調節の中枢であると考えられてきた視床下部だけでなく、脳内の広範な領域でさまざまな機能に関係することが予想された。現在、MCHとその受容体が、咀嚼や嚥下、内臓機能調節、嗅覚、食欲などの広範囲な摂食関連機能に関係する可能性について実験を行っている。

PA1-158 雌ラット扁桃体内側核による情動反応と交尾ペースの調節

近藤 保彦[1]、佐久間 康夫[1]
[1]日本医大・生理学第一

雄がなわばりを形成する動物は、発情した雌がそのなわばりに出向いていくことによって交尾を成立させる。したがって、自然界での交尾は、雌の性的動機づけに大きく左右される。しかしながら、これまでの実験室における性行動研究では、限られた空間に雄雌がいっしょにされるため、能動的な行動パターンをとる雄の影響が出て、雌の性的動機づけはほとんど反映されなかった。これを改善するために2つの小部屋に狭い通路を設けた装置で性行動テストを行った。通路はメスには通り抜けるに十分だが、雄が通過するには小さすぎるため、雌は雄のいない場所と雄の部屋とを自由に選択できる(交尾ペース)。我々は、扁桃体内側核(MeA)の性行動制御における役割を検討するため、このペース取り行動に対するMeA破壊の効果を調べた。卵巣摘除後、性ステロイドなしでテストすると、破壊雌は有意に早く雄の部屋に入り、そしてその差は、ステロイド投与によって小さくなった。ステロイドによって雄に対する情動(嫌悪)反応が低下するのかもしれない。そこで、交尾ペーステストと類似の状況である受動的回避テストを試したところ、破壊動物は有意に成績が悪かった。これらのことから、MeAは、動物の情動反応性を介して交尾のペース取りを調節している可能性が示された。

PA1-159 エストロゲン及びレチノイン酸受容体の不安行動に対する役割とその作用機構の解析

内田 周作[1]、城出 裕子[1]、林 秀樹[1]、鈴木 礼子[1]、舛重 正一[1,2]、喜田 聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

核内受容体群の脳高次機能に対する役割として、遺伝子欠損マウスの解析から、グルココルチコイド受容体が不安行動制御に、サイロイドホルモン受容体が攻撃性制御に関与することが示されている。一方、我々は、エストロゲン受容体(ER)のリガンド結合領域を前脳領域に過剰発現する変異マウスの解析から、ERの情動行動制御への関与を示唆する結果を得た。そこで、本研究では、一連の核内受容体群の情動行動制御に対する役割と作用機構を明らかにするために、核内受容体群のリガンドをマウスに投与し、Open field test、Elevated zero mazeなどの行動学的解析を行った。その結果、ER、レチノイン酸受容体(RAR)による情報伝達系が不安行動や攻撃性の制御に関与することが示された。さらに、リガンド投与後に情動行動制御に関わる遺伝子群の脳内発現量の変化を解析したところ、ER、RARのアゴニスト投与によりセロトニントランスポーター(SERT)mRNA量が低下することが示された。従って、ER、RARによる情報伝達系が、SERTの発現を制御することで、不安行動の亢進を誘導することが示唆された。

PA1-160 演題取り消し

PA1-161 脳視床下部における摂食状態の変化に応じた遺伝子発現調節機構の解析

兵藤 知正[1]、加藤 春乃[2]、松田 麻未[1]、舛重 正一[1,2]、喜田 聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

視床下部では様々な食欲制御ペプチドの発現が観察され、摂食状態の変化に応じて、これらペプチド群の遺伝子発現調節が行われている。そこで、我々は、摂食行動の分子メカニズムの解明を目的として、遺伝子発現調節に関わる因子群の同定及び発現調節機構の解明を試みている。まず、視床下部にその発現が観察され、様々な生命現象過程において発現レベルの変化が観察されている転写調節因子CREMに着目した。定量的RT-PCR法を用いて摂食状態を変化させた場合のCREMの発現量を解析したところ、絶食させたラットに再給餌することによって、視床下部におけるCREMの発現量が増加することが明らかとなった。この結果から、視床下部ではCREMの発現量の変化を介してCREを介する遺伝子発現制御が行われている可能性が示唆されたため、現在CREを介する転写の摂食行動に対する役割の解析を行っている。さらに、differential display methodを用いて、絶食時に視床下部において発現量が変化する新規遺伝子群の検索も行っており、現在までに、glycogen phosphorylaseの発現量が摂食状態に応答して変動することが明らかとなっている。以上の結果をまとめて報告する。

PA1-162 雌ラットにおける雄型性行動の誘発：視床下部腹内側核後部切断の効果

大西 裕子[1]、近藤 保彦[1]、佐久間 康夫[1]
[1]日本医科大・第一生理

雌ラットの性行動神経調節系における視床下部腹内側核（VMH）の役割を解明するために、VMHから第三脳室周囲を通って後方に連絡する出力線維について検討した。卵巣摘除ラットのVMH後方を皮質から脳底まで幅2 mmのナイフで切断し、微量のエストロジェン（2 μg estradiol benzoate）を単回投与して、性的嗜好性テストを行い、雌型の行動としてロードシスと誘惑行動、雄型の行動としてマウンティングに注目して解析を行った。その結果、発情雌と性的に活発な雄を対象とする性的嗜好性に変化は見られなかった。また、ロードシスと誘惑行動には変化がなかったが、偽手術群に較べてマウント行動が高頻度に誘発された。つまり、微量エストロジェンの単回投与によって雌に雄型の行動が現われた。このことは、雌ラットVMHから第三脳室周囲を通って、おそらく後方に連絡する出力線維の切断が原因となって、マウント行動を誘発する神経回路が雌脳に成立した可能性を考えている。

PA1-163　場所回避学習における扁桃体損傷の影響

福田　正治[1]、畠山　寛子[1]、谷川　恭子[1]
[1]富山医科薬科大学・行動科学

恐怖情動は扁桃体中心核がその発現に，外側核や基底核はその学習，記憶に関与していることが恐怖条件づけ学習課題の損傷実験により明らかになっている。通常恐怖条件づけ学習にはスキナー箱が用いられ，恐怖条件付けにおいて電気ショックを避けることができないようになっている．本研究は電気ショックが与えられるある特定の場所をラットが回避することができるという学習課題を用いて，扁桃体中心核，外側・外側基底核損傷の影響を調べた．4角形のオープンフィールドの1/4領域にラットが入ると電気ショックが加わるようになっている．ショック領域は各試行ごとに時計回り方向に移動するようになっている．対照群では数回の電気ショックを受けた後その場所を避けるようになり，この記憶は条件付け後持続する．学習前の扁桃体損傷，また条件付け獲得後の扁桃体損傷により場所回避学習は障害された．条件付け課程での学習は部分的に障害された．以上の結果は，扁桃体が場所と恐怖情動が連合した学習においても重要な役割を果たしていることを示唆する．

PA1-164　サル前帯状皮質のニューロンは報酬の期待の程度をコードする

設楽　宗孝[1]、リッチモンド　バリー[2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報・システム脳科学、[2]米国国立衛生研究所

報酬を得るのに複数回（最高4回）の試行が必要なタスクを実行中のサル前帯状皮質のニューロン活動を記録、解析した。前帯状皮質は腹側線条体に投射し、これが腹側淡蒼球、視床MD核を経て前帯状皮質に戻るというループ構造を成す。このループはmotivationやemotionに関連した重要な刺激に反応して行動を起こす際に重要であると考えられている。
前帯状皮質から、タスクスケジュールの進行に比例して反応強度が変化する一過性ニューロン反応、及び、各スケジュールの最初の試行から最終的に報酬が得られる試行までの持続的ニューロン反応が記録された。しかも、これらの活動はスケジュールの進行に従って徐々に大きくなるが、その内の約半数は最終的に報酬を得られる試行では反応が無くなり、その他のものは報酬が得られる試行で反応が最大になった。前者は、反応が徐々に増えるが最終的に報酬が得られることがわかっている試行では反応が無い事から、報酬への期待の度合いをコードし、一方、後者は、より直接的に報酬に結びついている、或いは報酬への距離をコードしている、と考えられる。

PA1-165　ラット視床背内側核ニューロンの嗅覚条件刺激-報酬連合学習課題に対する応答性

川越　隆[1]、旭　雄士[1]、田村　了以[1]、上野　照子[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[1]
[1]富山医科薬科大学　医学部　第二生理学教室、[2]富山医科薬科大学　医学部　第一生理学教室

視床背内側核は，嗅覚情報処理機構の一部として機能するだけでなく，感覚系，情動系，運動系および注意覚醒系からの入力を受け，情動・学習・記憶機能に関連することが示唆されている．しかし，視床背内側核ニューロンの嗅覚応答性と情動・学習・記憶に関する研究は少ない．本研究では，ラット頭部を脳定位固定装置に無痛的に固定後，4秒間の嗅覚条件刺激を提示し，口直前に近づけたチューブを舐めることにより報酬（脳内自己刺激）を獲得する嗅覚刺激-報酬連合学習課題を訓練し，視床背内側核から単一ニューロン活動を記録して，課題応答性を解析した．その結果，視床背内側核には，報酬に連合した嗅覚刺激に応答はするが，報酬と連合しない嗅覚刺激には応答しないニューロンの存在が明らかになった．また，報酬に連合した嗅覚刺激に対するニューロン応答は，消去や再学習により可塑的に変化した．これらの結果に基づき，視床背内側核の嗅覚刺激-報酬連合学習における役割について考察する．

PA1-166　予期不安時の脳内電源と随意呼吸の効果 ー双極子追跡法（SSB/DT）と不安心理変化ー

政岡　ゆり[1]、本間　生夫[1]、岡本　良夫[2]
[1]昭和大学医学部第二生理学教室、[2]千葉工業大学電子工学科

予期不安時において呼吸と脳波を同時記録し、予期不安による呼吸数増加に同期した脳内活動部位をSSB/DTにより推定してきた。電源は側頭極、及び扁桃体に推定され、これらの部位が不安情動、呼吸数促進に関連していることが示唆された。本研究では前研究と同様予期不安実験を行い、予期不安時に随意的に呼吸を変化させた場合の不安情動変化、及び電源を推定した。以下の3つの実験をランダムで行った。（1）予期不安（2）予期不安時に随意呼吸（3）随意的に強い呼吸のみ。[結果]：（1）予期不安時、呼吸数（f）(mean: from 13.6 to 16 breath/min)、及び状態不安(SA)(mean: from 44.6 to 50.4)の増加が見られ、吸息に一致させた脳波加算のSSB/DTにより、電源は側頭極、扁桃体に認められた。（2）予期不安時、随意呼吸（f：mean 8.26 breath/min)ではSAの減少(mean:43.6)がみられ、SSB/DTによる推定では（1）と同部位に活動がみられるが、dipolarity 98%では電源は推定されなかった。以上の結果、予期不安時脳内電源は同位置であるが、ゆっくりとした随意呼吸は不安感を減少させ、脳内電源の活動は弱まることが示唆された。

PA1-167　PACAP遺伝子欠損マウスにおける情動関連行動の変化

新谷　紀人[1]、橋本　均[1]、田中　一裕[1]、森　若葉[1]、廣瀬　恵[1]、阪上　匡紀[1]、松田　敏夫[2]、馬場　明道[1,3]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・薬・複合薬物、[3]大阪大院・医・分子医薬

【目的】　ショウジョウバエの研究から、神経ペプチドPACAPが種々の行動の調節において重要な役割を担うことが示唆されている。今回PACAPのin vivoにおける生理・病態的役割を明らかにするため、PACAP遺伝子欠損マウスを作製しその表現型の解析を行った。
【方法】　種々の行動パラダイムにより、新規環境におけるマウスの行動、特に好奇心・不安などの情動関連行動について解析した。脳内モノアミン含量をHPLC-電気化学検出法により測定した。
【結果】　PACAP遺伝子欠損マウスの多くは生後間もなく死亡した。生き残ったマウスは、新規環境において異常なジャンプ行動を伴う自発運動量の亢進を示し、情動関連行動の解析から好奇心が増加（不安が減少）していることが示された。本マウスの自発運動量の亢進は抗精神病薬ハロペリドールにより抑制されたことから、その行動異常にはドパミン神経系が関与する可能性が示された。また脳内アミン含量を測定した結果、本マウスではセロトニン代謝物である5-HIAAの含量が減少していた。
【結論】　これらの結果から、PACAPが好奇心・不安といった哺乳類の情動関連行動の調節において重要な働きを果たすことを今回はじめて明らかにすることができた。

PA1-168　背側縫線核GABA神経伝達制御が攻撃行動の発現に果たす役割

西山　信好[1]、島崎　聡立[1]、池谷　裕二[1]、松木　則夫[1]
[1]東京大・院薬・薬品作用

視床下部の腹内側核(VMH)破壊はヒトおよび実験動物で攻撃行動を誘発する。この現象の神経化学的基盤を解明する目的で，各脳部位でセロトニン(5-HT)含量を測定した。ラットの両側VMHにイボテン酸を局所注入するとresident-intruder試験にて顕著な攻撃行動が誘発された。5-HT量は視床下部，中脳領域で低下し，海馬，線条体では不変であった。攻撃行動数と背側中脳5-HT含量には逆相関が認められた。5-HT前駆体の全身投与で攻撃行動は抑制され，背側縫線核の5-HT神経細胞破壊により攻撃行動が亢進した。VMHから背側縫線核にGABA性の神経投射が存在することから同部位のGABA含量を測定したところ，VMH破壊により明らかに低下していた。さらに，背側縫線核へのGABA慢性投与によりVMH破壊による攻撃行動が消失した。要約するに，VMH破壊により背側縫線核のGABA神経伝達の低下，5-HT含量の低下が引き起こされることで，攻撃行動の発現に到ったものと考えられた。

PA1-169　健常者における憑依トランスの神経生理学的検討

河合　徳枝[1,2]、本田　学[3]、中村　聡[4]、Samatra Purwa[5]、Sukardika Ketut[5]、中谷　陽二[6]、下條　信弘[6]、大橋　力[7,8]
[1]筑波大院・医学研究科、[2]国際科学振興財団、[3]岡崎国立共同研究機構・生理研、[4]福井医大・高エネ研、[5]ウダヤナ大・医、[6]筑波大・社会医学、[7]千葉工大・情報科学、[8]ATR人間情報通信研・感性脳機能

様々な文化圏に共通して観察される健常者の憑依トランスでは、憑依者の意識、感覚、行動に著しい一時的な変容が見い出されるが、その神経生理学的基盤についての検討はほとんど未着手である。その一因として、本来の自然な誘導条件下で惹起される憑依トランスの被験者から、生理的指標を計測することが著しく困難であることがあげられる。私たちは、バリ島の祝祭劇中に発生する憑依トランスを対象にして、被験者の神経活性物質血中濃度をフィールド条件下で計測することに成功した。憑依トランスを呈した被験者では、それを呈さず同様の動作のみを行った被験者に比較して、noradrenaline, dopamine, β endorphinの血中濃度が有意に上昇していた。憑依トランスにおける過覚醒、緊張亢進、意識狭窄、痛覚減弱、筋硬直、健忘などの情動および行動の変化の発現に、脳内カテコラミン神経系およびオピオイド神経系が関与している可能性を示唆していると考えられる。

PA1-170　マウスにおける2つの脳内自己刺激解析方法の比較：ヘッドディッピング法と滞在学習法

池田　和隆[1,2]、モス　シェルダン[2,3]、スティーブン　ファウラー[3]、曽良　一郎[1]、二木　宏明[2]
[1]都精神研・分子精神医学、[2]理研・脳センター・情動機構、[3]カンザス大学・薬理学、毒物学

脳内自己刺激解析法は報酬系の研究において極めて有用であり、中でもヘッドディッピング法と滞在学習法は運動失調条件下においても報酬レベルを評価できる方法だと考えらている。しかし今までこれらの解析方法は直接比較されたことがなかった。今回我々は、外側視床下部に電極を包埋したC57BL/6マウスにおける脳内自己刺激反応を、これら2種の方法で解析した。2つの解析方法において、マウスは迅速に自己刺激反応を獲得し、消去も迅速であった。薬物非投与下で2種の解析結果が類似していたこととは対照的に、運動失調を引き起こす薬物であるトルペリゾンまたはハルマリンを投与した後では、ヘッドディッピングの頻度が濃度依存性に顕著に減少したのに対して電気刺激が与えられる場所に滞在する時間は顕著には減少しなかった。これらの結果は、2つの解析方法は両者とも報酬レベルの評価に適しているが、運動失調条件下においては滞在学習法がより適していることを示している。2つの対照的な解析方法を組み合わせることで、マウスを用いた脳内自己刺激反応をより正確に解析することが可能だと考えられる。

PA1-171　脳波と呼吸の同時測定によるマウスの睡眠時無呼吸の研究

中村　晃[1]、福田　康一郎[1]、桑木　共之[1]
[1]千葉大院・医・自律機能生理学・分子統合生理学

【目的】睡眠時無呼吸の発症機序を分子レベルで明らかにする目的で、マウスを用いた評価方法を検討した。【方法と成績】マウスの頭蓋骨、頸筋に電極埋込み手術を行った。測定は電極埋込み手術後3日以上の回復を待って、脳波と頸筋筋電図、及びwhole body plethysmographによる呼吸測定を同時に行い、睡眠パターンと無呼吸の出現頻度とを観察した。測定時間はマウスの非活動期である昼間の6時間とし、睡眠段階は、脳波と筋電図から判定し、覚醒期、rapid eye movement (REM)睡眠期、non-REM睡眠期の3種に分類した。睡眠時無呼吸はヒトと同様にREM期に多く出現し、純酸素環境下では減少、低酸素(15%) 環境で増加、高二酸化炭素($5\%CO_2$-$21\%O_2$)環境下で減少した。【結論】末梢化学受容器からの入力は無呼吸を引き起こし、中枢化学受容器からの入力は逆に無呼吸を抑制する方向に作用するものと考えられた。ノックアウトマウスを用いて睡眠時無呼吸に関与する遺伝子の探索をする際に、本法は有力な手段になり得ると結論された。

PA1-172　光刺激によるあくび反応の誘発

鈴木　郁子[1]、関　由成[1]、北　一郎[1]、小栗　貢[1]、有田　秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

我々は、麻酔自発呼吸下のラットの室傍核に、様々な物質（グルタミン酸、NO、シアン、オレキシン、ヒスタミンなど）を微量注入することによって、あくび・覚醒反応を誘発する実験を実施してきた。今回は誘発因子として、光刺激の検討を行った。麻酔自発呼吸下のラットを暗所に5分間置き、自発性あくびが出現しないことを確認した後、種々の照度の光を両眼に1分間照射して、あくび反応の誘発を試みた。強照度（3000～4000lux）の照射によって、短潜時で（15秒以内）あくびが誘発された。あくび誘発前に血圧低下と心拍減少が出現するという特徴が認められた。あくび誘発の潜時は、照度依存性であり、照度が低くなると潜時が延びる傾向を示した。1000lux以下では、1分間の照射であくび誘発が観察されなくなった。この反応の経路は、網膜から視交叉上核を介して、室傍核に投射するものと考えられる。視交叉上核から室傍核への経路としては、直接投射と、視床下部外側野のオレキシンニューロンを介する経路、あるいは、結節乳頭核のヒスタミンニューロンを介する経路が、予想され、これらの点を薬理学的に検討した。

PA1-173　Melatonin 投与による視交叉上核、室傍核、視索上核及び松果体における rPer2 mRNA の変動

磯部　芳明[1]
[1]名古屋市立大学・医・第2生理

松果体から分泌されるmelatonin (Mel)の日内変動は視交叉上核(SCN)の支配下にある。SCNでの概日リズムは時計遺伝子（clock/bmal1等）制御下にあり、その1つにvasopressin (AVP)遺伝子があり、AVP含有神経はSCNからの概日リズム情報の出力に関与するとされている。SCNからMel分泌リズム発現に至る過程は未知な点が多い。そこで明暗周期下飼育のラットに明期と暗期にMel (1 mg/kg, i.p.) を投与し1 hrと3 hr後のSCN、室傍核、視索上核及び松果体におけるrPer2 mRNA の変動を(室傍核、視索上核ではAVPペプタイド、AVP mRNAもあわせて) 検討した。SCNでは明期、暗期共にMel投与後AVPペプタイドは減少するが、AVP mRNAは大きくは変化しなかったが rPer2 mRNAは3 hr後に著明に増加した。室傍核では明期と暗期共にAVPペプタイドに変化は認められなかったがAVP mRNAと rPer2 mRNAは明期で減少、暗期で増加の傾向であった。松果体でのrPer2 mRNA の変動は暗期では変化が認められず明期で1 hr後に一過性の増加が認められた。結果を基にSCNから松果体に至る概日リズムの伝達様式を考察する。

PA1-174　絶食による体温の概日リズム変動のメカニズム

永島　計[1]、松江　健太[1]、彼末　一之[1]
[1]大阪大・医・保健・病態生態情報

【目的】体温の概日リズムの振幅は摂食条件により変動することが知られている。本実験では代謝と熱放散の概日リズムを計測し、この機序を調べた。【方法】実験1．ラット（n=6、250-350 g）に3日間の絶食を行い、絶食前、3日目のテレメトリーによる深部体温測定、カロリメトリーを行った。実験2．ラット（n=3, 265-275 g）に同様の絶食を行い、深部体温測定および赤外線カメラを用いた体表面温度計測を行った。【結果】実験1．摂食時には体温、代謝（酸素消費量）とも明らかな概日リズムを認め有意な相関を示した（夜間37.8 ± 0.1℃, 24.2 ± 0.1 ml/min/kg $bw^{0.75}$; 昼間37.2 ± 0.1℃, 18.6 ± 0.1 ml/min/kg $bw^{0.75}$)。絶食時には昼間体温のみ有意に低下した(36.6 ± 0.1℃)。しかし、代謝は昼夜とも減少し、その概日リズムは消失した(15.1 ± 0.1 ml/min/kg $bw^{0.75}$)。実験2．摂食時、尾部温は深部体温に比例したリズムを認めたが、絶食により夜間が低く（23.5 ± 0.1℃）、昼間に高い（26.8 ± 0.1℃）リズムの逆転が見られた。【結論】ラットの代謝の概日リズムは絶食により消失する。夜間体温は、皮膚血管収縮による熱放散抑制により保持されるが、昼間体温はこの代償機構が働かず低下してしまう。熱放散の調節による体温調節は絶食により影響をうけ、また時間依存性があると考えられる。

PA1-175　老齢雌ラットの睡眠ー覚醒リズムに対するエストロゲン補充の効果

木村　昌由美[1]、井上　昌次郎[1]
[1]東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　システム研究部門　制御分野

ホルモン充填療法は更年期障害に対する処方として欧米諸国では一般的である。本国での受け入れ方は消極的である一方、閉経前後の不眠症には改善効果が示唆されている。本実験では更年期睡眠障害に対するエストロゲン補充の有用性について、老齢雌ラットを用いて検討した。脳波測定用電極および筋電図用電極を装着したラットを2群に分け、対照群にはゴマ油、実験群には17 β-estradiol benzoate(E, 20 μg)をそれぞれ毎夕皮下注射した。また、別の群ではリポポリサッカライド(LPS, 5または50 μg/kg)をE投与3日目に腹腔投与した。対照群の睡眠パターンを若年ラットと比較すると、明期のノンレム睡眠は減少し、逆にレム睡眠は増加していた。これが実験群ではE処置7日目で有意に改善された。LPSに対する反応はE処理された群の方で著しく、低用量のLPSに対しても有意な体温低下と睡眠増加が認められた。エストロゲン補充によって免疫反応が高まることが、老齢雌ラットの睡眠ー覚醒リズム回復に寄与するのかも知れない。

PA1-176　ラット視交叉上核における*Period*遺伝子のエストロジェンによる発現調節

中村　孝博[1]、篠原　一之[1,2]、舩橋　利也[1]、貴邑　冨久子[1]
[1]横浜市立大学　医学部　第二生理学講座、[2]獨協医科大学　生理学(液性統御)

ラットにおいて、エストロジェンはサーカディアンリズムの周期(τ)を短くすることが知られているが、その分子メカニズムは明らかにされていない。一方、*Period1,2* (*Per1,2*)は分子時計の中心を担う重要な遺伝子であり、*Per2*ノックアウトマウスではτは短くなることが知られている。言い換えれば、*Per2* mRNA発現量の減少はτを短くする。そこで、今回、我々は、*Per1, Per2*遺伝子がエストロジェンによるτの短縮に関与している可能性について検討した。卵巣摘除したWistar系ラットを明暗条件下（12：12）で2週間同調させた後、silastic capsuleに入れた20%17 β-estradiolを皮下移植し、3日後に、*Per1,2* mRNA発現のピーク (CT 8) とトロフ (CT 20) の時間に視交叉上核（SCN）及び大脳皮質（CX）を切り出した。Northern blot法を用いて、SCN とCXにおける *Per 1,2* mRNAの定量を行った。その結果、SCNの*Per2* mRNA発現量はエストロジェンによって CT 8, CT 12共に、有意に減少したが、*Per1* mRNA発現量には変化がみられなかった。以上の結果から、エストロジェンは直接的もしくは間接的にSCNの*Per2*の発現を抑制することによって、τの短縮をもたらしている可能性が示唆された。

PA1-177　Excessive testosterone treatment and castration induce reactive astrocytes in suprachiasmatic nucleus of the male mice

Irawan Satriotomo[1]、三木　崇範[1]、竹内　義喜[1]
[1]香川医科大学・医・解剖学

The role of the suprachiasmatic nucleus (SCN) in circadian rhythms has been the subject of the wide variety of functional studies. However, it is not entirely clear the influence of the homeostasis rhythms such as hormone levels on the SCN. The purpose of this study was to examine the morphological interaction between astroglial and neuronal elements after excessive testosterone treatment and castration in the male mice SCN of hypothalamus, using GFAP and calbindin-D28k immunohistochemistry. Excessive testosterone treatment and castration resulted in a remarkable increase in the accumulation of reactive astrocytes, especially in dorsomedial part of the SCN. However, calbindin-immunoreactivity neurons in the examined brain regions apparently little changed. These findings indicate that the dorsomedial part of the SCN could have potentially important mechanisms involved in the disturbance of homeostasis rhythm associated with hormonal regulations by interaction with hypothalamic neuroendocrine circuits.

PA1-178　概日時計の光位相制御に関わる転写因子E4BP4の同定

土居　雅夫[1]、中島　芳人[1]、岡野　俊行[1]、深田　吉孝[1]
[1]東大・院理・生化

多くの生物は約1日周期で自己発振する概日時計を備えもつが、その周期は正確には24時間でないため、概日時計の時刻（位相）は外界の明暗周期に対して進みすぎたり、遅れたりする。この位相のズレを補正するため、概日時計の位相は光刺激に応答してシフトするという特性を示す。すなわち、夜の始まりに光刺激を受けると位相は後退し、夜明け前に光刺激を受けると位相は前進する。このように概日時計は、光刺激を受ける時刻に依存して対照的な位相応答を示すが、その分子機構は謎である。私共は今回、時刻依存的な位相制御機構の実体に迫る目的で、時計機能と光受容能を併せもつニワトリ松果体において時刻特異的に光誘導される遺伝子を探索した。Differential Display法を用いて約6000種の発現RNAバンドをスクリーニングした結果、位相後退時に特異的に発現誘導されるbZIP型の転写因子E4BP4を同定した。転写アッセイの結果、E4BP4は時計遺伝子*cPer2*の転写を抑制することが判明した。実際、ニワトリ松果体の時計位相が後退する時には*E4bp4*の光誘導と、それに続く*cPer2*の発現抑制が認められた。以上の結果は、ニワトリ松果体においてE4BP4が転写抑制因子として*cPer2*遺伝子に作用することを強く支持しており、このE4BP4による*cPer2*遺伝子の転写抑制が概日時計の光位相後退を誘導すると考えられた。

PA1-179　Gene expressions in the *Period1* transgenic rat

泉　貴志[1]、梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、佐村　知紀[1]、筋野　貢[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工・自然情報科学、[2]東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

生物は体内時計をもっており、行動や生理的活動に約24時間の周期がみられる。この体内時計は生物により多少異なり、遺伝的に決定されたものである。*Period1*は、約24時間のリズム形成に重要な働きをしている遺伝子の１つである。また夜間の光照射により発現量が大幅に増加することから、外界の光環境に対する同調に重要な働きをしていると考えられている。今回の実験では、*Period1*を過剰発現させたトランスジェニックラットを作成し、その行動と光に対する反応を測定した。また肝臓における*Period1*の発現、SCNにおける*Cry 1*、*Bmal1*など他の時計遺伝子の発現を測定するとともに、AVP、VIP遺伝子の発現を測定し、リズム形成と光同調のメカニズムを解明することを目的とした。

PA1-180　ラットの視交叉上核から視床髄板内核群および視床正中核群への投射

河野　純[1,2]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）、[2]Dept Anat & Neurobiol, Washington Univ, Sch Med, St. Louis, USA

視交叉上核は、行動や、内分泌系、自律神経系の活動の日周リズムを制御している。ヒトでは、視交叉上核を含む視床下部の正中部が損傷されると、睡眠障害だけでなく、認知や本能行動に変化が起こることが報告されている。このことは、視交叉上核が高次脳機能を修飾する可能性を示唆する。この神経路として、視床を介して間接的に大脳皮質と結合する経路が考えられる。そこで、ラットを用いて視交叉上核から視床髄板内核群および視床正中核群への投射の詳細を調べた。逆行性トレーサー (Cholera toxin β-subunit; CTb) を、視床髄板内核群および視床正中核群の諸核に注入し、視交叉上核の逆行性標識細胞を免疫蛍光抗体法で呈色した後、蛍光顕微鏡で観察した。正中核群注入例において、視床室傍核への投射のみが観察された。この投射は、視床室傍核の前部に強いものの、後部にも観察された。投射の起始細胞は、主として視交叉上核の背内側部に観察された。従来、報告されていた Paratenial nucleus への投射は観察されなかった。髄板内核群への投射も観察されなかった。この結果から、ラットの視交叉上核は、視床室傍核の前部および後部を介して、辺縁系や視床下部の日周リズムの制御に関与していることが示唆される。

PA1-181　CS系マウスの摂食サイクルへの行動リズム同調と脳の*mPer*遺伝子発現リズム

安倍　博[1]、本間　さと[1]、波平　昌一[1]、増渕　悟[1]、太田　英伸[1]、本間　研一[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

ラットなどでは，摂食を毎日定時に制限する制限給餌サイクル（RF）は，視交叉上核（SCN）の振動体による行動リズム成分（明暗同調リズム，恒常条件下フリーランリズム）を同調させない．しかし近交系マウスのCS系は，恒暗下でのフリーランリズムがRFに同調する．このことからCS系は，SCN振動体がRFに同調する特徴をもつことが考えられる．本研究では，その可能性を確かめるために，CS系の行動リズムがRFに同調しているときの，SCNと他の脳部位における時計遺伝子（*mPer1, mPer2*）の発現リズムを調べた．その結果，明暗下での行動リズムはRFに同調したが，SCNの*mPer*発現リズムは，RFに影響を受けることなく明暗に同調したままであった．一方，SCN以外の脳部位（大脳皮質）の*mPer*発現リズムはRFに同調した．これらの結果から，CS系のRF下でのリズムに，行動とSCN *mPer*遺伝子との間で乖離が見られ，SCNの*mPer*発現リズムが必ずしも行動に反映されないことが示された．

PA1-182　マウスＳＣＮにおけるＰＥＲタンパクの組織科学

佐村　知紀[1]、梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、泉　貴志[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工学・自然情報、[2]東京大学　医科学研究所　ヒトゲノム解析センター

哺乳類の脳内視床下部に位置する神経核、視交叉上核（ＳＣＮ）は哺乳類の生物時計本体である事が明らかにされている。ＳＣＮの振動は時計遺伝子の転写促進、自己産物による転写抑制のフィードバックループから形成されると予測され、ループの形成にはタンパクの相互作用が重要であると考えられている。現在までに培養細胞など、ｖｉｔｒｏにおいてはタンパク同士の相互作用や機能の解析が広く進められてきたが、生体内における機能解析の例は少ない。そこで我々は時計遺伝子の中でもループ形成に必須とされる、Ｐｅｒ遺伝子群のタンパクを免疫組織化学法によって解析することにした。解析にあたり、まず恒暗条件下においてＳＣＮにおけるｍＰＥＲタンパクの量と局在の日周変動を検証した。その結果、ｍＰＥＲ２タンパクにおいてはＣＴ１２がピークとなる日周変動が見られた。またＰｅｒ１、Ｐｅｒ２遺伝子の光応答性が報告されている事から、ＰＥＲタンパクの光応答についても検討した。

PA1-183　*Period1*トランスジェニックラットの解析

梅田　奈苗[1]、沼野　利佳[2]、佐村　知紀[1]、筋野　貢[1]、渡辺　絢子[1]、泉　貴志[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、程　肇[2]、榊　佳之[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院　理工　自然情報科学、[2]東京大学医科学研究所　ヒトゲノム解析センター

ショウジョウバエにおいては概日リズムの形成に*Period*（*Per*）遺伝子の転写、翻訳の日周変動が必須であり、この遺伝子の転写は他の遺伝子との相互作用により調節されている。哺乳類にも*Per*が存在し、その発現は日周変動を示し、光パルスにより発現が増加することから、生物時計において中心的な役割を持っていると考えられる。我々はマウス*Per1*が過剰発現するトランスジェニックラットを作成し、その行動解析及び遺伝子の発現様式の測定から、概日リズム形成のメカニズム解明を試みた。その結果、この動物は24時間の明暗サイクルには同調せず、恒暗条件下で自由継続周期が長くなることがわかった。また、*Per1*が常に過剰発現し、*Per2*の発現の振幅は小さくなっているという結果が得られた

PA1-184　リズム性運動によるセロトニン神経系の賦活について(第二報)

佐野　新一[1]、坂本　正裕[1]、蒲　真理子[2]、鈴木　郁子[3]、有田　秀穂[3]
[1]北陸大・外国語、[2]北陸大・薬、[3]東邦大・医・一生理

ヒトのセロトニン神経系の活動はリズム性運動によって賦活されるという仮説を立て、その検証を行った。大学生31名（食事後、運動負荷を与えない群9名、食事後15分間のペダリング運動を行う群：リズム性運動の鍛練者10名と非鍛練者12名）を対象に、食事および運動前後の尿中5HT、5HIAAおよび血中乳酸を測定した。運動を実施した2群の尿中5HT濃度は運動直後に有意に下がったが、その後増加傾向に転じ、運動後30分には運動前もしくはそれ以上のレベルまで有意に高まった。その効果は約60分間持続した。また、運動負荷なし群の尿中5HT濃度は食事直後から顕著に低下し、運動実施群に見られたその後の増加傾向は示されないことから、ペダリング運動が尿中5HT濃度に影響を及ぼすことが明らかになった。運動前後の血中乳酸値に差がないことから、尿中5HT濃度の変動には運動性疲労の関与は認められない。すなわち、リズミックなペダリング運動が中枢セロトニン神経系の活動を賦活させ、その結果として尿中5HT濃度の増加に反映させたと考えられる。

PE1-001　脳特異的リンクプロテイン(Bral1)の発現パターンの解析

別宮　洋子[1]、大橋　俊孝[1]、平川　聡史[1]、蘇　衛東[1,2]、大塚　愛二[2]、二宮　善文[1]
[1]岡山大院・医歯・分子医化学、[2]岡山大院・医歯・人体構成学

リンクプロテイン(LP)は、lecticansと呼ばれるヒアルロン酸結合型コンドロイチン硫酸プロテオグリカンファミリー分子をヒアルロン酸(HA)に固定することで、lecticans/LP/HAの会合体を形成している。この会合体は、細胞体の支持のみならず、細胞間情報伝達など様々な場面において重要な役割を担っている。我々は昨年脳特異的リンクプロテイン遺伝子*Bral1*のクローニングに成功した(第23回本大会)。本研究ではさらにBral1に特異的なポリクローナル抗体を作製し、免疫組織化学的手法によりマウス神経系における発現パターンを解析した。その結果、Bral1は生後20日前後より中枢神経系(CNS)のランビエ絞輪に発現することが明らかとなった。更に、lecticansの中でもversican V2がBral1と同様な領域に発現することが明らかとなった。ランビエ絞輪は活動電位の発生及び跳躍伝導を形成する場であり、周囲には多くのイオンが存在する。従って、Bral1は絞輪外部において、陰性に荷電したHA及び多数のグリコサミノグリカン鎖をもつversicanと共に巨大会合体を作ることによって、ion diffusion barrierとして働き、活動電位を発生させる細胞外環境を整える役割を担っている可能性が考えられる。

PE1-002　ホヤ神経細胞のI_Aを担う電位依存性K⁺チャネルTuKv4の一次構造、機能、発現様式

中條　浩一[1,2]、勝山　裕[3]、岡村　康司[2,4]
[1]東京大院・総合文化・生命環境、[2]産総研・脳神経情報研究部門、[3]カリフォルニア大アーバイン校、[4]岡崎国立共同研究機構・統合バイオサイエンスセンター

これまで発生過程での膜興奮性の制御機構を明らかにするため、少ない細胞数で神経発生が起るマボヤ幼生を用いてイオンチャネル分子の発現を解析してきた。一過的電位依存性K⁺チャネルは、多くの神経細胞において膜興奮性に重要な役割を担う。そこで、マボヤ幼生より一過的電位依存性K⁺チャネルとしてKv4遺伝子(TuKv4)のクローニングを試みたところ、C末端の長さが異なる２種類のクローンを得た。ホヤ幼生のwhole mount *in situ* hybridizationでは、110細胞期においてb割球由来の細胞に一過的な発現が認められ、その後尾芽胚期になってA割球に発現することがわかった。長いクローンのみ*Xenopus*卵母細胞中で電流を発現させることができ、活性化および不活性化は典型的なI_Aの性質を示した。一方、後方神経細胞系譜を含むA5.1およびA5.2割球を単一細胞として培養して解析すると内向き電流とともにI_Aが記録された。A5.1およびA5.2割球では、自律的に神経分化が起り一過性電位依存性K⁺チャネルを発現制御する機構が作動するらしい。

PE1-003　胃腸管においてSmall conductance Ca^{2+}-activated K^+ channelのSK3はカハールの介在細胞に特異的に発現する

藤田　秋一[1]、竹内　正吉[1]、西東　規子[1]、花井　淳[2]、畑　文明[1]
[1]大阪府大院・農・応用薬理、[2]堺市立病院・病理研

現在までにSmall conductance Ca^{2+}-activated K^+ (SK) channelは4つのサブタイプがクローニングされている。このうちSK channelの特異的遮断薬であるapaminはSK1, SK2, SK3を遮断し、またapaminは摘出腸管の運動性に影響することが報告されている。そこで本研究では腸管にどのサブタイプのSK channelが発現し、そしてどの細胞に局在するかを検討した。RT-PCR解析により ラット腸管にはSK1とSK2の発現は少なく、SK3およびSK4が発現していることがわかった。そして、免疫組織学的手法により抗SK3抗体の免疫反応部位は胃と腸の両方において、アウエルバッハの神経叢と平滑筋細胞間の細胞に認められた。またこのSK3陽性細胞はグリアおよび神経細胞のマーカーであるglial fibrillary acidic protein (GFAP)では染色されず、カハールの介在細胞のマーカーであるc-kitの抗体によって染色された。免疫電子顕微鏡的手法によってもこのSK3陽性細胞はカハールの介在細胞であることがわかった。カハールの介在細胞は胃腸管でのペースメイカー細胞であることがわかっている。このことからSK3 channelはカハールの介在細胞においてペースメイカー電流の発生に寄与することが考えられる。

PE1-004　Na_xチャンネルは中枢における塩分濃度のセンサーである

檜山　武史[1,3,4]、渡辺　英治[1,2,3,4]、吉田　繁[5,6]、野田　昌晴[1,2,3,4]
[1]基礎生物学研究所　感覚情報処理部門、[2]形質転換生物研究施設、[3]総合研究大学院大学　生命科学研究科、[4]CREST、[5]長崎大学医学部　神経感覚医学講座、[6]生理学研究所　細胞内代謝部門

Na_xチャンネルは電位依存性ナトリウムチャンネルと相同性を有するが、チャンネル機能、生理的役割ともに不明であった。我々はNa_x遺伝子欠損マウスを作成し、中枢神経系での発現部位と食塩水摂取試験の結果から、前回、Na_xが中枢におけるナトリウムイオンレベルの検出に関与する可能性があることを報告した。今回、Na_xを一様に発現している脊髄後根神経節細胞の初代培養系を用いて、細胞外液のイオン濃度を変化させる実験を行ったところ、10 mM程度の細胞外ナトリウムイオンの上昇に応答して、細胞内ナトリウムイオン濃度が大幅に上昇することを見出だした。この応答はNa_x遺伝子欠損マウスでは見られなかった。塩濃度検出中枢である脳弓下器官の神経細胞を用いて同様の実験を行ったところ、Na_x発現ニューロンにおいて選択的に、同様の細胞内ナトリウムイオン濃度の上昇が認められた。以上の結果から、Na_xは動物の中枢において、塩分濃度のセンサーとして機能していると結論した。

PE1-005　脳スライスにおける電極刺激法の膜電位イメージングによる評価

橋本　容範[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

細胞外刺激電極法は脳スライスを用いた研究で常用されているが、電極刺激によってどの細胞要素がどの範囲で脱分極するのか不明である。我々は電位感受性色素JPW1114で染色したラット海馬スライスを用い、刺激電極をCA1放線層または海馬台分子層に置き通電することで誘起される光学応答をフォトダイオードアレイで計測し、その空間分布を評価した。シナプス伝達は無カルシウム脳脊髄液を灌流して遮断した。得られた光学シグナルはTTX感受性であり、二つの成分に分離できた。第一は、刺激電極を中心として同心円状に分布するピーク潜時1.2 ms以下の成分であり、第二は、放線層または分子層に沿って約0.3 m/sで伝播する成分であった。第一の成分は、スライスを切断しても切断線を越えて分布することから、電極刺激で生成する電場により直接誘起された集合活動電位であり、第二の成分は、軸索を伝播する活動電位由来と考えられる。また1 mA以上の強い通電で同心円状成分は半径0.5 mm以上に分布することから、特定の軸索の選択的刺激には弱い刺激が必要なこと、強い通電で神経細胞ネットワークを広汎に刺激できることがわかった。

PE1-006　新規な特異的蛍光インジケーターを用いたPC12細胞内Mg^{2+}動員機構解析

久保田　健[1]、中川　潤[2]、北村　美一郎[3]、小川　宏人[4]、鈴木　祥夫[5]、鈴木　孝治[6]、岡　浩太郎[2]
[1]慶應義塾大学　理工学部　基礎理工学専攻、[2]慶應義塾大学　理工学部　システムデザイン工学科、[3]慶應義塾大学　理工学部　生体医工学専攻、[4]埼玉医科大学　医学基礎部門　生物学教室、[5]神奈川科学技術アカデミー、[6]慶應義塾大学　理工学部　応用化学科

Mg^{2+}は様々な生理現象に貢献しているがその細胞内動員機構は詳しく分かっていない．本研究では新たに開発した特異的蛍光インジケーターKMG-20を用いて細胞内Mg^{2+}動員を可視化し，解析した．KMG-20のMg^{2+}，Ca^{2+}に対する解離定数はそれぞれ10 mM，32 mMであり，同時に動員される可能性のあるCa^{2+}や他のイオンの影響は受けない．未分化PC12細胞の静止Mg^{2+}濃度をKMG-20の蛍光強度から換算したところ約0.7 mMであった．また，脱共役剤FCCPでミトコンドリア機能を阻害した際，細胞部位でMg^{2+}濃度の一過的上昇の違いが観察された．今回，Mg^{2+}動員機構を調べるため分化PC12細胞にHigh-K^+刺激を加えMg^{2+}濃度変化を引き起こした．同時に種々のチャネル阻害剤や外液Mg^{2+}を除いて検討し，Mg^{2+}源などについて議論する．

PE1-007　神経系における電位依存性カルシウムチャネルの部位別発現カタログ

高橋　祐二[1]、鄭　善容[1]、尾方　克久[1]、橋田　秀司[1]、後藤　順[1]、金澤　一郎[1]
[1]東京大院・医・神経内科，科学技術振興事業団SORST

[目的]電位依存性カルシウムチャネル(VGCC)は$\alpha 1$，$\alpha 2$，β，δの4個のサブユニットからなっているが，チャネルとしての機能は主に$\alpha 1$サブユニットが司っている．$\alpha 1$サブユニットは$\alpha 1$A-I，Sの10種類が知られているが，中枢神経系では$\alpha 1$F，Sを除く8種類の発現が報告されている．我々はVGCC $\alpha 1$サブユニットの新規遺伝子を探索するとともに，すでに報告されている10種の分子種の神経系における発現パターンを調べた．[方法]各分子種に共通の配列を用いてdegenerate primerを作製し，脳から抽出したRNAを用いて，RT-PCRによるスクリーニングを行った．さらに，各分子種に特異的な配列を用いてプライマーを作製し，神経系各部位から抽出したRNAを用いてRT-PCRを行い，発現カタログを作製した．さらに，それらの結果をLightCyclerを用いた定量的PCRで，定量的に解析した．それに加えて，レーザーダイセクターを用いて単一神経細胞の発現を検討した．[結果]$\alpha 1$サブユニットの新規遺伝子は検出し得なかったが，神経系において10種の分子種すべてが発現していることが明らかになった．さらに，それぞれの$\alpha 1$サブユニットは，神経系において特徴的な発現パターンを呈していることが明らかになった．

PE1-008　神経系に発現するナトリウムチャネル各分子種の分布

尾方　克久[1,2]、鄭　善容[1,2]、高橋　祐二[1,2]、後藤　順[1,2]、金澤　一郎[1,2]
[1]東京大院・医・神経内科、[2]科学技術振興事業団SORST

【目的】神経細胞において，電位依存性Na^+チャネルは活動電位の発生と伝搬を担う重要な膜蛋白分子である．電位依存性Na^+チャネルはαサブユニットといくつかのβサブユニットで構成され，αサブユニットには少なくとも10種類，βサブユニットには3種類の分子種が報告されている．各分子種の発現分布は組織ごとに異なっているが，神経系にはとりわけ多種のNa^+チャネルが発現し，神経細胞の機能の多様性との関連が推測される．神経細胞の個性の制御機構を解明する目的で，神経系でのNa^+チャネルの分子種毎の分布の多様性・特異性を検討した．【方法】神経系組織の種々の部位から得たRNAを材料として，Na^+チャネル各分子種に特異的なプライマーを用いRT-PCR法にて発現分布を検討した．【結果・考察】αサブユニットは，中枢神経ではSCN1A,SCN2A,SCN3A,SCN8Aが広く発現する一方，他の分子種も少量発現し，その分布は各々異なっていて，各部位の機能特異性との関連が考えられた．末梢感覚神経節では全分子種の発現が認められたが，細胞毎の発現の差異が知られており，細胞レベルの検討を要する．βサブユニットはSCN1Bが広く分布する一方SCN2B,SCN3Bは偏在し，チャネル機能を部位特異的に修飾する可能性が考えられた．

PE1-009 揮発性麻酔薬によるCa依存性Kチャネル抑制の分子機構

難波 恒久[1]、池田 光子[1]、福田 和彦[1]
[1]京都大院・医・麻酔

【目的】ハロタンなどの揮発性麻酔薬は種々のイオンチャネルに作用を及ぼす。最近、$GABA_A$受容体など受容体型イオンチャネルではポアとその周辺のアミノ酸残基への作用が麻酔薬の作用機序として提唱されているが、Kチャネルなど非受容体型チャネルに対する麻酔薬の作用機序は不明である。Ca依存性Kチャネルはコンダクタンスによって BK(100-200pS),IK(20-85pS), SK(2-20pS)の3種類に分類される。我々はこれまで揮発性麻酔薬はSKの活性を変えず、IKを著明に抑制することを示した。今回、この抑制機構を明らかにするため、IK抑制の時定数を測定するとともに、SKとIKのキメラを構築してIKの麻酔薬感受性領域の同定を試みた。【方法】IK,SK,およびそれらのキメラチャネルをアフリカツメガエル卵母細胞に発現させた。チャネル活性はパッチクランプ法によって測定した。時定数計測の目的でピエゾによる高速薬物投与を行った。【結果】IKを発現した卵母細胞から得たinside-outパッチではハロタンによる電流抑制の時定数は34.2msであったがoutside-outパッチでは3.8msであった。IK/SKキメラチャネルのうちIKのポア領域を含むチャネルはハロタンに感受性を示したが、SKのポア領域を含むチャネルでは感受性がなかった。【結論】IKのポア領域のうち細胞膜の外側に近い部分が麻酔薬感受性に関与していると考えられる。

PE1-010 N末にGFPを融合したKv4.3Lサブタイプ Kチャネルと修飾因子KChIP1の機能的連関

今泉 祐治[1]、波多野 紀行[1]、大矢 進[1]、奥 琢磨[1]、村木 克彦[1]
[1]名古屋市大院・薬・細胞分子薬効解析

RT-PCR解析によりラット海馬の早期不活性型電位依存性（A型）K電流を担うチャネルは、Kv4.3L(Ohya et al. Life Sci., 68, 2001)であり、さらにKチャネル関連因子KChIP1-4が海馬に高発現していることが示唆された。KChIPはKv4のN末に結合し、チャネルの細胞膜上への発現を促進するとともに、電流の性質を調節する。実際、KChIP1をKv4.3LとHEK293細胞に共発現させたところ、Kv4.3Lの電流密度が顕著に上がり、不活性化からの回復速度が増した。一方、細胞内での局在を可視化するためにgreen fluorescence protein (GFP)を融合させたチャネルでは、電気的性質に変化の生じる場合がある。そこでGFPをN末端に融合させたKv4.3Lの機能発現を検討したところ、著しく発現が低下し、活性化・不活性化及び不活性化からの回復が遅延した。しかし、KChIP1をGFP融合Kv4.3Lと共発現させたところ、予想に反しGFP融合の影響は完全に払拭され、単にKV4.3Lと共発現させた場合とほぼ同一の結果を得た。またKChIP1はGFP融合Kv4.3Lの細胞膜へのtraffickingを顕著に促進した。以上より、Kv4.3LのN末端領域に対するKChIP1の結合は強固であり、融合GFPによって全く影響を受けないことが強く示唆された。

PE1-011 動眼神経核ニューロンのK^+イオン流

林 民[1]、西村 嘉洋[1]、浅原 俊弘[1]、山本 哲朗[1]
[1]三重大学・医・生理学

Fast blueで逆行性に標識した生後4-7日齢のラットの動眼神経ニューロンを脳幹切片より単離しWhole - cell patch clamp法を用いてK^+イオン流を同定・解析した。動眼神経核ニューロンの外向き流は不活性化の速い成分(I_{fast})と2種類の不活化の遅い成分(I_{slow1}; I_{slow2})が同定された。動眼神経核ニューロンの I_{fast} の活性化閾値は約-70mVで、I_{slow1}では約-57mVであった。I_{slow1}のdecayは一次指数関数でフィトされ、時定数は約6420msであった。I_{slow2}の閾値は約0mVで、そのdecayは二次指数関数でフィトされ、時定数はそれぞれ215ms、1165msであった。I_{fast}は4-APに高い感受性を持ち、5mMで完全に阻害された。I_{slow}はTEAに感受性を示し、20mMで消失した。I_{slow2}はTEAに対する感受性が高く、3mM TEA により完全にブロックされた。

PE1-012 変異型Kv1.2チャネルのCHO細胞における発現

宇都宮 郁[1]、田口 恭治[1]、任 進[1]、河合 美和[1]、佐々木 幸惠[1]、古田 大[2]、金子 清俊[2]、宮武 正[1]
[1]昭和薬大・薬物治療学、[2]国立精神・神経センター疾病研究第7部

【目的】K^+チャネルはmyokymiaなどの神経疾患に関与することが知られている。電位依存性K^+チャネルは6回膜貫通型であり5番目と6番目の間にイオンポアを形成する。我々はこの部分の点突然変異体を作製し、細胞内局在を解析した。【方法】ラットKv1.2チャネルα鎖の遺伝子であるRBK2 geneを変異体作製用のベクターに組み込んだ後、変異型Kv1.2チャネル遺伝子を作製し、発現ベクターに組み込んだ。これをCHO-K1細胞に導入し、geneticinを加えてtransfectantを選択し、免疫染色とウエスタンブロットによりKv1.2の発現を確認した。【成績】CHO細胞のKv1.2の野生型および変異型蛋白(S356A, S360A, T383A, T384A)はウエスタンブロットにおいて約60 kDaにバンドを示した。また野生型では81 kDaにもバンドが認められ、これはN-glycosidase F処理により67 kDaにシフトした。免疫染色により、野生型ではKv1.2蛋白が細胞質全体に見られるが、S356A変異体では核周辺に認められた。【結論】自己免疫性の神経疾患で見られる自己抗体がイオンチャネルに結合することが知られており、変異型Kv1.2チャネルはその解析に有用である。また356番のセリンがチャネル蛋白の細胞内輸送に関与する可能性が示唆された。

PE1-013 シナプス形成関連遺伝子 nbla0761/RIM1の神経芽細胞腫における発現とその解析

青山 峰芳[1,4]、浅井 清文[2]、宍倉 朋胤[1]、大平 美紀[1]、犬塚 博之[1]、諸橋 愛子[1]、赤澤 智宏[3]、高坂 新一[3]、加藤 泰治[2]、中川原 章[1]
[1]千葉県がんセンター生化学研究部、[2]名古屋市立大学・医・分子医学研究所生体制御、[3]国立精神・神経センター神経研究所代謝研究部、[4]名古屋市立大学・医・小児科

我々は神経芽細胞腫の予後良好群で優位に高く発現している遺伝子としてnbla0761を同定した。予想されるタンパク質は1553 a.a.からなりN末端側にzing finger domainを有し、C末端側にPDZ domainと2つのC2 domainを有していた。また、C末端側のひとつのC2 domainを欠くshort formも見出した。相同性検索からnbla-0761はヒト RIM1(Rab3-interacting molecules) と考えられたが、ラットRIM1はpresynapseのactive zoneに限局し、活性型Rab3と結合し、presynapseからのneurotransmitterの分泌に関与することが報告されている。nbla0761/RIM1はbrain, fetal brain, cerebellum, spinal cord等神経組織で優位に発現し、それ以外ではtrachea, lung, testisにも発現を認めた。他のsynapse形成に関与する遺伝子も予後良好群で発現が高い傾向を示した。nbla-0761/RIM1はシナプス形成やneurotransmitterの分泌制御に関与するほか神経芽細胞腫の分化やプログラム細胞死の制御に重要な役割を果たしているものと思われた。

PE1-014 シナプス後細胞内CaMKII活性化によるシナプス形成過程の調節：ダブルパッチクランプ法を用いた解析

森本 高子[1]、風間 北斗[1]、能瀬 聡直[1]
[1]東京大院・理・物理学

シナプス形成時には、様々な因子により、適切なシナプス伝達が確立されるよう調節されている。我々は、標的細胞による逆行性の前シナプス放出調節機構を調べる目的で、ショウジョウバエ1齢幼虫の神経・筋シナプスにおいて、同じ神経細胞がシナプスを形成している2つの隣り合う筋肉細胞のうち、片方の筋肉細胞のみにカルモヂュリン・キナーゼII(CaMKII)の活性化型を発現させ、標的細胞由来の、後シナプス電流に対する特異的な影響について調べた。前年度は、標的細胞内のCaMKII活性化により、刺激に応答したシナプス電流（ESCｓ）が調節されており、シナプスの発生段階によって、その調節機構が異なる可能性について報告した。今回は、隣り合う筋肉細胞から同時記録を行い、さらに、標的細胞由来の特異的な影響について検討出来る実験系を確立し、自発的シナプス電流（SSCｓ）について、詳細な解析を行った。孵化後約3時間までの発生初期の幼虫ではCaMKIIを発現した筋肉においてSSCの頻度が、上昇していた。しかし、孵化後約6時間以上の幼虫では、CaMKIIを発現した筋肉においてSSCの頻度の上昇が抑制されていた。現在、更に、詳細な解析を行うとともに、CaMKIIの阻害ペプチドを発現させた時の影響についても検討している。

PE1-015　小脳皮質神経回路形成過程における興奮伝播の時空間的解析

伊藤　淳[1,2]、大槻　元[1]、平野　丈夫[1,2]
[1]京都大　理　生物物理、[2]CREST

マウス小脳は生後３週令までに成体と同様の機能的回路を形成することが知られている。これまでにも各細胞におけるシナプスの形成過程や入力特性の生後発達に関する報告はあったが、皮質全体での興奮の空間的伝播の発達に関する報告はなかった。そこで今回私達は、生後発達期のマウスの小脳切片に膜電位感受性色素を用いた光学的計測法を適用して、小脳皮質各層（白質(WM)、内顆粒細胞層(IGL)、分子層(ML)）を電気刺激した際に惹起される脱分極応答を記録することにより、神経回路の形成過程を調べた。ビキュキュリンによりGABA応答を抑制する実験により、生後10日以前にはIGL,MLでGABAが脱分極応答を引き起こしているが、生後14日以降は抑制性になることがわかった。また生後9日までの幼若期にIGLを刺激すると、MLへは興奮伝播せずにIGL内で広範囲に広がる興奮伝播が観察された。

PE1-016　ラット大脳皮質ニューロンのシナプス発達におけるGABAの役割

中西　圭子[1]、浅井　清文[2]、加藤　泰治[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・生理学部、[2]名古屋市立大学分子医学研究所・生体制御部門

中枢神経シナプス発達におけるGABA（γ-amino butyric acid）の役割を調べるために、培養ラット大脳皮質ニューロンのシナプス連絡による周期的自発活動を記録・解析するとともに、GABAの免疫染色を行った。ニューロンを長く培養するにつれて、シナプス性自発活動の頻度は高くなり、培養約１ヶ月後にその周波数は約１Hz前後に到達した。また、免疫染色では長期に培養を続けるにつれて、GABA陽性ニューロンの割合が増加し、培養後約1ヶ月では、約２０～３０％のニューロンがGABA陽性であった。このことは、GABA作動性ニューロンのほうがglutamate作動性ニューロンよりも生存しやすい性質をもっていることを示している。また、GABA陽性ニューロンの割合の増加とともに、シナプス性自発活動の周波数が増加することから、生体内でもGABA入力により、神経回路網の発達が制御されている可能性がある。

PE1-017　中枢神経細胞におけるCD47/IAP、BIT/SHPS-1のRAFT領域への局在

小清水　久嗣[1]、石川　保幸[1]、高井　里美[1]、山田　雅司[1]、小島　正己[2]、佐野　慎一郎[3]、久保田　美佐江[3]、畠中　寛[1]
[1]阪大・蛋白研、[2]産総研、[3]三菱化学生命研

RAFTはスフィンゴ糖脂質やコレステロールを主要成分とする膜脂質マイクロドメインであり、様々な膜蛋白質や細胞内蛋白質が局在し情報伝達の場として機能している。また中枢神経細胞においては、RAFTはシナプス可塑性への関与等が示唆され、その機能に注目が集まっている。今回我々は、胎生20日齢(E20)および生後4週齢(P4W)のラット大脳皮質よりRAFT画分を調製し、記憶・学習への関与が報告されている膜蛋白質CD47/IAP(CD47)と、同分子と相互作用する膜蛋白質BIT/SHPS-1(BIT)のRAFTへの局在を解析した。その結果、CD47はE20およびP4Wのいずれにおいても RAFTへの局在を示した。一方、BITはE20において発現はしているものの、RAFTへの局在は観察されなかった。しかしながら、P4WにおいてBITはRAFTへの局在が観察され、このことは時期特異的にBITがRAFTへ移行することを示している。CD47とBITは神経細胞においてはシナプスに局在し、両者間の結合様式はヘテロであると予測されている。P4WにおけるBITのRAFTへの移行は、シナプス形成を反映していると考えられ、RAFTおよびRAFTにおけるCD47とBITの動態がシナプス形成に関与するという新たな可能性を示唆している。

PE1-018　スパイン形成過程における樹状突起性細胞接着分子テレンセファリンの局在変化

松野　仁美[1,2]、岡部　繁男[3]、柳田　敏雄[2]、吉原　良浩[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・シナプス分子機構研究チーム、[2]大阪大学大学院・基礎工学研究科・生物工学分野、[3]東京医科歯科大学・細胞相関機構学

テレンセファリン（TLCN）は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子であり、終脳に特異的に発現している。終脳においてTLCNは、シナプス後膜の肥厚部やその周辺部および樹状突起の形質膜上に存在している。また神経発達過程においては、樹状突起の伸長、スパインの形成時期に一致してTLCNが発現し始めることが確認されている。我々はTLCNのシナプス形成における機能を解明することを目的とし、ラット海馬初代培養系を用いてTLCNと各種シナプス機能分子（synaptophysin、PSD-95など）について多重免疫染色を行った。その結果、TLCNはスパインおよび樹状突起フィロポディアに存在しており、特にフィロポディアに強い免疫活性が見られた。樹状突起のフィロポディアはスパインの前駆体構造と考えられており、TLCNは軸索終末と樹状突起の接触およびスパイン形成に関与している可能性が示唆された。またTLCN-YFP融合タンパク質を用いてのスパイン形成過程におけるTLCN動態の経時的観察結果についても併せて報告する。

PE1-019　MuSKリセプター型タイロシンキナーゼ細胞外ドメインの機能解析

丸山　直記[1]、久保　幸穂[1]、近藤　郁子[2]、重本　和宏[2]
[1]都老人研・分子病理、[2]愛媛大・医・衛生学

MuSK リセプター型タイロシンキナーゼ(RTK)は筋神経シナプスの後膜に発現しシナプスの形成、維持や再生に重要な機能を果たしている。MuSKはアグリン（ヘパリン硫酸プロテオグリカン）と未知のリガンド分子との相互作用により活性化され,AChRやrapsynタンパクを凝集する。一方laminin-1とlectin(VVA-B4)もAChR凝集能はあるが、MuSKの活性化は観察されないことから、少なくともそれぞれの未同定のリセプター分子は異なることが予想される。我々はこのAchR凝集のシグナル伝達機構を、C2C12培養筋細胞のAChRをアグリン、laminin-1, lectin で誘導する実験系を用いてこれまで行っている。今回, 我々はMuSK細胞外ドメインはアグリンだけでなくlaminin-1によるAChR 凝集を促進する作用があること、さらに抗MuSK細胞外ドメイン抗体はアグリン、laminin-1、lectinによるAChR凝集を完全に抑制することを発見した。この結果からMuSK細胞外ドメインはすべてのAchR凝集機構に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらにAChR凝集のシグナル伝達経路には共通してタイロシンカイネースが存在する結果を得たので報告する。

PE1-020　活動依存的神経細胞死に先行するシナプス廃止

橋本　典和[1]、冨永-吉野　恵子[1]、小倉　明彦[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

神経活動の抑制によるシナプス廃止は、長期シナプス可塑性の一側面であると考えられる。一方、活動を持続的に抑制すると細胞死が誘導されるが、シナプス廃止と細胞死の間に因果関係や機構上の関連性があるか否かは分かっていない。ラット海馬切片培養に電位依存性Na^+チャネルの阻害剤テトロドトキシン（TTX）を持続的に投与すると、海馬CA1領域の錐体細胞死が観察された。樹状突起マーカーであるMAP2の免疫染色像から、この細胞死は樹状突起の退縮を伴うことが分かった。また、ラット海馬分散培養神経細胞に培養1週間後からTTXを持続的に投与すると、切片培養と同様に細胞死が誘導された。この細胞死が観察されるより前の時期であるTTX投与1日後に神経突起の一定長さ当たりのシナプトフィジン染色スポット数を計測すると、TTX投与群で顕著に減少していた。さらに、単一神経細胞培養で神経突起の形態を経時的に観察すると、TTX投与による細胞死に先行して神経突起の退縮が起きることがわかった。この退縮した突起は、TTXを数日間投与後に通常培地に戻すと再び伸長しはじめ、細胞死は誘導されなかった。以上の結果から、TTXにより引き起こされる神経細胞死にはシナプス廃止が先行し、何らかの機構上の関連があることが示唆される。

PE1-021 大脳皮質錐体ニューロンから皮質脊髄路ニューロンへの局所神経連絡

趙 龍昊[1]、金子 武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

中枢神経系の最も重要な機能が大脳皮質に存在しているということについては多くの神経科学研究者の見解が一致するところである。大脳皮質の機能を理解するためには、皮質のそれぞれの領域に存在し、その機能を実現している機能単位としての局所回路の構造に関しての知識が必要となるが、現在までのところ、あまり解明されていない。これらの局所回路を明らかにする目的で、ラットの皮質脊髄路ニューロンが逆行性トレーサによりGolgi染色様に標識されたスライス標本を用いて、微小電極による細胞内記録・染色法を用いて染色した皮質各層の錐体ニューロンの軸索側枝がどのように皮質脊髄路ニューロンに入力するかを解析した。V層の皮質脊髄投射ニューロンは、II/III層の錐体細胞・V層の錐体細胞・VI層の錐体細胞のいずれからもほぼ均等に入力を受けていた。皮質脊髄投射ニューロンは各層からの収束する入力を受けて結果を皮質下へ出力していると考えられた。

PE1-022 網膜で発現するシナプスタンパク質 amphiphysin Ir の局在

細谷 修[1]、筒井 公子[1]、筒井 研[2]、佐野 訓明[1]、徳永 叡[1]
[1]岡山大・院・医歯・神経機能構造、[2]岡山大・院・医歯・分子生物

Amphiphysin I (amph I) はシナプス小胞膜の回収機構に関与するタンパク質で，網膜ではPro394の後に157アミノ酸残基の挿入された特異的なバリアント (amph Ir) が発現していることをすでに報告した．この挿入部をGST融合タンパク質として発現させ，ポリクローナル抗体を作製した．得られた抗体は挿入を持つ分子量の大きいamph I (amph Ir) のみを認識し，挿入を持たない従来のamph Iには結合しないことがWestern blotで確認された．網膜組織でのamph Irの局在を調べたところ，視細胞，双極細胞，水平細胞がシナプスを形成する外網状層，および双極細胞，アマクリン細胞，ガングリオン細胞がシナプスを形成する内網状層に分布していた．外網状層ではほとんどのシナプス（リボンシナプス）でamph Irが検出され，視細胞の軸索終末に局在することが免疫電顕で示された．しかし，リボンシナプスと通常のシナプスが共存する内網状層では，挿入を含まないamph Iのみ検出されるシナプスが存在した．以上の結果から，網膜のリボンシナプスにはamph Irが局在し，通常のシナプスにはamph Iが局在することが示唆された．

PE1-023 網膜双極細胞におけるシナプス小胞の配置に対するフォルボール・エステルの効果

バーグランド 健[1]、塚本 吉彦[2]、緑川 光春[1]、立花 政夫[1]
[1]東京大・大学院人文社会系研究科・心理学、[2]兵庫医大・生物学

キンギョ網膜のON型双極細胞にはprotein kinase C (PKC) が存在する。電気生理学的手法を用いた実験から、phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) を投与してPKCを活性化すると、放出可能なシナプス小胞のプール・サイズが増大することを既に報告した。双極細胞軸索終末のシナプス部位においては、シナプス・リボンにシナプス小胞が集積している。プール・サイズが増大するときには、このようなシナプス小胞の配置に変化が起きている可能性がある。そこで、PMAを作用させた後、網膜を化学固定し、連続切片標本を作製した。電子顕微鏡を用いてON型双極細胞の軸索終末部を観察し、シナプス小胞の配置やリボンの形態を定量的に解析した。PMAの溶媒であるDMSOのみを投与した条件や、PKCの特異的阻害剤であるbisindolylmaleimide IをPMAに加えて投与した条件を実験条件 (PMA + DMSO) と比較した。その結果、PMAを投与すると、リボンの大きさは変わらなかったが、リボンの近傍でシナプス小胞の密度が上昇することがわかった。

PE1-024 大脳新皮質から大脳辺縁系への振動性興奮伝播の光学的解析

吉村 弘[1]、須貝 外喜夫[2]、加藤 伸郎[3]、瀬上 夏樹[1]、小野田 法彦[2]
[1]金沢医大・口腔科学、[2]金沢医大・第一生理、[3]京都大院・医・認知行動脳科学

大脳新皮質から大脳辺縁系への情報伝達機構を調べるため、大脳皮質視覚野および脳梁膨大後野、嗅内野を含むスライスを作製し、光学的計測装置を用いて、振動性興奮の伝播様式を二次元的に解析した。カフェイン存在下、視覚野への入力線維を低頻度反復刺激すると、持続時間約1秒、脱分極波5-10発からなる振動性興奮が引き起こされた。単発刺激後の第1発目の興奮は、刺激から遠ざかる方向に伝播して、視覚野外側、内側及び脳梁膨大後野の3つの領域を著明に興奮させた。しかし第2発目以後の興奮は、上述のそれぞれの領域から遠ざかる方向に伝播して、脳梁膨大後野から嗅内野に向かう経路を振動性に興奮させた。第1発目の波はnon-NMDAおよびNMDA受容体の活動に依存し、第2発目以後の波はNMDA受容体のみの活動に依存していた。大脳皮質には興奮しやすい領域が複数個所局在すること、さらには、大脳新皮質で引き起こされた興奮は、NMDA受容体の活動に依存して、辺縁系へ大規模に伝播しうることが判明した。

PE1-025 光学的計測による電気感覚葉モルミロマスト領域の感覚入力修飾作用

菅原 美子[1]、桑名 俊一[1]、岡田 泰昌[2]、吉田 英彰[3]
[1]帝京大学・医・生理、[2]慶応義塾大学月ヶ瀬リハセンター内科、[3]慶応義塾大学月ヶ瀬リハセンター整形外科

パルス型弱電気魚モルミルスの電気感覚葉(ELL)では，3種の受容器からの一次感覚神経は異なる領域に終止し，顆粒細胞を経て介在ニューロンと二次ニューロンに情報を伝える。これらELLニューロンには，電気器官の随伴放電や上位中枢からのグルタメイト性の下行性出力が平行線維として入力し，感覚入力に対し可塑的修飾を行っている。脳幹スライス標本を用いて，電位感受性色素によるリアルタイム画像解析を行い，感覚修飾の機構について調べた。平行線維を刺激するとELLニューロンは平行線維に沿って順次興奮し，分子層全体に興奮が広がる。Bicuculllineの存在下では興奮は広がり，ELLニューロンはGABA性介在ニューロンにより強い抑制を受けていることが示された。また感覚入力路の刺激により，分子層の外層への興奮の伝播が観察されたが，横方向への広がりは小さい。Bicuculllineの作用はstrykinineにより拮抗された。これらの結果は，二次ニューロンおよび介在ニューロンが構成するモジュール単位で感覚修飾が行われるとする仮説を支持したが，第2の抑制性成分についても検討した。

PE1-026 抑制・興奮性Hodgkin-Huxley素子を相互作用させた振動子系の外部刺激に対する応答の理論解析

野村 真樹[1,3]、青柳 富誌生[2,3]
[1]京都大院・情報学・数理工学、[2]京都大院・情報学・複雑系科学、[3]科学技術振興事業団

嗅覚、視覚、ワーキングメモリ等における情報処理には神経スパイクの同期非同期現象が関与していると考えられている。このような情報処理をもたらす神経基盤を調べるために、Wilson-Cowan、Fitzhugh-Nagumo等の振動子を用いたモデルが提案されている。
本研究では、抑制・興奮性のHodgkin-Huxley素子を相互作用させ、興奮性素子にカレントを加えることで振動子を実現した。この振動子の性質は相互作用の係数に依存するが、今回は特に外部からの刺激に対する振動子の反応を理論的に考察した。具体的には、弱非線形解析を行い振動子の外部からの刺激に対する位相反応曲線を求めた。この結果を報告すると共に、今後の研究への応用を概観する。

PE1-027　神経筋シナプスの加齢に伴う生理学的変化

小橋　良子[1]、喜多　弘[1]
[1]川崎医療福祉大・医療技術・感覚矯正

フタホシコオロギ（*Gryllus bimaculatus*）の飛翔筋では、成虫脱皮後数日にして筋の大きさの減少及び筋表面の白色化といった退行的変化が観察される。これらが特に顕著である飛翔筋112a（後翅打ち下げ筋）及び119（後翅打ち上げ筋）を用い、各日齢（成虫脱皮後１－15日）の個体から興奮性接合部電位（EJP）及び微小興奮性接合部電位（MEJP）を細胞内記録し、EJPでは潜時、上昇相の持続時間及び振幅を、MEJPでは振幅及び頻度を測定した。加齢による筋の大きさの減少が最も顕著な112a筋では、成虫脱皮後６日目位から腹側からのガラス微小電極の刺入が困難となり、５日目までしか記録が可能でなかったが、成虫脱皮２－３日後にはEJP振幅及びMEJP振幅の減少が観察され、その後増大する傾向が見られた。EJPのquantal contentは、１日目が一番大きく２日目には減少し、その後徐々に減少していった。これらから、２日目のEJP振幅の減少はquantal contentの減少、５日目のEJP振幅の増大はquantal sizeの増大によると考えられた。119筋では加齢とともにEJP振幅及びMEJP振幅が増大する傾向が見られた。112a、119両筋とも記録した日齢の間では、加齢と潜時との間に直接的な関係は観察されなかった。

PE1-028　ラット大脳皮質シナプスにおける開口放出の加齢変化

萩下　大郎[1,2]、田中　康一[1]、岩本　真知子[1]、安藤　進[1]
[1]都老人研・生体膜、[2]科技団・科技特

これまでに大脳皮質コリン作動性シナプス伝達の加齢による低下は、アセチルコリンの放出活性の低下によるものであることを示してきた。本研究では、コリン作動性に限らず広く開口放出を見るために、蛍光色素FM1-43を用いてシナプトソームでのシナプス開口放出を定量的に測定する方法を開発し、その加齢変化について調べた。成熟（6ヶ月齢）と老齢（27ヶ月齢）のWistarラットの大脳皮質より、Ficollの不連続密度勾配遠心法でシナプトソームを調製した。FM1-43を短時間のインキュベーションでシナプス小胞内に取り込ませたシナプトソームに、種々の濃度のカリウムによる脱分極刺激を加えて蛍光強度変化を測定した。開口放出活性は、脱分極刺激で減少する蛍光強度(Id)を、界面活性剤（Cetyltrimethylammonium Chloride）で可溶化した時の全蛍光減少量(It)に対する割合(Id/It)で表した。開口放出活性は、外液カリウム濃度の増加、すなわち刺激強度の増加に対してほぼ直線的に増加した。老齢ラットのシナプトソームでは、成熟ラットに比べていずれの刺激強度においても開口放出活性の有意な低下が認められた。この結果は、加齢に伴う脳シナプス機能低下は神経伝達物質の放出低下が本質的なものであることを示唆する。

PE1-029　視覚野の興奮性と抑制性シナプスの可塑性には異なるNMDA受容体サブタイプが関与する

吉村　由美子[1]、小松　由紀夫[1]
[1]名古屋大・環境医学研・視覚神経科学

視覚野興奮性シナプスのNMDA受容体依存性長期増強の誘発には、シナプス前線維の高頻度刺激か、その低頻度刺激とシナプス後細胞の脱分極を組み合わせるペアリング刺激が用いられる。しかし、ペアリング刺激はEPSPの長期増強を誘発するのに対して、高頻度刺激はEPSPの長期増強ではなくIPSPの長期抑圧を誘発し、電場電位の長期増強を発生させることを我々は最近報告した。今回、この2つの可塑性に異なるサブタイプのNMDA受容体が関与する可能性を調べた。生後20-25日齢のラット視覚野切片標本を用いて4層刺激による電場電位とEPSPを2/3層より記録した。NR2Aを含まず、NR2Bを含むNMDA受容体を選択的に阻害するifenprodil (3 μM) は、高頻度刺激による電場電位の長期増強は減弱させないが、ペアリング刺激によるEPSPの長期増強を遮断した。この阻害薬はEPSPのNMDA成分を約半分にするが、NR2BよりもNR2Aを含むNMDA受容体をより強く阻害するD-AP5（1 μM）によりNMDA成分を同程度に減弱させると、高頻度刺激による電場電位の長期増強は有意に減弱した。この結果は、IPSPの長期抑圧にはNR2Aが、EPSPの長期増強にはNR2Bが主に寄与することを示唆する。

PE1-030　マウス視覚野におけるGABAA受容体クラスタリングの臨界期開始への寄与

槌本　佳子[1]、John Renger[1]、小幡　邦彦[2]、Takao Hensch[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム、[2]生理学研究所　神経化学

視覚野の可塑性の臨界期はGABA回路の発達によって引き起こされる。このメカニズムを調べるために、初めにGABAA受容体のクラスタリングに関わるgephyrin分子の発現レベルをウェスタンブロット解析により検討した。野生型マウスにおいて、gephyrinは発達初期（臨界期前）には非常に低い発現レベルにあったが、臨界期開始に伴って増加した。次に、電位感受性色素を用いて視覚野両眼性領域前額面スライスの神経興奮伝播の時空間パターンを光学的に記録すると、発達に伴って活動伝播の精緻化が観察された。これはGABAA受容体クラスタリングの発達と一致した。さらに、臨界期を示さないGAD65遺伝子欠損マウス(GAD65 KO)では活動伝播の未熟なパターンを示したが、in vivoの慢性ジアゼパム投与により回復した。gephyrinレベルはGAD65 KOではジアゼパム投与によりわずかに増加し、生後直後から暗闇飼育され臨界期が遅延している野生型マウスでは変化はなかった。以上の結果より、gephyrinを含むGABAA受容体クラスタリングが通常の臨界期開始に必須であるが、その他の前シナプス因子も寄与している可能性が示唆された。

PE1-031　中枢前庭系の神経可塑性におけるpreproenkephalin陽性内側前庭神経核ニューロンの役割

北原　糺[1,2]、中川　あや[2]、福嶋　宗久[2]、宇野　敦彦[2]、久保　武[2]、奥村　新一[1]、金子　武嗣[3]、木山　博資[4]
[1]大阪労災病院・耳鼻咽喉科、[2]大阪大院・感覚器外科・耳鼻咽喉科、[3]京都大院・医学研究科・高次脳形態、[4]大阪市大院・医学研究科・機能細胞形態

【目的】中枢前庭系可塑性におけるenkephalinの役割を明らかにするため、その前駆体であるprepro-enkephalin(PPE)陽性ニューロンのラット一側内耳破壊後の中枢前庭系での発現動態を検索した。【方法】抗PPE抗体を用いた免疫組織化学法により検索した。【結果】PPE陽性ニューロンは内耳破壊後の内側前庭神経核に発現し、前庭代償の進行に伴い数日かけて消失した。さらにこれらのニューロンが、以前に報告した内耳破壊後の内側前庭神経核に発現するFos陽性ニューロンの一部と重なることが明らかとなった。【考察】過去の報告において両側内耳破壊後のPPEの発現パターンがBechterew' s現象とよく対応していることから、Fos/PPE陽性内側前庭神経核ニューロンは前庭代償過程で前庭動眼系あるいは前庭脊椎系に何らかの影響を及ぼしていると考えられた。

PE1-032　フェロモン記憶の電気生理学的相関

黄　光哲[1]、椛　秀人[1,2]
[1]高知医科大学第一生理学教室、[2]科学技術振興事業団　基礎研究推進部

フェロモン記憶の電気生理学的相関副嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞との間に形成されている相反性シナプスはフェロモンの記憶を支えるシナプス可塑性の部位として重要視されてきた。今回、我達は副嗅球におけるシナプス可塑性を電気生理学的に立証する目的で、副嗅球スライスを用いて、相反性シナプスの僧帽細胞樹状突起から顆粒細胞樹状突起への興奮性シナプス伝達の解析を行った。外側嗅索を電気刺激し、僧帽細胞樹状突起から顆粒細胞樹状突起への興奮性シナプス後電位fEPSPを外叢状層で記録した。CNQXはfEPSPを遮断したが、AP5はfEPSPにほとんど影響がなく、僧帽細胞から顆粒細胞への興奮性シナプス伝達のほとんどはnon-NMDA受容体によって担われているものと思われる。このシナプス伝達の長期増強(LTP)は、外側嗅索の短期間高頻度刺激では誘導されず、比較的低い頻度での長時間刺激により誘導された。この結果はフェロモンの記憶の形成に5-6時間が必要であることと一致する。LTPの誘導はAP5により遮断され、このLTPがNMDA受容体依存性であることが明らかとなった。また、ノルアドレナリンはα受容体を介してLTPの発現に促進的に作用していることも判明した。

PE1-033 alphaCaMKII過剰発現マウスを用いた情動行動制御に対するalphaCaMKIIの機能解析

遠藤 健悟[1]、吉田 太郎[1]、前田 良太[1]、吉田 綾[1]、舛重 正一[1,2]、喜田 聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

αCaMKIIは、マウスの遺伝学的解析から学習・記憶に必須な因子であることが知られているが、αCaMKII遺伝子欠損マウスは、恐怖感受性の減少、攻撃性の上昇を示すことから、αCaMKIIが情動行動制御にも関与することが明らかとなっている。また我々は、野性型αCaMKIIを過剰発現した場合の学習・記憶能力に対する影響を解析することを目的として、αCaMKIIの前脳特異的過剰発現マウスを作出したところ、同一ケージ内のマウスを殺すほどの強い攻撃性を示した。そこで、αCaMKIIの情動行動制御に対する役割を解析する目的で、このαCaMKIIの過剰発現マウスの情動状態の行動学的解析を行った。Elevated zero maze及びOpen field testの解析から、この変異型マウスは、不安が増強されていることが明らかとなり、resident-intruder testでは、攻撃性が増強されていることが確認された。以上のように、αCaMKIIの存在量が上下することで、情動行動に異常が生じることから、αCaMKIIは情動状態のバランスを保つ重要な因子ではないかと考えられた。

PE1-034 Inhibition of protein phosphatase 2A induces a use-dependent depression of granule-Purkinje cell synapse

Thomas Launey[1]、遠藤 昌吾[2]、伊藤 正男[1]
[1]理研・脳・記憶学習機構、[2]理研・脳・神経回路メカニズム

Cerebellar long-term depression (LTD) involves phosphorylation of AMPA receptors. It is suspected that receptor phosphorylation is regulated by protein phosphatases (PPs). We examined the effect of specific PP inhibitors on synaptic transmission between a granule cell and a Purkinje cell (GC-PC) in rat dissociated cerebellar cultures. Evoked synaptic currents were recorded using whole-cell patch clamp. Inhibition of PP 2A, but not PP 1, induced a gradual depression of synaptic current amplitude, without change of the PC's electrical properties. LTD was restricted to the stimulated synapse and showed a strong use-dependence. This form of synaptic plasticity was independent of cytoplasmic calcium increase and of activation of metabotropic glutamate receptors but required activation of post-synaptic AMPA receptors. Since this mechanism shows input-specificity and use-dependency, we propose that interaction between G-substrate and PP 2A may have a pivotal role in the regulation of cerebellar LTD expression.

PE1-035 海馬ー前頭前野路の長期抑圧のグルタミン酸受容体機構

瀧田 正寿[1]、井沢 優美[2]、倉持 真人[3]、大富 美智子[3]
[1]産業技術総合研・ニューロバイオニクス、[2]筑波大・バイオシステム、[3]東邦大・理・生物分子

八方迷図を用いた遅延課題中に、海馬ー前頭前野路シナプス応答が持続的に減少することが報告されている（Burette et al., 2000)。このワーキングメモリー関連の変化と我々が見出した当該経路の長期抑圧（Takita et al., 1999）の関係を調べる一環として、そのグルタミン酸受容体機構について解析した。ウレタン麻酔下ラットの海馬を電気刺激し、内側前頭前野へ脳内微小透析プローブを装着した記録電極を刺入し、誘発電位に対するプローブを介した各種試薬の局所作用を観察した。インビトロの実験では、グルタミン酸受容体II型作用薬DCG-IV単独15分灌流が内側前頭前野内II-V層間シナプスの長期抑圧を誘導すると報告されている（Otani et al., 2000)。同条件で行った我々のインビボの結果は、DCG-IVが海馬ー前頭前野路を強く抑制するものの、その変化は一過性であった。長期抑圧誘導刺激に対するII型受容体拮抗薬、NMDA受容体拮抗薬の作用についても併せて報告を行う。

PE1-036 大人の小脳におけるδ2グルタミン酸受容体シグナルの役割 - 協調運動、運動学習への関与について -

平井 宏和[1,2]、ローニー トーマス[1]、三河 須美子[1,5]、柳原 大[3,4]、笠浦 毅[3]、宮本 章弘[3]、柚崎 通介[2]
[1]理研・脳科学総合研究センター・記憶学習機構研究チーム、[2]セントジュード小児研究病院、[3]豊橋技術科学大学、[4]CREST, JST、[5]浜松医科大学

δ2グルタミン酸受容体（δ2受容体）は胎生期からアダルトにかけて、選択的に小脳プルキンエ細胞に発現している。δ2遺伝子のノックアウトマウスは失調性歩行を示し、小脳の長期抑圧減少(LTD)も惹起されないことが報告されている。しかし、このマウスは同時にシナプス形成も障害されており、失調性歩行、LTDの欠如はシナプス形成障害に起因する可能性もあり、アダルトの小脳において、本当にδ2受容体が機能を持つのかについては不明であった。我々は、δ2受容体がもし機能を持つならば、その機能を抗体を用いて阻害すること試みた。作製した抗体はNMDA受容体、AMPA受容体、代謝型グルタミン酸受容体とは交叉せず、δ2受容体を特異的に認識した。またこの抗体は293細胞に異所性発現させたNMDA受容体およびAMPA受容体を介するcurrentには影響を与えなかったが、δ2 Lurcherチャネルを介するcurrentを有意に抑制した。この抗体を用いて、プルキンエ細胞におけるδ2受容体の機能を、小脳神経培養細胞、in vivo adultマウスを用いて解析したのでその結果を報告する。

PE1-037 海馬CA1錐体細胞の発火タイミング依存可塑性におけるシナプス増強，抑圧混在の機能的意義の解明

加藤 英之[1]、深井 朋樹[1,2]
[1]科学技術振興事業団、[2]玉川大学工学部

シナプス前，後細胞の発火時刻の差$t=t_{post}-t_{pre}$に応じてシナプス変化幅W(t)の決まる可塑性が様々な神経細胞標本で観察されている．Songら(2000)はW(t)が単一指数関数で書ける場合の学習で，シナプスが最大限に増強される群と最大限に抑圧される群に二分され（シナプス選択），その結果シナプス後細胞の活動制御，シナプス前，後細胞間の相関の増大が起こることを示した．シナプス選択が起こらず全てのシナプス強度が平均値の回りにガウス分布するW(t)の例も知られている．そこで実験で報告されているそれぞれのW(t)が，シナプス選択に導くか否かに興味が高まる．我々は任意のW(t)に対して，それに基づく学習がシナプス選択に導くかどうかを判定する数学的手法を開発した．そこでは，シナプス選択の強さは，膜電位の時定数付近で正から負に転ずる曲線C(t)とW(t)の積分として計算される．そして，C(t)と相似なW(t)に対してシナプス選択が最適であることが示される．一方，Nishiyamaら(2000)の報告したW(t)がC(t)と類似していることから，海馬CA1におけるW(t)の形はシナプス選択が最適に働くするように選ばれたことが示唆される．

PE1-038 カルシウムイメージング法による海馬顆粒細胞シナプス長期増強現象の計測

片山 統裕[1]、小沢 雅人[1]、中尾 光之[1]、山本 光璋[1]
[1]東北大学・大学院情報科学研究科・生体情報学研究室

Wister rat(2-3週齢)より摘出した400μm厚の海馬スライス標本において，歯状回顆粒細胞にカルシウム感受性蛍光プローブであるOregon-green dextranを導入し，細胞体の蛍光強度(F)をレーザー走査顕微鏡により測定した．テスト刺激としてバースト刺激を貫通枝(20Hz,5発)および苔状線維(20Hz,10発)を与え，蛍光強度変化(ΔF/F)を測定した．また，条件刺激として貫通枝にテタヌス刺激(100Hz,100発)を与えた．同様の刺激条件で顆粒細胞層のフィールド電位を計測し，集合電位の振幅を調べた結果，苔状線維刺激に対する応答はテタヌス後も一定で変化が見られなかったのに対し，貫通枝刺激については長期増強が見られた．一方，蛍光変化についてはドリフトが大きく，そのままでは評価が難しかった．細胞内カルシウム濃度が顆粒細胞の活動電位の発生と相関しているという知見に基づけば，逆行刺激である苔状線維刺激時の応答は蛍光プローブの量の変化や退色を反映しているものと推察される．そこで，貫通枝刺激に対する応答を苔状線維刺激の応答により規格化したところ，フィールド電位記録の結果と同様の傾向を示すことがわかった．貫通枝シナプスの長期増強に伴う，バースト入力に対する顆粒細胞の発火確率の増加を反映していると考えられる．

PE1-039　海馬長期増強における CaM キナーゼ活性化反応の時間的，空間的動態

福永　浩司[1]、笠原　二郎[1]、宮本　英七[1]
[1]熊本大学・医・第一薬理

海馬 CA1 領域おけるシナプス伝達長期増強(LTP)において CaM キナーゼ II と CaM キナーゼ IV は重要な役割を果たしている．特に，CaM キナーゼ II は AMPA 受容体のリン酸化反応とスパインへの輸送，CaM キナーゼ IV は CREB のリン酸化反応を介してそれぞれ，LTP の誘導と維持に関わっている．本研究では CaM キナーゼ II と IV の活性化型を認識する抗体を用いて，CA1 領域における CaM キナーゼ の時間的，空間的ダイナミクスを解析した．Schaffer 側枝を 100Hz, 1 秒で 2 回刺激した後，異なる時間で CA1 での CaM キナーゼの活性測定と免疫組織化学的検討を行った．CaM キナーゼ II の活性化反応は持続的であり，CA1 錐体細胞の細胞体，樹状突起，スパインにおいて顕著であった．一方，CaM キナーゼ IV の活性化反応は一過性であり，錐体細胞の核において顕著に認められた．CaM キナーゼ IV の活性化反応は CREB キナーゼとしての重要性を示唆している．CaM キナーゼ II においては AMPA 受容体の機能との関わりついてさらに追究する必要がある．

PE1-040　SynGAP欠損マウスにおける海馬LTPおよび空間学習行動の解析ーNMDA受容体複合体による可塑性と学習ルールの制御ー

渡部　文子[1,2]、小見山　上[3]、H Carlisle[2]、Richard Morris[3]、Thomas O' Dell[2]、Seth Grant[3]
[1]東大医科研・基礎医科学・神経ネットワーク、[2]UCLA医学部生理学科、[3]エジンバラ大学神経科学科

シナプス後肥厚部に存在するNMDA受容体は,シナプス前細胞と後細胞の活動のcoincidence detectorとして、シナプス可塑性や学習行動に重要な役割を担う分子であると考えられている。NMDA受容体は様々な分子と結合して巨大なタンパク複合体を構成し、多様なパターンのシナプス刺激というシグナルを、長期にわたるシナプス伝達効率の変化というシグナルへと変換する。NMDA受容体複合体の中には、シナプス可塑性や学習行動に重要な役割を果たすと考えられるMAPキナーゼ（MAPK）情報系の分子が多く含まれる。NMDA受容体からMAPK活性化までの分子的機序は未だ不明であるが、この複合体に含まれるSynGAP分子が重要な役割を果たすことが示唆される。すなわちSynGAPはH-Ras GTPase activating protein (GAP) 活性を持ち、NMDA受容体の足場タンパクであるPSD-95の結合分子であり、CaM kinaseによるリン酸化によりそのGAP活性が調節される。そこで今回我々はSynGAP欠損マウスを作製し、H-Ras、PSD-95欠損マウスと比較検討することにより、SynGAPのシナプス可塑性および学習行動における役割を解析したのでそれを報告する。

PE1-041　妊娠・出産時におけるオキシトシンの記憶学習向上効果

富澤　一仁[1]、伊賀　徳周[1]、李　勝天[1]、松下　正之[1]、森脇　晃義[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大院・医・細胞生理

妊娠、出産、授乳を経験したラットは未経験のラットよりも空間認識が向上したとの報告がある（Nature 402:137, 1999)。オキシトシンは出産・授乳時その分泌が急激に増加し、子宮収縮、乳汁分泌を促進している。また、同ホルモンレセプターは、中枢神経、特に海馬において多く発現しているがその生理機能は明らかでない。今回、我々は、出産・授乳経験マウスにおいて空間認識が向上するために、オキシトシンが、重要な役割を担っているとの仮説をたて、それを立証するためオキシトシンの海馬CA1における長期増強 (LTP)および超長期増強 (L-LTP)に及ぼす影響について検討した。オキシトシンは、LTP には影響を及ぼさなかったが、L-LTPを有意に増大させた。またその作用は、MAP kinaseカスケードの活性化、CREBのリン酸化を介することが明らかになった。さらに、Virgin ラットにオキシトシンを投与し、八方向迷路による空間学習実験を行うと、非投与群と比較し有意に空間学習が向上した。 以上のことから、オキシトシンが妊娠・出産時における記憶学習向上効果に重要な役割を担っていることが示唆された。

PE1-042　スパイクタイミング依存シナプス可塑性による大脳皮質神経回路の持続発火活動の自己組織化

北野　勝則、加藤　英之[2]、深井　朋樹[1,2]
[1]玉川大・工・情報通信工学科、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究プロジェクト

近年、大脳皮質や海馬における錐体細胞間のシナプスの可塑性が、対応するシナプス後細胞の活動電位とシナプス前細胞によるEPSPのタイミングに依存していることが明らかにされた。本研究では、皮質ネットワークモデルにタイミング依存のシナプス可塑性を導入し、回路がどの様に自己組織化されるかを調べた。この自己組織化により、ワーキングメモリ課題における遅延期間に見られるような20〜30Hzの持続発火活動と1Hz程度の自発発火活動の双安定な活動を示す回路が構成された。また、この持続発火活動にはシナプス可塑性の時間ウインドウに依存して主に 2 種類のパターン（時間ウインドウが短い場合には非同期発火活動、長い場合には同期スパイクが層状ネットワークを伝搬するパターン）が存在し、こうした皮質で観測される 2 つの異なる活動パターンが同一の原理によって導かれることを明らかにした。

PE1-043　マウス海馬スライスのLTPに関わるグルタミン酸受容体サブタイプのアゴニスト投与によるCa変化のイメージング

別所　親房[1]、星島　康[1]、林　高志[1]
[1]京都産業大・理・物理

Ca流入を介したLTPの誘導には、グルタミン酸受容体サブタイプが重要な役割を果たすことが示されてきた。マウス海馬スライスにおける機能的グルタミン酸受容体サブタイプの分布を可視化するために、私達は蛍光色素fura-2 AM,蛍光顕微鏡とデジタル画像アナライザーを用いてCaの空間的,時間的濃度変化を測定した。グルタミン酸(10 mM) とその受容体アゴニスト　AMPA(150 μM), KAI(150 μM), NMDA(50 μM), t-APCD(100 μM)を海馬スライスに投与すると、海馬のCA3と歯状回領域で、Ca濃度が顕著に増加した。使用したアゴニストの中で、NMDAが最も強く作用し、ついで t-APCDが強く作用し、KAIとAMPAの作用は弱かった。アンタゴニストAPV(50 μM)は 、NMDAによって生じたCA3と歯状回領域でのCa濃度の上昇を抑制した。海馬の培養スライスを用いた実験結果も発表する予定である。

PE1-044　老齢ラット海馬のシナプス可塑性は、アラキドン酸の摂取によって改善される

小谷　進[1]、藤田　知宏[2]、秋元　健吾[3]、河島　洋[3]、小野　佳子[3]、岡市　廣成[4]、榊原　学[2]
[1]東海大院・医・機能系、[2]東海大・開発工、[3]サントリー（株）・基礎研、[4]同志社大・文

加齢に伴い記憶力は低下し水迷路学習の成績も悪い。*in vitro*において、シナプス可塑性のモデルとされる長期増強現象(LTP)は若齢動物の方がより大きく増強され、行動実験の結果と一致する。さらに、老齢動物と若齢動物の神経細胞内のアラキドン酸含有量を比較すると、老齢動物において含有量が著しく低下し、また細胞膜を構成する脂肪酸の酸化中間生成物の割合が老齢ラットで増加する。 今回我々は、2年齢の老齢ラットを、アラキドン酸含有食群と対象食群に分け、少なくとも6ヶ月間それぞれの食餌で飼育した。モリス式水迷路学習の成績は、アラキドン酸摂取群で対象老齢群よりも良好であった。電気生理学的特性は、テタヌス刺激により誘導されるLTPの誘発電位の勾配を指標として検討した。厚さ300 μmの海馬急性切片から、CA1錐体細胞樹状突起付近での応答を50 μm間隔の細胞外多点計測電極により記録した。老齢ラットでは幼若ラットと比較して有意にLTPスコアは低下したが、アラキドン酸摂取群ではLTP低下は認められず、幼若ラットと同様の結果を得た。また、LTP増強度は樹状突起起始部において最大であった。このメカニズムについて考察する。

PE1-045 モルモット海馬切片における乳酸/ピルビン酸のシナプス可塑性に及ぼす作用

Bo Yang[1]、桜井 孝[1]、高田 俊宏[1]、田中 陽一郎[1]、劉 嘉忠[1]、横野浩一[1]
[1]神戸大院・医・老年科

【目的】アルツハイマー病では早期よりグルコース代謝率が低下し、乳酸の代謝率が亢進していることが報告されている。そこで私達はこれらの糖代謝異常がシナプス可塑性に及ぼす作用について検討した。【方法】神経活動はモルモット海馬切片の顆粒細胞層で記録される場の集合電位 (PS)の振幅で評価した。シナプスの可塑性はpaired-pulse facilitation (PPF)および長期増強現象 (LTP)にて検討した。【成績】細胞外液のグルコースを乳酸/ピルビン酸に置換するとPSは一過性に抑制されたが自然に回復した。グルコース、乳酸、ピルビン酸により維持されたPSでは、10 msec間隔のPaired-pulse刺激により最大のPPFが誘発されたが各群間で有意差を認めなかった。一方高頻度刺激によりPSはグルコース存在下で60分にて183.7±9.2%にまで増強されたが、乳酸では138.1±4.7%、ピルビン酸では134.9±3.6%の増強にとどまった (P<0.01)。【結論】乳酸/ピルビン酸に支持されたシナプス活動では、PPFの発現はグルコースと差を認めなかったが、LTPの発現には十分でなかった。早期のアルツハイマー病記憶障害の一因として乳酸/ピルビン酸が関与している可能性が示唆された。

PE1-046 メチルフェニデート（リタリン）の青斑核ニューロンにおけるシナプス後電位の検討

木谷 有里[1]、石松 秀[1]、赤須 崇[1]
[1]久留米大学・医・第2生理

注意欠陥多動性障害（ADHD）は、発達段階で逸脱した注意欠陥、多動、衝動性などを特徴とする行動障害であり、神経生物学的、遺伝的要因との関連が強く、中枢神経系に根ざした何らかの脳機能障害であると推測されている。精神刺激薬メチルフェニデート（MPH、商品名：リタリン）は、ADHD児に対して最も処方され、脳内のノルアドレナリン（NA）やドーパミンの再取り込み阻害や放出の促進作用が報告されているが、その作用機序は解明されていない。今回我々は、注意や意識レベル（覚醒-睡眠）およびストレス反応に関与し、NA含有神経である青斑核（LC）ニューロンにおいて、MPHがどのように作用しているのか電気生理学的に検討した。ラットの脳スライス標本を用いて、LCニューロンから細胞内微小電極法による記録を行った。MPH（30 μM）を灌流投与した結果、膜抵抗の減少を伴う緩徐な過分極電位が発生し、自発性スパイクは完全に抑制された。誘発シナプス後電位に対しては、IPSPの振幅を増大させたが、EPSPに変化は認められなかった。これらの膜電位および誘発シナプス電位に対するMPH作用はヨヒンビン（1 μM）によって抑制され、α_2受容体が関与していると考えられた。MPH誘因過分極電位を発生させない低濃度のMPH（10 nM-1 μM）のIPSPに対する濃度依存的作用を検討した。

PE1-047 各発達段階のラット青斑核ニューロンに対するmethylphenidate（リタリン）の作用の違い

石松 秀[1]、木谷 有里[1]、赤須 崇[1]
[1]久留米大学・医・第2生理

注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療に臨床上広く使われているMethylphenidate (MPH、商品名：リタリン) は青斑核ニューロンにおいて、α2受容体を介した過分極を発生させる。また膜電位に影響をおよぼさない低濃度のMPHでも電気刺激によって誘起させたIPSPを増大させる。青斑核ニューロンは、各発達段階に応じて活動電位の振幅や自発性膜電位変動のパターンなど膜の電気生理学的特性が異なる事が知られている。そこで今回我々は幼若期から成熟期（生後2日から8週齢）までの各発達段階にあるラットの青斑核ニューロンに対するMPHの作用を比較検討した。各週齢のラットより脳を取り出し、青斑核を含む脳スライス標本（水平断、250 μm）を迅速に作成し、顕微鏡下にwhole cell patch clamp法にて膜電位固定を行い青斑核ニューロンより全膜電流を記録した。そこで各発達段階における1）MPH(0.1-100 μM)を灌流投与したときの膜電位-60 mVでの保持電流の変化と、2）刺激電極を青斑核近傍に置きこれより電気刺激を与えDNQX, APV, Bicuculline などで誘起し単離したNA由来のIPSCを記録しこれに対しMPH(1 μM)を灌流投与したときのIPSCの振幅の変化を観察し比較検討した。以上について詳細に報告する。

PE1-048 シナプトジャニン2Bの局在と性状

根本 康夫[1]、Markus R. Wenk[3]、渡部 昌美[2]、Laurie Daniell[3]、根本朋子[1]、村上 朋重[1]、Niels Ringstad[3]、山田 浩司[2]、竹居 孝二[2]、Pietro De Camilli[3]
[1]理研・脳センター、[2]エール大・細胞生物、[3]岡山大・医・生化学

シナプトジャニン1は、神経終末に多量に発現するイノシトールリン脂質分解酵素で、遺伝子欠失マウスや線虫変異体の解析から、シナプス小胞のクラスリン被覆小胞を介するエンドサイトーシスに関与すると考えられている。シナプトジャニン2は、ノーザン解析から、多くのスプライシングフォームが広い組織に発現していることが知られている。我々はシナプトジャニン2のアイソフォーム 2Bの局在と性質を解析した。シナプトジャニン2Bはシナプトジャニン1に類似したタンパク質結合性や酵素活性などの生化学的性質を示した。特異的抗体を用いた免疫組織化学的解析により、シナプトジャニン2Bは脳と精巣に発現し、脳では神経終末、精巣では精子形成細胞のマンシェットと呼ばれる構造に局在していた。これらの結果から、シナプトジャニン2Bは、神経細胞においてはシナプトジャニン1とともにシナプス小胞のエンドサイトーシスに関与し、精巣では精子形成過程に関与すると考えられた。一方、シナプトジャニン2Bのみがracによる細胞内局在の調節を受け、シナプトジャニン1と2Bとは異なったイノシトールリン脂質プールに作用する可能性が考えられた。

PE1-049 GABAニューロンをGFPで標識した遺伝子改変マウスの開発

柳川 右千夫[1,2,3]、兼子 幸一[1,3]、神原 叙子[1,3]、戸塚 昌子[3]、八木健[4,5]、小幡 邦彦[1,2]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、CREST、[4]生理学研究所・高次神経機構、[5]大阪大学細胞生体工学センター

中枢神経系におけるリズミックな神経活動、神経が同期して活動する現象、あるいはシナプス可塑性の形成には、GABAニューロンが抑制性インターニューロンとして行う神経情報処理が重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、GABAニューロンは、中枢神経系に散在し、比較的少数であることから、生体において正確に同定することは困難であった。

GABA合成酵素のグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD；GAD65とGAD67の2型存在）は、脳ではGABAニューロン特異的に発現する。生体においてGABAニューロンを標識することを目的として、GAD67遺伝子に発光オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質（GFP）遺伝子をノックインした遺伝子改変マウスを遺伝子標的法により作成した。このマウスの脳組織標本について、GFP自家蛍光の観察および抗GFP抗体、抗GAD67抗体を用いた免疫組織化学について検討した結果、GFPの蛍光がGABAニューロンに認められることが明らかになった。この遺伝子改変マウスの利用により、GABAニューロンの電気生理学的解析や発生過程の解析が進捗することが期待される。

PE1-050 大脳皮質白質層内のGABA作動性神経細胞の分布と投射

冨岡 良平[1]、中村 公一[2]、金子 武嗣[1,3]、玉巻 伸章[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態、[2]京都大院・理・自然人類、[3]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究推進事業

胎児期発生過程にある大脳皮質では、サブプレート、中間帯（後の白質層）に観察されるGABA含有神経細胞が、大脳皮質の神経回路形成に重要な役割を果たしていると考えられている。これらの神経細胞の多くは、生後まもなく死滅するが一部の神経細胞は成熟マウスにおいても残存する。我々はこの残存する神経細胞に相当すると考えられる白質層内の神経細胞の成熟脳における役割をを明らかにする目的で実験を行い、以下の結果を得た。1）逆行性トレーサーであるFast Blue、cholera toxin B-subunitを大脳皮質に微小量注入したところ、広く領域を越えた大脳皮質の白質層にも標識された細胞が見つかった。2）白質層内におけるGABA作動性神経細胞とグルタミン酸作動性神経細胞の存在比を調べたところ、白質層内ではGAD67陽性細胞が約70%、v-GluT陽性細胞が30%であった。3）逆行性トレーサーであるcholera toxin B-subunitを大脳皮質に微小量注入し,GAD67のin situ hybridizationと重ねると、白質層内に二重標識される細胞が存在した。これらの結果から、白質層内に多数存在するGABA作動性神経細胞は遠く離れた大脳皮質に軸索を伸ばし、大脳皮質の神経回路に参画していると考えられる。

PE1-051　GFPノックインマウスを用いた扁桃体外側核および基底外側核GABA作動性ニューロンの電気生理学的特性とモノアミンによる修飾作用の解析

兼子　幸一[1,2]、小幡　邦彦[1,3]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]科学技術振興事業団、CREST、[3]総合研究大学院大学

扁桃体外側核(LA)及び基底外側核(BLA)は不安等の情動機能に関係し、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用発現部位と考えられている。情動行動発現における扁桃体GABA作動性ニューロンの役割を調べるにあたり、その電気生理学的特性とモノアミンによる修飾作用を知ることは重要であるが、同領域のGABA作動性ニューロンに関する知見は少ない。我々はGABA合成酵素であるGAD67の遺伝子にGFP遺伝子をノックインしたマウスを作成し、扁桃体スライス標本(生後8週齢前後)のLAまたはBLAのGFP発現ニューロンからホールセル記録をを行い、電気生理学的特性及びモノアミンの修飾作用を検討した。両領域で90%以上の細胞が脱分極性通電で高頻度(50 Hz以上)の発火様式を示した。セロトニン、ノルアドレナリンは、記録した細胞の約90%で発火頻度を100%以上増した。ドーパミンは発火頻度には影響せず、LAのfast-spiking cell (通電で100 Hz以上の発火を示す)で記録した誘発性興奮性シナプス後電流を抑制した。以上の結果から、扁桃体LAおよびBLAの多くのGABA作動性ニューロンは高頻度の発火特性を有し、その興奮性あるいはシナプス入力がモノアミンで調節されていることが示された。

PE1-052　大脳基底核による中脳ドパミン系の修飾機構

斎藤　和也[1]、高草木　薫[1]、伊佐　正[2]
[1]旭川医科大学・生理学第二講座、[2]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・統合生理

基底核は運動、姿勢、情動、認知などの多彩な機能を担う。我々はこれらの機能の発現に基底核と中脳ドパミン系の相互作用が重要であると考えている。これを検証する最初のステップとして基底核の出力がどの様に中脳ドパミン系を修飾するのかを検討した。ラット(PND9-16)の脳幹*in vitro*スライス標本を用いて、黒質網様部 (SNr) の電気刺激に対する中脳ドパミン細胞の応答をホールセルパッチクランプ法を用いて記録した。ドパミン細胞は特徴的な電気膜特性（異常内向き電流、一過性外向き電流）により同定した。またグルタミン酸受容体拮抗薬を記録槽内に投与し、ドパミン細胞への興奮性入力を除外した。SNrの刺激により$GABA_A$ 受容体を介する速いIPSPと$GABA_B$ 受容体を介する遅いIPSPが観察された。双方のIPSPの振幅は50Hzから200HzのSNr刺激で最大となった。これらのIPSPは黒質緻密部、腹側被蓋野、赤核後領域の全てのドパミン細胞群で認められた。従って基底核から中脳ドパミン細胞への$GABA_A$及び$GABA_B$ 受容体を介する持続的な抑制とその脱抑制は多彩な中枢機能の発現、調節に関与している可能性がある。

PE1-053　新しい量子解析法によるラット小脳GABA作動性シナプス伝達の解析

吉岡　耕一[1,3]、久保田　英雄[1,3]、坂井　敦[1]、江口　真透[2]
[1]東京医科歯科大院・保健衛生・分子生命情報解析学、[2]統計数理研究所、[3]CREST

シナプス伝達の量子解析の方法として、二項分布やポアソン分布などのパラメトリックなモデルを仮定した推定法がある。しかし、中枢のシナプス伝達ではそれらの分布が必ずしも当てはまらないという問題があった。そこで、混合分布モデルの罰則付き最尤法という新しい推定法を開発した。この方法は混合モデルの分布を決めるのに、パラメトリックなモデルからのずれを罰則として用いるものである。罰則の程度は一つのチューニングパラメータの値で決まるため、その値を客観的に決める方法を開発する必要があった。そのために交差確認法（cross validation）を応用した方法を考案した。この新しい方法は、シミュレーションによる解析および、ラット小脳でのGABA作動性シナプス伝達のデータに対して適用したところ、シナプス反応の分布を適切に推定できる方法であることが示された。

PE1-054　ムスカリンによる前庭小脳プルキンエ細胞における自発性EPSC発生の増加

高安　幸弘[1,2]、飯野　昌枝[1,2]、小澤　瀞司[1,2]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]科学技術振興事業団（CREST）

前庭小脳には、特異的にアセチルコリン(ACh)合成酵素が高密度発現している。前庭小脳におけるAChの作用を調べるために、ラット小脳スライス切片でプルキンエ細胞からwhole cell記録を行いAChをパス投与した。ACh投与により、プルキンエ細胞で自発性興奮性シナプス後電流(sEPSC)発生の頻度、振幅が著しく増強し、この反応は前庭小脳でのみ特異的に観察された。AChによる反応は、ムスカリンによっても誘発され、ムスカリン受容体m3アンタゴニストにより完全に抑制された。また、プルキンエ細胞におけるsEPSCはAMPA受容体の活性化によるものであり、AChまたはムスカリンの作用はテトロドトキシンにより消失することから、これらはシナプス前細胞である顆粒細胞の興奮性の増強を介するものであることが推定された。そこで、小脳顆粒細胞からアムフォテリシン穿孔パッチ法によりcurrent clamp記録を行ったところ、ムスカリンは、顆粒細胞に膜抵抗の増加を伴う脱分極をもたらし、活動電位の発火を促進した。またvoltage clamp法による解析から、これがムスカリン受容体の活性化による$leak\ K^+$ currentの抑制に起因する変化であることが明らかになった。

PE1-055　抗精神病薬投与によるマウス前脳c-Fos発現に対するNMDA受容体拮抗MK-801及びイフェンプロジル前処置の効果

柳橋　諭[1]、久保田　統[1,2]、服部　功太郎[3]、伊豫　雅臣[2]、湯浅　茂樹[2]
[1]千葉大院・医・形態形成学、[2]千葉大院・医・精神医学、[3]大阪大・細胞生体工学センター

ドーパミン受容体の遮断により線条体に引き起こされるc-Fos発現の増加には、NMDA受容体の活性が関与すると考えられている。NMDA受容体は二つの異なるサブユニットの複合体で、数種類のサブタイプがあり、その拮抗薬も幾つかに分類されている。　我々は、これらの拮抗薬のうち、イオンチャンネルを阻害するMK-801及びポリアミン調節部位に作用するイフェンプロジル(IFP)によって、NMDA受容体を前もってブロックした場合、抗精神病薬のハロペリドール(HAL)の投与後におこるマウス前脳のc-Fos発現が各々どのような影響を受けるかを免疫組織化学的に比較検討した。HAL単独投与によって、主に線条体と側坐核にc-Fos陽性細胞の出現が認められた。これらの部位での両NMDA受容体拮抗薬前投与の影響を調べると、MK-801は、線条体背外側部でのc-Fos発現を抑制し、IFPは、線条体腹内側部及び側坐核でのc-Fos発現を抑制した。以上の所見から、線条体におけるドーパミン受容体とNMDA受容体の相互作用は、NMDA受容体内の異なった機能部位によって制御されていると考えられる。

PE1-056　ニジマス視蓋におけるグルタミン酸受容体の分布

木下　雅恵[1]、深谷　昌弘[2]、安東　宏徳[1]、渡辺　雅彦[2]、浦野　明央[1]、伊藤　悦朗[1]
[1]北大院・理・生物科学、[2]北大院・医・生体構造解析

サケ科魚類では視蓋が発達しており，視覚情報が回遊行動に有効に利用されている可能性がある。しかし，その視覚情報処理機構については未だ不明な点が多い。そこでまずは，ニジマス視蓋スライスにおいて，推定神経伝達物質であるグルタミン酸刺激に対するカルシウム応答を，カルシウムイメージング法により調べた。イオノトロピック受容体アゴニストであるNMDA，AMPA刺激により，脳室周囲層にカルシウム応答を示す細胞体層が確認され，われわれは脳室周囲層第一層（SPV I）と名付けた。一方，メタボトロピック受容体アゴニストである*t*-ACPD刺激ではほとんど応答は見られなかった。次に，*in situ*ハイブリダイゼーション法および免疫組織化学法を用いて，視蓋におけるグルタミン酸受容体の種類と分布について調べた。イオノトロピック受容体サブユニットのmRNAがSPV Iの細胞体に存在し，その受容体タンパク質は浅繊維灰白層および中心灰白層に分布していることがわかった。今回の結果から，サケ科魚類の視覚情報処理にはイオノトロピックグルタミン酸受容体の関与が大きいことが示唆された。

PE1-057 Cyclic AMP系シグナル伝達を介したアデノシンA2A受容体による淡蒼球GABAシナプス伝達促進作用

新道 智視[1]、野中 裕美[1]、森 明久[1]、加瀬 広[1]、P.J. Richardson[2]、市村 通朗[1]
[1]協和発酵・医薬総研、[2]ケンブリッジ大・薬理学

我々はラット淡蒼球におけるアデノシンA_{2A}受容体によるGABAシナプス伝達促進作用を明らかにした(J Physiology 532:423, 2001)。今回、電気生理学的および生化学的手法により、このアデノシンA_{2A}受容体作用の細胞内情報伝達系の解明を試みた。protein kinase A (PKA)阻害剤であるH-89は、アデノシンA_{2A}受容体作動薬であるCGS21680による自発性微小抑制性シナプス後電流（mIPSC）の頻度促進作用を有意に抑制した。adenylyl cyclase活性化試薬であるforskolinは、CGS21680による作用と同様、mIPSCの頻度を著明に促進した。淡蒼球スライス標本を用いてcAMP量を測定したところ、CGS21680およびforskolinはcAMP量を有意に上昇した。以上より、淡蒼球におけるGABAシナプス伝達において、アデノシンA_{2A}受容体によるadenylyl cyclase-PKAシグナル伝達系を介したGABAシナプス伝達促進的調節機構の存在が明らかとなった。さらに、CGS21680のmIPSC頻度促進作用は$CdCl_2$存在下においても抑制されなかった。これより、本GABAシナプス伝達促進作用は、終末部位に存在する膜電位依存性Ca^{2+} channelが関与することなく生じていることもわかった。

PE1-058 正常ラット中枢神経系におけるα-およびβ-synucleinの局在に関する比較検討

森 文秋[1]、丹治 邦和[1]、吉本 真[2]、高橋 均[3]、若林 孝一[1]
[1]弘前大・脳研・分子病態、[2]大正製薬・医薬研究所、[3]新潟大・脳研・病理

α-synuclein(αS)およびβ-synuclein(βS)は中枢神経系に多量に発現し、正常脳ではともに前シナプスに局在するとされるが、その分布は前シナプスのマーカーであるsynaptophysin(SYN)と完全には一致しないことが報告されている。そこで成熟ラットの脳脊髄からパラフィン切片を作製、一次抗体に抗SYN、αSならびにβS抗体を用い免疫染色し光顕観察した。SYNの免疫原性は前シナプスに局在し神経細胞体や核には認められなかったが、αSおよびβS抗体では前シナプスの染まりに加え、種々の部位の神経細胞体および核に陽性所見が認められた。特に、大脳皮質第4層、基底核、海馬CA3では50%以上の神経細胞体がβS陽性を呈した。神経細胞体および近位樹状突起に付着する前シナプス終末は、小脳深部核、脳幹諸核、脊髄前角ではSYN、βS、αSの順に多く認められた。ニューロピルにおけるSYNの免疫原性はいずれの部位でもほぼ均一であったが、歯状回分子層、小脳分子層、脊髄後角ではαSおよびβSの染色性はSYNのそれよりも弱く、その分布にも違いが認められた。以上の所見からαSおよびβSの発現様式は脳の部位により異なることが示唆された。

PE1-059 脳幹のD-セリン含有神経線維はグリシン含有神経線維と一致する

仙波 禮治[1]、安田 映津子[1]、馬 寧[1]
[1]三重大・医・解剖第2講座

高等生物の身体を構成する蛋白質は、全てL-型アミノ酸で出来ていると考えられているが、哺乳類の脳にはD-セリンが存在し、このD-セリンはNMDA型受容体のグリシン結合部位に対するアゴニストであると考えられている。我々は、脳幹においては、このD-セリンが特定の神経線維に含まれており、一部の神経細胞はD-セリン合成能を持つと考えられることを報告している。今回、D-セリンを含有する神経線維が、同時に他の神経伝達物質を含有するか否かを検討した。ラット脳幹の連続切片による検討で、D-セリン含有神経線維の分布がグリシン含有神経線維の分布とよく似ていたことから、D-セリンに対するウサギ抗体とグリシンに対するマウス抗体を作製し、蛍光2重染色法により両者が共存するか否かを検討した。その結果、D-セリン含有神経線維の多くは、グリシン含有神経線維と一致した。 D-セリンがグリシン含有神経線維に存在することと、NMDA型受容体のグリシン部位に対してはグリシンよりもD-セリンが高い親和性を示すと報告されていることを考え合わせると、脳幹のD-セリン／グリシン神経細胞から放出されたD-セリンとグリシンの内、NMDA型受容体に対してはD-セリンが優位に働き、ストリキニン感受性グリシン受容体に対してはグリシンが働くのかもしれない。

PE1-060 神経ペプチドNPYの受容体サブタイプと血管収縮反応

弦巻 立[1]、村岡 修[1]、山口 剛[1]、樋口 宗史[1]
[1]新潟大学・院・医系・薬理

Neuropeptide Y(NPY)は、36アミノ酸分子からなるペプチドで、進化の過程を通じて非常によく保存されている。中枢神経系では最も多く存在する神経ペプチドであり、末梢では交感神経系に広く分布し、カテコールアミンのコトランスミッターとして働いている。NPY受容体は少なくとも5種類が働いているが、各サブタイプの役割は現在詳細に検討されている。血管周囲交感神経ではNPY単独、もしくはノルアドレナリンと協調して持続性の血管収縮を起こす。今回私たちは、Wistar系雄性ラットの各種摘出血管で収縮実験によりNPYの全身性血管運動調節に対するNPY受容体の関与について検討した。【結果】同一部位の動脈、静脈でNPYによる収縮反応を比較すると、静脈においてより大きな反応を認め、静脈を部位別に比較すると四肢の静脈（上腕、大腿）に、体幹の静脈（頚、上大、下大）より大きな反応を認めた。非ペプチド性のY1受容体アンタゴニストを用いたところ、ほとんどの部位で収縮作用は阻害された。また、NPY受容体サブタイプの特異的なプライマーを用いてRT-PCRを行い、血管に発現しているNPY受容体を同定したところ、Y1,Y2,Y5受容体のうち、Y1受容体の強いバンドを検出した。【考察】静脈でのNPY反応は動脈に比べ全身性に著しく強い。強いNPY血管収縮反応の主たるサブタイプはY1を介している。

PE1-061 マウス脳におけるReceptor activity modifying protein(RAMP) mRNAsの特異的発現

植田 高史[1]、鵜川 眞也[1]、高橋 絵里[1]、島田 昌一[1]
[1]名古屋市大・医・第2解剖

Receptor activity modifying proteins (RAMPs)は、in vitroにおいてcalcitonin receptor like receptor (CRLR)をcalcitonin gene-related peptide (CGRP)やadrenomedullinのreceptorとして機能させる分子シャペロンであるばかりでなく、calcitonin receptor (CTR)にも作用してその受容体特性をamylin receptorに変化させることが知られている。今回我々は、このRAMPファミリーの中枢神経系で果たす役割を解明するため、マウスよりRAMPファミリーを構成する3つの遺伝子を単離し、そのmRNAの脳内分布をin situ ハイブリダイゼーション法にて検索した。その結果、RAMP遺伝子はそれぞれ特徴的な発現を示し、これら遺伝子の特異的発現は脳内における関連ペプチドの認識に影響している可能性が示唆された。

PE1-062 生後発達に伴うセロトニン受容体2Aと2Cの発現パターンの変化

李 慶華[1,2]、中舘 和彦[2]、田中一中舘 佐和子[2]、中塚 大策[1,2]、野崎 聡[1,2]、崔 翼龍[1,2]、渡辺 恭良[1,2]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪バイオ研・神経科学

セロトニン作動性神経は生後脳発達過程においてシナプスの形成、大脳局所回路の成熟などに重要な役割を果たすと考えられているが、その詳細は未だ明らかでない。今回、我々は免疫組織化学法、ウエスタンブロッティング法を用いて、ラット脳におけるセロトニン受容体2A、2Cの生後発達に伴う発現パターンの変化を検討した。ウエスタンブロッティング法の定量解析では、5-HT2Aの発現量は生後直後（生後3日）は少ないが、その後3週間の間に急激に増加するのに対し、5-HT2Cは生後直後（生後3日）もうすでにかなりの量が発現しており、生後発達に伴って少しづつ増加することを見い出した。また、免疫組織化学法では5-HT2Cが大脳皮質と視床に生後ある時期(臨界期)に一過性に発現するのに対し、5-HT2Aは生後発達に伴って増えるパターンを示すことを突き止めた。これらの結果はセロトニンの脳の発達における作用が5-HT2Aと2C受容体で異なったメカニズムで調節されている可能性を示唆している。

PE1-063　中枢性疲労に対するトリプトファンの直接作用

山本　隆宣[1]、ニュースホルム　エリック、エイ[2]
[1]帝塚山大、健康科学、[2]英国オックスフォード大、生化学

これまで、中枢性疲労を引き起こす機構としてセロトニン仮説を支持する前駆物質としてのトリプトファンに注目されてきたが、最近、トリプトファン自身が直接作用を有すると思われる成績が得られたので報告する。ラット線条体にFluoxetineを投与し、トレッドミル走による疲労テストでのSaline投与と比較すると有意差は認められないが、Lトリプトファンの投与では明らかに疲労困憊に至るまでの時間を短縮した($p<0.002$、$F(3,15)=13.149$)。この脳内トリプトファン過剰の疲労への影響を再考するため、線条体シナプトゾームのインキュベーション溶液に過剰(2μM)のL-トリプトファンを添加すると、K^+刺激によりシナプトゾームからトリプトファンの持続的放出が観察された。一方セロトニンの放出は一過性であった。トレッドミル走行中のマイクロダイヤリシス法によるモニタリングでも細胞外液トリプトファンは持続的に高濃度が維持され、疲労の回復期にはすみやかに基礎値に復するが、セロトニンでは一過性に増加したにすぎなかった。このように、トリプトファン変動の特徴は、疲労の負荷及び時間経過とよく符合しており、単なるセロトニンの前駆物質としてのみならず、neuromodulatorとして、トリプトファンの直接作用も視野に入れる必要があるかもしれない。

PE1-064　ラット線条体ドパミン(DA)神経活動におよぼす皮質前頭前野の機能的役割

松本　真知子[1]、富樫　広子[1]、大橋　聡[1]、上野　健一[1]、管野　学[1]、尾谷　浩[1]、吉岡　充弘[1]
[1]北大院・医・機能薬理

線条体(STR)ドパミン(DA)神経系は感覚、情動など連合機能に関する情報を選択調整し、小脳や皮質運動野に情報を出力することにより運動調節に関与していると考えられている。STRは皮質全般から投射しているグルタミン酸(Glu)作動性神経により調節されている。しかし、その詳細な調節機構についてはほとんど検討されていない。本研究はラットSTR-DA神経活動におよぼす皮質前頭前野(PFC)の機能的役割について、GluならびにGABA作動性神経による調節機構に焦点を当て追究した。実験方法はdual-probe microdialysis法を用いた。PFCとSTRに透析probeを挿入し、薬物はPFCに灌流し同時にSTRのDA遊離量を測定した。STRの細胞外液中DA濃度はPFCに灌流したTTX(10 μM)により減少した。STR-DA 遊離量はGlu(0.1および1 mM)投与により濃度依存性に増加した。またSTR-DA 遊離量は$GABA_A$受容体拮抗薬のbicuculline(30 および100 μM)灌流によっても有意に上昇した。$GABA_A$受容体作動薬のmuscimol(10 μM)はSTR-DA遊離量に影響を及ぼさなかった。一方muscimol(10 μM)存在下ではGlu(1 mM)によるDA遊離促進反応は見られなかった。以上の結果より、Gluによる STR-DA遊離促進作用には$GABA_A$受容体を介した調節機構が重要な役割を担っていることが推察された。

PE1-065　低マグネシウム刺激によるラット海馬のグルタミン酸放出および神経電気活動への影響

河西　奈保子[1]、神保　泰彦[1]、鳥光　慶一[1]
[1]NTT物性基礎研

我々は，シナプスの可塑性や記憶の機構の解明を目的とし，アレイ型グルタミン酸センサを用いて脳切片から放出されるグルタミン酸のリアルタイム多点計測を行っている．本研究では，低マグネシウム刺激により，ラット海馬スライスの各領域から放出されるグルタミン酸および各領域における神経細胞の電気的活動の変化を計測した．生後9日目のWistar系ラットの海馬スライス(300 μm厚)を多孔質膜上で7-10日間培養し，平板アレイ型グルタミン酸センサ(各電極サイズ50x50 μm)上に固定して，アレイ中の複数のセンサで各領域のグルタミン酸濃度を観察した．灌流溶液(HEPES緩衝液，pH7.4)中のマグネシウムを除去したところ，海馬内の各領域においてグルタミン酸濃度の上昇が確認された．また，生後9-11日目の海馬スライスをアレイ型微小電極(各電極サイズ30x30 μm)上に固定して各領域の活動電位を計測したところ，同様の刺激によって神経細胞の電気活動によるバースト発火の頻度が増加した．さらに，グルタミン酸受容体の阻害剤存在下で同様の測定を行ったところ，特定の領域においてグルタミン酸放出，発火頻度の増加ともに抑制された．これらの結果から，低マグネシウム刺激によるグルタミン酸放出は，海馬の神経細胞の電気的活動に起因するものであることが示唆された．

PE1-066　ラット脳における Vesicular glutamate transporter の候補の分布を免疫組織化学的に研究する

金子　武嗣[1]、藤山　文乃[1]、日置　寛之[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態学

Vesicular glutamate transporter 1 (VGluT1) は、神経伝達物質としてのグルタミン酸をシナプス小胞に取り込む蛋白質であり、グルタミン酸作動性ニューロンの良い組織学的マーカーである。Differentiation-associated Na^+-dependent inorganic phosphate cotransporter (DNPI) はアミノ酸組成が VGluT1 によく似た蛋白質で、非対称性シナプスを形成する神経終末のシナプス小胞に存在することから、もう一つの vesicular glutamate transporter の候補として考えられる。本実験では DNPI および VGluT1 に対する抗体を使用し、それらの免疫活性の分布をラットの脳・脊髄で調べた。両者の免疫活性はほとんどニューロピルに存在していたが、分布はそれぞれ大きく異なっていた。終脳ではVGluT1 免疫活性が優勢で、脳幹・脊髄にかけては DNPI 免疫活性のほうが優性であった。また、大脳皮質・線条体・視床・小脳皮質など両者の免疫活性がニューロピルに認められた部位も多かったが、DNPI あるいはVGluT1を発現し軸索終末で使用しているニューロンはそれぞれ異なっていると考えられた。上記の所見から類似性の高いこれら 2 種類の vesicular transporter は、中枢神経系の多くの部位で、それぞれ異なる興奮性ニューロンによって使われていると考えられた。

PE1-067　AP-4 interacts with delta 2 glutamate receptor suggesting its function in receptor transportation in neurons

Chan Choo Yap[1]、村手　源英[2]、岸上　哲士[1]、武藤　有子[2]、岸田　治夫[2]、端川　勉[2]、矢野　良治[1]
[1]理研　脳センター細胞内情報、[2]理研 脳センター神経構築技術開発チーム

Intracellular targeting of receptors to their specific destinations is a highly regulated process. The molecular mechanisms mediating these selective distributions remain unclear. We report here that adaptor protein complex 4 (AP-4), localized at Golgi structures and maybe involved in the sorting of transmembrane proteins in mammalian cells, interacted directly with glutamate receptor δ2 in the cerebellum. The interaction between μ4 subunit of AP-4 with the δ2 C-terminal containing no classical tyrosine-based motifs indicated that μ4 recognized novel sorting signals. AP-4 complex is expressed ubiquitously in many regions of brain, colocalized with δ2 in the cell bodies predominantly and in dendrites of neurons. Immunoprecipitation of both proteins from subcellular fractions of rat cerebella revealed that δ2 associated with AP-4 in the membranous compartments. This is the first report on the involvement of AP-4 in sorting of receptor in brain.

PE1-068　大脳皮質におけるシナプス小胞性グルタミン酸トランスポーターの候補の光顕および電顕的免疫組織学的研究

藤山　文乃[1]、古田　貴寛[1]、金子　武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態

最近brain-specific Na^+-dependent inorganic phosphate cotransporterが実際にはvesicular glutamate transporter 1 (VGluT1)であることが報告された。大脳皮質にはVGluT1のmRNAを発現しているニューロンが多数報告されているが、VGluT1 mRNA はグルタミン酸作動性ニューロンの豊富な視床には全く発現していない。我々は、もう一つのvesicular glutamate transporterの候補として、VGluT1とアミノ酸配列の相同性の高く、視床にmRNAが強く発現しているdifferentiation-associated Na^+-dependent inorganic phosphate cotransporter (DNPI)を考え、免疫組織化学的検討を行った。VGluT1, DNPIの特異抗体を作成し、ラット脳を用いて免疫組織化学を行ったところ、VGluT1陽性神経終末は大脳皮質に瀰漫性に陽性であるのに対し、DNPI陽性神経終末は大脳皮質体性感覚野の第I, IV, VI層で陽性であった。視床を破壊すると、大脳皮質のDNPI陽性神経終末が消失することから、これが視床由来であることが証明され、さらに電顕所見では、興奮性シナプスを形成する神経終末にDNPI陽性シナプス小胞を確認した。

PE1-069　Homer分子が代謝型グルタミン酸受容体の応答特性に及ぼす作用

阿部　秀樹[1,2]、久保　義弘[1,2]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]CREST

我々は、アフリカツメガエル卵母細胞を発現系とする実験で代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1)がグルタミン酸のみならず細胞外Ca^{2+}によっても活性化されることを見い出し、また、その感受性を決定する一次構造の基盤を同定した。その研究過程において、ツメガエル卵母細胞ではmGluR1は副甲状腺の細胞外Ca^{2+}センサーと同様にGd^{3+}などの３価陽イオンに対して高い感受性を示すが、CHO細胞に発現させた時にはGd^{3+}に対する応答が全く見られないことを発見した。このことは、mGluR1分子の構成や状態が発現系により異なる可能性を示唆し、さらにはmGluR1の生理的機能にも何らかの影響を及ぼすことが想像される。我々はその分子基盤として、(1)クラスター化、(2)ヘテロマルチマー化、(3)糖鎖修飾、(4)リン酸化を想定し、mGluR1の受容体機能に及ぼす作用の解明に着手した。本報告では、mGluR1αをクラスター化させる分子であるHomer 1c、もしくはそのsplicing variantでクラスター化能力を欠くHomer 1aの共発現がmGluR1αの受容体機能に及ぼす作用について、HEK293細胞を用いた一過性発現系を使用して解析した。Homer分子の共発現がmGluR1αのアゴニストに対する細胞内Ca^{2+}濃度上昇の振幅・応答の立ち上がり速度、濃度応答関係に与えた影響について報告する。

PE1-070　視床下部ペプチド作動性ニューロンにおけるシナプス小胞性グルタミン酸輸送体の発現

茂木　浩一[1]、一條　裕之[1]、池田　やよい[1]、武田　純[2]、野上　晴雄[1]、久野　節二[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・神経内分泌、[2]群馬大学・生体調節研究所・調節機構部門

ラット脳における無機リン酸トランスポーターであるBNPI（brain specific Na^+/Pi cotranspoter）とDNPI（differentiation-associtated Na^+/Pi cotranspoter）は、最近の研究からシナプス小胞性グルタミン酸トランスポーターとしての機能を持つことが示唆されている。我々は、これまでにこれらトランスポーターの遺伝子の発現と局在の解析から、BNPIは新皮質、海馬、小脳で、DNPIは嗅球、新皮質、梨状葉皮質、海馬、中隔、視床、視床下部で発現し、それぞれの免疫陽性反応がともに神経終末に局在していることを報告した。特に視床下部では、室傍核、弓状核および外側野においてDNPImRNAの発現のみ認められることを示した。本研究では、DNPImRNAを発現する視床下部ニューロンの神経伝達物質を特定する目的で、in situ hybridizationと免疫染色との併用法を用いて検討した。その結果、摂食調節に関与するプロオピオメラノコルチンニューロン、オレキシンニューロン、MCHニューロンにおいてDNPImRNAの発現がみられた。この結果はDNPIがグルタミン酸作動性ニューロン以外のニューロンにおいて機能することを示唆している。

PE1-071　小胞性グルタミン酸トランスポーターの同定

高森　茂雄[1]、Jeong-Seop Rhee[1]、Christian Rosenmund[1]、Reinhard Jahn[1]
[1]マックス・プランク研究所

神経伝達物質は、神経終末の細胞質で合成され、神経伝達物質特異的な小胞性トランスポーターにより、シナプス小胞内に輸送される。近年、アセチルコリン／モノアミン／GABA、それぞれに特異的な小胞性トランスポーターが同定されたが、哺乳類中枢神経系の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の小胞性トランスポーターは同定されていなかった。今回、我々は、神経形質膜でのリン酸輸送としての機能が提唱されていた２つの分子（BNPI/DNPI）が、実際は小胞性グルタミン酸トランスポーターとして機能していることを発見した。これらの膜蛋白質は、シナプス小胞膜上に存在し、GABA作働性ニューロン終末由来のシナプス小胞と異なるシナプス小胞群に存在する。BNPI/DNPIを強制発現させたBON細胞から得られた膜画分は、精製したシナプス小胞が示すグルタミン酸取込み活性と類似した活性を示す。また、BNPI/DNPIをGABA作働性オータプスに発現させると、本来はGABAのみを放出するニューロンから、GABAとグルタミン酸が同時に放出されるようになった。これらの結果から、BNPI/DNPIは小胞性グルタミン酸トランスポーター(VGLUT1/2)として機能し、ニューロンがグルタミン酸を放出する能力を得るにはVGLUTがシナプス小胞膜上に発現することで十分であると考えられる。

PE1-072　マウスグリシントランスポーター２の遺伝子構造と発現調節機構

山本　友美[1]、小幡　邦彦[1,2]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、ＣＲＥＳＴ

グリシントランスポーター２（ＧｌｙＴ２）は、神経終末から放出された伝達物質、グリシンの再取込みを行う。その発現は、中枢神経系ではグリシン作動性ニューロンに認められる。

マウスＧｌｙＴ２の発現調節機構を明らかにする目的でｃＤＮＡを単離し、塩基配列を決定した結果、マウスＧｌｙＴ２蛋白は７９９個のアミノ酸から構成されることが予測された。このｃＤＮＡの塩基配列を基にして、マウス脳発生過程におけるＧｌｙＴ２遺伝子発現をＲＴ－ＰＣＲ法で解析した。ＧｌｙＴ２　ｍＲＮＡの発現は胎生１０.５日齢で初めて検出され、発達段階特異的に発現量が増加することを観察した。さらに、マウスＧｌｙＴ２遺伝子をＢＡＣライブラリーから単離し、構造解析を行った。遺伝子の全長は、約５５　ｋｂで、１６個のエクソンから構成されていることを明らかにした。この遺伝子構造は、遺伝子標的法を用いたノックアウトマウスの作成に有用な情報となる。

PE1-073　脳内グルタミン酸トランスポーターのオートラジオグラフィー法による検出

高本　晃子[1]、V.J. バルツァー[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

【目的】本研究では、脳内各部位におけるグルタミン酸トランスポーター (GluT) 多様性を追究するために、GluT基質であるL-アスパラギン酸 (L-Asp) およびD-アスパラギン酸 (D-Asp) のGluTに対する親和性の相違について検討した。
【方法】ラット脳から作成した凍結水平切片と、[^{3}H]L-Aspまたは[^{3}H]D-Aspを高濃度NaCl存在下で反応させたのち、[^{3}H]感受性フィルムに感光させた。得られたオートラジオグラムより、両放射性基質の脳内特定部位での結合能を測定した。
【結果】両放射性基質とも前脳部に比べ小脳灰白質に強い結合が観察されたが、小脳の両結合を比較すると、[^{3}H]L-Asp結合の方が[^{3}H]D-Asp結合よりも、３倍以上高いことが明らかとなった。L-Aspは、いずれの脳内部位でも両放射性基質の結合に対して、ほぼ同等度の阻害活性を示した。しかしながら、D-Aspは前脳部ではL-Aspと同程度の両結合阻害能を示したが、小脳においてはL-AspよりもD-Aspの方が、両結合に対する阻害活性が３倍以上弱いことが判明した。
【考察】以上の結果から、小脳に発現するGluTはL-AspとD-Aspを識別する性質を有する可能性が示唆される。

PE1-074　アデノシンA2a受容体を介した海馬神経伝達促進作用

西崎　知之[1]、菅野　武史[1]、戸崎　秀俊[1]、太田　耕平[1]、長井　薫[1]
[1]兵庫医大・第二生理

低濃度アデノシン(10 nM)は海馬神経伝達を促進し、その効果はアデノシンA2a受容体阻害剤で抑制された。アデノシンはラット培養海馬神経細胞から記録した微小興奮性シナプス後電流、あるいはシナプス後細胞グルタミン酸受容体反応に影響を与えなかった。アデノシンA2a受容体と神経膠細胞グルタミン酸輸送担体GLT-1の同時発現モデルにおいて、アデノシンはGLT-1電流を抑制したが、アデノシンA1受容体との同時発現モデルにおいては効果がなかった。アデノシンの海馬神経伝達促進作用はGLT-1ノックアウトマウスにおいても認められたが、その程度は正常マウスにおける促進作用のほぼ半分であった。アデノシンは正常・GLT-1ノックアウトマウスから培養した神経膠細胞からのグルタミン酸遊離を刺激し、この効果はアデノシンA2a受容体阻害剤で抑制された。以上の結果より、アデノシンはアデノシンA2a受容体を介して神経膠細胞へのグルタミン酸再吸収を抑制し、かつ神経膠細胞からのグルタミン酸遊離を増加させることによりシナプス間隙グルタミン酸濃度を上昇させ、海馬神経伝達を促進させている可能性が示唆された。

PE1-075　小脳皮質におけるVesicular glutamate transporterの候補の分布

日置　寛之[1]、藤山　文乃[1]、金子　武嗣[1]
[1]京都大院・医・高次脳形態学

Brain-specific Na⁺-dependent inorganic phosphate cotransporterは、シナプス小胞にグルタミン酸を取り込むvesicular glutamate transporter1 (VGluT1) であることが証明されている。Differentiation-associated Na⁺-dependent inorganic phosphate cotransporter (DNPI) はVGluT1のアミノ酸配列と高い相同性（約８０％）を示し、興奮性シナプスのシナプス小胞に局在することが我々により明らかにされており、DNPIがVGluT2である可能性が高いと結論できる。これらの物質に対する免疫組織化学観察を行い小脳皮質での興奮性神経終末の分布を調べた。DNPIによる染色では分子層内で登上線維様のDNPI陽性線維が認められた。下オリーブ核を3-acetylpyridineで破壊したところこのDNPI陽性線維が消えたことから、登上線維がDNPIを利用していることが証明された。VGluT1による染色では分子層内に顆粒状の陽性所見を得た。顆粒細胞がVGluT1のmRNAを強く発現することが報告されているので、平行線維がVGluT1を利用していることは明らかである。一方顆粒層に認められる苔状線維様終末はVGluT1とDNPIの両者に陽性所見を認めた。　以上のようにvesicular glutamate transporterとして機能しているであろうVGluT1とDNPIの分布に大きな相違が見られたことは両者の機能的差異の存在を示唆する。

PE1-076　マウスヴェシクル型GABAトランスポーター遺伝子プロモーターの解析

海老原　利枝[1,2]、小幡　邦彦[1,2]、柳川　右千夫[1,2,3]
[1]生理学研究所・神経化学、[2]総合研究大学院大学、[3]科学技術振興事業団、CREST

ヴェシクル型GABAトランスポーター（VGAT）は、神経終末においてGABAをシナプスヴェシクルへ蓄積させる。その発現は、中枢神経系ではGABAニューロンに認められる。我々は、既にマウスVGAT遺伝子の全構造を明らかにしたが、今回は更にその発現調節機構を明らかにする目的で、プロモーター領域の解析を行った。
RT-PCR法を用いて培養細胞におけるVGAT遺伝子の発現を検討した結果、レチノイン酸で分化誘導したP19胚性腫瘍細胞で発現が認められ、未分化のP19細胞とNeuro-2a神経芽細胞では発現が認められなかった。プロモーター活性を調べるために、遺伝子の上流約2.0 kbから順次欠失させた変異体を作り、ルシフェラーゼ・レポーター遺伝子に連結したコンストラクトを作成した。これらのコンストラクトを上記培養細胞に導入してルシフェラーゼ活性を測定した結果、転写開始点より-299から+209までの領域が、プロモーター活性に最小限必要であることを明らかにした。この領域はCCAAT box、egr-1結合可能配列を含んでおり、現在、部位特異的変異体を作成して解析している。

PE1-077　高親和性コリントランスポーター遺伝子の単一塩基多型

奥田　隆志[1]、貝塚　千奈[2]、芳賀　達也[2]
[1]東京大院・医・神経生化、[2]学習院大・理・生命研

アセチルコリンは記憶、学習などの脳高次機能に重要な役割を果たす。アセチルコリン合成の律速段階はコリン取り込みと考えられている。コリン作動性神経にはNa⁺依存性の高親和性コリン取り込み機構が存在する。最近、我々は線虫、ラットおよびヒトの高親和性コリントランスポーター（CHT1）をクローニングすることに成功した。今回我々はヒト高親和性コリントランスポーター遺伝子の翻訳領域の単一塩基多型（SNP）を報告する。ユダヤ人57人のゲノムDNAを用いてCHT1遺伝子の全長翻訳領域を解析した結果、7人において265番目の塩基がAからGに置換したヘテロ型のSNPが検出された。このSNPはトランスポーターの第3膜貫通領域に位置する89番目のアミノ酸 Ile からVal への置換（I89V）に対応する。野生体（WT）と変異体（I89V）のCHT1をそれぞれCOS-7細胞に発現させたところ、ヘミコリニウム-3結合実験の結果から発現量は同程度であった。しかし、I89Vによるコリン取り込みはWTの40-60%であった。コリンに対する親和性は同程度であった（Km; 3 μM）。I89Aなどの変異体も同様の結果を示した。これらの結果からCHT1の89番目のIleはコリン取り込み速度に重要な役割を果たすことが示唆される。

PE1-078　ヒト由来細胞株におけるメラニン凝集ホルモン受容体を介した情報伝達機構

斎藤　祐見子[1]、手塚　満恵[1]、李　月[1]、丸山　敬[1]
[1]埼玉医大・薬理

メラニン凝集ホルモン(melanin-concentrating hormone : MCH)は最初サケ脳下垂体から抽出された神経ペプチドである。哺乳類ではMCHは摂食行動の下流に存在するキー分子であることが明らかになってきたものの、その受容体は不明だった。私たちはGタンパク質キメラを用いた新規アッセイ法により、MCHの受容体はオーファン受容体の1つ、SLC-1であることを見出した。SLC-1は脳に豊富に存在し、CHO細胞やHEK293細胞へ過剰発現させるとGαq及びGαiの両方と結合する。しかし、内在性にSLC-1を発現した状態ではMCHによりどのような情報伝達系が活性化されるのかはわからない。そこで先ず神経系由来細胞を含む20種以上に及ぶ細胞株をノザンブロットとRT-PCR法によりスクリーニングし、SLC-1を高発現する数種の細胞株を得た。Cyclic AMP assayと細胞内カルシウム濃度測定により、ある細胞ではGαq ではなくGαiと結合し、一方別の細胞ではGαiではなくGαq と結合することが示唆された。これらの細胞は今後SLC-1を介する情報伝達系を研究する上で有用なin vitroモデル系となると考えられる。

PE1-079　Src ファミリーチロシンキナーゼによるAMPA型グルタミン酸受容体のリン酸化と制御

林　崇[1]、Richard Huganir[1]
[1]Dept. Neurosci., Johns Hopkins Univ. Sch. Med.

AMPA型グルタミン酸受容体のリン酸化は、中枢神経系におけるシナプス伝達効率の長期変化に関与する分子機構の一つと考えられる。セリン・スレオニンキナーゼによるリン酸化については従来詳細な研究がなされて来たが、チロシンリン酸化については不明であった。本研究においては、Srcファミリーチロシンキナーゼにより、GluR2サブユニットのC末端領域がリン酸化されることを報告する。先ず、抗GluR2 C末端リン酸化チロシン残基特異的抗体を、合成ペプチドを抗原として作製し以下の実験に用いた。GluR2 C末端のチロシンリン酸化は、マウス及びラットの脳可溶化液中で確認された。またHEK293T細胞中で、SrcファミリーチロシンキナーゼがGluR2の876番目のチロシン残基をリン酸化した。チロシン876周辺のアミノ酸配列は、非受容体型チロシンキナーゼのリン酸化標的配列と一致する。次いで大脳皮質神経初代培養細胞を用いて、グルタミン酸による刺激がこのGluR2 C末端のチロシンリン酸化を増強することを見い出した。加えて、海馬スライスにおいてGluR2 C末端のチロシンリン酸化はLTP誘導に伴い上昇した。これらの結果から、Srcファミリーチロシンキナーゼによる GluR2のリン酸化は、シナプス可塑性におけるAMPA受容体の制御に重要な役割を果たすと考えられた。

PE1-080　ヒスタミン H1 受容体のアゴニスト依存性ダウンレギュレーションに関与する受容体リン酸化部位

堀尾　修平[1]、小川　真紀[1]、藤本　勝巳[2]、福井　裕行[1]
[1]徳島大・薬・薬理、[2]広島大学・歯学部・生化学

ヒスタミン H1 受容体は，アゴニスト刺激により受容体脱感作，インターナリゼーション，ダウンレギュレーションをおこし，受容体機能の調節をおこなっている．これらの過程にはアゴニスト刺激による受容体のリン酸化が重要な役割を果たしていると考えられる．そこでまず，H1 受容体の細胞内リン酸化部位を決めるために，細胞内部位に対応する各種ペプチドを合成し，種々のキナーゼ（A キナーゼ，C キナーゼ，G キナーゼ，CaM キナーゼ II，GRK2）を用いて，in vitro kinase assay をおこなった．その結果，140-T，142-T，396-S，398-S，478-T の各残基がリン酸化されることがわかった．次いで，これらの残基すべてをリン酸化を受けないアラニンに換えた変異 H1 受容体を作製し，CHO 細胞に恒常的に発現させた．この細胞は，正常 H1 受容体発現 CHO 細胞と比較して，H1 受容体量，ヒスタミン応答（IPs 産成量）ともに差はなかった．一方，ヒスタミン刺激（100 μM，24 h）によって正常 H1 受容体量は約 40% にまで減少したのに対し，変異 H1 受容体量は全く変動せず，ダウンレギュレーションが完全に抑えられることがわかった．これらの残基のリン酸化がダウンレギュレーションに必須であることが示唆される．

PE1-081 遊離二価鉄イオンのNMDA受容体チャネル開口阻害効果

中道 範隆[1]、大野 博司[1]、中村 洋一[2]、米田 幸雄[2]
[1]金沢大・がん研・分子薬理、[2]金沢大・薬・薬物

演者らは、NMDA受容体の活性化に伴う細胞内遊離Ca^{2+}濃度上昇が、細胞外遊離Fe^{2+}により選択的に阻害される可能性について既に報告した。本研究は、この遊離Fe^{2+}の阻害効果を、NMDAチャネル開口阻害効果を示す既知の化合物やイオン類と比較検討することにより、遊離Fe^{2+}によるNMDAチャネル開口阻害の作用機序解明を目的として行った。

Fluo-3を負荷した大脳皮質初代培養神経細胞の蛍光強度変化を、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。培養細胞をNMDAに暴露すると、蛍光強度は濃度依存的に著明に増加し、この増加は30分以上持続した。NMDAを適用したのち$FeCl_2$を添加すると、上昇した蛍光強度は速やかに減弱したが、これらの細胞を洗浄後、再び同濃度のNMDAを適用すると、$FeCl_2$を全く添加しない対照群と同程度の蛍光強度上昇が観察された。$FeCl_2$、MK-801、$MgCl_2$もしくは$ZnCl_2$をNMDA適用後に添加すると、それぞれ同程度のNMDAによる蛍光上昇抑制効果を示した。しかしながら、NMDA適用前にこれらの薬物類を前処置すると、$FeCl_2$の阻害効果はMK-801や$MgCl_2$、$ZnCl_2$の阻害効果よりも明らかに弱いことが判明した。

以上の結果より、遊離Fe^{2+}のNMDAチャネル開口阻害作用は可逆的であり、その作用部位は既知のNMDAチャネル開口阻害部位とは異なる可能性が示唆される。

PE1-082 ラット脳神経系におけるプリン受容体のヘテロ複合体形成

吉岡 和晃[1,2]、神谷 敏夫[1]、齊藤 修[1]、中田 裕康[1]
[1]都神経研・生体機能分子、[2]科技団

【目的】幾つかのGタンパク質共役型受容体は同じ受容体同士もしくは異なる受容体間で複合体を形成することにより、その特性を変化させることが最近報告されている。本研究ではA1アデノシン受容体(A1R)とP2Y1受容体(P2Y1R)間の複合体形成の可能性を培養細胞系及び脳スライスにおいて検討した。

【方法】HEK293T培養細胞に共発現させたHA-A1R及びMyc-P2Y1Rの複合体形成の有無は、抗HA及び抗Myc抗体による免疫共沈実験と免疫組織化学によって解析した。また、ラット初代培養ニューロン及び脳スライスにおける両受容体の分布は免疫2重染色により観察した。

【結果・考察】両受容体を共発現させたHEK293T細胞膜抽出画分の抗HA抗体免疫沈降物をウエスタンブロット解析すると、抗Myc抗体で検出されるMyc-P2Y1Rのバンドが検出された。このことはA1RとP2Y1Rが何らかの相互作用によりヘテロ複合体を形成することを示唆する。また共発現細胞のリガンド結合実験及びシグナル伝達経路の解析から、この複合体は両者の性質を併せ持ったハイブリット型受容体として機能する可能性が示された。更に、両受容体は大脳皮質や海馬の多くの同一ニューロンに局在していることが観察されたことから、脳神経系においてA1R/P2Y1Rヘテロ複合体が実際に存在し、重要な役割を果たしていることが考えられる。

PE1-083 *ob/ob*マウスにおける視床下部インスリン受容体とそのシグナル伝達に関する検討

岩本 武史[1]、森川 吉博[1]、仙波 恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学 第二解剖学教室

レプチン欠損により遺伝性肥満を呈する*ob/ob*マウスは肥満モデルであると同時に末梢インスリン抵抗性を伴うインスリン非依存性糖尿病モデルとしても汎用されている。*ob/ob*マウスでは肝臓と骨格筋のインスリン受容体数の減少が報告されており、そのインスリン抵抗性は末梢性に成立するものと考えられてきた。しかし、近年、神経特異的にインスリン受容体を欠損させたマウスにおいても、末梢インスリン抵抗性が惹起されることが示され、中枢神経系に分布するインスリン受容体の役割が注目されている。今回、我々は*ob/ob*マウスの視床下部におけるインスリン受容体とそのシグナル伝達について免疫組織化学的手法を用いて検討を試みた。*ob/ob*マウス視床下部におけるインスリン受容体陽性細胞は、同腹のコントロールに比較して多く、同様にリン酸化IRS-1およびリン酸化MAPK陽性細胞の増加も認められた。これらの結果から視床下部におけるインスリン受容体シグナルの変化が*ob/ob*マウスにおけるインスリン抵抗性に関与している可能性が示唆された。現在、この変化がインスリン抵抗性を引き起こす機構について検討中である。

PE1-084 エストロゲンはラット海馬神経細胞膜エストロゲン受容体に作用してその細胞死を抑止する

黒木 康富[1]、諫田 泰成[1]、水野 勝重[1]、西尾 昌洋[1]、渡辺 康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

【目的】我々は、ラット海馬において、17β-エストラジオール(E_2)の短時間(10分以内)処置により、神経細胞保護作用とextracellular signal-regulated kinase (ERK)の活性化が惹起されることを示し、エストロゲンの作用は、遺伝子の転写活性化を介さず、細胞膜から始まる細胞内情報伝達系によって生じる可能性を前回報告した。このことを更に、確かめるため、細胞膜を透過しないウシ血清アルブミンを修飾した17β-エストラジオール(E_2BSA)などを用いて検討した。

【方法】8~9週齢の雄性SDラットを用いた。(1)脳室に、E_2BSAまたはジエチルスチルベストロール(DES)を注入し、10分後にキノリン酸を海馬へ注入した。24時間後に脳を摘出し、標本を作製した。(2)脳室に、E_2BSA、17α-エストラジオール(α-E_2)、DESを注入した後の海馬サンプルを調製して、ERK活性を測定した。

【結果および考察】細胞膜を透過しないE_2BSAと生物活性を持つ合成エストロゲンであるDESが、短時間(10分以内)で、ERKの活性化と神経細胞保護作用を示した。しかし、生物活性のないE_2の異性体であるα-E_2は、ERKを活性化しなかった。以上より、膜結合型エストロゲン受容体が、細胞膜から始まる情報伝達系のエストロゲンの作用点として、存在する可能性が考えられた。

PE1-085 骨芽細胞の分化メカニズムにおけるNMDAレセプターの機能探索

檜井 栄一[1]、藤森 さゆ美[1]、中村 洋一[1]、米田 幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

【目的】我々は、非興奮性の末梢組織と考えられる骨芽細胞において、NMDAレセプターを構成するNR1およびNR2Dサブユニットの mRNAの恒常的発現を見出した(Hinoi et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 281, 341, 2001)。今回は、この骨芽細胞に発現するNMDAレセプターの機能解析を試みた。【方法】ラット新生児頭蓋骨前頭部から、骨芽細胞を調製したのち、NMDAレセプターアンタゴニストであるMK-801存在下および非存在下で、最長28日間細胞を培養し、骨芽細胞成長の指標であるアルカリホスファターゼ活性およびカルシウム蓄積量を測定した。さらに、骨芽細胞分化のマスターレギュレーターである転写制御因子CBFA1のDNA結合能および同タンパク質発現量を解析した。【結果】RT-PCR解析の結果、培養骨芽細胞の成熟度にかかわらず、NR1およびNR2Dサブユニットの mRNAの恒常的発現が確認された。アルカリホスファターゼ活性およびカルシウム蓄積は、MK-801添加条件下の培養により有意に抑制された。また、MK-801長期暴露により、CBFA1 DNA結合能およびCBFA1発現量の著明な低下が観察された。【考察】以上の結果より、初代培養骨芽細胞において恒常的に発現するNMDAレセプターが、細胞の分化メカニズムに関与する可能性が示唆される。

PE1-086 三量体G蛋白活性化に対するσ_1受容体刺激の影響

小田垣 雄二[1]、山内 俊雄[1]
[1]埼玉医大・精神

σ受容体は、opioid受容体ともphencyclidine受容体とも異なる別個の受容体とされているが、その性質には不明な点が多く残されている。薬理学的にはσ_1とσ_2に分類されているが、このうち特にσ_1受容体サブタイプについては、G蛋白とのカップリングを示す報告が散見され、G蛋白共役型のいわゆる代謝型受容体として存在する可能性が示唆されている。本研究では、ラット大脳各部位の膜標品におけるhigh-affinity GTPase活性および[^{35}S]GTPγS bindingを指標として、σ_1受容体とG蛋白の共役の有無を検討した。対照薬としてはGABA$_B$受容体アゴニストである(±)-baclofenを用いた。脳各部位におけるhigh-affinity GTPase活性は、σ_1受容体アゴニストとされる(+)-pentazocine (~10 μM)または(+)-SKF10,047 (~100 μM)の添加によっても変化しなかった。これに対し、(±)-baclofenは濃度依存的にhigh-affinity GTPase活性を上昇させた。[^{35}S]GTPγS bindingを用いた検討では、まず、(±)-baclofenの効果が最もよく検出できるような至適条件の設定を試みた。この条件では、(±)-baclofenは濃度依存的にその結合を増加させるのに対し、σ_1受容体アゴニストの添加によっても[^{35}S]GTPγS bindingは変化しなかった。以上の結果は、最近のHongとWerlingの報告と一致しており、σ_1受容体はG蛋白共役型受容体ではないと考えられる。

PE1-087　小脳におけるXRE結合蛋白質

馬場　勝弘[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大院・薬・薬物

【目的】環境汚染物質類の毒性発現メカニズムを調節するaryl hydrocarbon receptor (AhR)は、細胞核内でゲノム遺伝子上のxenobiotic responsive element(XRE)と呼ばれるエンハンサー領域に結合して、同遺伝子の転写を活性化することが知られている。本研究では、環境汚染物質類の神経毒性発現機構解明の目的で、まずラット脳内におけるXRE結合蛋白質の検出を試みた。
【方法】XRE配列を有する二本鎖オリゴヌクレオチドを作成し、このXREプローブに結合する脳内蛋白質を、ゲル移動度シフト法により検出した。
【結果】脳内各部位におけるXRE結合活性の分布を調べると、小脳では他の脳内部位の2倍以上高い結合が見られたが、大脳皮質、海馬および線条体等には高い結合能は観察されなかった。次いで、肝臓、小脳および海馬から、S1、S2、S3画分およびP1、P2、P3画分を調製し、それぞれのXRE結合活性を測定したところ、肝臓ではS2およびP1画分に最も結合能が高かったのに対して、小脳ではS3およびP3画分に最も高い結合が検出された。
【考察】以上の結果から、XRE配列を特異的に認識して結合する蛋白質が、脳内でも特に小脳に多く発現し、これらの蛋白質の細胞内分布が肝臓の場合とは異なる可能性が示唆される。

PE1-088　グルタメイトレセプターサブユニットの免疫組織化学的検出

米山　雅紀[1]、北山　友也[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大学・薬・薬物

【目的】NMDA受容体を構成する各サブユニットの相違が同イオンチャネルの多様性出現に関与することは周知の事実である。今回、我々は各サブユニットの簡便な免疫組織化学的検出方法を確立する目的で、マウス海馬凍結切片を指標として、切片固定液の影響について検討した。【方法】雄性マウス脳凍結冠状切片を、4%パラホルムアルデヒド（4%PA)、Zamboni液（2%PA+ピクリン酸）あるいはCarnoy液（エタノール+酢酸）で固定後、各サブユニットを認識する特異的抗体と反応させた。【結果】4%PAおよびZamboni液で固定した場合は、海馬内錐体細胞層と顆粒細胞層全体において、全サブユニット抗体の陽性反応が観察された。しかしながら、Carnoy液で固定した場合は、錐体細胞層や顆粒細胞層には、いずれの陽性反応も検出されなかったが、CA1領域の放射状層と上昇層において、ζ1、ε1およびε2の各サブユニット抗体への強い陽性反応が認められた。さらに、Carnoy液による固定では、他二種類の固定液の場合とは異なり、ε3サブユニット抗体陽性反応は、海馬切片上には全く検出されなかった。【考察】以上の結果から、NMDAレセプターサブユニットの脳内分布を、免疫組織化学的に検索する場合には、4%PAやZamboni液よりも、Carnoy液による固定の方がより信頼性が高いと推察される。

PE1-089　培養骨芽細胞におけるGABAレセプターの発現

藤森　さゆ美[1]、檜井　栄一[1]、倉林　広明[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大学・薬・薬物

【目的】脳内の抑制性伝達物質GABAのレセプターは、イオノトロピック型のGABA$_A$やGABA$_C$サブタイプと、メタボトロピック型のGABA$_B$サブタイプに大別される。今回は、末梢組織におけるGABA作動性情報伝達機構を解明するために、骨芽細胞におけるGABAレセプター発現について検討した。
【方法】ラット新生児の頭蓋骨前頭部から、酵素処理法により調製した骨芽細胞を、10%FBSを含むαMEM中で初代培養した。一定期間培養後の骨芽細胞からmRNAを抽出したのち、RT-PCR法によりGABA$_A$、GABA$_B$およびGABA$_C$レセプターの各mRNA発現を解析した。
【結果】RT-PCR解析では、培養7および21日目の骨芽細胞において、GABA$_A$レセプターの特定αサブユニットmRNAの発現とともに、GABA$_B$レセプターの1a、1bサブユニットのmRNA発現が観察された。しかしながら、いずれの骨芽細胞でもGABA$_C$レセプターのmRNA発現は見出せなかった。培養7日目の骨芽細胞を用いて、細胞内cAMP濃度を測定したところ、forskolin刺激によるcAMP濃度の上昇は、GABA$_B$レセプターアゴニストbaclofenにより有意に抑制された。
【考察】以上の結果から、培養骨芽細胞においては、恒常的に発現するGABA$_B$レセプターの1a、1bサブユニットが、細胞内cAMP濃度調節に関与する可能性が示唆される。

PE1-090　神経成熟過程におけるGAD発現にはNMDA受容体の活性化が必要である

近藤　真啓[1,2,3]、岡戸　晴生[1,3]
[1]東京都・神経研・分子神経生理、[2]日本大・歯・生理、[3]科学技術振興事業団、CREST

抑制性神経伝達物質GABAの合成に関与するグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD65、GAD67）は、神経活動依存的にその発現が制御されるとの報告がある。今回、我々は、ラット大脳皮質の初代培養神経細胞を用いて、GAD発現の制御機構について解析した。すでに報告されている結果と一致して、BDNFの慢性投与によりGAD発現量が増加した。この増加は、NMDA受容体遮断薬（AP5またはCPP）の同時添加により抑制されたが、L型Ca^{2+}チャネル遮断薬（nimodipine）またはAMPA受容体遮断薬（NBQX）の添加では抑制されなかった。一方、BDNFの非添加条件下において、TTX、nimodipine、AP5またはNBQXの単独慢性投与を行ったところ、AP5添加群でのみGAD発現量が有意に減少した。以上の結果から、神経の成熟過程におけるGAD発現には、NMDA受容体の活性化が必要であることが示唆された。

PE1-091　Arc蛋白質の核-細胞質間輸送

市川　久詞[1]、平　英一[1]、山形　要人[2]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理、[2]東京都神経科学総合研究所・神経薬理

Arcは神経に特異的に発現する最初期遺伝子として同定され、そのラットの脳における発現は電撃痙攣刺激 やアンフェタミン、コカインの急性投与によって誘導されることが報告されています。Arc の発現誘導に関する報告は多数なされていますが、その分子的性質についてはあまり報告されていません。

今回、私達はラットの Arc (rArc) を GFP との融合蛋白質として種々の培養細胞にトランスフェクションしたところ、HEK293T 細胞において核に顕著に蓄積することを見い出しました。そこで種々のGFP-Arc蛋白質変異体を用いて核局在を有するドメインの検索を行ったところ N 末端側約100アミノ酸に存在することが判明しました。さらにそれに隣接した C 末端側に細胞質局在を決定するドメインも存在することも見い出しました。細胞質局在活性を示すものには、MAPKの Nuclear Export Signal, NESに代表されるロイシン リッチな配列が関与している事が報告されています。しかし、Arc蛋白質の細胞質局在活性ドメインにはロイシン リッチな配列は見あたらず、またロイシン リッチなNESの阻害剤、レプトマシンBによっても活性は抑制されませんでした。このことからArc蛋白質はこれまでに報告されていない新規なNESを有し、核-細胞質間を往復する蛋白質であることが示唆されました。

PE1-092　DARPP-32リン酸化を介するドーパミン情報伝達：グルタミン酸による調節

西　昭徳[1]、浜田　美保[1]、東　英穂[1]
[1]久留米大学・医・生理1

線条体にはドーパミンにより制御されるリン酸化蛋白 DARPP-32 (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, Mr 32 kDa) が選択的に発現している。DARPP-32のThr34残基がPKAによりリン酸化されるとPP-1抑制蛋白として作用し、PP-1基質のリン酸化レベルを調節することで生理的作用を発揮する。一方、Cdk5によりThr75残基がリン酸化されるとPKA抑制蛋白として作用する。ドーパミンは、D1レセプターを介してPKAを活性化し、さらに、PP-2AによるThr75残基の脱リン酸化を促進しPKAを脱抑制することで、PKA基質のリン酸化およびPKA/DARPP-32/PP-1シグナルを増強する。この研究では、グルタミン酸NMDA/AMPAレセプターによるDARPP-32リン酸化調節を検討した。NMDA/AMPAレセプター刺激は、カルシニューリンによるThr34残基の脱リン酸化を促進するとともに、PP-2AによるThr75残基の脱リン酸化を促進した。このように、NMDA/AMPAレセプター活性化は、PKAサイト（Thr34残基）ではドーパミンD1作用に拮抗するが、逆に、Cdk5サイト（Thr75残基）ではドーパミンD1作用を増強することが明らかとなり、ドーパミン情報伝達系と複雑な相互作用を示すことが示唆された。

PE1-093 V-1過剰発現PC12D細胞におけるcAMP応答配列を介したtyrosine hydroxylaseとGTP cyclohydrolase Iの発現誘導

鈴木 崇弘[1]、稲垣 秀人[1]、萩原 正敏[2]、山国 徹[3]、永津 俊治[1]、一瀬 宏[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・分子遺伝、[2]東京医科歯科大・難治研・形質発現、[3]三菱化学・生命研

V-1はラット脳の生後発達期に発現量が増大するタンパク質として同定された。V-1を過剰発現させたPC12D細胞株においては、catecholamine (CA)生合成酵素群の発現とCA量が増大していた。CA生合成の律速酵素tyrosine hydroxylase (TH)にとって必須の補酵素tetahydrobiopterin (BH_4)の量的な変化は、TH活性とCA量に影響する。今回我々は、BH_4生合成の律速酵素GTP cyclohydrolase I (GCH)の発現が、V-1過剰発現株で増大していることを見いだし、THとGCHの発現誘導機構について解析を行った。
V-1過剰発現株ではGCHの酵素活性、タンパク質量およびmRNA量が顕著に増大しており、BH_4量も増大していた。V-1過剰発現株においてはcAMP応答配列(CRE)を介した転写活性が増大しており、TH、GCH遺伝子の5'上流領域に存在するCREを介したTH、GCHプロモーター活性の上昇が認められた。しかしながら、既にCREを介したTH発現誘導への関与が指摘されているCREBは、V-1過剰発現株において活性化されていなかった。
以上の結果から、THとGCHの発現誘導におけるCRE転写活性の重要性が判明し、CREB非依存的にCRE転写活性を増大させるシグナル経路の関与が示唆された。

PE1-094 アメフラシ神経節細胞におけるイオノトロピック受容体応答に対する複数のステロイドホルモンの急性修飾効果の比較

高島 浩一郎[1]、川崎 敏[1]、木村 眞吾[1]、藤田 玲子[2]、佐々木 和彦[1]
[1]岩手医大・医・第一生理、[2]岩手医大・教養・化学

神経細胞に対してステロイドホルモンが及ぼす効果には遺伝子発現を介するものと介さないものとがあることが報告されている。我々はイオノトロピック受容体応答に対する複数のステロイドホルモンの遺伝子発現を介さない効果を比較するため、多種類の伝達物質の受容体を持つアメフラシ神経節細胞を用いて、各イオノトロピック受容体応答に対してステロイドホルモンを5分間前投与した効果を膜電位固定法を用いて記録した。プロゲステロンの投与により、ニコチン性受容体刺激によってNa^+チャネルが開く応答、別種のニコチン性受容体刺激によってCl^-チャネルが開く応答、$GABA_A$受容体刺激によってCl^-チャネルが開く応答、ドーパミン受容体刺激によってNa^+チャネルが開く応答の全てが抑制された。しかし、βエストラジオール、コルチゾルの投与によっては、応答の促進が見られる場合があった。アメフラシ神経節細胞においてはイオノトロピック受容体応答に対するステロイドホルモンの急性修飾効果はステロイドホルモンの種類により異なり、促進、または、抑制、あるいは、促進と抑制の組み合わせの効果があることが示された。

PE1-095 カルシウムシグナル伝達系に及ぼすD_2Oの効果

平倉 穣[1]、吉岡 亨[1,2,3]
[1]早稲田大・人総研、[2]早稲田大・理工総研、[3]早稲田大・人間科学部

重水（D_2O）は通常の水（H_2O）と異なる物性を持っており、様々な生物学的効果を有することが知られている。本研究では、D_2Oが及ぼすシグナル伝達系（IP_3-Ca^{2+}系）への影響を、Ca^{2+}イメージング及びマイクロカロリメトリーを用いて検討した。Glass bottom dish上に培養したmGluR1 CHO細胞にFura-2を負荷し、Argus-50において細胞内Ca^{2+}濃度変化を観察した。mGluR1受容体選択的アゴニストであるDHPGを30 sec添加することにより細胞内Ca^{2+}濃度が一過的に上昇したが、D_2O中ではCa^{2+}上昇は有意に減少した。また、D_2O中では細胞内Ca^{2+}のストアーへの取り込みが有意に遅れたことから、Ca^{2+}ポンプ活性が阻害されることが示唆された。このことは、DHPG添加に伴うmGluR1 CHO細胞の熱発生がD_2O中において有意に減少するというマイクロカロリメトリーでの結果と一致する。さらに、細胞内Ca^{2+}上昇はD_2O/H_2Oの溶液交換の履歴に依存した。D_2O中で活性化された直後には、H_2O中ではアゴニスト添加に対して全く反応が失われた。このことは、D_2O中で活性化されたシグナル伝達分子が一過的に安定なコンフォメーションをとることを示唆している。

PE1-096 分化H19-7海馬神経細胞に対するエストロゲンの神経栄養因子様作用

新郷 明子[1]、鬼頭 昭三[1]
[1]兵庫大学健康科学部

我々の従来の実験で、エストロゲンがラット海馬でIGF-1 mRNAの発現を誘導することが確認されているが、その情報伝達経路については知られていない。近年、エストロゲンには細胞膜上にも受容体のあることが認められており、G蛋白-cAMP系と共役しているとされている。これに伴って、エストロゲンによるnongenomic効果とgenomic効果の間のクロストークが研究上のトピックスのひとつとなっている。
本研究では、ラット胎仔海馬細胞を不死化させたH19-7細胞を材料として用いる。エストロゲンが分化H19-7神経細胞においてエストロゲンα受容体、IGF-1及びGAP43のmRNA発現に与える影響をreal time PCR-based RNA analysisで検討した。各種の量のestradiolを分化H19-7神経細胞に加えると、エストロゲンα受容体のup-regulationが見られた。また、estradiolを加えることにより、Erkリン酸化の増加と共にIGF-1 mRNAの発現が誘導された。これらの反応はPD98059によって抑制された。また、分化H19-7細胞にestradiolを加えると、GAP43 mRNAの発現が誘導され、この効果はICI182,780によって抑えられた。これらの結果を情報伝達系の立場から分析し、考察した。
本研究の一部は、千代田生命健康開発事業団から助成を受けた。

PE1-097 ラット脳由来ラフトに局在する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの同定

農山 賢次朗[1]、前川 昌平[1]
[1]神戸大院・自然

細胞膜にはスフィンゴ脂質やコレステロールの集積する微小領域ラフトが存在している。神経細胞において、ラフトに種々のチロシンキナーゼやcalmodulin(CaM)結合タンパク質、細胞接着因子が局在することから、ラフトのシグナル伝達機構への関与が考えられている。今回我々は、神経可塑性や神経極性への関与が知られている環状ヌクレオチドとラフトとの関連に注目した。界面活性剤としてBrij 96を用いて10日齢ラット全脳よりラフトを調製し、この画分に環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)活性が存在することを見い出した。同様にsynaptic membrane(SPM)にもPDE活性があり、この活性がラフトに濃縮されることを見い出した。ラフト中のPDEはcAMPとcGMPの両方を基質とし、cGMPに対してより強い活性を示した。この活性は8-メトキシメチルIBMXとEHNA(erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-adenine)によって強く阻害され、cGMPのPDE抵抗性アナログ8-Br-cGMPによって高められた。一方、このPDEがCa^{2+}/CaMによって活性化されることはなかった。これらの結果より、ラット脳およびSPM由来ラフトにおけるPDE活性がcGMP-stimulated phosphodiesterase(PDE2)によるものであると結論付けた。

PE1-098 IP_3可視化によって明らかになった小脳プルキンエ細胞におけるCa^{2+}流入依存性IP_3産生

大久保 洋平[1]、柿澤 昌[1]、廣瀬 謙造[1]、飯野 正光[1]
[1]東京大院・医・細胞分子薬理

小脳プルキンエ細胞においては、イノシトール1,4,5-三リン酸 (IP_3)が長期抑圧(LTD)をはじめとした生理現象に重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究では細胞内IP_3濃度変化を単一プルキンエ細胞で可視化し、その詳細な動態を明らかにすることを目指した。IP_3の可視化には、IP_3結合ドメインであるプレクストリンホモロジードメイン(PHD)と緑色蛍光タンパク質(GFP)の融合タンパク質であるGFP-PHDを蛍光IP_3プローブとして用い、シンドビスウイルスベクターによってGFP-PHD遺伝子をプルキンエ細胞に導入した。培養プルキンエ細胞において、GFP-PHDの局在は代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)刺激によるIP_3濃度上昇に依存して変化した。AMPA受容体を刺激したところ、驚くべきことにmGluR刺激同様にIP_3産生が見られた。このAMPA受容体依存性IP_3産生は、電位依存性Ca^{2+}チャネルを介したCa^{2+}流入に依存していた。さらに、生理的条件下でこのようなIP_3産生が起こることを確かめるため、スライス標本内おいて登上線維を反復刺激したところ、プルキンエ細胞内のIP_3レベルが上昇した。ゆえにこの新規IP_3産生機構は重要な生理機能を担っていると考えられる。

PE1-099　オーファンステロイドホルモンレセプターNurr1，Nur77およびNor1の免疫組織化学的同定とけいれん誘発剤による発現上昇

稲生　英俊[1]、北城　敬子[1]、千葉　胤道[1]
[1]千葉大院・医・神経生物学（C１）

Nurr1, Nur77およびNor1はリガンド未同定(orphan)のステロイドホルモンレセプターのサブファミリーに属する。いずれも脳において強い発現が観察され，Nurr1とNur77は刺激によって細胞に早期に発現が誘導されるため，immediate early geneの一種として扱われている。また，Nurr1は黒質ドーパミンニューロンの発生に必須であることが知られている。一方，Nur77は非神経系の細胞ではアポトーシスに関与するという報告がある。今回，我々はマウス脳におけるこれらのmRNAおよび蛋白質の局在を，in situハイブリダイゼーションと免疫組織化学によって調べ，それぞれの結果を比較検討した。我々の用いた抗体の１つはNurr1とNor1に，もう１つはNurr1とNur77に特異的に反応した。免疫組織化学的反応は，ともに主にニューロンの細胞核に局在を示したが，後者の抗体の反応は一部細胞質および神経線維にもみられた。また，けいれん誘発剤pentylene tetrazole投与後のマウス副腎におけるNurr1, Nur77およびNor1の発現上昇をmRNAおよび蛋白質の両レベルから調べた。

PE1-100　ゴルジストレスによって誘導される因子の同定

板東　良雄[1,2]、片山　泰一[1,2]、眞部　孝幸[1,2]、馬場　孝輔[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態学分野（旧第二解剖）、[2]科学技術振興事業団

我々は現在までに小胞体ストレスが脳虚血やアルツハイマー病における神経細胞死に大きく関与していることを報告してきた。今回、我々はゴルジ装置への負荷（ゴルジストレス）が細胞にどのような影響を与えるかについて検討を行った。まず、培養細胞にゴルジ装置での糖鎖修飾(o-glycosylation)を阻害する薬剤(β-GalNAc)を負荷した。負荷後の変化は細胞死などの顕著な変化は示さなかった。このことから、ターゲットとなる細胞内オルガネラによって細胞内レスポンスが異なることが示唆され、小胞体やミトコンドリアへの負荷は細胞死を惹起するが、ゴルジ装置への負荷では細胞死を惹起しないことが明らかとなった。そこで、次にβ-GalNAc負荷時の細胞内変化を検討したところ、発現量が顕著に変化する遺伝子を認めた。現在、候補遺伝子のスクリーニングと神経疾患への関与について、また細胞内での機能について解析を進めている。

PE1-101　マイクロアレイを用いたゴルジストレスによって誘導される因子の探索

馬場　孝輔[1,2]、板東　良雄[1,2]、片山　泰一[1,2]、山下　俊英[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大・医・ポストゲノム疾患解析、[2]科学技術振興事業団

我々は現在までに小胞体ストレスが虚血やアルツハイマー病などの神経変性疾患発症機構に大きく関与していることを報告してきた。そこで今回、我々はゴルジ装置への負荷（ゴルジストレス）が神経細胞に及ぼす影響について検討を試みた。ヒト神経芽細胞腫SKNSH細胞にゴルジ装置での糖鎖修飾を阻害する薬剤(β-GalNAc)を負荷した後、cDNAを作成した。無刺激のコントロールを対照群とし、マイクロアレイを用いてβ-GalNAc負荷時に誘導される因子をスクリーニングしたところ、いくつかの候補遺伝子を同定することに成功した。現在、候補遺伝子がどのように神経疾患発症に関連するのかについて解析を進めている。

PE1-102　Gi共役型受容体を介したシグナル伝達の多様性

上園　保仁[1]、貝原　宗重[1]、村崎　修[1]、林　日出喜[1]、谷山　紘太郎[1]
[1]長崎大・医・第２薬理

5HT1A、δ-opioid、ならびにGABA-B受容体などのGi蛋白質共役型受容体は、アデニリルシクラーゼを抑制してcAMP量を低下させ、細胞反応を引き起こすことが知られている。私達はこれらのクローン化受容体をそれぞれアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、そのシグナル伝達機序を解析した。発現された受容体を各々のリガンドで刺激すると、adrenergic β_2受容体によるcAMP産生反応を抑制せずにむしろ増強させた。これらの反応は、Gi共役型受容体のシグナル伝達に関与しないGαトランスデューシンを共発現させGβγをトラップすることにより消失することから、Gβγを介したものであると思われた。またGβγによって活性化されることが知られているphospholipase Cβ_2(PLC) を共発現させると、これらの受容体刺激により、PLC活性化に伴う細胞内カルシウム上昇が引き起こされた。これらの結果は、Gi共役型受容体を発現している細胞において、１）ひとつの細胞が同時に２つ以上の神経伝達物質に刺激されたときには多様な細胞反応を示す可能性があること、２）細胞内効果器の発現の有無によっては、違った細胞内シグナル伝達を引き起こす可能性を示唆する。

PE1-103　神経特異タンパクNAP-22の機能解析

寺下　彰[1]、船津　宣雄[2]、前川　昌平[1]
[1]神戸大・自然、[2]国立精神神経センター・神経研究所

ラフトはスフィンゴ脂質とコレステロールが集積した生体膜上の微小領域であり、シグナル伝達やコレステロールを含む膜の輸送など多様な機能に関与すると考えられている。NAP-22は神経細胞膜ラフトの主要タンパクであり、カルシウム依存的なカルモジュリンとの結合、プロテインキナーゼCの基質である事などは判明しているが機能については知られていない。そこでNAP-22のラフトにおける役割を解明することを目的に以下の実験を行なった。まず、大腸菌を用いてミリスチル酸を付加させたNAP-22の発現系を確立し、各種脂質を用いたリポソームとの結合実験を検討した。これによりNAP-22はフォスファチジルコリン依存的にコレステロールあるいはフォスファチジルエタノールアミンを含むリポソームと結合すること、そしてその結合にはミリスチル酸の付加が必要であることを見い出した。一方繊維芽細胞に強制発現させたNAP-22は細胞膜ならびにゴルジ装置においてコレステロールと同じ局在を示し、ラフト画分に回収され、そしてコレステロール抽出によりラフトより解離することを観察した。すなわちNAP-22のコレステロール依存的なラフト結合能を確認した。ラフト構築にコレステロールが必須である事から、NAP-22のコレステロール結合能はラフトの構築・維持への関与を示すと考えている。

PE1-104　レセプター型チロシンキナーゼ様分子RYKの発現および機能解析

神鳥　和代[1]、冨田　一彦[1,2]、中福　雅人[3]、高坂　新一[1,2]
[1]国立精神・神経センター・神経研・代謝、[2]東京薬科大院・生命科学、[3]東京大院・医・神経生物

RYKは構造上レセプター型チロシンキナーゼファミリーに分類されているが、キナーゼ活性に必須であるアミノ酸に置換が存在し、活性は持たないと考えられている分子である。その*Drosophila*ホモログである*Lio/Drl*は神経系で軸策伸長において重要な機能をもつことが明らかになっている。これまでにわれわれは、*in situ* hybridizationおよび免疫組織染色法により、ラットRYKが中枢神経系において神経幹細胞、ニューロン、O-2A前駆細胞およびオリゴデンドロサイトで発現していることを報告した。また、最近他グループによりマウスRYKとEphファミリーレセプターの結合が示された。Ephレセプターは哺乳類神経系で形態形成などにおいて重要な機能を担う分子として知られており、RYKはその発現パターンから、Ephレセプターと結合して神経系で機能を担っている可能性も考えられる。そこで今回、COS-7細胞においてRYKとEphレセプターを共発現させたところ、これらの分子の結合およびRYKのチロシンリン酸化が確認された。この結果はRYKがEphレセプターと結合することにより、神経系におけるシグナル伝達系で重要な役割を持つことを示唆している。

PE1-105 新規Rhoファミリー低分子量G蛋白質Rnd2のラット脳の発達過程における免疫組織化学的解析

加藤 裕教[1]、中村 和弘[1]、山下 陽子[1]、根岸 学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム学

高度に発達した神経回路網の形成過程において、個々の神経細胞の移動や神経突起の伸展は必要不可欠であり、Rhoファミリーの低分子量G蛋白質がこれらの細胞骨格の制御において重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。今回我々は、脳特異的に発現しているが未だ機能が明らかではない新規Rhoファミリー G蛋白質、Rnd2に対する特異的抗体を作製し、ラット脳の発達過程における発現分布について免疫組織染色法により解析を行った。その結果、胎生17日目から生後1日目において、大脳皮質から海馬にかけての脳室下層に強いシグナルが見られ、その後、発達に伴って減弱していった。また、生後7日目から大脳皮質全体においてRnd2の免疫活性を持つ神経細胞が散在するようになった。一方、視床では胎生期にはほとんどシグナルが見られなかったが、生後、正中中心核と中心外側核でRnd2の免疫活性を持つ細胞群が現れ、このシグナルは成体においても観察された。以上の結果から、Rnd2は胎生期から新生児期にかけての脳が発達する時期において、その発現量及び発現部位が劇的に変化しており、この時期に見られる神経細胞の増殖や分化、あるいは移動において重要な役割を担っていることが考えられる。

PE1-106 脳特異的受容体型プロテオグリカン、ニューログリカンCのリン酸化と脂質ラフトへの局在

山内 忍[1,2]、青野 幸子[1]、時田 義人[1]、松井 ふみ子[1]、周尾 卓也[1]、笠原 浩二[3]、大平 敦彦[1,2]
[1]愛知県コロニー研・周生期、[2]名古屋大院・医・神経生化学、[3]都臨床研

ニューログリカンC (NGC) は脳神経組織特異的な発現を示す膜貫通型プロテオグリカンであり、その分子内には各種プロテインキナーゼによりリン酸化可能なモチーフが存在する。今回、我々はリン酸化を介したNGCの情報伝達への関与の可能性を調べた。まず、ラット大脳皮質初代培養細胞を^{32}P正リン酸で代謝標識したところ、NGCが標識されることが示された。近年、細胞膜上のスフィンゴ糖脂質マイクロドメイン (脂質ラフト) が情報伝達の場として機能していることが報告されている。そこで、NGCが情報伝達分子の一員としてラフトに局在するかを調べた結果、脳の発達に伴い、NGCの一部がラフトに集積することがわかった。また、ラット脳のラフト画分、および非ラフト画分からNGCを特異抗体で免疫沈降し、in vitroでキナーゼ反応を行ったところ、非ラフト画分では、NGCコアタンパクのセリン残基がリン酸化されたが、ラフト画分ではNGCのリン酸化が起こらなかった。これらの結果は、NGCがNGC共沈キナーゼによるリン酸化を介して細胞内外をつなぐ情報伝達に関与し、細胞膜上での存在場所を変えることで、情報伝達の制御を行っている可能性を示唆する。

PE1-107 神経突起形成時の NGF による Rac1 と RhoA の活性制御とそのクロストーク

山口 賀章[1]、加藤 裕教[1]、根岸 学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム学

【目的】低分子量 G タンパク質 Rho ファミリーの中で Rac は神経突起の伸張、Rho は神経突起形成の抑制と、神経突起の形成において逆の作用を示すことが知られている。そこで、神経突起形成時に、神経成長因子 (NGF) による Rac1 と RhoA の活性制御と、それらのクロストークについて検討し、以下の結果を得た。
【結果】PC12 細胞において、NGF は Rac1 を活性化し、神経突起形成部位に活性化された Rac1、引き続いて F-actin の集積を引き起こし、そこから神経突起を形成した。一方、NGF は逆に RhoA の活性を低下させた。しかし、常時活性型の RhoA、RhoA-V14 の発現により RhoA 活性の低下を阻害すると、NGF による Rac1 の活性化を抑制するだけでなく、細胞膜周辺のコルチカルアクチンフィラメントを安定化し、細胞の球形化を引き起こし、これら Rac1 と F-actin の集積を抑制することで、神経突起の形成を阻害した。
【結論】以上の結果より、NGF は Rho を不活性化し、Rho による Rac の機能阻害を解除する一方、Rac を活性化し、神経突起形成部位に集積させ、F-actin を再構築することにより、神経突起の形成を引き起こすものと考えられる。

PE1-108 脳特異的RhoファミリーGタンパク質Rnd1の神経突起形成作用とRhoシグナル伝達経路の抑制機構

青木 純子[1]、加藤 裕教[1]、根岸 学[1]
[1]京都大院・生命科学・生体システム

【目的】低分子量Gタンパク質Rhoは細胞骨格の制御を介して細胞の形態を調節している。Rhoは神経細胞においては神経突起の退縮を引き起こし、Rhoを抑制すると神経突起の伸長が起きる。一方、脳に主要に発現しているRhoファミリーGタンパク質Rnd1は、線維芽細胞においてRhoの経路に対して抑制的にはたらくことが示されている。そこで我々はRnd1の神経細胞の形態に対する作用とその分子機構を調べた。【結果】PC12細胞にRnd1を発現させると、Rhoを抑制するC3処理の場合のように、細胞辺縁部のF-アクチンが減少し、細い多数の神経突起が形成された。アクチン重合阻害剤であるcytochalasin Dによっても同様にF-アクチンの減少と突起形成が見られた。また、Rhoは三量体Gタンパク質G12ファミリーによって活性化されるが、HEK293T細胞において、G12ファミリーによるRhoの活性化はRnd1によって抑制された。【結論】Rnd1はG12ファミリーの下流でのRhoの活性化を抑制し、細胞辺縁部のF-アクチンを解体することにより、神経突起の形成を引き起こすと考えられる。

PE1-109 聴覚中枢から歌制御中枢への興奮伝播回路：キンカチョウ脳スライスの光計測

陳 玲[1]、坂口 博信[2]、曽我部 正博[1,3]
[1]JST国際共同研究「細胞力覚プロジェクト」、[2]獨協医科大学 生理2、[3]名古屋大学 医 生理2

キンカチョウの歌学習は人間の音声言語学習と多くの類似点があり、言語学習のモデルとして有用である。我々は、高次発声神経核HVcの腹側に隣接するshelfの入出力経路に注目し、矢状断標本では、HVc→shelfの流れが優勢であることを報告してきた (Wang,et.al, NeuroReport, 2001)。本研究では、厚さ400 μmの前額断標本を膜電位感受性色素で染色し、通電で若起される興奮伝播をイメージングし、いくつかの新しい知見を得た。まずshelfは一次聴覚野field Lから興奮性入力を受けていることが確認された。ついでshelfを電気刺激すると、神経興奮はHVcの背内側と腹側の両方向に伝播し、発声中継核RA領域に到達した。CNQX/AP5の投与によって、shelfからHVcあるいはRAへの信号伝播は抑制された。一方、HVc中央部への通電で若起された神経興奮はshelf へは伝播したが、RAには到達しなかった。しかしGABA$_A$受容体を阻害すると、HVcからshelfへの信号が顕著に増大するとともに、RAでの神経応答も見られるようになった。また、HVcの尾側中央部を刺激するとHVcから直接RA へ伝播するHVc→RA発声運動神経回路も確認された。HVc⇔shelf→RAという聴覚-運動回路をもとに、聴覚フィードバックと発声制御との関連について考察する。

PE1-110 NF-κB活性化経路におけるハービマイシンAの抑制効果とその作用標的の探索

荻野 真一[1]、上原 孝[1]、野村 靖幸[1]
[1]北大・院薬・薬理

IL-1βやTNF-αはグリア細胞に作用して転写因子NF-κBを活性化し，一酸化窒素合成酵素，サイトカインなどの遺伝子発現を引き起こす．私たちはこれまでに，グリア細胞において様々なストレス刺激に伴うNF-κBの活性化をハービマイシンA(選択的チロシンキナーゼ阻害薬)が特異的に抑制することを見いだしてきた．しかしながらその作用機序の詳細については未だ不明である．今回，NF-κB活性化機構におけるハービマイシンAの作用点について解析を試み，以下の知見を得た．まず，ハービマイシンAがIL-1β刺激に伴うIκBのリン酸化と分解・消化，さらにNF-κBの核内移行を抑制することを免疫組織学的検討から確認した．NF-κBの活性化は制御因子であるIκBをリン酸化するIκB kinase(IKK)によって調節されており，さらにIKKはNF-κB-inducing kinase(NIK)によって活性が制御されている．そこで，NIK活性に対するハービマイシンAの抑制効果について*in vitro*キナーゼアッセイより検討した．しかしながら，ハービマイシンAはNIKのキナーゼ活性に対して抑制効果を示さなかった．一方，NIKの過剰発現によるIκBのリン酸化はハービマイシンAによって著明に抑制された．したがって，ハービマイシンAはNIKの下流で作用している可能性が示唆された．現在その詳細についてさらに検討を行っている．

PE1-111　cGMP依存性キナーゼ基質G-substrateのクローニングと特徴付け

遠藤　昌吾[1]、鈴木　真佐子[1]、角　真理子[1]、伊藤　正男[1]
[1]理研・脳・神経回路メカニズム

運動学習において重要な役割を果たす神経可塑性、小脳の長期抑圧には、一酸化窒素(NO)が必須の役割を果たす。NOは小脳プルキンエ細胞において、NOーグアニル酸シクラーゼーcGMPーcGMP依存性キナーゼ（PKG）カスケードを介するが、その下流因子の同定はなされていなかった。我々は小脳プルキンエ細胞に局在するPKG基質G-substrate（GS）のクローニングとその特徴付けを行った。ラットGSのcDNAは耐熱性、耐酸性の159アミノ酸からなる分子量約1,8000のタンパク質をコードしていた。ラットGSはヒト、マウス、ウサギGSとその一次構造がよく類似していた。ラットGSのmRNAとタンパク質は小脳プルキンエ細胞に特異的に発現していた。GSは種間でよく保存された２ケ所のPKGによるリン酸化部位を持ち、リン酸化GSはプロテインホスファターゼ（PP）-1と-2Aを阻害した。Thr72をAlaに置換したGSはPP-1、-2AをGSと同様に阻害したが、Thr123をAlaに置換したGSのPP阻害活性は著しく減弱することから、PP阻害にはThr123のリン酸化が必須であることが明らかとなった。また、小脳顆粒細胞ープルキンエ細胞間の神経伝達を抑制する各種化学的刺激によりGSがリン酸化されることから、GSがPP阻害効果を介してプルキンエ細胞内でタンパク質のリン酸化を制御することが示唆された。

PE1-112　単一クロマフィン細胞における分泌顆粒動態と分泌特性～アクチン-ミオシン相互作用による調節～

林　光紀[1]、保坂　早苗[1]、笹川　展幸[1]、熊倉　鴻之助[1]
[1]上智大学・生命科学研究所

クロマフィン細胞の開口分泌は分泌顆粒供給過程とCa^{2}依存性開口過程の2つの過程から構成されていると考えられている。我々は分泌顆粒供給過程に着目し、これまでに高透過性細胞、及び正常細胞からのカテコールアミン分泌にアクチン-ミオシン相互作用が重要な役割を持つことを示唆してきた。今回は分泌顆粒供給過程をより詳細に解析するためにアンペロメトリー法による単一細胞からの開口現象の記録解析、及び蛍光ラベルした分泌顆粒運動の実画像解析を行い比較検討した。アンペロメトリー法では、微小炭素線維電極を用いて１つの顆粒の開口現象を１つのスパイクとして検出し、5分間の高カリウム刺激によるスパイクの出現頻度と波形、kineticsパラメータによる分泌動態を解析した。実画像解析法では、LysoTrackerGreenDND-26でラベルした顆粒を、冷却型CCDカメラを用いて追跡し、高カリウム刺激後0～2、及び2～4分後の各2分間における顆粒の運動距離と速度について解析した。Control細胞に比べ、アクチン-ミオシン相互作用阻害剤であるMycalolide B、Wortmanninの処理により濃度依存的にスパイクの出現頻度や顆粒の動きが減少したことから、アクチン-ミオシン相互作用による顆粒の放出部位への移動、供給が示唆された。

PE1-113　単一クロマフィン細胞における分泌顆粒動態と分泌特性ーProtein Kinase C活性化の効果ー

保坂　早苗[1]、林　光紀[1]、笹川　展幸[1]、熊倉　鴻之助[1]
[1]上智大学・生命科学研究所

Protein Kinase Cは開口分泌の調節因子であり、その活性化によりクロマフィン細胞からのカテコールアミン放出は増強される。我々は、増強の機構としてPKCがMgATP依存性プライミングを促進することを示してきた。また、PKCの活性化が、分泌顆粒のReadily Releasable Poolを拡大することや、アンペロメトリー法で測定される個々の開口のキネティクスを変えることが報告されている。今回は、開口分泌に及ぼすPKC活性化の効果を以下の二方法を用いて詳細に検討した。アンペロメトリー法では、微小炭素線維電極(直径5μm)を作用電極として細胞近傍に寄せ、+650mVの電圧を印加し、放出されたカテコールアミンの電解電流をvoltammetric-amperometric amplifierで検知して、4kHzでサンプリングした。この方法により、一つの顆粒の開口現象を一つのスパイクとして検知でき、5分間の高カリウム刺激時に生じたスパイクの出現頻度と波形から分泌動態を解析した。さらに、実画像解析法を用いて、蛍光ラベルした分泌顆粒の高カリウム刺激後の運動変化を追跡した。PKCを活性化するTPA処理により、開口頻度やスパイク波形、顆粒運動に生じた変化について報告する。

PE1-114　B型モノアミン酸化酵素のセロトニンニューロンにおける細胞内局在

新井　良八[1]、唐沢　延幸[2]、黒川　清[1]、中村　高秋[1]、林　直樹[1]、藤宮　峯子[1]、工藤　基[1]、堀池　喜八郎[3]、伊藤　明夫[4]
[1]滋賀医科大・解剖、[2]藤田保健衛生大・医・解剖、[3]滋賀医科大・生化、[4]九大・理・生物

【目的】ラット背側縫線核から視交叉上核に投射するセロトニンニューロンにおいて，B型モノアミン酸化酵素(ＭＡＯＢ)の細胞内局在を明らかにした。【方法】セロトニンとＭＡＯＢの二重標識蛍光抗体法と，セロトニンおよびＭＡＯＢの電顕免疫組織化学を行った。【結果】二重標識蛍光抗体法によって，背側縫線核のセロトニンニューロンの細胞体にはＭＡＯＢが存在したが，視交叉上核のセロトニン神経終末にはＭＡＯＢが観察されなかった。ＭＡＯＢの電顕観察では，背側縫線核におけるＭＡＯＢ陽性神経細胞体に存在するミトンコンドリアのうち，８０％がその外膜にＭＡＯＢが持つが，２０％はＭＡＯＢを持たなかった。視交叉上核で同定した神経終末内のミトンコンドリアは，ＭＡＯＢ陰性であった。セロトニンの電顕観察では，視交叉上核のほとんどのセロトニン神経終末内にミトンコンドリアは存在した。【結論】セロトニンニューロンの細胞体には，ＭＡＯＢを持つミトンコンドリアと，ＭＡＯＢを持たないミトンコンドリアが存在する。ＭＡＯＢを持たないミトンコンドリアだけが，軸索輸送によって運ばれることが示唆される。

PE1-115　血小板活性化因子受容体欠損マウスを用いた神経細胞移動の解析

徳岡　涼美[1,3]、石井　聡[1,3]、島田　厚良[2,3]、清水　孝雄[1,3]
[1]東京大院・医・細胞情報、[2]愛知県コロニー・発障研・形態、[3]科学技術振興事業団・CREST

ヒト滑脳症の原因遺伝子であるLis1遺伝子は、血小板活性化因子(PAF)分解酵素の１つであるI型PAFアセチルヒドロラーゼ（PAF-AH）のβサブユニットをコードし、この欠損により神経細胞移動に異常が起こる。しかしPAFと神経細胞移動を結ぶメカニズムついての詳細は現在でも明らかではない。本研究では、PAFとその受容体の神経細胞移動における役割を明らかにすること、そしてPAFとPAF-AHβサブユニットとの関係を解明することを目的に、PAF受容体欠損マウスを用いた解析を行った。小脳顆粒細胞の培養系を用いた実験により、PAF受容体欠損マウスの神経細胞移動速度が、野生型マウスよりも低いことがわかった。さらに、PAF受容体アンタゴニスト(WEB2086)を培養液中へ投与することにより、野生型マウスの顆粒細胞は移動が抑制されるがPAF受容体欠損マウスの細胞への影響はないことが確認できた。また、PAF受容体アゴニストmc-PAFにより、野生型マウスでもPAF受容体欠損マウスでもいずれもの神経細胞移動は影響を受けたが、その濃度依存性は両者で異なっていた。以上の結果より、神経細胞の移動にPAFは関与しているが、その作用機序にはPAF受容体を介する系と介さない系の二つの経路があることが示唆された。

PE1-116　*IP*$_3$ receptor type 1 mRNA の3'末端非翻訳領域に結合する遺伝子産物と小脳Purkinje細胞におけるmRNA局在化機構

飯島　崇利[1,2,3]、今井　貴雄[1]、木村　友喜[4]、Alan Bernstein[4]、岡野　栄之[1,2]
[1]慶大・医・生理学、[2]科技団・CREST、[3]阪大・院医・第一解剖、[4]Samuel Lunenfeld Res. Inst. Mount Sinai Hospital, CAN

神経系細胞ではその樹状突起上に特定のmRNAが局在する現象が知られているが、これらは外的な刺激などによって局所的に翻訳されることでシナプスの可塑性をはじめ、ニューロンの構造的、機能的極性を構築すると推測される。そしてこのような輸送には、そのmRNAの3'末端非翻訳領域(3'UTR)が深く関わっていることがこれまで知られてきた。今回、我々は小脳においてこのような局在化が見られる*IP*$_3$R1のmRNAで、その3'UTRに結合する因子をexpression library screeningによりクローニングした．この*IP*$_3$R mRNA binding protein (*IP*$_3$R RBP) は、中枢神経系において小脳Purkinje細胞をはじめ、海馬、大脳皮質などのニューロンなどで発現が認められ、その発現パターンは*IP*$_3$R1と高い類似性を示しており、さらにタンパクレベルでPurkinje細胞の樹状突起にも存在していることが明らかとなった。そこで現在、このタンパク質と神経細胞におけるmRNA局在化機構との関連ついて、そのノックアウトマウスなどを中心に解析を行っている。

PE1-117 大脳皮質神経上皮由来の細胞移動調節因子FILIPの新しい分子種とその機能

永野 隆[1]、畠中 由美子[2,3]、久保田 力[1,4]、村上 富士夫[2,3,5]、佐藤 真[1,3]
[1]福井医大・医・解剖2、[2]基生研・行動制御、[3]CREST, JST、[4]福井医大・医・整形、[5]阪大院・基礎工・生物工学

我々は前回の神経科学大会にてラット発生期大脳皮質由来の細胞骨格関連新規蛋白質 FILIP (Filamin-interacting protein) について報告した。FILIP分子の C末端側半分はその名前が示す通りアクチン結合蛋白質であるFilamin 1 と結合する。Filamin 1 は大脳皮質形成期における細胞移動に必須の分子であるが、FILIPはFilamin 1 の分解を促進することにより細胞移動を負に調節していることが示唆された。その後の検討により、FILIPには少なくとも 2 種類の分子種が存在することが明らかになった。すなわち前回FILIPとして報告した分子 (965アミノ酸残基；S-FILIPと改名) と、そのN末端側に247残基を加えたL-FILIPである。L-FILIPはS-FILIPに比べて大脳皮質神経上皮における蛋白質発現量が多いだけでなく、培養細胞におけるFilamin 1 分解促進作用・大脳皮質スライス標本における細胞移動抑制作用がともにより顕著であった。これらのことから、大脳皮質神経上皮においてFilamin 1 の分解を促進することにより細胞移動を負に調節する役割はS-FILIPよりも主としてL-FILIPが担っているものと考えられた。

PE1-118 大脳皮質層構造形成におけるDab1シグナルの関与

川北 晃裕[1,3]、山下 俊英[1,3]、満田 憲昭[2]、遠山 正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態学分野、[2]愛媛大学医学部生理学第二、[3]科学技術振興事業団

大脳皮質層構造形成は細胞の分裂、移動、配置、分化の多様な局面から成る。現在、Reelinは細胞の移動、配置、分化に関与することが多くのノックアウトマウスの解析から示唆されている。ここ数年の間に、Reelinが[5]ApoER2(Apolipoprotein E receptor 2)、VLDLR(very low density lipoprotein receptor)およびCNRs(Cadherin-related neuronal receptor)に結合することにより、細胞内のDab1がリン酸化されることが分かってきている。このDab1のリン酸化が細胞骨格系制御、細胞接着制御に影響すると考えられるが、そのシグナル伝達はよく知られていない。また、Reelin シグナルが大脳皮質層構造形成の他の局面にどのように関与するのかも知られていない。我々はReelinノックアウトマウス(Reeler mouse)とDab1ノックアウトマウス(yotari mouse)が同様の大脳皮質層構造の異常を示すことからDab1に注目し、Dab1のシグナル伝達を解析した。Dab1に付着する蛋白質を同定するためにYeast Two-hybrid systemによるスクリーニングを行った結果、複数の蛋白質がDab1のシグナルを形成していることを見出し、これらの蛋白質の大脳皮質層構造形成への関与について考察する。

PE1-119 PC12D 細胞神経突起内におけるペルオキシソームのmotility に関する解析

石川 哲也[1]、川井 千景[1]、佐野 護[2]、湊川 洋介[1]
[1]川崎医大・生化学、[2]京都府医大・生物

昨年の大会で，培養神経系細胞PC12D細胞の神経突起内には多数のペルオキシソームが存在し，特にgrowth cone中に複数のペルオキシソームが存在することを報告した．そこで次に神経突起中でのペルオキシソームのmotilityについて調べた．
ペルオキシソームを検出するために，EGFPにperoxisome targeting signal 1を連結させたEGFP-SKLを発現するプラスミドpEGFP-SKLを作製した．pEGFP-SKLをPC12D細胞にトランスフェクションした後，培地にNGFを加えて2日後に共焦点レーザー顕微鏡で観察した．Time-lapse motion analysisを行った結果，ペルオキシソームは神経突起中を順行性および逆行性に移動することが明らかになり，順行性移動の平均速度，移動距離の平均値は 0.20 μm/sec，3.04 μmであり，逆行性移動でそれぞれは0.23 μm/sec，3.53 μmであった．またpeak速度が 1 μm/sec以上で移動するものや，20 μm弱もの距離を一気に移動するものも存在していた．また細胞体から神経突起へ入ってゆくペルオキシソームも観察している．これらの結果から，ペルオキシソームは細胞体から神経突起に入りその中を移動してgrowth coneまで行き，そこで何らかの役割を果たし再び細胞体まで帰ってゆくのではないかと考えている．

PE1-120 培養神経細胞におけるコレステロールによる樹状突起伸張調節作用の検討

道川 誠[1]、ファン キブン[2]、ユ ウェイ[3]、千田 隆夫[4]、キョウ ケンセイ[1]、ゾウ クン[1]、柳澤 勝彦[1]
[1]国立長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]カリフォルニア大学・神経、[3]カリフォルニア大学・解剖、[4]藤田保健衛生大・第一解剖

Microtubule-associated protein 2 (MAP2)は神経細胞特異的蛋白であり、樹状突起および細胞体に局在する。MAP2は微小管の安定性をリン酸化依存的に制御し、樹状突起の伸張、突起分枝およびシナプス可塑性を調節すると考えられている。最近我々は、コレステロールが、軸索におけるMAPsの一つであるtauのリン酸化調節を通して軸索の微小管安定化を制御することを報告した(J. Neurochem, 2001)。今回はコレステロールのMAP2、細胞体微小管、樹状突起の伸張および突起分枝に対する影響を検討した。その結果、コレステロール欠乏は、(1) 樹状突起伸張および分枝の抑制、(2) MAP2のリン酸化抑制、(3) 細胞体における微小管の脱重合促進、(4) フォスファターゼ(PP2A)活性の上昇、(5)セラミド合成の上昇を誘導した。しかし、軸索伸張には影響を与えなかった。以上から、細胞内コレステロール量の変動はセラミド代謝、MAP2リン酸化を介して微小管の安定化、樹状突起伸張に影響を与えている可能性が考えられた。

PE1-121 哺乳類胎児脳におけるMicrotuble-Associated Protein 2 (MAP2) 新規エキソン5Aの発現

中村 公一[1]、金子 武嗣[2,3]、玉巻 伸章[2]
[1]京都大院・理・自然人類学、[2]京都大院・医・高次脳形態学、[3]CREST, JST

Microtuble-Associated Protein 2 (MAP2)には、同一遺伝子からの選択的スプライシングによって生じた高分子量MAP2 (a/b)と低分子量MAP2 (c/d)のスプライシング・バリアント (SV) がある。近年さらに10種以上のMAP2-SVが見つかり、これらの発現は時空間的に調節を受けていることが知られる。我々は、このようなMAP2-SVはニューロンの樹状突起における形態形成の調節に重要な働きを担っているのではないかと考え、ヒト胎児脳 (21~30週齢) cDNA試料からのPCRと 5'-RACE、およびラットE17胚の脳からのRT-PCRによって新規MAP2-SVをクローニングした。この中には新規エキソンを持つものが含まれており、ヒトゲノム・ドラフトシークエンスの解析からヒトMAP2エキソン5とエキソン6の間に位置することが明らかになったので、これをエキソン5Aと命名した。エキソン5Aはヒト胎児脳においてmRNAの5'末端を形成しているが、通常のMAP2の開始コドンはエキソン5に存在するため、この転写産物が翻訳されうるかどうかは現在不明である。しかし、エキソン5Aは、ラットにおいてもE17胚の脳においてmRNAとして発現していたことから、広く哺乳類の遺伝子に保存され、発現していると考えられる。ヒトMAP2遺伝子構成エキソンは23個となった。

PE1-122 神経特異的微小管調節因子SCG10のリン酸化制御及び神経突起伸展での役割

森井 博史[1]、中野 伊津子[1,2]、山田 登美子[1,2]、森 望[1,2]
[1]科技団・戦略、[2]国立長寿研・分子遺伝

神経特異的遺伝子であるSCG10ファミリー(SCG10, SCLIP, RB3)は微小管崩壊活性を持ち、神経突起伸展並びに神経回路再編成に深く関連していると考えられている。SCG10蛋白質は、神経成長円錐に豊富に存在し、発達期に高い発現を示した後、生後 3 週以降には急激に減少する。実際、幼若期のネコ大脳視覚野(VC)へのBDNF持続注入により、VC/LGNにおいてSCG10遺伝子の高い発現が誘導されること、また、ラット海馬でのLTP刺激がRB3あるいはSCG10を後期応答遺伝子として誘導することなどから、SCG10が神経可塑性の分子マーカーとなると考えられる。この様なSCG10蛋白質が持つ微小管崩壊活性はリン酸化により制御される。そこで、微小管崩壊因子であるSCG10が神経可塑性の亢進と共に発現が上昇する意義を探るために、神経突起伸展時におけるラット海馬初代培養細胞の神経成長円錐内のSCG10リン酸化状態を詳細に解析すると共に、SCG10の活性化型の量的変化が神経突起伸展に及ぼす影響を探索した。これらのことより、神経突起伸展におけるSCG10の役割について考察する。

PE1-123　神経細胞の樹状突起伸長と細胞移動における微小管関連蛋白（MAP2・MAP1B）の役割

滕　俊琳[1]、武井　陽介[1]、原田　彰宏[2]、中田　隆夫[1]、広川　信隆[1]
[1]東京大院・医・細胞生物／解剖

神経系に発現している微小管関連蛋白MAPsは、微小管に結合し、その重合を調節し、微小管の安定性を高める一群の蛋白であるが、生体内での機能は不明であった。その中で、MAP2とMAP1Bは成長過程の神経細胞に多量に発現しており、形態形成における機能的なグループをなしている可能性がある。我々はMAP2, MAP1B各々を欠失したシングルノックアウトマウス及び両者を欠失したダブルノックアウトマウスを作成し比較解析した。MAP2ノックアウトマウスは一見正常に発育し、脳に粗大な異常は認められなかった。一方ダブルノックアウトマウスの脳には著明な層構造の形成異常が観察された。BrdUによるラベル実験により神経細胞移動の障害が起きていることがわかった。更にこのマウスから海馬初代培養細胞を作成し細胞生物学的に解析した。ダブルノックアウトマウス由来の神経細胞は特に樹状突起の伸長障害を呈した。これらの神経細胞の微小管には成長円錐内部での束化及び突起内でのSpacingが障害されていた。以上から、神経系の形態形成においてMAP2とMAP1Bは機能的なグループをなし、微小管のorganizationを通じて樹状突起伸長と細胞移動に重要な役割を持つことが示された。

PE1-124　フィロポディアのアクチン束化蛋白質ファシンの極性的束形成能、及びミオシンとの相互作用様式の解析

石川　良樹[1]、坂本　武史[2]、藤目　杉江[3]、安藤　敏夫[2]、小浜　一弘[1]
[1]群馬大・医・薬理、[2]金沢大学・理・物理、[3]名古屋大・理・分子生物

ファシンはフィロポディアに局在するアクチン線維束化タンパク質で、アクチン線維を密に束化する。このアクチン繊維束の再構成系による解析を行った。まず、繊維束内のアクチン繊維の方向が、フィロポディアで観察されるように、一方向かどうかを、HMM修飾後のネガティブ染色による電子顕微鏡で調べた。その結果、ファシンはアクチン繊維を一方向性に揃えることが明らかになった。次に、ファシン/アクチン線維束とミオシンII、ミオシンVとの相互作用様式をin vitro motility法で調べた。ファシン/アクチン線維束は、至適条件下でミオシン上を、1本のアクチン線維と同じ速度でスムースに滑り運動した。また、コーティングに用いるミオシン濃度を高くすると、ファシン/アクチン線維束が滑りながらバラバラにほどけていく現象が観察された。以上の結果は、フィロポディアのアクチン線維の方向性がどうして一方向性に揃っているのかという問題に関し、ファシンが重要な役割をしている可能性をしさしている。さらに、フィロポディアで観察されるアクチンの退行性の流れ、および基部における解離運動が、ミオシンによって引き起こされている可能性を示唆している。

PE1-125　イモリ嗅細胞の繊毛運動における浸透圧効果

若園　佳彦[1]、櫻井　孝司[1]、寺川　進[1]
[1]浜松医大・光量子

イモリやカエル等の両生類では嗅細胞の活発な繊毛運動が観察される。この繊毛運動は匂い分子の捕捉や繊毛膜表面のクリーニング等に重要な役割を担っていると考えられるが詳細についてはほとんど知られていない。今回我々は、イモリの嗅細胞を単離し、様々な細胞外溶液の条件下、ビデオ強化型微分干渉顕微鏡を用いて繊毛運動を観察した。嗅細胞の繊毛運動は、高カリウム刺激下、その運動特性を変えることなく維持された。よって、電位依存性カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウムの流入は、嗅細胞の繊毛運動にほとんど影響を与えないことが示唆された。しかし、細胞外溶液の浸透圧の変化は、嗅細胞の繊毛運動に対して顕著な影響を及ぼした。特に、浸透圧の上昇は、軽度の場合にも繊毛運動を完全に停止させた。この高張刺激による繊毛運動の抑制は、TritonX-100処理をした膜透過嗅細胞においては認められず、微小管等の細胞骨格系への直接効果ではなく、細胞（繊毛）膜を介して作用することがわかった。嗅繊毛を覆う嗅粘膜は外環境と接していることから、嗅細胞の繊毛運動は外環境の変化に大きく依存していると考えられる。

PE1-126　新しい分子モーターKIF1Bβはシャルコー・マリー・トゥース病2A(CMT2A)の原因遺伝子である

田中　庸介[1]、趙　春杰[1]、滝田　順子[2]、瀬藤　光利[1]、中川　輝良[1]、竹田　扇[1]、楊　宏偉[2]、寺田　純雄[1]、中田　隆夫[1]、武井　陽介[1]、斎藤　正明[3]、辻　省次[3]、林　泰秀[2]、廣川　信隆[1]
[1]東京大院・医・細胞生物、[2]東京大院・医・小児科学、[3]新潟大・脳研・神経内科

KIF1Bβ はKIF1Bα とモータードメインを共有する微小管系の新しい分子モーターである。特異的抗KIF1Bβ抗体による膜小胞のプルダウンアッセイ、免疫沈降、免疫電顕により、KIF1Bβはシナプトタグミン、SV2などと共にシナプス小胞前駆体の膜上に局在することがわかった。KIF1Bノックアウトマウスを作成したところ、ホモマウスは延髄の呼吸中枢の変性による神経原性の新生児無呼吸により出生直後に死亡し、培養海馬神経細胞はKIF1Bβアイソフォームでのみレスキューできた。ヘテロマウスの末梢神経では上記シナプス小胞タンパク質が特異的に減少し、かつaxonopathy型の遠位筋の筋力低下を認めた。そこでヒト遺伝子マッピングを行なってみると優性遺伝する神経疾患CMT2Aとのオーバーラップが示唆されたため、患者DNAをPCR-SSCP法により解析したところ、ATP結合部位の点突然変異を認めた。この変異体にはモーター活性が失われている。以上のことから、シナプス小胞前駆体を運ぶモーターのヘテロ変異により、CMT2Aが起こることが示唆された。Ref.: Zhao et al., *Cell* 105:587-97(2001).

PE1-127　発育に伴うニューロフィラメントサブユニット構成の変化

内田　敦子[1]、津田　守弘[2]、小宮　義璋[2]、田代　朋子[1]
[1]青山学院大・理工・化、[2]群馬大・医・分子病態

軸索細胞骨格の主要構成分であるニューロフィラメント（NF）は、分子量の異なるL、M、Hの3つのサブユニットから成るヘテロポリマーである。典型的な中間径線維蛋白であるLとは異なり、MとHは長いC末延長部をもつことから、各サブユニットはフィラメント形成や軸索形態維持に異なる役割を分担していると予測される。今回、軸索の形態が大きく変化する発育過程において、mRNAレベルおよび蛋白レベルでのサブユニット構成比、軸索内輸送速度、軸索形態の変化を調べ、各サブユニットの役割を検討した。生後1週まではH 蛋白はほとんど存在せず、NFの輸送速度は4.5 mm/日と非常に速かった。また、軸索内でNFは部分的に集合し、末梢側でその密度が増加していた。2週にかけてH蛋白が増加しはじめ、2週目以降、MのmRNA量が急激に低下した。この時期、軸索径は増大し、NFは等間隔で存在するようになり、末梢側でその密度が減少していた。また、NFの輸送速度は発育に伴って徐々に低下した。これらの結果から、発育初期に多いMはNF数を増加させ、末梢へとより速く運ぶ役割を持ち、その後、Mと置き換るHは、軸索の安定化と径の増大に寄与し、NFの輸送速度を低下させることが示唆された。

PE1-128　培養大脳皮質ニューロブラストの示すミラー類似パターン：生細胞蛍光標識法を用いた遊走細胞のイメージング

永田　功、木村-黒田　純子[1]
[1]東京都神経研、脳構造

大脳皮質形成において、幹細胞由来の神経前駆細胞から生まれた多数のニューロブラストは外的な要因である放射状グリアにガイドされて移動するとされているが、細胞の内的な要因についてはよく判っていない。マウス胎仔の大脳皮質（胎齢11～15日）由来の解離細胞をラミニン基質上で低密度培養すると、BrdUを取り込んだ同一前駆細胞に由来すると思われる2個の（ペア）ニューロブラストが鏡像対称に似たパターンと、同じ神経伝達物質の免疫染色パターンを示した[1]。今回は、この培養系を用いペア遊走細胞における細胞内微小構造のダイナミクスを追及した。細胞内微小構造としてアクチンフィラメントや細胞内小器官、核などを生きたまま特異的な蛍光物質で標識して観察し、それらの多重蛍光タイムラプス像を解析した。その結果、ペアの遊走細胞は完全な鏡像対称ではないが、ミラーイメージに類似した細胞骨格などの微小構造と遊走パターンを示した。これらの結果と、３Ｔ３細胞での報告[2]とを考え合わせると、前駆細胞から生産されるニューロブラストの少なくとも一部はミラー様の細胞内微小構造をもち、同じ外的環境下では類似したパターンで移動することが示唆された。1)永田、解剖学雑誌 66(1991) 390; 2) Albrecht-Buehler, J.Cell Biol.,72(1977) 595-603

PE1-129　単離ニューロフィラメントによるin vitroゲル形成とその特性

倉知　正[1]、萩川　慎平[2]、小宮　義璋[1]、田代　朋子[2]
[1]群馬大・医・分子病態、[2]青山学院大・理工・化

ニューロフィラメント(NF)は、NF同士あるいは他の細胞骨格繊維との相互作用により神経軸索の安定化に寄与する反面、NF輸送の停滞による異常蓄積が老化神経や一部の神経変性疾患における変性要因として注目されている。培養細胞を用いた最近の実験では、移動中の単一NFの速度は膜顆粒に匹敵するが、輸送頻度が低いため、平均速度は1/100になることが示された。我々はNFの構造および輸送を調節するNF間相互作用の実体を明らかにする目的で、ビデオ増強微分干渉顕微鏡法、蛍光抗体法によりin vitroで形成されるNFゲルを観察した。ラット脊髄より抽出したNFをショ糖密度勾配遠心で精製する際、沈殿させずに一定容量の1.5Mショ糖溶液層に回収し、ほぼ均質な網目状NFゲルを得た。ゲル形成はNF濃度0.2mg/ml付近から始まり、濃度上昇に伴い密な三次元構造となった。ゲルを構成する直線的な長いNF繊維は、酵素的脱リン酸化により、短く縮れた繊維に変化した。また、直径0.5μmのラテックス・ビーズをゲルに混入し、そのブラウン運動が拘束される領域を調べることによりゲルの構造特性の評価を試みたところ、濃度およびリン酸化状態に依存したゲル特性の変化を検出した。これらのことから、in vitroゲル形成はNFの構造調節因子を検索する上で有用な実験系と考えられる。

PE1-130　経皮的高頻度電気刺激（TENS）は運動野の活動性を抑制する

美馬　達哉[1]、大賀　辰秀[1]、佐藤　岳志[1]、山本　順一[1]、Rothwell John[2]、柴崎　浩[1]
[1]京大・医・高次脳機能総合研究センター・臨床脳生理、[2]京大・医・高次脳機能総合研究センター・神経心理生理学

ヒト運動野興奮性を可塑的に変化させる非侵襲的手法を開発することは、神経疾患などの治療やリハビリテーションに有効である可能性がある。体性感覚刺激によって、刺激終了後にも持続する運動野の興奮性の変化が生じるかを、経皮的高頻度電気刺激法（TENS）を用いて検討した。正常被験者6名で、右拇指丘に運動閾値以下の強度でTENS刺激（90Hz）を合計30分（15分X2）おこない、その前後での同部位に対応する運動野興奮性の変化を、経頭蓋的磁気刺激法(TMS)によって評価した。TMSによって一次運動野を刺激することで短拇指外転筋に生じる運動誘発電位（MEP）の振幅を測定した。また、脊髄の興奮性を評価するためにF波の振幅も測定した。TENS刺激開始15分後、刺激終了直後、終了5分後のMEPは、刺激前の約60%に低下していた。しかし、F波では変化を認めなかった。また、刺激終了直後には、二点識別閾値と触覚閾値（von Frey hairにて計測）の有意な上昇が認められた。この結果は、TENSによる体性感覚持続刺激が運動野の興奮性にも影響している可能性を示唆する。

PE1-131　サル前頭眼野後部領域に再現される3次元視線運動信号

福島　菊郎[1]、山野辺　貴信[1]、新明　康弘[1]、福島　順子[1]、Sergei Kurkin[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

滑動性眼球運動と輻輳運動は、いずれもゆっくり動く視覚対象の追跡に必須であるが、両者はそれぞれ異なるシステムとして、前者は網膜slip（速度）情報を、後者は両眼視差（位置）情報を使い、脳内経路も異なることが報告されている。しかし両運動系は共通点が多いため私どもは、日本サル弓状溝底部および背側部の滑動性眼球運動ニューロンが輻輳運動にも応答するかどうかを、スポット視標をサルに追跡させることにより調べた。どちらかの眼球運動に応答し、両眼球運動に対する応答を調べた125個中、大多数（~70%)は両者に応答した。これらニューロンの最適応答方向は前額面でも奥行き方向でもあらゆる方向を向いており、視標運動速度に応答するものが含まれた。この結果は、前頭眼野後部領域が滑動性眼球運動と輻輳運動の両者に共通の神経機構を備えることを示し、それにより3次元空間のあらゆる方向の視標運動の追跡のための視線運動信号が形成される可能性を示唆する。

PE1-132　手の視覚像移動課題遂行時のサル背側運動前野の細胞活動

落合　哲治[1,2]、虫明　元[1,3]、丹治　順[1,2,3]
[1]東北大学・医・生体システム生理、[2]宮城産業振興機構、[3]科学技術振興事業団

背側運動前野が、視覚情報に基づいた運動の制御のどのような側面に関与するかを調べる目的で、手の視覚像をターゲットに移動させる課題を訓練し、課題遂行中のサルより細胞活動を記録した。課題では、ターゲットに移動させる視覚像の部位を示す指示信号とターゲットを順次呈示し、遅延期間の後にゴー信号が与えられると、指示された部位をターゲットに移動させた。特に細胞活動が、実際の手の運動と、視覚像の移動のどちらをより反映するかを調べるために、スクリーンの像を適宜左右反転することで、実際の手の運動と視覚像の移動方向を解離させた。課題遂行中には、眼位、筋電図の活動も記録した。遅延期間の細胞活動を解析すると、背側運動前野には、ターゲットへ移動させる視覚像上の基準点の位置により活動を変化させる細胞が多く存在した。また、実際の手の運動方向よりその視覚像の移動方向を反映する細胞活動も遅延期間中に見出された。

PE1-133　プリズム適応における大脳運動前野腹側部と一次運動野のニューロン活動の比較

蔵田　潔[1]
[1]弘前大・医・第二生理

目標点への到達運動のプリズム適応に大脳皮質運動前野腹側部が重要な役割を果たしていることがムシモル注入による可逆的傷害実験、およびプリズム適応中に特異的な運動前野腹側部内の神経ネットワークにおける信号伝達の動的変化から明らかにされつつある。本研究ではプリズム適応の前後を通じて複数の単一ニューロン活動の多点同時記録を行うことにより、運動前野腹側部と一次運動野の役割を比較した。いずれの領域においても運動課題遂行中に記録された個々のニューロンにはプリズム適応中に特異的な活動パターンを示すものはほとんどなかった。しかし、ニューロン間の相互相関を解析すると、プリズム適応中に特異的にスパイク後促通を示すニューロン対が存在していたが、その数は一次運動野より運動前野腹側部に多く存在していた。このことは運動前野腹側部がプリズム適応により重要な役割を果たしていることを示すものと考えられる。

PE1-134　サル腹側運動前野における運動関連活動と体性感覚反応の空間的表現

筧　慎治[1,2]、ホフマン　ドナ[2]、ストリック　ピーター[2]
[1]東北大院・生命科学・脳情報処理、[2]ピッツバーグ大学・医・神経生物学・精神医学・認知神経科学センター

腹側運動前野(PMv)における運動指令の座標系を知るため、手首の運動課題を実行中のサルPMvからニューロン活動を記録した。この課題では手首の中心から周辺の8方向への運動を3つの前腕姿勢で行わせることにより、筋肉、関節、空間の3つの座標系のニューロン活動を分離できる(Kakei et al. Science 285, 1999)。120個のタスク関連PMvニューロンの約半数(65)が方向選択性を持ち、その殆ど(61/65, 93%)が空間座標系で運動をコードしていた。この空間座標系ニューロンの約85%が体性感覚または視覚刺激に反応した。驚くべきことに、多くの空間座標系ニューロン(22/61, 36%)で、体性感覚受容野の位置は身体に固定しておらず、前腕の姿勢によりシステマチックに変化した。例えばあるPMvニューロンの皮膚受容野は、前腕を回転しても常に手首の「上面」に留まり、空間座標系へのリンクが示唆された(spatio-somatic)。殆どのニューロンで、このspatio-somaticな体性感覚受容野の方向選択性は運動課題における方向選択性と一致していた。両者の一致はPMvにおいて運動指令と体性感覚情報が共通の空間座標系で統合されている可能性を示唆した。

PE1-135　遅延・条件性Go/No-go弁別課題に関連した帯状皮質運動野吻側部および尾側部の神経活動

礒村　宜和[1,2]、伊東　由美[1]、赤沢　年一[1]、南部　篤[1,2]、高田　昌彦[1,2]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]科学技術振興事業団・ＣＲＥＳＴ

大脳半球内側面に位置する帯状皮質運動野(ＣＭＡ)は細胞構築の違いから吻側部と尾側部に分類される。吻側部は前頭前野からの入力を受け、尾側部は一次運動野や脊髄に出力を送り、また吻側部と尾側部の間には相互結合が存在する。このような神経解剖学的特徴から、ＣＭＡは認知された情報を処理して運動を実行する機能を担う領域であると考えられる。本研究では、視覚刺激(位置、色)を用いた遅延・条件性Go/No-go弁別(コノルスキー)課題を遂行中のニホンザルから単一神経細胞活動を記録し、ＣＭＡにおいて処理される情報の解析を試みた。その結果、吻側部では視覚刺激の属性(位置、色)やNo-go試行に特異性をもつ細胞が多くみられたが(各々33%、21%)、尾側部では大部分の細胞がGo試行の遅延期間や運動実行前後に強く反応した(83%)。また、前頭前野(46野)と異なり、ＣＭＡ吻側部、尾側部ともに個別の感覚情報(左側、青色など)に特異的に応答する細胞は認められなかった。以上の結果は、ＣＭＡ吻側部が前頭前野からの感覚・認知情報を運動情報に変換・保持し、尾側部が運動の準備や実行に関する情報を一次運動野や脊髄に伝達する役割を果たすことを示唆している。

PE1-136　到達運動の準備における運動前野背側部と腹側部の機能的差異

星　英司[1,2]、丹治　順[1]
[1]東北大院・医・生体システム生理、[2]日本学術振興会

運動の準備における運動前野の背側部と腹側部の機能的差異について調べるために、左右の手を使い分けて、左右のうち一方の標的に到達する課題をニホンザルに学習させ、その遂行時に運動前野より単一神経細胞活動の記録を行った。この課題では標的と使用する手の情報が二段階に分けて与えられ、それらの指示に続く遅延期間の後に左右一対の標的（準備刺激）を呈示して運動準備の契機とした。今回、この準備刺激が提示されている期間の細胞活動の特性を解析したところ、背側部と腹側部で表現されている内容に明確な差を認めた。背側部では使用する手と到達する標的が同程度に表現されていたのに対し、腹側部では、過半数の細胞が到達する標的のみを反映しており、使用する手には無関係であった。更に、背側部と腹側部の間で、手と標的の表現を定量的に解析したところ、手の表現は背側部で、標的の表現は腹側部でより顕著であった。従って、運動の準備期間に背側部と腹側部では、運動の異なった側面を反映していることが明らかとなった。背側部では、使用する体部位と到達する標的という異なる２つの情報を統合しており、アクションの準備をしているとみなされた。その一方で、腹側部では、体部位よりも標的の情報をより表しており、標的の獲得の準備をしているとみなされた。

PE1-137　ニホンザル運動前野の三領域に投射する前頭前野ニューロンの多重標識方法による解析

王　艶[1,2]、嶋　啓節[1]、磯田　昌岐[1]、澤村　裕正[1]、丹治　順[1,2]
[1]東北大学医学部．医学系研究科 生体システム生理学、[2]科学技術振興事業団

サル運動前野は背側（PMd）と腹側（PMv）の二領域に大別され,更にPMdは吻側部（PMdr）と尾側部（PMdc）に分類される。本研究では多重標識方法を用いて同一サルの三つの運動前野,即ちPMdr, PMdcおよびPMvに三種類の逆行性トレーサー（WGA-HRP,DY,FB)をそれぞれに定量的に注入し,前頭前野における逆行性標識細胞分布を比較検討した。その結果,三つの運動前野に投射する前頭前野細胞は異なる分布を示し,一部重複はあるものの空間的局在性が見られた。PMvに投射する細胞は主に主溝尾側部の下壁に,PMdrに投射する細胞は主に主溝中間部上壁から背側部にかけてと主溝尾側部上壁の二ケ所に,PMdcに投射する細胞は主溝尾側部の上壁と下壁のニケ所に局在して認められた。前頭前野からPMv及びPMdcに投射する細胞数はPMdrに比べて少なかった。これらの結果は三つの運動前野に対する前頭前野における入力源がそれぞれ異なっていることを示している。

PE1-138　Internally simulated movement sensations activate cortical motor areas and the cerebellum during motor imagery

北田　亮[1]、内藤　栄一[2]、河内山　隆紀[1]、中村　聡[3]、松村　道一[1,2]、米倉　義晴[3]、定藤　規弘[4]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]京都大学総合人間学部、[3]福井医科大学、[4]生理学研究所

運動イメージは、一般に運動実行のシミュレーション過程であるといわれているが、実際に運動のどの要素がシミュレートされているのか明らかでない。我々はイメージされる運動が実際に行われた場合に期待される運動感覚がシミュレートされると仮説した。腱振動刺激による右手首の運動錯覚を応用し、運動イメージが運動錯覚に及ぼす影響を行動学的に測定し、それに関与する脳賦活部位をPETで検討した。その結果、実際の運動を伴わずに、運動錯覚方向と一致する掌屈運動イメージは運動錯覚を促進し、背屈イメージはそれを減弱させた。PETの結果、運動イメージと運動錯覚は共通に反対側帯状回運動野・補足運動野・背側運動前野・同側小脳を賦活することを明らかにした。[総括]運動イメージ中には期待される運動感覚がシミュレートされ、それは運動関連領域を賦活させることが結論付けられた。

PE1-139　上肢到達運動遂行中のサル運動野神経細胞活動の動力学パラメータによる定量化

宮下　英三[1]、阪口　豊[2]
[1]東工大院・総理工・知能システム科学、[2]電通大院・情報システム学・情報ネットワーク学

【目的】上肢到達運動遂行中のサル運動野の神経細胞活動の時間発火特性を手の運動パラメータ（加速度・速度・位置）により線形重回帰解析を行うと、加速度項がない方がよく近似できる細胞群と加速度項がある方がよく近似できる細胞群があることをすでに報告している。本研究では後者の細胞群に対して腕の動力学パラメータとの相関性において時間発火特性を定量化する。【方法】二関節マニピュレータのハンドルを操作することにより、コンピュータ画面上にハンドルの位置として提示されたカーソルを同一画面上に提示される視標に1.0秒以内に到達させることをサルに習得させた。この課題遂行中の手の位置と運動野の神経細胞活動を記録した。実験終了後、上腕および前腕の重さを計測し、二関節マニピュレータを含めた腕の状態空間方程式の各項を説明変数として線形重回帰解析を行った。【結果】肘関節あるいは肩関節の受動的な動きに応答し、しかも課題に関連する合計127個のユニットのうち108個のユニットの発火活動が手の運動パラメータの線形和として近似できた。このうち、加速度項がある方がよく近似できるユニット43個全てが動力学パラメータの線形和として近似できた。

PE1-140　系列効果を生じるスパイク平均発火率の状態依存性 - 力学系モデルと実験的検証 -

渡邉　正[1]、郷原　一寿[1]、宮下　英三[2]、西川　淳[1]
[1]北海道大院・工・非線形物理工学、[2]東京工業大院・総合理工・知能システム科学

過去の刺激が異なることにより、同じ刺激であっても反応時間に差が生ずる現象は系列効果（sequential effect）と呼ばれており、心理学実験においては良く知られている。M.C.Dorris 等（J. Neurosci, Vol.20 RC52, 2000）はこの現象が脳内神経系に起因すると考え、生理学実験によって、スパイクの平均発火率に秒以下の時間スケールで系列効果があることを示した。彼等は、これが短い時間で起こるため、シナプス可塑性以外のこれまでに知られていない新しい可塑性があると結論付けた。しかし、その原因は特定されておらず、今後の課題として残されている。本発表では、系列効果を生ずる力学系モデルを提案し、それを検証した生理学的実験について報告する。実験は、サルに２種類（1時30分と7時30分の位置）の視覚刺激をランダムに提示し、提示された方向にマニピュレータを動かすよう十分に学習させ、一次運動野における発火活動と、手の位置をタスク実行中に測定した。実験結果を詳細に解析した結果、理論の予想と定性的に良く一致する系列効果が存在することが明らかとなり、M.C.Dorris 等が指摘した新しい可塑性が、スパイクの平均発火率を状態とする、『状態依存性』に起因することを実験的に検証した。

PE1-141 視覚ターゲットに対する指上げ及び狙準動作の反応時間

石原 正規[1]、今中 國泰[1]、北 一郎[1]
[1]都立大院・理・身体運動科学

水平方向の異なる位置(5箇所: 左からNo.1〜5)の一つに呈示された視覚刺激に対して実行される右手による指上げ及び狙準動作の反応時間(RT)の違いを検討した。刺激の呈示位置はPre-cueを与えて予め位置を指定する場合(単純反応)と与えない場合(選択反応)を設定し、各呈示位置によるRTの変化をみた。動作の種類に関わらずPre-cueが有る時の平均RTは無い時よりも短かった。指上げ動作の平均RTは刺激が左または右視野に呈示された時よりも中心(No.3)に呈示された時の方が短かった。狙準動作の平均RTは左(No.1)に呈示された時に最も長く、その他の空間位置についての差はなかった。また狙準動作の平均RTは指上げ動作のそれよりも長かった。これは狙準動作が指上げ動作よりも複雑な運動である為に運動準備過程での情報処理により長い時間を要した事によるものと思われる。そこで狙準動作と指上げ動作のRTの差分値(両動作の情報処理時間の差)について分散分析を行ったところ、空間的位置についてのみ有意な主効果(動作肢と同側空間に呈示された刺激の方が対側空間または中心に呈示された場合よりも短い)がみられ、Pre-cueの有無の違いはみられなかった。従ってRTの差分値にみられた空間位置効果は単純／選択反応の違いではなく、狙準運動準備過程における視覚刺激の空間情報処理が関係するものと考えた。

PE1-142 ラット空中立ち直り反射の異常：筋活動解析

玉川 俊一[1]、山口 峻司[1]、増田 健[1]、山本 幸正[1]
[1]山形大学大学院理工学研究科生体センシング機能工学専攻

以前、我々は、小脳を破壊したラットの空中立ち直り反射に、二種類の異常があることを報告した。一つは背位から腹位に回転する時、目標である着地姿勢を通り越してしまう異常（オーバーシュート）、もう一つは体位を十分に回転できず、着地姿勢に到達できない異常（アンダーシュート）である。これら異常な立ち直りでは、無傷ラットが示す体幹の屈伸、頭部の回転、上半身のひねり、下半身のひねり及び尾の旋回など個々の動作は含まれていた。そこで、今回は筋活動からそれらの異常を解析した。記録は頸部と体幹の伸筋から行った。

PE1-143 ラット培養脳幹を用いた嚥下様活動の誘発

山西 整[1]、古郷 幹彦[1]、小泉 英彦[1]、森 厚行[1]、石濱 孝二[1]、小牧 誠史[1]、榎本 明史[1]、松矢 篤三[1]
[1]大阪大院・歯研・病因病態制御学（口腔外科第一教室）

今回我々は、培養脳幹の手法を応用し*in vitro*で嚥下運動の中枢機構を解析し得る実験系を確立したので報告する。生後0-3日目のSD系ラットから、吻側を上丘レベルで切断した脳幹に、下顎、舌、口蓋、咽頭、喉頭等の器官を一塊として摘出した器官付き培養脳幹を作製した。これらの標本に孤束核への薬剤刺激を行い、器官運動の観察および神経、筋活動の記録を行った。器官付き培養脳幹において、孤束核へ$GABA_A$レセプター拮抗薬を微量注入すると、喉頭の前方移動を伴った舌の後方への送り込み運動と下顎の閉口運動を特徴とした極めて嚥下運動に類似した器官運動が観察された。さらにこの運動の発現時には呼吸活動が抑制された。また器官を付けない培養脳幹へ同様の刺激を行ったところ、舌下神経から上述の器官運動を司る神経活動が記録された。迷走神経または孤束核への電気刺激を行っても同様の神経活動が誘発された。さらにこの活動の発現はNMDAレセプター拮抗薬のチャンバー内前投与によって抑制された。これらの結果から本実験で誘発された器官運動及び神経活動は嚥下様活動であり、本実験系は嚥下運動の中枢神経機構をより詳細に解析するためには有意義な実験系であると考えられた。

PE1-144 視床束傍核ニューロンへの抑制性入力線維:ラットにおける電顕的解析

津森 登志子[1]、横田 茂文[1]、小野 勝彦[1]、安井 幸彦[1]
[1]島根医大・医・第2解剖

ビオチン化デキストランアミンと PHA-L を用いた順行性二重標識法により、黒質網様部 (SNr) の背外側部および視床網様核 (RT) の腹内側部からの投射線維の分布域が視床束傍核 (PF) の腹外側部で良く一致することを認め、この領域でのSNr 線維およびRT線維と PFニューロンとのシナプス構築を検索した。その結果、いずれも軸索終末-細胞体間および軸索終末-樹状突起間 において対称性のシナプスを形成していた。標識終末が接着した細胞体（N=123）のうち、SNr 線維（29%）あるいは RT 線維（55%）のみ受けるものの他に、両方の線維を受けるもの（16%）も見られた。一方、標識終末が接着した樹状突起（N=287）の場合には、SNr 線維のみ（42%）、RT 線維のみ（56%）、両方の線維を受けるもの（2%）であった。次に、上記の順行性二重標識法とWGA-HRPによる逆行性標識法の併用により、線条体あるいは皮質投射ニューロンいずれにおいても、SNr 線維または RT 線維を単独で受けるものと両方の線維を同時に受けるものが見られた。さらに順行性標識法と postembedding method との併用により、これらの SNr 線維および RT 線維終末が GABA 陽性であることを示した。

PE1-145 ヒト腕橈骨筋と橈側手根伸筋の間の促通性神経投射

内藤 輝[1]、篠崎 克洋[2]、小林 真司[3]、藤井 浩美[1]、佐藤 寿晃[1]、宮坂 卓治[4]、進藤 政臣[5]
[1]山形大・医・第一解剖、[2]三友堂病院、[3]山形大・医・リハビリテーション部、[4]信州大・医・第三内科、[5]信州大・保健管理センター

ヒト腕橈骨筋（BR）と長・短橈側手根伸筋（ECR）の間の神経結合についてpost-stimulus time-histogram法を用い調べた。健常者7名を対象に、条件刺激として橈骨神経BR枝とECR枝の電気刺激を行い、それぞれECRとBR運動単位の発火確率の変化を解析した。BR枝とECR枝に対する運動閾値（MT）直下の条件刺激により、それぞれECR運動単位52個中24個（46%）とBR運動単位57個中17個（30%）に促通が誘発された。残りの運動単位には促通も抑制も誘発されなかった。この促通の刺激閾値は0.7-0.9×MT以下、潜時は同名筋促通の潜時に相当する値となった。皮膚刺激ではこの促通は誘発されなかった。以上、ヒトBRとECRの間にI群線維を求心性神経とする異名筋単シナプス性促通のみられることが明らかとなった。

PE1-146 ヒト腕橈骨筋と橈側手根屈筋の間の抑制性神経投射

藤井 浩美[1]、小林 真司[2]、内藤 輝[1]、佐藤 寿晃[1]、篠崎 克洋[3]、宮坂 卓治[4]、進藤 政臣[5]
[1]山形大・医・第一解剖、[2]山形大・医学部・リハビリテーション部、[3]三友堂病院、[4]信州大・医・第三内科、[5]信州大学保健管理センター

我々はこれまでpost-stimulus time-histogram（PSTH）法を用いた解析から、ヒト腕橈骨筋（BR）から橈側手根屈筋（FCR）にはI群線維を求心性神経とする寡シナプス性抑制がみられることを明らかにしてきた。今回さらにPSTH法により逆方向の投射の有無についても調べた。健常者4名を対象に、条件刺激として正中神経FCR枝と本幹（内側上腕筋間中隔部）に対し運動閾値以下の電気刺激を行い、BR運動単位の発火確率の変化を解析した。FCR枝の条件刺激により、BR運動単位の27個中10個（37%）に抑制が誘発された。残りの運動単位には促通も抑制も誘発されなかった。この抑制と本幹刺激で誘発された抑制の潜時差は1.8±0.4 ms (n=5)、刺激部位の間隔は8.7±1.4 cmであった。本幹刺激による抑制はI群線維を介する寡シナプス性の経路で発現することをすでに報告しており、FCR枝刺激による抑制も同様な経路をとることが示唆された。以上、ヒトBRとFCRの間には抑制性神経投射のみられることが明らかとなった。

PE1-147　ヒト正中神経から腕橈骨筋への抑制性と促通性の投射について

宮坂　卓治[1]、内藤　輝[2]、進藤　政臣[3]、小林　真司[4]、篠崎　克洋[5]
[1]信州大・医・第３内科、[2]山形大・医・第１解剖、[3]信州大　保健管理センター、[4]山形大・医・附属病院リハビリテーション部、[5]三友堂病院

ヒト正中神経（Med）から腕橈骨筋（BR）への神経投射について、post-stimulus time-histogramを用い解析した。健常者7名を対象に、条件刺激としてMedの電気刺激を行い、BR運動単位の発火を記録した。内側上腕筋間中隔部でのMED本幹に対する条件刺激により、BR運動単位86個中35個に促通、21個に抑制が誘発された。残りの運動単位には促通も抑制も誘発されなかった。これらの促通や抑制は運動閾値よりもかなり弱い刺激でも発現した。中枢潜時は同名筋促通とほぼ同じ値となった。皮膚刺激ではこれらの促通や抑制は誘発されなかった。同様な抑制はMed円回内筋（PT）枝、長掌筋（PL）枝、橈側手根屈筋（FCR）枝、促通は手根部でのMedに対する条件刺激でも誘発された。以上、ヒトMedからBRへはI群線維を介する単シナプス性促通と寡シナプス性抑制のみられることが明かとなった。PT、PL、FCRからの線維が抑制に、Med支配の手内筋からの線維が促通に関与することも示された。

PE1-148　硬骨魚類ティラピアの後交連傍核の線維連絡：終脳-小脳路と軸索側副枝の投射

井村　幸介[1]、山本　直之[1]、澤井　信彦[1]、吉本　正美[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学第二解剖学教室

硬骨魚類の後交連傍核（nucleus paracommissuralis：NPC）は、終脳-小脳路の中継核の一つである。NPCは、終脳から入力を受けて小脳体に投射することから、哺乳類の橋核と相同である可能性がある。NPCの詳細な線維連絡を調べるために、NPC吻側部と尾側部、各部位にトレーサー（biotinylated dextran amine）を注入して標識実験を行った。その結果、局所対応的な入出力パターンが存在することが分かった。NPC吻側部は、終脳の背側野中心部（Dc）と背側野背側部（Dd）から入力を受け、小脳体背側部の顆粒層に投射する。尾側部ではDcの腹側部の細胞集団とDdから入力を受け、小脳体腹側部の顆粒層に投射する。さらに、NPCは縦走提(torus longitudinalis：TL)にも投射する。また、NPCの小脳体終末領域にトレーサーを注入した結果、NPC内で逆行性に標識された細胞の軸索がTLに終末していた。これは、TLへの投射が軸索側副枝であることを示している。最近、我々は弱電魚モルミルスにおいて、細胞構築とその存在部位がNPCに類似する細胞集団を見出した。この細胞集団の小脳体への投射を検索した結果もあわせてこの経路の比較検討を行った。

PE1-149　硬骨魚類の終脳：ティラピアにおいて発達している背側野中心部

澤井　信彦[1]、井村　幸介[1]、山本　直之[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大・第二解剖

硬骨魚類の終脳にはあらゆる感覚系の中継核から入力があり、細胞構築による区分けもされている。スズキ目カサゴでの線維連絡の報告がある終脳背側野中心部 (Dc) は、同じスズキ目ティラピアにおいては背腹に明瞭に区分される特徴的な形態をもつ。我々は、硬骨魚類において終脳領域がどのように発達し、利用され得るのかを理解する目的で、特殊化していると思われるティラピアの Dc の線維連絡を調べた。Dc 背側部及び腹側部へのトレーサーの限局的注入および標識終末領域への確認注入実験により正味の連絡を確認した結果、Dc は背側・腹側部ともに後交連傍核へ投射する他、背側部は視蓋、半円堤、視床前核へ、腹側部は下葉へ投射することが分かった。更に、視覚情報を受け取る視床前核は終脳背側野外側部 (Dl) に投射することが分かっているが、ティラピアにおいて Dl は、Dc 背側部に投射すると同時に、Dc 腹側部細胞の樹上突起が伸展する領域でもあることが本研究で明らかにされた。このことは Dc 背側部および腹側部が異なる様式で視覚情報を受け取り、終脳小脳路の中継核である後交連傍核、中脳の統合領域である視蓋・半円堤、視床下部に相当する下葉に、それぞれ遠心性に連絡をすることを示している。

PE1-150　硬骨魚類のコイとティラピアにおける峡核の線維連絡

Haogang Xue[1]、山本　直之[1]、吉本　正美[1]、楊　春英[1]、Gulnisa Kerem[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学第二解剖学教室

スズキ型硬骨魚類の峡核は視蓋との相互線維連絡をもち、視蓋前域核から投射を受け浅視蓋前域核に投射することが知られているが、コイ目の峡核の線維連絡は視蓋との相互連絡を除いて不明である。硬骨魚類の視蓋前域はスズキ型魚類とコイ目で構築に大きな違いがあり、視蓋前域核はコイ目の魚類には存在しない。本研究は、コイとティラピアの峡核にトレーサーを注入して、その線維連絡を解明すると共に、視蓋前域核に相当する核をコイ目で同定するために行った。コイの峡核は視蓋の脳室周囲層と浅線維灰白層のニューロンおよびGoldsteinの赤核から投射を受け、視蓋と浅視蓋前域核小細胞部に投射することが明らかになった。ティラピアの峡核は視蓋の脳室周囲層のニューロンと視蓋前域核から投射を受けることを確認したが、浅線維灰白層のニューロンからの入力は見られなかった。従ってコイでは、ティラピアの視蓋前域核に相当する構造は存在せず、ティラピアには見られない浅線維灰白層のニューロンから峡核への投射が確認された。コイの浅線維灰白層のニューロンとティラピアの視蓋前域核の線維連絡は非常によく似ているので、コイ目の浅線維灰白層のニューロンがスズキ型硬骨魚類の視蓋前域核に相当する可能性がある。

PE1-151　Microkinetics of bloodflow in the infrared organs of pythons

Richard Goris[1]、中野　真人[1]、跡部　好敏[1]、久島　達也[1]、岸田　令次[1]
[1]横浜市大医学部第２解剖

Crotaline snakes such as the mamushi, *Agkistrodon blomhoffii*, have paired infrared eyes, i.e., the pit organs, in which a capillary network stabilizes the temperature of the receptors. Bloodflow in the capillaries is directly controlled by the receptors themselves, and accurately reflects their neuronal activity. Pythons also have a series of pit organs, although they differ in location and number. We measured bloodflow in response to infrared stimulation in ball pythons, *Python regius*. Capillary bloodflow showed the same general pattern as in crotalines: a peaked rise in flow at start and end of stimulus, with a plateau between peaks which never dropped to the resting baseline. Latency of the most sensitive bloodflow response was only 1 ms, which is equal to that of crotaline snakes. In view of these similarities, we concluded that bloodflow response has the same function in pythons as in crotalines, and is an excellent noninvasive indicator of neuronal activity in infrared receptors.

PE1-152　ヒト杆体視細胞のNaスパイクは視覚信号を増幅する

河合　房夫[1]、堀口　正之[2]、鈴木　宏光[2]、宮地　栄一[1]
[1]藤田保健衛生大学・医・生理学II、[2]藤田保健衛生大学・眼科

哺乳類の視細胞は光刺激により過分極し、活動電位を発生しない神経細胞と考えられてきた。我々は、網膜剥離の治療のための外科手術により得たヒト網膜を用い、ホールセルパッチクランプ法により、ヒト視細胞に活動電位が発生するかを検討した。その結果、ヒト視細胞には電位依存性Naチャネルが存在し、Naスパイクを発生することを見出した。すなわち、強い光照射により膜電位が大きく過分極し、その後、光が消えた場合にNaスパイクが発生していることが示唆される。こうしたNaスパイクは、光が消えたという視覚信号を選択的に増幅しているものと考えられる。

PE1-153 網膜アマクリン細胞における緩電位の樹状突起への広がり

木内 哲平[1]、小泉 周[1]、林田 祐樹[2]、山田 祥岳[1]、八木 哲也[2]、金子 章道[1]
[1]慶應義塾大学・医学部・生理学教室、[2]九州工業大学・情報工学部

網膜アマクリン細胞の光応答は、活動電位と緩電位変化から構成されているが、そのどちらも、アマクリン細胞樹状突起におけるシナプス出力を制御していると考えられている。アマクリン細胞には持続性Na電流やCa電流があり、緩電位の発生と増幅に寄与している(Koizumi et al., 2001)。本研究で我々は、持続性Na電流やCa電流が緩電位の樹状突起への広がりをどのように修飾しているかを検討した。細胞体と樹状突起への同時パッチクランプ法とコンピューターシミュレーション実験を施行した。細胞体が-60〜-20 mVの範囲で電位固定(200 msec)された場合、樹状突起において与えられたコマンド信号の95%以上の緩電位が記録された。コンピューターシミュレーションにより膜コンダクタンス(13.8 ± 7.1 μS/cm^2, mean ± S.D., n=5)、膜容量(0.52 ± 0.04 μF/cm^2)、細胞内抵抗(360 ± 119 Ω-cm)を求めた。シミュレーションによると電気緊張的には細胞体の電位変化は90〜95%の大きさで伝わると予想された。以上より、-60〜-20 mVの間では持続性Na電流やCa電流が緩電位の樹状突起への広がりを増強しているものと考えられた。

PE1-154 コイ網膜の一過性on-offアマクリン細胞受容野の時空間特性

青木 謙二[1]、八木 哲也[2,3]
[1]九州工業大院・情報工学・情報科学、[2]大阪大院・工学・電子工学、[3]九州工業大院・生命体工学・脳情報

on-off型アマクリン細胞(on-off AC)は、光刺激のon時とoff時それぞれに一過性の脱分極応答を示す。この応答は、細胞間のギャップ結合を介して側方向に広く伝播する。本研究では、on-off ACの受容野の時空間特性を、生理学実験及び計算機シミュレーションにより解析した。実験では、赤色スポット光(波長660nm、直径115 μm、光強度8.5×10^{14}photons/cm^{2}sec)を記録位置からの距離を変えてコイ網膜に照射し、応答の変化を調べた。応答振幅は、距離の増加に伴い平均1mmあたり約37%減衰した。遅れ時間は距離に伴い平均1mmあたり約18.5msec増加した。ただし、立上り速度は距離によらずほぼ一定であり、一過性応答の伝播は非線形特性を持つことが分かった。異なる距離で同時に刺激した時の応答では、on応答は近傍刺激の応答とほぼ同波形となった。これらの結果に基づいて、ケーブルモデルを計算機上に構築した。モデルには電位依存性イオンコンダクタンス、細胞内Ca^{2+}濃度調節機構、細胞内Ca^{2+}拡散を組み込んだ。このモデルを用いて、一過性応答の伝播特性と樹状突起上のイオンコンダクタンスとの関係を調べた。

PE1-155 代謝型グルタミン酸受容体による網膜神経節細胞光応答の調節

細井 延武[1]、洪 鍾哲[1]、立花 政夫[1]
[1]東京大・大学院人文社会系研究科・心理学

網膜のシナプスは、主に、外網状層と内網状層に存在する。前者における視細胞から双極細胞へのシナプス伝達や、後者における双極細胞から神経節細胞へのシナプス伝達は、双方ともグルタミン酸作動性である。近年、免疫組織化学的手法によって、代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)が外網状層と内網状層の両方に存在していることが明らかにされた。mGluRの役割としては、視細胞からON型双極細胞への信号伝達をmGluR6が担う以外に、この2つの網状層におけるグルタミン酸作動性シナプス伝達を調節する可能性が示唆されているが、その詳細については明らかにされていない。そこで、イモリ網膜のスライス標本にホールセルクランプ法を適用して膜電位固定下で神経節細胞の光応答を記録した。グループIIIに属するmGluRのアゴニストであるL-AP4を投与したところ、mGluR6に作用して光応答のON応答が消失するのみならず、OFF応答にも可逆的な変化が認められた。OFF応答に対するL-AP4の作用がいずれの網状層で生じているのかを同定するために、双極細胞の光応答やCa電流などの電位依存性膜電流を解析し、また、双極細胞と神経節細胞の両方から同時記録を行ない誘発性シナプス後電流(evoked EPSC)の解析を行なった。その結果について報告する。

PE1-156 杆体入力型双極細胞は高Cl$^-$濃度である

佐藤 寛栄[1]、金田 誠[1]、金子 章道[1]
[1]慶應大・医・生理

GABA作動性水平細胞からの入力が双極細胞の受容野周辺部を形成するものとされているが，双極細胞へ直接入力するのか，視細胞へのfeedbackを介するのかは明らかでない．錐体シナプス終末にも双極細胞の樹状突起部にもGABA感受性が認められるからである．仮に，双極細胞に対してGABAが過分極性の応答をもたらすとすると，周辺部照射によって水平細胞のGABA放出が減少し，脱抑制によってON型双極細胞は脱分極してしまうという矛盾が生じる．Vardiら(2000)は免疫組織化学的研究によって双極細胞のCl$^-$トランスポーターは双極細胞の種類によって異なっており，ON型双極細胞では細胞内Cl$^-$濃度が高いと予想した．そこで本研究では，マウス網膜スライス標本中の双極細胞にグラミシジン穿孔パッチ法を適用し，GABA応答の逆転電位から細胞内Cl$^-$濃度を推定した．その結果，杆体入力型(ON型)双極細胞では23.4 mM(平均値；n = 18)，逆転電位は-39 mV(n = 18)であったから，杆体入力型双極細胞は暗時GABAにより脱分極しており，周辺部への光刺激により水平細胞からのGABA入力が減少し，過分極応答が発生するものと結論した．錐体入力型双極細胞はON型，OFF型共に細胞内Cl$^-$濃度は杆体入力型より有意に低かった．

PE1-157 マウス網膜プリン受容体の免疫組織化学的検討

金田 誠[1]、石井 勝好[2]、赤木 巧[2,3]、金子 章道[1]、端川 勉[2]
[1]慶應義塾大学医学部生理学教室、[2]理研脳センター神経構築、[3]脳科学・ライフテクノロジー研究所

細胞外ATPは網膜において神経伝達物質の候補と考えられている。網膜内にはP2X受容体遺伝子が発現しており、またGABAやAChの放出を修飾することが知られている。しかしながら網膜におけるP2X受容体の分布についてはまだ知られていない。本研究では、マウス網膜のP2X1、P2X2、P2X4、P2X7受容体の分布について免疫組織化学的手法を用いて検討した。P2X1受容体は内顆粒層と内網状層の境界部付近に点状に分布する陽性所見が観察された。P2X2受容体は一部のアマクリン細胞の細胞体と内網状層のサブラミナaで強い免疫反応陽性像が観察された。P2X4受容体は、神経節細胞層で強い免疫反応陽性像が観察された。P2X7受容体は内顆粒層と神経節細胞層の細胞体で陽性所見が観察され、内顆粒層の陽性細胞は硝子体側と強膜側に存在していた。マウス網膜プリン受容体は内網状層、内顆粒層、神経節細胞層に分布していることから、網膜二次ニューロンと三次ニューロン間のシナプス伝達に関与していると考えられる。特にP2X2はサブラミナaのみに強い陽性所見が観察されることから、網膜のOFF経路の信号伝達に関与していることが示唆された。

PE1-158 網膜周皮細胞株(TR-rPCT)の樹立とα-smooth muscle actinの発現解析

近藤 徹[1]、堀 里子[2,3]、細谷 健一[2,4]、高長 ひとみ[1,2,3]、大槻 純男[1,2,3]、寺崎 哲也[1,2,3]
[1]東北大院 薬、[2]CREST、[3]東北大 未来研、[4]富山医薬大 薬

【目的】内側血液網膜関門(iBRB)の裏打ちとして機能している周皮細胞が脱落すると、バリアー機能が崩壊し血管新生を起こすことが知られているが、その詳細は不明な点が多い。従って、安定的に供給できる細胞株を樹立することはiBRB機能を解明する上で重要である。そこで本研究は、温度感受性SV40 T抗原遺伝子導入トランスジェニックラット(TG rat)から網膜周皮細胞株(TR-rPCT)を樹立し、その機能解析を行うことを目的とした。【方法】TG ratの網膜から周皮細胞の初代培養を作製し、細胞株を樹立した。RT-PCR法、Western blot法は常法に従った。【結果】TG ratからTR-rPCTを少なくとも5株樹立した。TR-rPCTはmRNAレベルで血管形成に必須であるangiopoietin、PDGF receptorβの発現が示された。さらに新生血管の周皮細胞で発現が上昇するα-smooth muscle actin(SMA)の発現をタンパクレベルで解析したところ、未処理条件下ではSMAは発現していないが、TGFβ1によって発現が上昇し、続けてbFGFを処理すると発現が減少した。この発現機構は脳周皮細胞初代培養の報告と一致した。従って、TR-rPCTは*in vivo*特性を保持した周皮細胞株であることが示唆された。

PE1-159　ヒヨコ網膜節細胞の分類と視蓋投射

内藤　順平[1]、陳　耀星[2]、藤原　明士[3]
[1]名古屋大院・生命農学・動物形態情報、[2]中国農業大学獣医学部、[3]メニコン株式会社

ヒヨコの網膜節細胞を形態学的に6グループに分類し、視蓋投射との関係を調べた。Group Is：細胞体および樹状突起野が最も小さく、かつ樹状突起の分岐が少なく、密度が低いもの。Group Ic：細胞体および樹状突起野の大きさはGroup Isと同じだが、樹状突起の分岐が多く、細かい突起を出すもの。Group IIs：細胞体および樹状突起野の大きさは中程度で、かつ樹状突起の分岐が少なく、密度が低いもの。Group IIc：細胞体および樹状突起野の大きさはGroup IIsと同程度だが、樹状突起の分岐が多く、細かい突起を出すもの。Group IIIs：細胞体の大きさは中程度だが、樹状突起野が広く、樹状突起の分岐が少なく、密度が低いもの。Group IVc：細胞体および樹状突起野は最も大きく、かつ樹状突起の分岐も多く、細かい突起を出すもの。しかし、Group IIIcとGroup IVsに相当する明瞭なグループは見いだせなかった。ヒヨコ視蓋の網膜受容層であるB層とF層をそれぞれ特異的に染めるサブスタンスP抗体とアセチルコリン受容体抗体（山形方人博士より提供）を用いて網膜節細胞を染め分け、その樹状突起の広がり、分岐の仕方を共焦点レザー顕微鏡で観察した。その結果、B層とF層に投射する網膜節細胞はそれぞれGroup IsとGroup IIIsに対応していた。

PE1-160　Direct Connection from Inferior Parietal Lobule (IPL) to Anterior Inferotemporal Cortex (aTE) in Monkey

鐘　咏梅[1]、ロックランド　キャサリン[1]
[1]RIKEN. BSI.Cort. Organ. System.

Several lines of evidence have suggested "cross-talk" between dorsal and ventral processing streams. This study using BDA shows moderate but direct connections from several IPL regions to aTE cortex. Of 7 cases, 5 resulted in projections to aTE (4 to TEav and 1 to TEad), the densest connections being from PFG. There were several terminal patterns, consistent with a complex feedforward/feedback network involving the IPL and aTE. Most terminals concentrated in layer (L) 4, but those from anterior IPL (area PF) were restricted to L6, and those from area PG included L1. Serial section analysis of 7 axons revealed a variable morphology. Two axons were widespread and terminated mainly in L3 and 4. Four others had a simpler configuration with terminals mainly to L1. Finally, one axon terminated mainly in L1-3. As fast blue injections in the IPL did not produce labeled neurons in TE, these projections may not be reciprocal. Projections from IPL to aTE may provide a spatial context for processes of object recognition associated with TEav.

PE1-161　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (1) 分子遺伝学的手法による同定

大西　暁士[1]、小池　智[2]、井田　美樹[2]、今井　啓雄[1]、七田　芳則[1]、竹中　修[4]、花沢　明俊[5]、小松　英彦[5]、三上　章允[6]、後藤　俊二[7]、北原　健二[8]、Achmad Farajallah[9]、Bambang Suryobroto[9]、山森　哲雄[3]
[1]京都大院・理・生物物理、[2]都神経研・微生物、[3]基生研・種分化1、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]生理研・高次神経性調節、[6]京都大・霊長研・行動神経、[7]京都大・霊長研・進化モデル、[8]慈恵医大・眼科、[9]ボゴール農大・生物

ヒト、マカクザルなど旧世界霊長類は短・中・長波長感受性の視物質（S-, M-, L-視物質）をもつ網膜錐体細胞に起因する3色性色覚を持つ。色覚の処理機構解明の有力な手法として，色覚異常個体と正常個体を比較する方法が考えられる。ヒト色覚異常の多くは錐体に発現するLまたはM-視物質をコードする遺伝子の欠損による。そこで同様の遺伝子が欠損するマカクザルを、国内外の19種・3153頭のDNAよりPCR法・制限酵素処理により探索し、3頭のオスカニクイザルを同定した。遺伝子解析の結果、これらはLおよびM-視物質遺伝子のハイブリッド（キメラ）遺伝子1つとS-視物質遺伝子を持ち、発現視物質の吸収極大波長からヒトで言う第一色覚異常（L-視物質欠損型の色覚異常）と分類された。この結果、オスカニクイザルの色覚異常頻度は0.4%でヒト(約2%)より低いことが分かった。

PE1-162　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (2) ERGによる網膜の赤/緑感度比測定

花沢　明俊[1]、三上　章允[2]、Puti Sulistyo Angelika[3]、竹中　修[4]、後藤　俊二[5]、大西　暁士[6]、小池　智[7]、山森　哲雄[8]、加藤　啓一郎[2]、近藤　彩[4]、Bambang Suryobroto[3]、Achmad Farajallah[3]、小松　英彦[1]
[1]生理研・高次神経性調節、[2]京都大・霊長研・行動神経、[3]ボゴール農大・生物、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]京都大・霊長研・進化モデル、[6]京都大院・理・生物物理、[7]都神経研・微生物、[8]基生研・種分化1

ヒトやマカクザルの網膜には3種類の錐体が存在し3色性の色覚を担っている。それらは各々短、中、長波長光に感受性を持つ光受容タンパク質(視物質)を発現しており、視物質遺伝子の欠損は色覚異常の原因となる。長波長光感受性(L)視物質遺伝子の欠損が確認された個体で、その表現型が遺伝子型と対応するか否かを網膜電図(ERG)を用いて調べた。2色型のオス、2色型と正常型のヘテロのメス、正常型のオスおよびメスを用い、赤色光と緑色光に対する網膜の感度比をERGフリッカーフォトメトリーによって測定した結果、緑色光に対する赤色光の感度は2色型、ヘテロ、正常型でそれぞれ0.25、0.5、1だった。この結果はL-錐体の割合が2色型で最も少なく、次にヘテロ、正常型の順になっていることを示しており、遺伝子型と表現型の良好な対応が明らかになった。2色型の遺伝子型を持つ個体は表現型においてもL-錐体を持たない2色型であると考えられる。

PE1-163　2色性色覚マカクザルは存在するか？ (3) 混同色図形の弁別課題による判定

三上　章允[1]、Puti Sulistyo Angelika[2]、Achmad Farajallah[2]、Bambang Suryobroto[2]、花沢　明俊[3]、小松　英彦[3]、鯉田　孝和[3]、竹中　修[4]、後藤　俊二[5]、大西　暁士[6]、小池　智[7]、山森　哲雄[8]、松村　秀一[9]、加藤　啓一郎[1]、近藤　彩[4]
[1]京都大・霊長研・行動神経、[2]ボゴール農大・生物、[3]生理研・高次神経性調節、[4]京都大・霊長研・遺伝子、[5]京都大・霊長研・進化モデル、[6]京都大院・理・生物物理、[7]都神経研・微生物、[8]基生研・種分化1、[9]京都大・霊長研・生態機構

ERGにより網膜の赤色感度が2色型サルで低いことを確認した。しかし、少数のL錐体があれば正常な3色型色覚が実現可能なため、知覚レベルの解析し表現型の確認する必要がある。そこで、2色型と正常型のサルで行動実験を行なった。実験1では、Buni（Antidesma bunius）を用いた。Buniの実は黒は甘いが、赤や緑は酸味が強い。正常型のサルは、黒の実を選んで食べた。2色型のサルは、黒と赤を見分けることができなかった。実験2では石原色覚検査票を模した図形の弁別テストを行った。明るさの違いから容易に見分けのつく図形で訓練した後、2色型色覚のヒトの混同色で作成した図形をテストした。2色型サルは、混同色図形の識別が困難であった。以上の結果は、2色型マカクザルがヒトの2色型色覚研究のモデル動物として有用であることを示している。

PE1-164　カテプシンD欠損マウスにおける網膜萎縮

小池　正人[1]、柴田　昌宏[1]、和栗　聡[1]、Paul Saftig[2]、Christoph Peters[3]、木南　英紀[4]、Kurt von Figura[2]、内山　安男[1]
[1]大阪大・医・機能形態学、[2]ゲッティンゲン大学、[3]フライブルグ大学、[4]順天堂大学医学部

これまでにカテプシンD欠損(CD-/-)マウスの神経細胞のリソソームにはミトコンドリアATP synthaseのサブユニットcが蓄積し、同欠損マウスは神経性セロイドリポフスチン蓄積症(NCLs)の所見とよく一致することを明らかにした(Koike et al., 2000)。今回CD-/-マウス出生後の網膜組織を形態学的に解析したので報告する。 P20以降のCD-/-マウスの網膜組織は対照群の半分の厚さにまで萎縮していた。特に外顆粒層の細胞数の減少が著しく、photoreceptorの内節・外節もほとんど消失していた。ゲノムDNAのオリゴヌクレオソームへの断片化が確認された。電顕的観察により、色素上皮細胞を含む各層の細胞の細胞質にリソゾーム様構造物の蓄積が見られ、外顆粒層にはアポトーシスに特徴的な形態像を呈する細胞が認められた。生日から各日に得た網膜組織でTUNEL染色を施したところ、対照群ではTUNEL陽性細胞の出現は各層とも生後2週までに終了するのに対し、CD-/-マウスの外顆粒層ではP9から同層の最内側より陽性細胞が急激に増加しはじめ日齢とともに全層に陽性細胞が出現することが分かった。以上よりカテプシンDは網膜、特に外顆粒層の発達分化において必須であることが示唆された。

PE1-165 酸化ストレスにて誘導される網膜色素上皮細胞遺伝子群の解析

松田 理[1,2,3]、五味 文[1,2,3]、片山 泰一[1,2]、遠山 正彌[1,2]、田野 保雄[3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]科学技術振興事業団、[3]大阪大学眼科学教室

【目的】加齢黄斑変性（AMD）は高齢者に重篤な視力低下をひきおこす疾患であり、その発症関連因子の1つに網膜色素上皮（RPE）への酸化ストレスが考えられている。我々はAMD発症に関わる遺伝子を探究する目的で、培養RPE細胞に酸化ストレスを与えて、発現の変化する遺伝子群を検討した。【方法】不死化RPE細胞（Clontech）を用いて、低酸素ー再酸素化またはparaquat添加によって酸化ストレスを加え、細胞の形態変化を検討し、さらにコントロールと比較して発現量の増加する遺伝子をcDNA subtraction法にて抽出した。【結果】種々の酸化ストレスにて発現上昇の認められた遺伝子は、フィブロネクチン、ラミニンをはじめとする細胞外マトリックス分子やmatrix metalloproteinase, growth factorなどであった。【考案及び結論】酸化ストレスによってRPEに誘導される遺伝子を解析することで、AMD発症のメカニズムとその治療法を考察できる可能性があり、今後解析を進める予定である。

PE1-166 ネコ視床、内側外側核ー膝上核におけるコリン作動性支配と介在ニューロンの発達

星野 嘉恵子[1]、車田 正男[1]
[1]新潟大学院医歯学総合研究科．生態機能調節医学専攻．感覚統合医学講座．神経生物解剖学

ネコの非膝状体視覚系のメンバーである内側外側核ー膝上核(LM-Sg)は脳幹の脚橋被蓋核(PPT)から豊富なコリン作動性線維をうけている。これらの線維終末はLM-Sg内全体で単純なシナプスを形成しているのはもちろん、複雑な構造のシナプス糸球体にもかかわっている。一方、LM-Sg内の介在ニューロンはGABA作動性で、このニューロンの樹状突起もまたシナプス糸球体の重要な構成要素の1つである。われわれはChATとGABAに対する抗体をもちいて、シナプス糸球体をふくめて、LM-Sg内のコリン作動性線維と介在ニューロンの生後発達の動向を調べた。PPTの細胞は誕生時にすでにChAT陽性をしめしたが、LM-Sg内では1週以後でChAT陽性がみられた。その後LM-Sg内のChAT陽性線維は徐々にふえ、6週で成ネコのレベルに達した。これに対し、LM-Sg内の介在ニューロンは誕生時にすでに存在し、その後徐々にふえていく。これらの結果から以下のことがいえる：LM-Sgのシナプス糸球体構造は、発達中に生じる脳幹からの神経支配の発達とLM-Sg内の介在ニューロンの発達とかかわりあいながら6週ごろになってはじめて糸球体構造らしくなる。

PE1-167 GAD67遺伝子GFPノックインマウスを用いた上丘浅層GABA作動性ニューロンの電気生理学的特性と形態的特徴の解析

遠藤 利朗[1]、伊佐 正[1]、兼子 幸一[2]、小幡 邦彦[2]、柳川 右千夫[2]
[1]生理学研究所・統合生理、[2]生理学研究所・神経化学

哺乳類上丘の浅層にはGABA作動性ニューロンが多く、GABA作動性抑制が上丘浅層ニューロンの視覚応答特性の決定に深く関与すると考えられる。ところが、これまで上丘浅層ではGABA作動性ニューロンが明確には同定されておらず、電気生理学的特性もよく分かっていない。今回我々は、GABAを合成する酵素であるGAD67の遺伝子にGFP遺伝子をノックインしたマウスを作製し、上丘浅層スライス標本(生後4ー9週齢)のGFP発現ニューロンからホールセル記録を行った。電流固定記録で400msの脱分極通電を行うと、約80%のニューロンが平均発火頻度50Hz以上、さらに約25%は100Hz以上で持続発火した。また、電位固定記録で過分極パルスを与えると、約75%のニューロンでhyperpolarization activated currentによると見られる内向き電流が記録された。記録したニューロンをバイオサイチンによる染色で観察すると、多くは双極性か多極性で、樹状突起は数回分岐し、主としてtangential方向に約200μm以上広がっていた。以上の結果は上丘浅層でのGABA作動性抑制の機能を理解する上で重要な基礎的データを供すると考えている。

PE1-168 発達脳視覚野へのBDNF投与による外側膝状体ニューロンの軸索形態への影響

大島 稔[1,2]、畠 義郎[2,3]、一坂 吏志[2,3]、亀山 克朗[2,3]、津本 忠治[2,3]
[1]関西鍼灸短期大学・生理、[2]大阪大・院・医・神経統合機能、[3]クレスト

ネコ大脳皮質一次視覚野では、生後発達初期に左右の眼に対応する外側膝状体ニューロンの軸索が活動依存的に分離し、眼優位カラムを形成する。この活動依存的競合には脳由来神経栄養因子(BDNF)などの神経栄養因子が関与すると考えられている。例えば我々は、仔ネコ視覚野にBDNFを慢性的に投与すると、眼優位カラムが拡大するという結果を報告した。この結果はBDNFが入力線維の形態形成に影響を及ぼすことを示唆する。しかしながら、その作用メカニズムの理解には、カラム拡大に伴って入力線維の形態がどのような変化を示すかを、単一軸索レベルで明らかにする必要がある。そこで、仔ネコ視覚野にBDNFを2週間投与すると共に、外側膝状体にBiotinylated dextranamine（BDA）を電気泳動的に投与し、その軸索を順行性に標識した。そして、入力線維軸索をコンピュータ上で再構成し、免疫組織化学的に同定したBDNFが投与されていた皮質領域とそれ以外の領域で、軸索形態を定量的に比較した。その結果、BDNF投与領域の軸索は分岐数が減少している傾向がみられた。

PE1-169 ニホンザルにおける間脳から網膜に投射する神経細胞について

中河 志朗[1]、Ahsan Jamil Kazi[1]
[1]鹿児島大・医・解剖学第1

【目的】ラットやネコなどの哺乳動物においては脳から網膜に直接投射する神経細胞の存在が知られていたが、霊長類においては未だ知られていない。そこで、ニホンザルにおいても、脳から網膜に投射する神経細胞が存在するかどうかを、コレラ毒素の逆行性軸索輸送を利用して検討した。
【方法】深麻酔下でニホンザルの一側の眼球内にコレラ毒素Bサブユニット水溶液を注入し、5日後に心臓から固定液を灌流した。固定した脳で、厚さ40μmの連続切片を作成し、すべての切片を、抗コレラ毒素・ウサギ抗体を使用する免疫組織化学法に用いた。標識された神経細胞は、描画装置によって、再構築した。
【実験結果】今回の実験においては、同側および対側のニホンザルの間脳において逆行性に標識された神経細胞体が十数個観察された。標識された神経細胞体は、視交叉の高さの視床下部から外側膝状体の高さの視床までの範囲に散在性に認められ、同側よりも対側の標識神経細胞数が多かった。条件がよい神経細胞では、標識された軸索を対側の視索まで追跡することができた。
【結論】ニホンザルにおいても、間脳から同側あるいは対側の網膜に直接投射する神経細胞が存在した。

PE1-170 ニューロプシン遺伝子欠損マウスの行動異常

二宮 文子[1]、松本-宮井 和政[1]、坂本 敏郎[2]、二木 宏明[2]、塩坂 貞夫[1]
[1]奈良先端大・バイオ・細胞構造学講座、[2]理研・脳センター・情動機構研究チーム

ニューロプシン（NP）は、海馬を中心とした辺縁系特異的に発現するセリンプロテアーゼである。その発現レベルは神経活動依存的に上がり、短時間の作用が海馬における LTP のレベルを調節することから、NP は海馬依存的な学習・記憶に関わると考えられた。そこで、学習・記憶に果たす NP の役割を行動学的に明らかにする目的で、NP 遺伝子欠損マウスを用いて恐怖条件づけを行った。その結果、欠損マウスは野生型マウスに比べて、海馬損傷や扁桃体損傷で阻害される文脈依存性恐怖条件づけの24時間後保持テストの前半で、すくみ反応が顕著に少なかった。一方、海馬損傷で阻害されない手がかり刺激依存性恐怖条件づけテストでは、野生型と成績に差がなかった。このことから、NP は海馬の関与する文脈性学習に関わることが示唆された。

PE1-171　A role of Fos expression in the CA3 region of the hippocampus in spatial memory formation in rats

Jue He[1]、山田　清文[1]、鍋島　俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

Activation of neurons by a variety of stimuli influences the level of expression of the immediate early gene c-fos, and the heterodimer of the gene product, Fos, regulates transcription of other genes. Therefore, Fos is regarded as a mediator by which brief stimuli trigger long-term changes in the synaptic connections. Here we show that Fos expression in the CA3 region of the hippocampus is important for spatial memory formation in a radial arm maze test. Fos-positive cells increased in the cerebral cortices and the CA3 region of the dorsal hippocampus during the course of radial arm maze training in rats. Inhibition of Fos expression in this region of the hippocampus, but not the cingulate and motor cortex, by means of antisense oligonucleotide treatment resulted in an impairment of spatial memory formation. Our results support the hypothesis that the inducible transcription factor c-fos is essential for encoding spatial memory.

PE1-172　海馬依存的記憶の再固定化に対する新規タンパク質合成の役割の解析

鈴木　章円[1]、Josselyn Sheena[3]、舛重　正一[1,2]、Silva AlcinoJ.[3]、喜田　聡[1,2]
[1]東農大・農・農化、[2]東農大・応生科・バイオ、[3]Dep. of neurobiology, Univ. of California, Los Angeles, USA

記憶は学習・固定・保持・想起といったプロセスから成り立っている。特に記憶の固定には海馬、扁桃体などが関わっており、新規タンパク質合成が必要であることが示されている。昨年、Cued Fear Conditioning Testにおいて、恐怖記憶を想起させた状態のラット扁桃体にアニソマイシン(ANI)を直接投与してタンパク質合成を阻害した場合には記憶が破壊されることが報告され、新規タンパク質合成を伴う記憶の再固定化のプロセスの存在が示唆された。本発表では記憶の再固定化のプロセスに対するタンパク質合成の役割を明確にすることを目的として、海馬依存的なContextual Fear Conditioning Test(CFCT)及びMorris Water Maze Testを用いて行動解析を行った。その結果、CFCTではトレーニング後24時間に想起された記憶はANI投与により破壊されることが明らかとなった。さらにトレーニング時の刺激の強さやトレーニングと再固定化能のテストとの間の時間を変えて解析を行っており、その結果を報告する。

PE1-173　$Ca_v2.3$ (α_{1E})チャネル欠損マウスにおける空間学習能の低下と海馬シナプス伝達機能

窪田　美恵[1]、村越　隆之[1]、三枝　弘尚[1]、数野　安亜[1]、宗　淑琴[1]、胡　秋平[1]、野田　哲生[2]、田邊　勉[1]
[1]東京医科歯科大・院・高次機能薬理、[2]東北大・院医・分子遺伝

一部のR型電位依存性Ca^{2+}チャネルαサブユニットを構成する$Ca_v2.3$(α_{1E})の遺伝子欠損マウスを作成し海馬機能を電気生理学的及び行動学的に解析した。*In situ* hybridization法により野生型動物の海馬で$Ca_v2.3$チャネル遺伝子mRNAの強い発現を確認した。$Ca_v2.3$ (-/-)マウスからスライス標本を作成し、Schaffer側枝刺激によりCA1野樹状突起層から細胞外記録した興奮性シナプス電位は、刺激強度-反応関係、paired-pulse facilitation、LTP形成において野生型と差がなかったが、同じ入力に対して細胞体層からの記録では活動電位が発生しにくい傾向が見られた。音-/状況-依存性恐怖条件付け試験、およびMorris水迷路試験を用いて情動及び空間学習・記憶能力を検討した結果、$Ca_v2.3$ (-/-) マウスの情動記憶は正常であり空間学習効果も見られたが、プローブテストでは有意に成績が劣り、さらにプール壁際の限られた領域を泳ぐ特異な水泳パターンが顕著に観察された。以上の結果から、$Ca_v2.3$チャネルが樹状突起上の興奮伝播過程に関わり、行動面では正確な空間認知ないし位置記憶、情動系調節に寄与していることが示唆された。

PE1-174　前脳特異的αCaMKII過剰発現マウスを用いたαCaMKIIの学習・記憶形成に対する役割の解析

前田　良太[1]、吉田　太郎[1]、遠藤　健悟[1]、吉田　綾[1]、舛重　正一[1,2]、Silva AlcinoJ.[3]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ、[3]Department of neurobiology, University of California, Los Angeles, USA

学習・記憶形成には、Ca^{2+}の神経細胞内濃度の上昇を起点とする情報伝達系が中心的な役割を果たしている。Ca^{2+}情報伝達系の下流に存在するαCaMKIIは、記憶形成の中枢となる海馬を中心に前脳領域で高発現し、Thr286を自己リン酸化することで、Ca^{2+}濃度低下後も活性化状態が維持される。現在までのマウス遺伝学的手法を用いた研究では、種々のαCaMKIIの変異型マウス群が、LTPの発現と学習・記憶能力に障害を示し、αCaMKIIが学習・記憶に必須であることが示されている。本研究では、αCaMKIIを介する情報伝達を遺伝学的に強化した場合の学習・記憶能力を解析することを目的として、αCaMKIIプロモーターを用いて前脳特異的に野生型αCaMKIIを過剰発現するマウスを作出した。この変異型マウスを用いてmorris water maze, fear conditioning testなどの行動解析を行ったところ、αCaMKIIの高発現を示すトランスジェニックラインにおいて、学習・記憶能力に顕著な障害が観察された。

PE1-175　4ヶ所からの餌取り装置（4PTT）を用いた、一過性前脳虚血砂ネズミの学習行動

李　建民[1]、佐々木　寛[1]、五十嵐　浩太郎[1]、藤井　聡[1]、金子　健也[1]、伊藤　憲一[1]、加藤　宏司[1]
[1]山形大・医・第二生理

砂ネズミでは、脳動脈輪の特徴から両側の一過性総頚動脈閉塞により容易に海馬CA1ニューロンを壊した標本を作製できる。しかし、砂ネズミは泳ぎが得意でなく、学習実験で頻用される水迷路学習の実験は難しい。そこで、4ヶ所からの餌取り学習装置(4-pellet taking test, 4PTT)を開発し、脳虚血を施した砂ネズミで学習行動を観察した。4PTTの実験装置は、スタート台、床（50 X 50 cm)、床の4隅に取り付けた餌場から構成されている。砂ネズミはスタート台から降り、餌場に扉を押して入り、餌を取る。スタートから4ヶ所の餌を取るまでの動物の行動（スタート台から床に降りるまでの時間、床を4分割してそこに滞在する時間や移動するタイミング、餌を取った場所と時間、立ち上がりやグルーミングの行動など）をコンピューターに入力して解析した。5、10、15分間の一過性両側総頚動脈閉塞を施した砂ネズミについて、4PTTの学習行動、海馬の組織標本の結果、日常行動、運動・感覚能力のテストの結果について報告する。

PE1-176　文脈恐怖条件付けに伴う海馬MAP Kinase活性の時空間変化

庄野　修[1]、松本　元[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター

本研究では、シナプス可塑性と記憶の固定化に重要な役割を果たしているＭＡＰ　Ｋｉｎａｓｅの活性を指標として、文脈恐怖記憶の固定化のプロセスで海馬でどのような変化が起きているのかを調べた。ラットを新奇な実験環境に5分間放置したのち、三回の音-フットショックの条件付けを行った。新奇な環境を5分間探索した直後、および条件付け終了直後から30分おきに動物を犠牲死させ、抗リン酸化型ＭＡＰ　Ｋｉｎａｓｅ抗体を用いた免疫組織化学的手法によって活性化型ＭＡＰ　Ｋｉｎａｓｅの分布を可視化した。新奇環境を探索した直後には、海馬の放射状層、多形細胞層に強い染色像が見られた。この像の染色強度は背側部よりも腹側部で高かった。一方、条件付け後30分から1時間後では逆に腹側部の染色強度が低下し、背側部の放射状層、多形細胞層、および苔状繊維の強い染色像が見られた。条件付け後2-2.5時間後には、背側よりも腹側部で強度の高い染色が放射状層、多形細胞層に見られた。フットショックを与えないコントロールでは、訓練後30分、1時間、2時間後でも新奇環境探索後と同様の染色パターンが見られた。この結果は、強い情動を伴う記憶の固定化の過程で海馬の背側部と腹側部が機能的に分化していることを強く示唆している。

PE1-177 放射状迷路における空間記憶形成に必要なシグナル伝達

水野 誠[1]、山田 清文[1]、トラン マンハング[1]、鍋島 俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

記憶学習は高次脳機能の一つであり、それに関与する遺伝子やタンパク質を同定することは記憶学習のメカニズムを理解するのに必要である。脳由来神経栄養因子（BDNF）は神経細胞群の生存維持、機能発現に関与している。さらに海馬における長期増強（LTP）のようなシナプス可塑性にも関わっている。これまで我々は、八方向放射状迷路における学習訓練により、海馬でBDNFが一過性に増加することを見い出し、BDNFが学習記憶に重要な役割を果たしていることを報告している。そこで今回、八方向放射状迷路において獲得した空間記憶がBDNFレセプターtrkB、およびその下流のPI3K、MAPK、PLCγのリン酸化によって調節されているかどうかを調べた。その結果、学習試行直後にtrkBおよびPI3Kのリン酸化が一過性に増加した。さらに、BDNF antisenseおよびPI3Kの阻害剤wortmanninの脳室内への持続注入により、空間記憶が抑制された。また、trkB、PI3KおよびAktのリン酸化が持続注入により減少した。以上の結果より、ラットの空間学習記憶は海馬におけるBDNF/trkB/PI3K伝達経路の活性化により調節されていることが示唆された。

PE1-178 明暗弁別学習がMSGの神経毒性に及ぼす影響

白 文忠[1]
[1]河北師範大学生命科学学院

学習は脳の発達を促進させることがよく知られているが、学習がmonosodium glutamate(MSG)の神経毒性にどのような影響を及ぼすかについての研究はあまりみられない。本実験は、明暗弁別により食物が獲得できる課題の学習が、ニューロン総数、calbindin-D28k(CB)陽性細胞数などに及ぼす影響を検討した。出生直後にMSGの投与を受けた非学習群ラットでは、成熟後ほとんどの脳部位においてニューロン数は減少し、CB陽性細胞数は増加していた。しかし、同様のMSG投与を受けた後で学習をさせた群では、非学習群に比べて、海馬CA3領域およびCA4領域のニューロン総数は著明に多くなり、海馬CA1領域、視床外背側核および室傍核におけるCB陽性細胞は有意に少なかった。これらの結果は、学習によりMSGの神経毒性が軽減されることを示唆している（本研究は張金平と金鳳霞の協力によるものである）。

PE1-179 学習・記憶と細胞内情報伝達分子

湯川 和典[1]、坪田 裕司[1]、真壁 恭子[1]、前田 正信[1]
[1]和歌山県立医科大学第二生理学教室

学習・記憶における細胞内情報伝達系の役割を探るために転写因子やキナーゼを欠損するノックアウト・マウスの行動解析を行っている。Stat6転写因子の欠損マウスでは音響驚愕反射における可塑性のprepulse inhibition, PPIが消失していることが判った。この可塑性の消失は情報処理障害によると考えられ精神分裂病でもPPIが減弱することが知られている。Stat6(-/-)脳ではdopamine transporter遺伝子の発現レベルが低下しStat6(-/-)側座核には正常の2倍量以上のdopamineを認めた。従って中脳ドーパミン系ニューロンにおけるdopamine transporterの減少により側座核にdopamineが過剰蓄積する結果、Stat6欠損マウスではPPIが消失することが示唆された。また海馬神経細胞死やneurogenesisと記憶との関連を問うためにアポトーシス関連分子のDAPキナーゼを欠損するマウスを用いて行動解析を行っている。Ca^{2+}/calmodulin-regulated kinaseのDAPキナーゼは脳内では海馬特異的に発現が認められる。モリス水迷路学習においてDAPキナーゼ欠損マウスは正常マウスよりも学習能力が高いことが判明した。さらにDAPキナーゼ欠損マウスは脳虚血処置後も空間学習能力が正常に保持されることが判明した。DAPキナーゼは海馬神経細胞死とneurogenesisを制御することにより学習・記憶過程に関与する可能性が考えられる。

PE1-180 海馬もしくは小脳の発生学的形態異常を有する実験的小頭（脳）症ラットの空間認知学習

杉岡 幸三[1]、薛 富義[1]、寺島 俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生

ラット胎生後期に、メチルアゾキシメタノール(MAM)を経胎盤的に投与されると、小頭（脳）症に伴って、投与胎生日齢に対応した種々の脳部位の発生学的形態異常がもたらされる。今回は、妊娠13、15もしくは19日に25mg/kgのMAMを投与された母親から出生したラット(Jcl:Wistar)の成体期において、放射状迷路事態での種々の空間認知学習課題を用いて参照記憶および作業記憶の過程を分析するとともに、そこで観察される行動異常が、新皮質、海馬CA1領野および小脳前葉の発生学的形態異常とどのように相関するのか、について検索した。結果は、1)胎生15日投与動物は最も顕著な空間的参照および作業記憶の障害を示したが、これはこの群で観察された新皮質の顕著な発育不全とではなく、この群の全例で観察された海馬CA1の形態異常と相関していた、2)胎生13日投与動物も顕著な空間認知障害を示したが、この障害はこの群の半数の動物で観察された海馬CA1の形態異常と相関していた、3)海馬の形態異常を有さなかった胎生19日投与動物も軽度の、しかし有意な空間認知障害を示したが、これはこの群で観察された小脳前葉の低形成および葉形成の異常と相関している可能性が示唆された。

PE1-181 居住型迷路によるラットの迷路学習行動の測定：海馬損傷とアセチルコリン受容体拮抗薬の効果

一谷 幸男[1]、山田 一夫[2]
[1]筑波大・心理、[2]目白大・心理

マウスを用いたMasuda et al. (1992) の方法を改変してラットに適用し，居住型迷路による迷路学習行動の測定を試み，さらに，この行動に対する海馬損傷とアセチルコリン受容体拮抗薬の効果を検討した．水場と餌場が反対側の端に位置する迷路内で，1日1時間ラットを数匹まとめて放置して自由に行き来させ，毎日の迷路内放置時間の前に，テストとして出発箱（水場と同じ場所）から目標箱（餌場）までの，誤反応（袋小路への進入）数と反応時間を1試行のみ測定した．その他の時間は，飼育ケージ内で水のみ与えた．3－4試行以内で，誤反応数と反応時間は顕著に減少し，安定した走行を示すようになった．この状態で，テスト試行の前にスコポラミンを末梢投与すると誤反応数が用量依存的に増加したが，メカミラミンは影響がなかった．両側性の背側海馬損傷は，この居住型迷路学習の習得と再学習の両方を遅らせた．ラットの迷路学習を測定する方法としてのこの課題の有効性について考察する．

PE1-182 ラットの放射状迷路課題遂行に及ぼすAP5およびNBQX海馬内投与の効果：迷路内手がかり課題による検討

吉原 亨[1]、一谷 幸男[1]
[1]筑波大学・心理

先に我々は，8選択肢及び4選択肢による標準的な放射状迷路課題を用いて，これらの課題の遂行にとって，海馬内NMDAレセプターおよびAMPAレセプターが重要な役割を担うことを示唆した．上記課題では迷路外刺激に関する空間情報（迷路外手がかり）の利用が要求されていたが，今回は迷路外手がかりの利用を制限し，迷路内の手がかりの利用を要求する場面で実験を行った．すなわち，実験室壁面を黒色シートで覆うことにより迷路外手がかりの利用を制限した上で，8選択肢のうちの4本のみを用いて，これらの選択肢に視覚的に弁別が可能な刺激（迷路内手がかり）を配置した．この課題をラットに十分に習得させた後の薬物テストでは，NMDAレセプターアンタゴニスト（AP5；20，40nmol）およびAMPAレセプターアンタゴニスト（NBQX-disodium；2.5，5.0nmol）を先行研究と同様に海馬内投与して，迷路内手がかり課題の遂行におけるこれらのレセプターの役割を検討した．また，迷路外手がかり課題による結果との比較を行った．

PE1-183　ラット場所細胞応答の学習形成にともなう変化ー経路形成との相関

小林　恒之[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[3]、松本　元[1]
[1]理化学研究所・BSI・ブレインウェイグループ、[2]富山医科薬科大学医学部第１生理学、[3]富山医科薬科大学医学部第2生理学

海馬体には、空間内の特定の場所をコードする細胞（場所細胞）が存在することが知られている。本研究では、ラット海馬体より場所細胞の単一ニューロン活動を記録し、外側視床下部への脳内自己刺激を報酬とした空間学習課題の学習にともなう応答性の変化を検討した。オープンフィールド内のランダムな場所に報酬を呈示する課題を訓練した後，特定の2つの場所に報酬を呈示する空間課題を学習させた．その結果，ラットが空間課題を学習するにともない，オープンフィールド内における海馬体細胞の受容野（場所フィールド）が変化し，報酬が呈示される場所で強い応答性を示す場所細胞が存在した．また，このような応答性の変化は，報酬を効率的に獲得するための最短経路の形成と高い相関を示した．これらの結果は，場所細胞は単に環境内の種々のの場所を受動的にコードするだけでなく，その一部は学習の形成とともに目標とする場所をコードするように可塑的に変化し，その結果ラットの正確な空間行動を可能にすることを示唆している．

PE1-184　エイズ脳症におけるHIV-TAT蛋白質の役割

李　勝天[1]、松下　正之[1]、森脇　晃義[1]、富沢　一仁[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大院・医・細胞生理

エイズ脳症は約7割のエイズ患者の末期に出現し、進行性の痴呆・記憶障害を示すため重大である。これらの患者の脳では神経細胞の脱落はあるが、神経細胞からHIVは検出されない事が知られている。この説明としてHIVに感染したグリア細胞から放出される何らかの神経毒性因子が神経細胞の機能障害及び神経細胞死を生じると考えられている。しかし、その実体は未同定である。
TAT蛋白質はHIV - 1によりエンコードされる強力な膜透過性蛋白質で、感染したグリア細胞から放出される。我々はTAT蛋白質のエイズ脳症への関与を想定して検索をおこなった。その結果、TAT蛋白質は成熟ラット海馬切片CA1錐体細胞の長期増強（LTP）形成を強力に抑制する事を明らかにした。さらにin vivoにおいても、TAT蛋白質の脳室内投与により八方迷路などによる学習行動の明確な遅延が観察された。以上の結果からTAT蛋白質がLTPの形成を抑制し、記憶及び学習の障害をもたらすことが明らかとなった。さらにこの蛋白質がエイズ脳症を引き起こす神経毒性因子であることが示唆された。

PE1-185　食餌探索課題による暗期活動期のマウス記憶学習能測定システムの新規開発

黒川　衛[1]、藤村　幸一[2]
[1]長崎大学・医・発生分化再生、[2]長崎大学・医・第二生理

遺伝子改変技術の普及により、小動物の高次脳機能・行動特性にかかわる候補分子の探索が進展している。従来より、齧歯類の記憶学習能力については、water maze, avoidance learning などを用いた課題により測定されてきた。しかし、夜行性動物の行動特性を昼間測定することの矛盾点や、実験者による動物への干渉を回避しにくいこと、施設間の実験環境の微妙な相違点などもあり、その実験結果の解釈には、共通認識が確定しているとは言えない状況である。我々は、小動物の高次脳機能・行動特性とりわけ、記憶学習能力の測定システムを新規開発するにあたり、1　実験者の干渉の少ない省力化された測定系、2　個々の行動特性を定量評価可能な複数のパラメータを設定、3　測定期間を秒単位 ～数週間単位で可能なものにする。4　夜間行動をモニター出来ることを目標に設定した。また、記録解析システムとしては、1　LAN経由で複数のマウスをリアルタイムでモニタリングする、2　高速でデータ解析できるように行動記録中にも解析し、解析データを逐次保存させる、3　複数の記録解析プログラムを同時に作動させる。特徴を持たせた。記憶学習指標、移動行動の速度分布、移動行動の経時変化、運動角の分布など多数のパラメータを取得出来るシステムが完成したので報告する。

PE1-186　シナプス可塑性に関連した海馬 CA3 の自発神経細胞活動の変化

木村　晃久[1]、堂西　倫弘[1]、玉井　靖彦[1]
[1]和歌山県立医科大学・第一生理

ラットの海馬 CA3 でユニット発射と誘発電位をchloral hydrate 麻酔下で記録した。19 の記録セッションから64 個のユニットを分離し、perforant pathway の高頻度電気刺激 (HFS) と低頻度電気刺激 (LFS) (HFS 後) による自発ユニット発射の変化を調べた。HFS と LFSにより、45 個のユニットで、自発発射は有意に増加および減少した。自発発射の変化は、各ユニットにおいて様々で、同時に記録された複数のユニットに増加と減少を同時に認める例があった。バースト発射を呈するユニットは38 個あり、13 個のユニットで、バースト発射のパターンが、HFS と LFSにより変化した。CA2 に近い CA3 領域で記録されたユニットは、hilus に近い CA3 領域で記録されたユニットに比べ、HFS で自発発射が増加、LFS で減少する傾向を強く認めた。5 個のユニットで、HFS は発射を直接誘発したが、自発発射に特定の変化を誘導しなかった。自発ユニット発射の変化と誘発電位の変化との間には特定の相関を認めなかった。HFS と LFS により直接的、間接的に誘導されたシナプス効率の変化が、多様なシナプス入力が収束する神経細胞の活動に影響したと考える。

PE1-187　ラット海馬神経回路特性の可塑性を光学的に測定する

冨永　貴志[1]、冨永　洋子[1]、市川　道教[1]
[1]理研・BSI・脳創成デバイス

中枢神経系における記憶・学習は神経回路に対する特定の入力に、特定の出力が得られるようになることを指す。一つのモデルはシナプス強度の長期増強(LTP)である。たとえば、海馬CA1野では入力経路に高頻度刺激を入力するとシナプス強度のLTPがみられる。これは細胞レベルではもちろん、シナプスにおいてもよく確認された事実である。しかしながら、この簡単な入力条件に対しても、CA1回路全体の入力出力特性がどのように変わるのかは問題にされたことがない。それは個々の細胞での現象から線形に予測されるような現象であろうか？我々はこの疑問を確かめるために、膜電位感受性色素(Di-4-ANEPPS) を用いたイメージングを行い、海馬CA1野のシナプス応答を多点測定した。その結果、LTPの誘導の程度には部位により差があり、刺激点より遠い部位でより大きなLTP誘導がみられることがわかった。この部位による差をより明確にするために、各部位での刺激応答関係を求め、その変化を検討した。その結果、CA1野におけるtetanus刺激によるLTPの誘導は個々の細胞でみられるLTPから線形に予測されるものではないことがわかった。

PE1-188　ラット背側海馬の電気刺激(バースト刺激)により前頭前野に誘発されるガンマオシレーション

伊崎　義憲[1]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大・生理

ウレタン麻酔下でラットの腹側海馬 (VH)または背側海馬 (DH)に刺激電極を、内側前頭前野に記録電極を挿入し、海馬の電気刺激によって前頭前野に誘発されるフィールドポテンシャルについて250Hzパルス刺激（1-9発）の刺激直後約100ms間のlocal EEG (40-100Hz band)に対する効果を調べた。その結果、250Hz7-9パルス刺激によってDH-PFCにおいてのみオシレーションがみられた。この結果はVH-PFCとDH-PFCの情報処理様式の違いを示唆している。また、遅延交代課題に対するVH, DH, PFCへのムシモルのマイクロインジェクションの効果を調べた結果、VHでは固執傾向の増大、DHでは短期記憶の障害、PFCではその両方がみられた。DH-PFCのガンマオシレーションは短期記憶などの情報処理に関係しているかもしれない。

PE1-189 自由行動下ラットの多種脳領域からのニューロン活動記録

田渕 英一[1,2]、梅野 克身[1,2]、堀 悦郎[1,2]、小野 武年[1]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医薬大・医・生理、[2]科学技術振興事業団

異種脳領域間における情報変換機構を調べるため、自由行動下ラットの多種脳領域から多単一ニューロン活動を記録する方法を考案したので報告する。電子部品用小型コネクターを用いてマイクロドライブを独自に作製した。このマイクロドライブは、8本のマイクロワイヤー(φ25mm)を束にした電極(φ0.3mm)を1-10本固定するプレート(15x15mm²)およびプレアンプを装着したワイヤーとのコネクター部からなる。プレートには目的とする脳領域の相対座標に基づいて各電極を移動するスクリューを装着した。各電極の位置を調整した後、手術によりマイクロドライブをラット頭骨に慢性的に固定した。本研究では、海馬体、後部帯状回および視床前背側核に電極をそれぞれ埋め込み、自由行動下でこれら3領域から同時にニューロン活動を記録した。現在、それぞれの電極からニューロン活動を単離した後、相互相関法によりニューロン間の結合様式について解析している。

PE1-190 ラット脳NCAM分子種発現パターンの脂質栄養・学習行動依存性変化

吉田 敏[1]、櫻井 マミ[2]、酒井 久美子[2]、池本 敦[3]、奥山 治美[3]
[1]岐阜大・工・生命工、[2]大分医大・実験セ、[3]名古屋市大・薬

【目的】脂質栄養がラットの学習能に有意な影響を与え,シナプス小胞の密度や糖鎖にも影響を与えることを報告してきた。今回ラット脳NCAM糖蛋白分子種がαリノレン酸欠乏と学習行動で影響されるかを検討した。
【方法】脳ミクロソームまたは海馬組織は,ラットの二つの群(P群;Perilla油食群と,S群;Safflower油食群)から調製し、明暗弁別学習行動の前後で比較した。ミクロソームあるいは海馬組織の一部を可溶化して還元剤存在下2次元電気泳動(BioRad社)を行い,WesternBlotで確認した。
【成績と結論】まず学習行動の前後でのP群とS群とで(Pre-P,Pre-S,Post-P,Post-S)のミクロソームでNCAM蛋白質の発現を見たところ,Post-S(学習後のS群)では他の群より3倍以上多かった。これは,以前に報告したように[1],αリノレン酸欠乏で学習後の脳ミクロソームにおいて,四分岐糖鎖が増大しており,それがNCAM糖鎖の前駆体となる構造をもっている,という事と関連があると思われる。また,海馬組織ではNCAM発現量自体に大きな差は見られなかったが,等電点の低い3種類の分子種がS群でP群より増えていた。これらの分子種の変化は,主にシアル酸の結合量の変化であろう。
[1] Yoshida,S. et al. (2001) J. Neurosci. Res., 63,185-195.

PE1-191 レプチンは脳の高次機能を促進させる

大村 裕[1]、白石 武昌[2]、武田 弘志[3]、福永 浩司[4]、佐々木 和男[5]
[1]九州大・医・生理、[2]東海大・医・生理、[3]東京医大・薬理、[4]熊本大・医・薬理、[5]富山大・工・生体情報

摂食中脂肪細胞から分泌されるレプチンは血中濃度が10^{-10}Mである。このうち約1/2000以下が脳内に入り視床下部に到達して摂食抑制に働くとともに、海馬に作用して、学習記憶を促進させる。
脳内濃度が10^{-12}Mになるようにレプチンを静注すると、ラットの学習記憶を促進させるが、10^{-10}Mでは抑制である。CA1ニューロンのシナプス前伝達物質の放出をmEPSCから測定すると、10^{-12}Mでは低下し、10^{-10}Mでは増加する。このことは10^{-10}Mでは神経終末に[Ca]iの増加を示している。[Ca]iは測定すると、10^{-12}Mで300nMである。10^{-10}Mでは700nMと増加する。CA1ニューロンの後シナプス膜の伝達物質に対する反応は、10^{-12}Mで変化ないが、10^{-10}Mで抑制される。これは10^{-10}Mで[Ca]iの増大によるフォスファターゼのcalcineurinが活性化され受容体が脱リン酸化を受けることを示している。学習記憶とLTPの促進に密接に関係するCaMKinaseIIの活性を測定すると10^{-12}Mで促進、10^{-10}Mで抑制である。これらのことは摂食により分泌された生理的濃度のレプチンが脳の高次機能を活性化することを示している。

PE1-192 一酸化炭素負荷マウスにおけるprodynorphin mRNA発現量の変動について

平松 正行[1]、渡辺 美菜子[1]、鵜飼 良[1]、小島 良二[2]
[1]名城大・薬・薬品作用、[2]名城大・薬・薬理

Dynorphin A (1-13)をマウスの側脳室内に投与すると，一酸化炭素負荷により誘発される遅発性の学習・記憶障害が改善されることから，内因性のdynorphin 作動性神経系が，この学習・記憶障害過程，または，障害に対する代償性の過程に関与している可能性が推察されている．そこで今回は，一酸化炭素負荷後のprodynorphin mRNA発現量の変化について検討した．【方法】動物は7-11週齢のddY系マウス(30-45 g)を用いた．一酸化炭素負荷は，1時間間隔で3回行った．その後，経時的にY字型迷路により自発的交替行動率を測定し，また，脳各部位におけるprodynorphin mRNA発現量をNorthern hybridization法で解析した．【結果と考察】一酸化炭素を負荷後，遅発性の記憶障害がみられた．また，負荷10日後において学習・記憶に重要な役割を果たしていると考えられる前脳皮質で，prodynorphin mRNAの発現量が有意に減少し，海馬では増加した．一方，線条体ではこのような変化は認められなかった．これらの結果から一酸化炭素負荷による障害に対して，内因性dynorphin作動性神経系が各脳部位で異なる調節をしていることが示唆された．

PE1-193 恐怖条件付け獲得過程と発現過程に及ぼすラット脳扁桃体及び視床背内側核破壊の影響

李 暁白[1]、井上 猛[1]、小山 司[1]
[1]北海道大院・医・神経機能・精神医学

恐怖条件付けの獲得過程と発現過程において、様々な脳部位の中でも扁桃体は重要な役割をはたしている。恐怖条件付けにおける内側前頭前野の役割の重要性についても報告されているが、内側前頭前野に投射することが知られている視床背内側核の恐怖条件付けにおける役割はこれまで報告されていない。本研究では両側扁桃体破壊及び両側視床背内側核破壊の恐怖条件づけ獲得過程と発現過程に対する影響を検討した。本研究では，扁桃体破壊群では、恐怖条件付け獲得過程と発現過程のいずれにおいても、sham群と比べて、条件恐怖によって惹起されるすくみ行動及び脱糞数増加は有意に抑制された。視床背内側核破壊群では、獲得過程と発現過程のいずれにおいても、sham群と比べて、すくみ行動は有意に抑制されたが、脱糞の数には有意な変化は認められなかった。本研究の結果は扁桃体が嫌悪的、情動的学習と記憶に関与しているとするこれまでの研究とよく一致している。一方，ラットの作業記憶と参照記憶に関与する視床背内側核が嫌悪的な学習と記憶に関連する恐怖条件付けにも影響を与えていることが示唆される。また、条件恐怖によって惹起されるすくみ行動と脱糞に関して扁桃体と視床背内側核が異なる関与をしていることが示唆された。

PE1-194 NMDA受容体サブユニット2B阻害の恐怖条件づけおよびタンパク質チロシンリン酸化に及ぼす効果

児島 伸彦[1]、坂本 敏郎[1]、二木 宏明[1]
[1]理研・脳センター・情動機構

NMDA受容体は条件づけの成立と条件反応の発現に重要である。サブユニット2B(NR2B)を含むNMDA受容体サブタイプの恐怖条件づけにおける役割を知るためにその特異的アンタゴニストifenprodil(IF)の効果を検討した。無条件刺激(電撃ショック)に対する感受性はIFの腹腔内投与によって変化せず、また、すでに条件づけを行った動物に、条件刺激(コンテクストあるいは音)提示に先立ってIFを投与しても効果がなかった。一方、条件づけの直前にIFを投与すると、その後の条件刺激の提示による恐怖反応は容量依存的に増強された。この効果は扁桃体へのIFの微量注入によっても再現された。したがって、NR2Bは扁桃体における条件反応の形成に重要であることが示唆された。また、IFの投与は脳内タンパク質のチロシンリン酸化を一過性に亢進させた。Fynチロシンキナーゼのノックアウトマウスではこの生化学的変化が起こらないので、IFのNR2B阻害によってFynが活性化されることが示唆された。恐怖条件づけにおけるタンパク質チロシンリン酸化の生理学的意義を知るためにFyn過剰発現マウスおよびノックアウトマウスの恐怖条件づけ反応を調べている。

PE1-195　恐怖条件づけに伴って発現制御される遺伝子のDNAチップを用いた探索

木村　光宏[1]、児島　伸彦[1]、二木　宏明[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・情動機構研究チーム

長期記憶にはタンパク質合成が必要であり、学習獲得時に脳で発現誘導される遺伝子産物がその記憶の長期保持に関わっている可能性がある。このような仮説に基づきわれわれは恐怖条件づけに伴って扁桃体や海馬で発現増加する遺伝子をDNAチップ解析によって探索した。シクロヘキシミドで前処置したマウスを音と電撃ショックによって条件づけし、1時間後に取り出した扁桃体と海馬から蛍光標識cRNAを調製し、マウス遺伝子の約11,000種類を網羅するチップとハイブリッド形成させた。個々のハイブリッド形成シグナルの強度はハウスキーピング遺伝子の強度で標準化しそれぞれのmRNAの相対量を求めて、無処置のマウスと比較した。その結果、38種の遺伝子が抽出された。その多くはjunB遺伝子をはじめとする各種転写因子や、機能は不明であるが培養細胞で分化因子によって誘導されることがすでに報告されている最初期遺伝子であった。これらは条件反応の長期保持に関与している可能性がある。そこで、脳におけるこれらの遺伝子のmRNAの分布と恐怖条件づけ後の発現量の変化について、in situ hybridizationと定量的RT-PCRによって調べている。

PE1-196　ハト海馬の終脳内での線維連絡

阿閉　泰郎[1]、山本　欣郎[1]、鈴木　義孝[1]
[1]岐阜大・農・家畜解剖

【目的】鳥類海馬の機能のひとつに空間認識の記憶（渡り、帰巣、貯蔵した食物の採取）に関わっていることが指摘されている。しかし鳥類の海馬は哺乳類の海馬とは構造上かなり異なっており、単純に哺乳類海馬の知見を鳥類に当てはめることはできない。そこで私たちの研究目標は、鳥類の海馬が哺乳類のものと比較してどのような相異と相同があるのかを形態学的に明らかにすることである。今回は線維連絡について調べた。
【目的】ハトを材料に用い、右側海馬にはビオチン化デキストランアミン（ＢＤＡ）を、左側海馬にはコレラトキシンサブユニットｂ（ＣＴｂ）を電気泳動法により微量注入した。注入部位は前後軸に対し前部・中部・後部に分けた。生存日数は７日間で、ＢＤＡは黒色に、ＣＴｂは茶色になるよう二重染色を施した。
【結果】今回の実験から５つの結果が得られた。
1. 海馬における交連線維の投射は海馬の前後軸に対して部位差がある。
2. 海馬から中隔への投射は両側性がある。
3. 海馬からCDLへの投射は同側性のみならず、対側へ投射するものもある。
4. 海馬内に内在性の投射が豊富にある。
5. 海馬から終脳吻側（HD、腹側線条体）への投射が存在する。
以上の結果から、ハトの海馬の線維連絡はこれまで知られた内容よりもより広くより遠くまで伸びている。

PE1-197　ウサギ29d野から前帯状野および前頭前野への投射

柴田　秀史[1]
[1]東京農工大・農・家畜解剖

【目的】ウサギ膨大後野（29野）は，識別性回避行動の学習に重要な役割を果たすことがGabrielらによって明らかにされつつある．しかし，29野の線維結合の詳細はほとんど解っていない．そこで今回，29野の一部である29d野（dysgranular retrosplenial cortex）から前帯状野および前頭前野への投射を，インゲン豆レクチン（PHA-L）の順行性標識法により解析した．【方法】日本白色種の雄ウサギ（体重2.0-2.5 kg）10羽をキシラジン（8 mg/kg）とケタミン（60 mg/kg）で麻酔し，PHA-Lを29d野の吻尾方向の各レベルに注入した．注入後14日でウサギを灌流固定し，凍結切片を作成して，PHA-L陽性終末を免疫組織化学的に可視化した．【結果】29d野尾側部にPHA-Lを注入すると，標識終末は32野と24a野I, V, VI層と眼窩野内側部I層に見られた．29d野の吻尾方向の中間部に注入すると24a野I, V, VI層と眼窩野内側部I層に見られた．さらに，29d野吻側部に注入すると，標識終末は，24b野I, V, VI層と眼窩野外側部I層に見られた．【考察】以上の結果，29d野はその吻尾のレベルに応じて，前帯状野/前頭前野の異った領域へ投射することがわかった．【謝辞】本研究の一部は科学研究費（10660279）の補助を受けた．

PE1-198　ラット後帯状皮質2/3層の非錐体細胞への前脳基底部コリナージック投射

村上　邦夫[1]、横藤田　純子[1]、五十嵐　広明[1]、岡田　詔子[1]、黒田　優[1]
[1]東邦大・医・第２解剖

後帯状皮質顆粒部の2/3層は前脳基底部(BF)から特異的な投射を受ける。予備実験で、免疫毒素192IgG-saporinを脳室内に注入しBF内のコリン作動性神経細胞を脱落させると、後帯状皮質の2/3層のBF線維は消失することから、これら線維がコリン作動性線維であることが明らかになった。本研究は、後帯状皮質顆粒部の2/3層に分布するBFコリン作動軸索終末と非錐体細胞との関係を明らかにする目的で、順行性トレーサー(PHA-L)もしくは192IgG-saporinとCalcium結合蛋白抗体を用いた二重標識法を用い、BF線維と非錐体細胞との関係を同一切片上で光顕および電顕的に解析した。　光顕像において、後帯状皮質顆粒部の2/3層には、paralbumin(PV)陽性細胞とその神経突起要素がcalretininとcalbindinに比べ高密度に分布し、PHA-L標識BF線維終末はこれらCalcium結合蛋白陽性細胞やその神経突起要素と接触していた。電顕像において、192IgG-saporinによるコリン作動性BF変性線維終末はPV陽性細胞やその樹状突起幹とシナプスを形成していた。これらの結果、後帯状皮質顆粒部2/3層に分布するBFコリン作動性線維は同領域の Calcium結合蛋白陽性非錐体細胞を直接支配し、その活動調節に関与していることが示唆された。

PE1-199　大脳前頭皮質におけるシータリズム生成機構：ペースメーカV層錐体細胞のモデル

深井　朋樹[1,2]、北野　勝則[1]、青柳　富誌生[2,3]、姜　英男[2,4]
[1]玉川大・工・情報通信工、[2]科学技術振興事業団、戦略的基礎研究、[3]京大院・情報学・複雑系、[4]北海道医療大・医・生理

遅延反応課題などを遂行中の大脳前頭皮質には顕著にシータ波活動（４～７Ｈｚ）が現れ、このシータ波活動は、とくに大脳皮質連合野などの神経活動と高い同期性を示すことなどが知られている。我々は既に錐体細胞のガンマ・バースト（２５～７０Ｈｚ）に関するカルシウム依存の機構をモデル化したが、今回、シータ波活動も類似のカルシウム依存の機構により制御されることを示唆するペースメーカ細胞のモデルを提案する。この大脳前頭皮質Ｖ層錐体細胞のステップ刺激に対する応答は、ムスカリン存在下では長時間（～数秒）持続するスパイク後電位を伴い、また時に４～５Ｈｚ程度の持続的スパイク発火の誘導が見られる。このスパイク後電位発生には、IP3受容体活性化による細胞内カルシウムストアからのカルシウム放出が関与することが実験的に示唆されている。そこで樹状突起部にIP3活性型カルシウムストアおよびカルシウム依存型カチオン電流をもつニューロンモデルを構築し、電気生理実験で見られる錐体細胞の発火パターンをシミュレーションにより再現した。

PE1-200　遂行回数情報を基にした運動の切替えにおけるサルarea 5不活性化の影響

澤村　裕正[1]、嶋　啓節[1]、丹治　順[1,2]
[1]東北大学　医学部　生体システム生理、[2]科学技術振興事業団

前回我々は上頭頂小葉において自己の遂行する動作回数に依存した細胞活動が得られたことを報告した。今回ムシモールを用いて可逆的に皮質局所を不活性化する手法により遂行回数を基にして動作を切替える際にarea 5が必要か否かを調べた。日本ザルを訓練し“押す”と“回す”という二種類のハンドル操作のうちどちらか一方を選び単一ＬＥＤ信号をトリガーとして遂行する課題を行わせた。一方の動作を5回繰返した後もう一方の動作に切替えさらに5回行うことを連続して行わせた。皮質内微量局所投与装置を用いてムシモール（2 μ 1,10 μ g/dl）をarea 5又はarea 7に注入した。Area 5の限局した部位に注入した場合にサルはコントロール期間に比べより多くのミスをした（$p<0.05$）。動作を4回遂行しただけで切替えてしまう場合と5回遂行しても切替えない場合の2種類のミスが観察されたが後者の方がより多く認められた。注入の前後で運動時間に変化は認められなかった。一方area 7に注入した場合はarea 5で観察された様な変化は認められなかった。以上の知見よりarea 5は遂行回数情報を基にした動作の切替えに必要であることが示唆される。

PE1-201 オブジェクト順序選択課題遂行中のサル前頭前野の細胞活動

二ノ倉 欣久[1,2]、虫明 元[1,2]、丹治 順[1,2]
[1]東北大学大学院・医学系研究科・生体システム生理学、[2]科学技術振興事業団

前頭前野が、行動順序のプランニングにどのようにかかわっているかを調べる目的で、物体の呈示順序に基づいて、行動順序を決定する課題をサルに訓練した。課題ではサルが前方スクリーン中央の固視点を固視していると、スクリーン中央に、三つの視覚オブジェクトが順序に呈示され、その後遅延期間をおいて、三つの視覚オブジェクトがスクリーン上の異なった位置に同時に呈示され、呈示順序通りに視覚オブジェクトを到達運動で選択させた。この課題遂行中のサル前頭前野から単一神経細胞の活動を記録した。特に視覚オブジェクト呈示後の遅延期間中の細胞活動と、オブジェクトの順序との関連性を解析した。前頭前野には、オブジェクトの順序に選択的な細胞活動を示す細胞が多数見出された。その中には、あるオブジェクトが何番目に呈示されたかによって活動変化を示す細胞が存在し、前頭前野には呈示順序の記憶、またはそれに基づいた行動のプランニングに関与することが示唆された。

PE1-202 Working memory of rule and behavioral errors represented by monkey prefrontal cells in an analog of Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Farshad A. Mansouri[1]、松元 健二[1]、田中 啓治[1,2]
[1]理研脳センター・認知機能表現、[2]科学技術振興事業団・戦略基礎

WCST is a test of executive functions and cognitive flexibility. Two monkeys were trained to perform a computerized version of WCST with two dimensions. They had to match a sample with one of three test-items based on the similarity of color or shape. The relevant rule had to be found by trial and error and was changed when the performance reached a criterion. Single-cell recording was conducted from the lateral prefrontal cortex of one monkey. Out of 105 task-related cells, 58% showed differential activity depending on the relevant rule, 60% fired differentially in congruent and incongruent conditions, and 58% cells showed reward-related activity. 64% cells responded to error signals, and 41% of them fired differentially in selection and fixation errors. Our results suggest that prefrontal cells participate in WCST by representing the time sequence of the task, behavioral outcome and working memory of rule.

PE1-203 ニホンザルにおける表情弁別～個体内弁別と個体間弁別の相違～

渡辺 桃子[1]、望月 登志子[2]、尾上 浩隆[3]
[1]日本女子大院・人間社会研究・心理、[2]日本女子大・人間社会・心理、[3]東京都神経研・心理

表情認知の神経機構を探るために、ニホンザルのヒトの表情に対する表情認知の特性を検討した。方法：刺激サンプルには6表情(happiness,anger,sadness,fear,surprise,neutral)を用い、各表情の遅延見本合わせ課題を行った。実験1では個体内表情弁別（サンプルと選択刺激が同一個体）を、実験2では個体間表情弁別（サンプルと選択刺激が異個体）を各々複数セットで行った。結果：個体間弁別では、個体内弁別と比較して正答率は低く、反応時間は長かった。また、選択刺激組み合わせごとにおける正答率の反応傾向は、個体内弁別ではセット間で相関がみられず、個体間弁別で高い相関が得られた。実験2の正答率を基に多次元尺度構成法(MDS)で分析を行った結果、anger,happiness,surpriseは独立した位置に、sadnessとneutralは近い位置に布置された。考察：個体内弁別と個体間弁別により得られた反応傾向の結果から、サルは個体間弁別において、サンプルと選択刺激の顔の固有性を超えた形態的な「類同性」に基づいて弁別を行っていることが推察された。またMDSの結果は、サルにおける表情認知の特徴を示唆している。

PE1-204 表情識別遅延非見本合わせ課題におけるサル扁桃体ニューロンの応答性

堀 悦郎[1,2]、田積 徹[1,2]、永福 智志[1,2]、田淵 英一[1,2]、梅野 克身[1,2]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団

従来より、霊長類の側頭葉内側部（扁桃体や海馬体など）は、表情などによる非言語的コミュニケーション機能に重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究では、非言語的コミュニケーションにおける扁桃体の役割を明らかにするため、表情識別遅延非見本合わせ（FE-DNMS）課題を行っているサル扁桃体およびその周辺領域からニューロン活動を記録した。FE-DNMS課題では、サルをモンキーチェアに座らせ、モニタに顔刺激からなる見本刺激を呈示し、一定の遅延期間をおいて順次テスト刺激を呈示して、見本刺激と異なる表情のテスト刺激が呈示されたときにボタンを押せばジュースを与えた。また、対照課題として単純な図形を用いた遅延非見本合わせ課題を行なわせた。その結果、扁桃体前部およびその周辺領域より約40個のニューロン活動を記録し、課題に関係なく報酬予告や報酬自体に関連して応答するニューロンやFE-DNMS課題に選択的に応答するニューロンが見つかった。これらの結果から、非言語的コミュニケーションにおける扁桃体の役割について考察する。

PE1-205 熟練した視覚性レバー押し課題の連続試行で認められる反応時間の疲労的遅延

尾上 浩隆[1]、横山 ちひろ[2,3]、塚田 秀夫[4]、渡辺 恭良[3]
[1]東京都神経研・心理、[2]大阪バイオ研・神経科学、[3]大阪市大院・医・システム神経科学、[4]浜松ホトニクス（株）・中研

肉体的、精神的活動による疲労やそれに伴う疲労感には、意欲や情動など高次な認知機能が深く関与していると考えられるが、これを認知行動学的な側面から体系的にとらえることは難しい。今回、長期の訓練により視覚性レバー押し課題の遂行に熟練したサルを用い、行動学的に疲労をとらえられるかについて検討を試みた。実験では、３つのレバーを押し分け、正解すると報酬として水を得る単純な視覚性レバー押し課題を１００%の成功率で遂行するように訓練したアカゲザルを用いた。このようなサルに１セッション１００回の連続反復試行を行わせると、視覚刺激に反応してレバーを押すまでの反応時間に経時的な遅延が認められた。反応時間や遅延の程度には個体差が認められ、セッション開始初期から終わりまでの反応時間の遅延は30～170ミリ秒程度であった。この反応時間の遅延は、約3分の休憩をはさんで、さらにセッションを繰り返してもほぼ同様に再現された。これらの結果は、熟練した手続き学習課題の連続試行における行動解析は、サルにおける疲労または疲労感の評価に有用であることを示している。

PE1-206 Information processing domains in the mediodorsal nucleus of the primate thalamus

Ikuo Tanibuchi[1,2]、Patricia Goldman-Rakic[1]
[1]Neurobiology, Yale Univ. Med. Sch., [2]The First Depart. of Physiology, Shiga Univ. of Med. Sci.

We have recorded single neuron activities from the MD nucleus in monkeys trained to perform oculomotor delayed response (ODR) task and nonspatial tasks with visual and auditory stimuli. We here report that neurons in the dorsolateral MD nucleus exhibit similar proportions of cue, delay and response-related activities and similar directional specificities to those recorded in the dorsolateral prefrontal cortex. The thalamic recordings revealed a large proportion of neurons in the dorsolateral part of MD with selective pre-saccadic responses. In contrast, neurons in the ventrolateral MD were unresponsive to events in the ODR task, whereas they were responsive to pictures of objects, similar to neurons in the ventrolateral prefrontal cortex. We also observed several instances of auditory responsive neurons in the posterior MD. These findings provide the first evidence that the functional architecture of the MD mirrors that of the prefrontal cortex with respect to domain specificity.

PE1-207　視覚情報から運動情報への変換に関わる遅延期間活動の時間変化
ーポピュレーション・ヒストグラムによる解析ー
竹田　和良[1]、船橋　新太郎[1]
[1]京都大・院・人間環境学・環境情報認知論

遅延後、先に呈示された刺激位置に眼球運動を行うODR課題と、刺激位置に対して９０度時計回り方向に眼球運動を行うR-ODR課題を用いてサルの前頭連合野よりニューロン活動を記録した。視覚情報から運動情報への変換を可視化するため、250ms間隔で刺激呈示から反応期までのポピュレーションベクトルを算出したところ、ベクトルは、ODR課題ではほぼ刺激呈示位置の方向を維持していたが、R-ODR課題では遅延期間の経過に伴って刺激呈示位置方向から眼球運動方向へと変化した。
このような変化が生じる要因を検討するため、遅延期間活動が刺激呈示位置を表象するニューロン群(n=48)と眼球運動方向を表象するニューロン群(n=7)のポピュレーション・ヒストグラムを作成した。刺激呈示位置を表象するニューロン群は、遅延期間中ほぼ一定の発火頻度で持続的な活動を示していたが、眼球運動方向を表象するニューロン群は、眼球運動の開始に近づくにつれ活動を増加し、活動の増加量はODR課題時に比べR-ODR課題時で有意に高かった。以上の結果は、眼球運動方向を表象するニューロン活動が遅延期間中増大することで、ポピュレーションベクトルの方向が刺激呈示位置から眼球運動方向へと変化することを示している。

PE1-208　サル視床内側部における作業記憶関連活動の方向選択性の比較
渡辺　由美子[1]、船橋　新太郎[1]
[1]京都大院・人間環境学・環境情報認知論

我々は空間位置の作業記憶を必要とする課題遂行時のニューロン活動を分析することにより、視床内側部が作業記憶に関わることを明らかにした。今回、視床内側部における作業記憶に関連した情報処理を検討する目的で、遅延眼球運動課題の遅延期に有意な活動を示したニューロンの方向選択性と、手がかり刺激呈示期や反応期の活動の方向選択性とを比較した。遅延期に有意な活動を示した視床ニューロンのうち、全方向性活動を示したニューロン(n=33)のほとんど(91%)は手がかり刺激には応答しなかったが、67%のニューロンでは反応期にも有意な活動を示し、反応期の活動のほとんどは全方向性応答であった。一方、方向選択性のある遅延期間活動を示したニューロン（n=42）のうち、55%が手がかり刺激呈示期と反応期の両方に、また31%が反応期に有意な活動を示した。手がかり刺激呈示期の活動と遅延期の活動の方向選択性はほぼ一致したが、遅延期の活動と反応期の活動の方向選択性は、一致するニューロンと約180度のずれが生じるニューロンが約１：１の割合で見つかった。これらの結果は、視床内側部への視覚入力が遅延期間活動の方向選択性に影響を与えていること、運動時の活動は眼球運動の制御に関わるものと他の活動の制御信号として働いているもののあることを示唆している。

PE1-209　サル前頭前野の反応抑制活動のマッピング: 事象関連機能的磁気共鳴画像法を用いた計測
森田　将史[1]、林　俊宏[1]、中原　潔[1]、小山　実[1]、長谷川　功[1]、宮下　保司[1]
[1]東京大・医・生理

反応抑制機能の大脳内機能局在を検討するために、マカクザルのgo/no-go 課題遂行時の神経活動を事象関連機能的磁気共鳴画像法を用いて調べた。機能画像はgradient-recalled echo echo planar image法(1.5T, TR = 1.5s, TE = 35 ms, FA = 75°)を用いて取得し、SPM99上で解析した。その結果、go試行では、反応に用いた上肢の対側運動野と両側の運動前野に相当する領域に賦活が見られ、no-go試行ではこれらの領域に加えて、前頭前野にも賦活が見られた。さらにno-go 試行時の前頭前野の賦活はgo 試行時と比べて有意に高かった。これらの結果は前頭前野が反応抑制機能を担う神経機構に関与していることを示唆する。事象関連機能的磁気共鳴画像法は、課題遂行時のサルの神経活動を調べるのに有用であることが示された。

PE1-210　サル前頭前野へのmuscimol注入が行動干渉課題に与える影響
坂上　雅道[1]、小泉　昌司[2]、小林　俊輔[1,2,3]、Johan Lauwereyns[2]、彦坂　興秀[2]
[1]玉川大学 学術研究所 脳科学研究施設、[2]順天堂大学　第一生理、[3]東京大学医学部神経内科

我々は、これまで視覚的信号によるgo-nogo弁別課題を使用し、ニホンザルの前頭前野の機能を検討してきた。今回は、前頭前野背側部へのmuscimolの注入が、この課題のパフォーマンスに与える影響について報告する。　課題で用いられる刺激は、色、動きの方向からなる２次元の属性をもつ複合視覚刺激であり、ブロックごとに、注視点の色によって指示された一方の次元にのみ注目して、2つの反応タイプ（go,nogo）のいずれかを選択しなければならない。　この課題では、２つの次元のうち、一方の次元の示す情報によってのみ反応の選択が求められるので、そのブロックでは無視されるべき次元の情報が干渉的に働く場合（その次元の示す反応のタイプが、現在注目している次元と一致しない）と、そうでない場合（両次元が示している反応のタイプが一致する）が存在することになる。Musicmolの注入によって、統計的に有意な正答率の低下が見られたのは、両次元の示す行動的意味が不一致の場合であり、この部位が行動決定において干渉の低減に関与していることを示唆するものである。

PE1-211　海馬ＮＭＤＡーR1受容体の３０％発現抑制は空間記憶に影響しないが認知障害をきたす
稲田　健[1,2]、小林　利佳[1]、安斎　健[1]、石郷岡　純[2]、鈴木　映二[2]、宮岡　等[2]、佐治　真理[3]
[1]北里大学大学院医療系研究科、[2]北里大学医学部精神科、[3]北里大学医療衛生学部生理学

NMDA受容体R1サブユニット（NR1）は，記憶や認知機能に関与していると考えられている。我々は海馬におけるNR1発現の記憶および認知機能における役割を検討するために，HVJ-リポソーム遺伝子導入法を用いてラットの両側海馬に，NR1に対するアンチセンス・オリゴヌクレオチド（NR1−AS）を高効率で導入した。ウエスタンブロット法によりアンチセンス導入によるNR1発現のノックダウン(発現抑制)効果は導入3日後～11日後で約30%であることが確認された。NR1ノックダウン群とNR1センスオリゴヌクレオチド投与群(対照群)において，オリゴヌクレオチド導入から5～11日後にMorris水迷路課題とプレパルス・インヒビション（PPI）テストを行った。Morris水迷路課題においてはNR1ノックダウン群と対照群の間で空間記憶の獲得に差はみられなかった。一方PPIにおいてはNR1ノックダウン群においてPPIの障害がみられた。この結果から，アンチセンスによる海馬内NR1の30% 発現抑制は空間記憶機能に影響を与えないが，認知機能に何らかの障害を及ぼすと考えられた。

PE1-212　アンチセンスによるドレブリン発現全脳ノックダウンラットの認知障害
小林　利佳[1]、田中　聡一[2]、稲田　健[3]、白尾　智明[2]、佐治　眞理[1,4]
[1]北里大院・医療系・脳機能科学、[2]群馬大・医・行動分析学、[3]北里大学・医・精神科、[4]北里大学・医療衛生・生理学

樹状突起スパインの形態形成を制御している蛋白質であるドレブリンの、高次機能でのシナプス機序における役割を調べるため、われわれはHVJ－リポソーム遺伝子導入法を用いてドレブリンAのアンチセンス・オリゴヌクレオチド（Dre-AS ODN）を脳室内投与することによりラット全脳に導入した。ドレブリン発現ノックダウンがin vivoで確認された注入後4日目に、いくつかの行動課題を行った。はじめに新規な環境下における自発運動量の測定を行ったところ、Dre-AS注入群（実験群）は対照群であるBSS注入群およびDre-ASの逆配列オリゴヌクレオチド（Rev ODN）注入群と比較して運動時間が顕著に延長された。水迷路課題では空間記憶形成に両群間で差がみられなかったが、プローブテストにおいて実験群はプラットホームがあった場所で、滞在時間の延長がみられた。また実験群はプレパルス・インヒビション（PPI）で異常を認めた。これらの結果からわれわれは、ドレブリン発現の全脳ノックダウンラットは空間記憶形成においては正常であるが、認知機能に何らかの障害を持っていると結論する。

PE1-213 刺激の行動的意味に依存したラット感覚野におけるFosの発現は興奮性細胞に選択的である

坂田 秀三[1,2]、木津川 尚史[1]、金子 武嗣[3]、山森 哲雄[1]、櫻井 芳雄[4]
[1]基礎生物学研究所・種分化機構第一研究部門、[2]京都大院・理・生物物理学教室、[3]京都大院・医・高次脳形態学教室、[4]京都大院・文・心理学研究室

外界の刺激の中から行動的に意味のある情報を選択することは、適切な行動をする上で重要である。しかし、大脳新皮質を構成している多様なニューロンの各グループがその過程にどのように貢献するかについてはほとんどわかっていない。今回我々は、この問題に取り組むために、まず視聴覚弁別課題をラットに学習させた。この視聴覚弁別課題は、同時に提示される視覚・聴覚刺激のどちらか一方にだけ意味があり、ラットにその意味のある感覚刺激を選択的に弁別させる課題である。続いて、その課題の遂行に伴う、大脳新皮質におけるFosの発現様式を免疫組織化学的な手法を用いて調べ、さらにそのFos陽性細胞の細胞種の同定を試みた。その結果、感覚野におけるFos陽性細胞の数が課題での感覚刺激の意味に依存して増加すること、およびその増加は興奮性ニューロンに選択的であることを見出した。これらの結果は、課題遂行中に感覚野の興奮性ニューロンの反応性が選択的に促進され、それが視覚・聴覚刺激を選択し処理する神経過程に関わっている可能性を示唆している。

PE1-214 脳卒中リハビリテーションによる歩行時の大脳賦活の変化。光トポグラフィーによる検討

宮井 一郎[1]、矢倉 一[1]、小田 一郎[2]、小西 郁夫[2]、江田 英雄[3]、田邊 宏樹[3]、佐瀬 一郎[3]、鈴木 恒彦[1]、久保田 競[1]
[1]ボバース記念病院神経リハ研、[2]島津製作所基盤技術研、[3]通信総合研究所 関西先端研究センター 柳田結集型特別グループ

【目的】脳卒中患者の片麻痺歩行に対するリハビリテーション（リハ）介入が大脳賦活に及ぼす即時効果を検討する。【方法】皮質下脳卒中による片麻痺患者5例（男3女2、右麻痺3左麻痺2、平均年齢55才、発症後2カ月）でトレッドミル歩行 (0.2km/hr)時の大脳皮質賦活を近赤外線による光トポグラフィー（島津）を用いて評価した。両側前頭頭頂部に36チャンネルのプローブペアを配置し、酸化ヘモグロビン(oxyHb)、還元ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を測定した。課題として1) 麻痺側下肢の振り出しの物理的補助、2) 骨盤帯への促通手技による補助、3) 体重免荷による歩行を、30秒間、休憩と交互に4回繰り返した。【成績】どの課題においても内側一次感覚運動野、補足運動野中心に課題に関連したoxyHbとtotalHbの増加がみられた。deoxyHbの変化はほとんどみられなかった。1)では同領域が非対称的に賦活されたが、2)では賦活が対称的に見られた。3)では、賦活の程度が全体的に減少した。【結論】片麻痺歩行へのリハ介入の違いによって大脳賦活パターンも異なることが示された。

PE1-215 機能的近赤外線スペクロスコピー(NIRS)における解析法

河内山 隆紀[1]、中村 聡[2]、松村 道一[1]、米倉 義晴[2]、岡田 知久[3]、定藤 規弘[3]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]福井医科大学高エネルギー医学研究センター、[3]生理学研究所

近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いた機能的脳機能イメージングは，脳活動を非侵襲的に酸化・還元両ヘモグロビンの濃度変化から捕らえることができ近年その有用性が確認されている。その一方で計測データの統計的信号処理を行うための包括的な方法論がないため結果の正確な評価が困難である。そこで本研究は，機能的NIRSに対する適切な解析法を考案することを目標としシミュレーション実験と成人を対象とした視覚刺激実験を行った。その結果，(1)シミュレーション実験から先行研究で用いられている解析法では統計的第１種の過誤の確率（false positive rate）が非常に大きくなることが示された。(2)計測データの時系列解析から複雑で高次の自己相関構造の存在が明らかになり，統計的第１種の過誤の増加もこれに依存していることが分かった。そこで我々は，時系列解析の標準的な手法に基づき時系列自己相関構造を考慮した統計モデルを作成し再解析を行った。その結果、シミュレーション実験における統計的第一種の過誤は著しく減少し，視覚刺激実験では酸化ヘモグロビンの増加と還元ヘモグロビン減少を伴う脳活動を正当に評価できた。

PE1-216 超音波ドプラー法を応用して運動課題に関連した皮質の血流変化を記録する

畑中 伸彦[1,3]、徳野 博信[1,3]、南部 篤[2,3]、高田 昌彦[2,3]
[1]東京都神経研 脳構造研究部門、[2]東京都神経研 統合生理研究部門、[3]CREST,JST

超音波画像診断装置を用いて運動課題を遂行中のサルの大脳皮質から血流変化を記録することを試みた。本研究では、遅延付き両手ボタン押し分別運動課題をサルに訓練し、一次運動野、補足運動野、運動前野、および一次体性感覚野で課題に応答した血流変化を超音波ドプラー法により解析した結果、以下の所見を得た。（１）一次運動野では運動実行に関連した血流増加が反対側性および両側性にみとめられた。（２）補足運動野では手がかり刺激と運動実行の両方に関連した二相性の血流増加が同側性、反対側性、および両側性にみとめられた。（３）運動前野では課題に応答した血流変化が小さく、また、一次体性感覚野における血流増加は一次運動野のそれと比べて潜時が長かった。（４）補足運動野で学習初期ににとめられた手がかり刺激に関連した血流増加は、学習成立時には減弱した。（５）一日のうちで遅延付き分別課題から単純な遅延なし課題に移行させた場合にも、補足運動野でみとめられる手がかり刺激に関連した血流増加は徐々に減弱、消失した。このように超音波ドプラー法を応用して脳血流を直接モニターすることにより、脳の機能的イメージングを行うことが可能であった。

PE1-217 細胞内カルシウム蛍光指示薬の選択的負荷法による海馬歯状回ネットワーク活動の観察

村山 正宜[1]、井上 雅司[1]、宮崎 憲一[1]、工藤 佳久[1]、宮川 博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

複数の神経細胞の活動の関係を解析することが、ネットワーク活動原理を解明するために重要である。この目的には光学的多点同時測定方法が適しているが、従来の哺乳類の脳スライスを用いた染色法では、複数の神経細胞の活動を同時測定することは困難であった。今回、我々はラット海馬スライスを用いて、カルシウム蛍光指示薬(Oregon Green 488 BAPTA-1, AM) を海馬歯状回顆粒細胞の軸索である苔状線維に局所負荷し、逆行性に細胞体に輸送させることにより10個前後の顆粒細胞を選択的に染色する方法を確立した。この方法によって染色した顆粒細胞群にシナプス入力あるいは逆行性刺激を与えたところ、個々の細胞のカルシウム濃度変動を独立して測定することができた。さらにこのカルシウム濃度上昇は顆粒細胞の活動電位に由来することをホールセルクランプ法で確認した。この局所負荷方法により、海馬歯状回ネットワークを構成する神経細胞間の関係解明が期待できる。

PE1-218 ゼブラフィッシュ後脳における抑制性シナプス入力の*in vivo*光学計測

高橋 正治[1,2]、鳴島 円[1]、村山 嘉延[1]、小田 洋一[1,3]
[1]大阪大院・基礎工・脳科学、[2]日本学術振興会、[3]さきがけ２１

我々はＣａイメージングにより，シナプス抑制のin vivo光学計測に初めて成功した．侵害刺激からのすばやい逃避応答をトリガーする硬骨魚の後脳マウスナー（M）細胞の活動は，聴神経からのフィードフォワード抑制，自身の軸索からの反回性抑制および反対側M細胞への相反性抑制で制御される．本研究では，これらの抑制機能を無傷の生体内で観察するため，受精後４日目以降のゼブラフィッシュM細胞から，単発活動電位に伴うＣａ応答を測定した．抑制応答は抑制性コンダクタンスの発生によるＣａ応答の減衰効果から解析した．その結果，１）脊髄刺激で逆行性にM細胞を発火させると，約４０ｍｓ持続するＣａ応答の著しい抑制が見られた（最大抑制率Ｒｉ＝９４±３%）．これは全細胞記録で得た反回性抑制性シナプス電流に対応した．２）M細胞が発火しない強度で耳胞（聴神経）を電気刺激すると，両側のM細胞でフィードフォワード抑制を反映するＣａ応答の抑制（Ｒｉ＝２２±８%）が見られた．３）更に強い耳胞刺激でM細胞を発火させると，相反性抑制を反映するＣａ応答の抑制（Ｒｉ＝９３±１%）が見られた．　これらの抑制応答は成魚での電気生理学的知見と一致し，受精後４日目で既に成熟型の抑制ネットワークが機能すると考えられる

PE1-219　Design and characterization of a DNA encoded voltage sensitive fluorescent protein.

坂井　理映子[1]、Vez Repunte-Canonigo[1]、Christopher Dinesh Raj[1]、Thomas Knopfel[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経回路ダイナミクス研究チーム

Optical imaging of electrical activity has been suggested as a promising approach to investigate the multineuronal representation of information processing in brain tissue. Here we report the design and generation of a voltage sensitive fluorescent protein (VSFP1) consisting of a voltage sensing domain of a potassium channel and a pair of cyan and yellow emitting mutants of GFP. Modulation of fluorescence intensity by membrane potential was investigated in voltage-clamped HEK cells expressing VSFV1. Depolarizing voltage jumps resulted in an increase in the emission by YFP (>530 nm) with excitation of CFP (432 nm) while hyperpolarization of the membrane resulted in a decrease in fluorescence output. The relationship between voltage change and fluorescence change was close to linear (r=0.99) with a slope of 1.8±0.1 %/100 mV (n=11). The optical signals responded in the millisecond time scale and are large enough to allow monitoring voltage changes at the single cell level.

PE1-220　内因性フラビン蛋白蛍光による脳機能の高精度イメージング

澁木　克栄[1]、菱田　竜一[1]、村上　博淳[1,2]、工藤　雅治[1]、川口　正[2]、講内　毅[3]、田中　隆一[2]
[1]新潟大・脳研・生理、[2]新潟大・脳研・脳外科、[3]浜松ホトニクス

内因性吸光度変化による脳機能イメージングは臨床応用が可能であるが、脳血流変化に強く影響され、時空間分解能に大きな制約がある。そこで我々は内因性フラビン蛋白蛍光による新たな脳機能の高精度イメージング法を開発した。神経活動により細胞内カルシウム濃度が高まると、エネルギー代謝が活性化されて電子伝達系のフラビン蛋白が酸化型になる。酸化型フラビン蛋白は青い励起光で緑色蛍光を発するので、これを冷却CCDカメラで記録した。まずラット大脳切片では連発電気刺激によって最大約30%にも及ぶ蛍光強度上昇を観察した。蛍光変化は、フラビン蛋白の特異的阻害剤（DPI）投与や灌流液からカルシウムやグルコース、酸素を除くと消失した。このとき神経活動は殆ど影響を受けないか、一部抑制されるのみであった。さらにウレタン(1.5 g/kg)で腹腔麻酔したラットで、音に対する聴覚野、皮膚の機械刺激に対する体性感覚野の蛍光変化を記録した。体性感覚野では刺激場所に応じて蛍光上昇を示す脳部位が移動した。また0.5秒間の刺激中に蛍光は連続して上昇し、刺激直後から低下を始めた。以上から内因性のフラビン蛋白蛍光による時空間分解能に優れた脳機能の高精度イメージングが可能であると結論される。

PE1-221　細胞内Cl⁻濃度と細胞容積変化の同時測定法、及びMEQ蛍光に及ぼすCl⁻代替イオンの影響

鮫島　道和[1]、池田　昌彦[1]、講内　毅[2,3]、福田　敦夫[1,2]
[1]浜松医科大学・第一生理、[2]静岡大学・電子科学研究科・生体情報、[3]浜松ホトニクス（株）システム事業部

GABAによるシナプス伝達では、細胞内Cl⁻濃度が重要な役割を果たしているが、細胞内Cl⁻濃度変化は細胞容積の変化を伴う場合が多い。そこで、細胞内Cl⁻濃度と細胞容積変化の同時測定を蛍光指示薬MEQとCalceinを用いて試みた。ラット脳スライスをdiH-MEQとCalceinで二重負荷し、細胞内Cl⁻濃度と細胞容積変化をそれぞれの蛍光変化でリアルタイムでモニターした。Calceinの蛍光は低張低Cl⁻の人工脳脊髄液（ACSF）で減少し、高張高Cl⁻のACFSで増加した。対照的に、MEQの蛍光は低張低Cl⁻のACSFで増加し、高張高Cl⁻のACSFで減少した。これらは、MEQとCalceinの蛍光変化が、神経細胞内Cl⁻濃度と細胞容積変化をそれぞれ反映したものであること、細胞 内Cl⁻濃度の擬レシオメトリック測定が可能な事を示している。この様にCl⁻濃度と細胞容積 変化の光学的イメージングが、Cl⁻ホメオスタシスと細胞外スペースに関する重要な情報を提供しうることが分かった。また、細胞内Cl⁻濃度の定量のためキャリブレーションデータを取得する際には、外液中のCl⁻を代替イオンに置き換えるが、この代替イオンがMEQの蛍光強度に及ぼす影響も合わせて検討した。

PE1-222　膜電位感受性色素を用いた長期シナプス可塑性の定量化

篠田　陽[1]、冨永（吉野）　恵子[1]、小倉　明彦[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

脊椎動物の脳で記憶が成立する際には、まずLTPに代表されるようなシナプスレベルでの短期の可塑性が発生し、これが数時間のオーダーで持続する間にシナプス新生を導くような細胞レベルでの長期の可塑性過程が始まって、日から週オーダーの記憶の固定化が成立する、と考えられている。本研究室では、パルス的なLTP誘発を繰り返すことによって、長期的シナプス新生が促されるという実験結果を、海馬切片の長期培養標本に対する電気生理学的、生化学的、形態学的検討から得ている。しかし、従来の微小電極による測定では、空間的に限られた範囲での情報しか得られない。そこで本研究では、同じ培養海馬切片を蛍光性膜電位感受性色素で染色し、フォトダイオードアレイによる高速イメージングを行って、シナプス新生がどの範囲で起きているかを検討した。LTPのような短期の現象であれば、ニューロン数の変化を考慮せずにすむため解釈は比較的容易だが、日～週に及ぶ比較では、EPSPに由来する光信号の大きさにニューロン数の長期的変化を織り込む必要があるなど、技術的課題が少なくない。しかし、逆行性活動電位発火に由来する信号で補正するなどの方法で、シナプス新生を半定量的に解析することを可能にした。

PE1-223　電子スピン共鳴画像法によるカイニン酸誘発けいれん後ラットにおける脳内酸化ストレス分析

横山　秀克[1]、伊東　治[1]、青山　正明[1]、小原　平太郎[1]、大矢　博昭[1]、鎌田　仁[1]
[1]生物ラジカル研究所

電子スピン共鳴(ESR)画像法はラジカルの不対電子を特異的に検出しその分布を画像化する唯一の手法である。アシル保護化ヒドロキシルアミンである1-acetoxy-3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine(ACP)は安定な非ラジカル化合物であるが、細胞内のエステラーゼにより容易に保護基がはずれハイドロキシルアミンとなる。そして、このハイドロキシルアミンは細胞内の酸化ストレスにより容易に酸化され、ESR検出可能なニトロキドラジカルとなる。したがって、ACPを投与された生体内のESR信号強度は、局所の酸化ストレスを反映するものとなる。本研究では、カイニン酸(KA)誘発けいれん後のラットにACPを投与し、その頭部におけるESR画像化を行い、その画像から大脳皮質、海馬、および線条体におけるESR信号強度を算出した。その結果、KA投与ラットの海馬と線条体におけるESR信号強度が、正常ラットに比べて有意に上昇していることが示された。また、脳ホモジネートを用いた実験により、KA投与ラットと正常ラットの両者において、ほぼ同じ量のACPが脳内に移行していることが確認された。以上の所見より、KA誘発けいれん後に、海馬と線条体では脳内酸化ストレスは亢進するが、大脳皮質では亢進していないことが示唆された。

PE1-224　*Islet-1* 遺伝子の感覚神経特異的なエンハンサー解析

植村　修[1,2]、東島　眞一[2]、千野　直一[3]、岡本　仁[1]
[1]理研・脳セ・発生遺伝子制御、[2]ニューヨーク州立大、[3]慶應・医・リハ

ゼブラフィッシュ胚において*Islet-1*遺伝子は運動神経細胞分化の早期から発現し、さらに感覚神経である三叉神経節細胞ならびにRohon-Beard細胞でも受精後約12時間後より発現が見られる。我々は*Islet-1*遺伝子のゲノム近傍約100kbpを断片化し、各々を*Islet-1*遺伝子の転写開始点より上流約4.1kbpのゲノム領域をコアプロモーターとしGFP遺伝子をレポーターとしたスクリーニング用基本プラスミドのプロモーターの上流に挿入した。それらをゼブラフィッシュ一細胞卵に顕微注入し一過性発現系によってスクリーニングを行い、これらの感覚神経細胞で特異的にレポーターの発現を制御する断片を同定した。この制御領域の様々な欠失変異を解析した結果、転写開始点より約55kbp下流の約500bpの領域が感覚神経特異的なレポーターの発現に十分であることが示された。この断片を挿入した解析用基本プラスミドを用いてトランスジェニック・ゼブラフィッシュを作製した。得られたトランスジェニック・ゼブラフィッシュでは感覚神経細胞にのみならず、胸ビレの外転筋を支配する脊髄運動神経細胞、腹側に向かう脊髄運動神経細胞と脊髄介在神経細胞にGFPの発現が見られた。現在、このシス転写調節領域を標的とする候補遺伝子の検索を行っている

PE1-225 GDRDA法から物理的地図作成によるゼブラフィッシュ運動変異遺伝子の探索

佐藤 智美[1]、三品 昌美[1]
[1]東京大院・医・分子神経生物、CREST・JST

神経回路形成や機能の分子機構を個体レベルで明らかにする上で、硬骨魚類zebrafishは優れたモデル生物である。我々は、小欠失変異を引き起こす4, 5', 8-trimethylpsoralen (TMP)を変異源とした新たな高効率変異導入法を確立し、運動変異体*jl2*を単離した。*jl2*変異体は、受精後24時間において形態的にはほぼ正常であるが、接触刺激に対し不規則な運動パターンを示し、自発運動にも同様の異常が観察されることが判明した。我々はこれまでに、genetically directed representational difference analysis (GDRDA)を行って*jl2*変異両側0.15 cMのRFLPマーカーを単離し、radiation hybrid mappingにより*jl2*遺伝子がLG 9の4 cR間に存在することを明らかにした。さらに近傍連鎖マーカーを用いて物理的地図を完成させたところ、*jl2*領域は720 kbであった。現在、direct cDNA selection法によりこの領域中で受精後24時間に発現している*jl2*候補遺伝子の検索を行っている。このようにTMP-GDRDA法は、神経回路形成や機能に関わる遺伝子を探索し同定できる有効な手段の一つであると考える。

PE1-226 2種類のタンパク質をコードするC184遺伝子の解析

高木 充弘[1,2]、坂口 玲子[1]、遠山 陽子[2]、山田 純司[1]、渡辺 隆史[1]、栗原 正[2]、須賀 哲弥[1]
[1]東薬大・薬・臨床生化学、[2]創価大・生命研・神経化学

マウス胎仔脳cDNAライブラリーから構造的に関連する3種のcDNA、C184L、C184MおよびC184Sを単離した。C184L cDNAは5'末側と3'末側に二つの独立した翻訳領域（ORF1とORF2）を含んでおり、それぞれ199および189アミノ酸をコードしていた（ジシストロニック構造）。C184SとC184Mは、C184Lの5'末側と3'末側の配列と同一であり、それぞれORF1およびORF2をコードしていた。各mRNAの発現に際だった組織特異性は認められないものの、C184LとC184M mRNAの発現はそれぞれ生後初期および胎生後期の脳で高く、成獣脳では僅かであった。3種のmRNAは単一のC184遺伝子に由来することがサザンブロット分析により示された。C184LのORF1とORF2間の内部非翻訳領域は、両ORFの一部とともに1本のエクソン上に連続して存在しており、C184M mRNAに対するプロモーター作用を有してした。これまでにORF1のヒトホモログとしてSjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1およびORF2のアイソフォームとしてマウス乳癌ウイルスレセプターが報告されている。しかしながら、両タンパク質の生理的な役割については明らかでない。C184遺伝子の機能解析に先立ち、現在、ヒトおよびマウスC184遺伝子の構造や発現様式について解析を行っている。

PE1-227 中枢神経系特異的な遺伝子欠損のためのCre蛋白質発現マウスの開発

二木 啓[1,2]、鈴木 昇[3]、御子柴 克彦[1,2,4]
[1]科技団・国際プロジェクト・カルシウム振動、[2]理研BSI・発生神経生物、[3]三重大・医・実験動物、[4]東大・医科研・脳神経発生分化

マウスコンディショナル遺伝子欠損技術は、特定の組織・細胞型や時期に研究対象の遺伝子を欠損させる技法であり、組織や時期に特異的に遺伝子機能を調べる上で、その必要性、重要性はますます高まっている。これを行うには、対象遺伝子領域を2つのloxP配列ではさんだ遺伝子をもつマウス(floxマウス）と、loxP配列に作用して組み換えを起こすバクテリオファージP1由来Cre蛋白質を特定の組織や時期に発現するマウスを交配することとなる。我々は中枢神経系や、その特定の細胞種・部分での遺伝子欠損を実現するため用いるCre導入マウスの開発を行った。Cre発現を担う制御配列として、CaMKIIα、L7、GFAP各々の遺伝子のプロモータを用いた。これらのうち、loxP-lacZテスターマウスとの交配による検定の結果、CaMKIIαプロモータを用いたマウスで、中枢神経系特異的にシステムを駆動できるラインを得た。他のラインについても解析を進めているが、上記ラインは、対象遺伝子の中枢神経系での機能について、それを選択的に調べたい場合や、全身の対象遺伝子欠損では脳以外での表現形のために解析が困難な場合に有用であり、様々なfloxマウスと組み合わせることができるので汎用性が高い。

PE1-228 遺伝学的手法を用いた神経細胞の除去

池田 敏男[1]、片山一盛田 真理子[2,3]、糸原 重美[1]
[1]理研・脳研・行動遺伝、[2]先端技術、[3]脳科学・ライフテクノロジー研究所

薬理学的方法および電気傷害法により脳の特定の細胞群や領域を破壊することで、神経細胞種特異的および神経核の高次機能が解析されてきた。これらの方法は今もって有効であるが、より限定された細胞種および領域の傷害には限界もある。我々はより限定した神経回路網の機能を解析するために、Cre-loxP systemを用いた神経細胞除去マウスを作製した。このマウスでは神経特異的エノラーゼ遺伝子座に、ジフテリア毒素の遺伝子が組み込まれ、Cre組換え酵素による組換えがおこった時に初めて毒素が産生され神経細胞が除去される。改変された遺伝子座を持つマウスにはみかけ上の異常はみられず正常に発育し交配した。Cre組換え酵素活性依存的な神経細胞の除去を確認するために、NSE-DTAマウスを大脳皮質および海馬でCre組換え酵素が発現しているマウスと交配した。得られたマウスは生後の成長過程で体重の増加不良と減少が観察され、姿勢および歩行の異常があり、3週令付近で死亡した。組織学的な検索ではCre組換え酵素の発現部位によく一致して神経細胞の脱落が観察された。以上の結果から、NSE-DTAマウスを種々の発現特性を持つCreマウスと組み合わせることにより特定の神経回路を破壊したマウスを作製し解析することが可能であると考えられる。

PE1-229 サル胎仔大脳からの神経細胞、アストロサイト、およびミクログリア初代選択培養法の確立

根岸 隆之[1,3]、石井 寿幸[1]、久和 茂[1]、吉川 泰弘[1,3]、黒田 洋一郎[2,3]
[1]東京大学大学院農学生命科学研究科・実験動物学、[2]東京都神経科学総合研究所・分子神経生物学、[3]CREST, JST

我々はカニクイザル胎仔大脳より神経系を構成する細胞の選択的初代培養法を確立したので報告する。サル由来の神経系細胞を用いた実験は種差を考慮した研究を行う上で有用であると考えられる。
胎齢80日のカニクイザル胎仔より得た大脳組織を10%DMSO含有培養液中で緩徐凍結後、液体窒素で凍結保存した。解凍後、酵素処理により細胞を分散した。得られた細胞を10%FCS含有DMEMで培養する事により神経細胞およびグリア細胞の共培養を得た。培養2日目よりDNA合成阻害剤であるAraCを添加し増殖性の細胞を除くことにより高純度の神経細胞を得た。Type-Iアストロサイトは10%FCS含有DMEMで7日間培養した細胞を数回継代することにより得た。Type-IIアストロサイトは10%FCS含有DMEMで3日間、bFGFおよびPDGF添加DMEM/F-12で7日間培養した後、一度継代することにより得た。ミクログリアは10%FCS含有DMEMで7日間培養した後、ピペッティングにより遊離した細胞を回収し得た。現在これらの細胞に対し特異的マーカーによる免疫染色を用いて同定している。

PE1-230 遺伝子組替えシンドビスウイルスを用いた生体内中枢神経における形質導入：膜移行性蛍光蛋白による樹状突起および軸索のゴルジ染色様標識

古田 貴寛[1]、富岡 良平[1]、瀧 公介[1]、中村 公一[1]、玉巻 伸章[1]、金子 武嗣[1,2]
[1]京都大院・医・高次脳形態、[2]科技団

本研究ではゴルジ染色様に神経細胞を標識する遺伝子組替えウイルスの開発を行った。このウイルスは増殖性をなくしたシンドビスウイルスをもとに膜移行シグナルをもつ緑色蛍光蛋白(palGFP)を発現するように作られている。このウイルスを視床腹側核に注入すると、注入部位の神経細胞がpalGFPの蛍光で標識されたのが観察された。この標本を抗GFP抗体で免疫染色すると、感染した神経細胞の樹状突起を完全な形で視覚化することができた。さらに、ウイルスに感染した神経細胞の視床ー皮質投射軸索が明確に免疫染色されているのが体性感覚野において観察された。palGFPを発現させた場合に反し、同じ膜移行シグナルをつけたDsRed(palDsRed)を発現するウイルスを神経細胞に感染させた場合ではpalDsRedは神経細胞をゴルジ染色様に標識せず、また軸索を投射先で標識することもなかった。このときpalDsRedは感染した神経細胞の中で凝集しているように思われた。palGFP発現ウイルスによる順行性の標識は、視床ー皮質投射だけでなく線条体ー黒質投射など他の投射系においても明瞭に認められ、palGFP発現シンドビスウイルスが優れた順行性トレーサーとして利用できることが示された。

PE1-231　超音波ガイド下子宮内胚操作法と電気穿孔法を組み合わせた新規遺伝子導入技術の開発と大脳皮質形成メカニズム研究への応用

佐藤　健一[1]、吉本　高志[1]、大隅　典子[2]
[1]東北大学院・医・神経外科学、[2]東北大学院・医・器官構築

哺乳類に特異的な組織である大脳新皮質は、最初一層の細胞からなる神経上皮の前方部より発生し、複雑な形態形成を経て高次神経機能の中心的存在となる。近年、主にノックアウトマウスを用いた解析により、様々な遺伝子が大脳新皮質形成に関与することが示されている。しかしながらこれらの遺伝子群の発現は時間的、空間的に制御されるため、個々の遺伝子がいつどこでどのように機能するかという詳細な理解には至っていない。哺乳類の発生は子宮内で行われるため、胚操作が困難であるということを克服することが、この問題の打開策の一つとなると思われる。本研究では大脳新皮質形成メカニズムを明らかにするための方法として、超音波ガイド下胚操作法と電気穿孔法を用いた遺伝子導入法を組み合わせた実験系を開発した。この方法により正常な胚発生を継続しながら、外来遺伝子の効率のよい発現を時間的空間的に制御することが可能となった。よってこの実験系は神経細胞の移動、軸索走行、領域特異的な転写制御因子の機能などの解析に有用であると思われる。現在、この方法を用いて大脳皮質形成における転写制御因子Pax6の時間的、領域特異的な機能について解析を進めている。

PE1-232　大脳発生過程を解析する新しい細胞移動追跡方法の確立

中平　英子[1]、鹿川　哲史[1]、Martyn M. Goulding[2]、池中　一裕[1]
[1]生理研・神経情報、[2]The Salk Institute MNL-G

発生過程において大脳皮質直下のVZからの放射状の移動や、線条体領域から正接方向に移動する細胞など、様々な領域から移動した細胞が大脳皮質を構築する。しかし、従来の標識方法であるDiIや、通常のプラスミドDNA導入方法を用いると、細胞分裂の盛んなグリア細胞などではマーキング試薬が希釈されてしまい、長期にわたり細胞を追跡できない。また、抗体染色やin situ hybridizationによる観察では細胞移動なのか、次々と隣接する領域の細胞が分化する「分化の波」による変化であるかは区別ができなかった。そこで、我々は子宮内マウス胎仔にプラスミドDNAを導入するin uteroエレクトロポレーション法を独自に確立した。これによりねらった領域のみにDNAを導入できる。また我々はすべての体細胞に普遍的に発現しているROSA26遺伝子座に[loxP-転写終結シグナル-loxP-GAP43-EGFP]を挿入したreporterマウスを作製した。このマウスにcre遺伝子を含むプラスミドをin uteroエレクトロポレーション法で導入しCre蛋白質を発現させることでDNA組み換えを起こした細胞を恒久的にGFPでマーキングし、胎仔期に標識した細胞を生後まで追跡する事に成功した。

PE1-233　樹状突起中での局所翻訳の観察

石本　哲也[1,2]、二宮　賢介[1,3]、清末　和之[1]、畠中　寛[3]、田口　隆久[1]
[1]産業技術総合研究所・人間系・ニューロニクス、[2]科学技術振興事業団特別研究員、[3]大阪大学・蛋白質研究所

神経細胞の個々のシナプスに独立して変化を与えるメカニズムとして、樹状突起中での蛋白質の翻訳が近年注目を集めている。これまでに樹状突起中での蛋白質の翻訳がLTPの誘導に必要である、シナプトニューロソーム分画中でグルタミン酸刺激に応じて蛋白質の翻訳が上昇する、などの報告がなされている。しかし生きた神経細胞の樹状突起中で蛋白質の翻訳を観察することはこれまで困難であった。我々は昨年の年会でFerritin H chainのmRNAがシナプトソームに濃縮されることを報告したが、今回Ferritinの局所的翻訳を生きた細胞内で直接観察するために、GFPのORFとFerritin H chain mRNAのUTRからなる組換えmRNAを発現するプラスミドを神経細胞に導入し、樹状突起に輸送されたmRNAから翻訳されるGFPの蛍光を測定する実験系を開発した。この方法を用い、グルタミン酸刺激でGFPの蛍光量が上昇することを発見した。これは神経細胞中で、Ferritinの局所翻訳が神経細胞の興奮によって誘導されていることを強く示唆するものである。発表ではFerritinの樹状突起内での役割についても考察する。

PE1-234　採水点に装着する限外濾過膜による、RNase及びエンドトキシン除去

黒木　祥文[1]、金沢　旬宣[1]、加納　一郎[1]
[1]日本ミリポア（株）ラボラトリーウォーター事業本部

神経科学の分野に置いて、実験用水の重要性は細胞培養水の調整のみならず、分子生物分野に及んでいる。特にRNAは簡単に分解することが知られており、実験者は通常その扱いに腐心している。当然RNAを扱う試験での試薬やバッファーなどはリボヌクレアーゼ（RNase）フリー水を使用する必要がある。一般的にはDEPCにて超純水を処理してRNaseフリー水を得ることが多いが、DEPCは強い発がん性があり、微量でも残存すると酵素反応を阻害する。このため取り扱いが簡単で安全なRNaseフリー水が望まれていた。日本ミリポアは分画分子量13,000の限外濾過膜フィルターカートリッジ開発した。このフィルターを使ってRNaseフリー超純水を簡便に得ることができたので報告する。また市販のRNaseフリー水を使って、RNaseの汚染について調べた。たとえRNaseフリー水でも開封後の汚染は免れないことが分かった。このカートリッジも取り付け後は、1回だけの使用に限定し、RNaseフリーを保証できることが実証された。またエンドトキシン除去に置いても同様の効果が実証された。

PE1-235　PtdIns(4,5)P_2の分解とエンドサイトーシス

山田　浩司[1]、絹田　正裕[1]、阿部　匡史[1]、李　順愛[1]、渡部　昌美[2]、紙谷　章弘[2]、公文　裕巳[2]、竹居　孝二[1]
[1]岡山大院・医歯・生体制御、[2]岡山大院・医歯・病態制御

ホスファチジルイノシトール4,5ビスリン酸（PIP_2）はクラスリン依存性エンドサイトーシスにおける重要な膜脂質である。エンドサイトーシス過程におけるPIP_2の動態を調べるために、エンドサイトーシスを無細胞系にて評価する実験系を構築した。すなわち、大型単層リポソームと牛脳細胞質をATP、GTP存在下にインキュベートすると、小胞を形成し、その形成はDLS及び電子顕微鏡にて検出可能である。PI、PIP、PIP_2を含むリポソームからの小胞形成を比較検討した結果、小胞径には変化はなかったが、PIP_2含有量に比例して小胞形成が増加した。さらに、反応前後の膜脂質組成をHPTLCおよびHPLCを用いて分析した結果、この反応によりPIP_2がPIに分解していた。GTPのかわりにGTPγSを用いて小胞形成を阻害した状態でも、PIP_2からPIへの分解が起こった。[^{3}H]-PIP_2の分解と小胞形成との経時変化を調べた結果、この分解が小胞形成に先駆けて起こった。さらに、PIP_2の分解は、培養HeLa細胞のクラスリン依存性エンドサイトーシスに依存して起こることが示唆された。従って、PIP_2の分解がエンドサイトーシスの初期過程において重要な役割を持つことが示唆された。

PA2-001 ラット胎仔由来初代培養大脳皮質ニューロンおけるTrpの発現と機能に関する検討

樋口 里[1]、神吉 秀明[1]、久米 利明[2]、赤池 昭紀[2]、佐藤 公道[3]、森 泰生[4]、金子 周司[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]京都大院・薬・薬品作用解析、[3]京都大院・薬・生体機能解析、[4]岡崎国研・統合バイオサイエンス・生命環境

Trpファミリーは種々の細胞において受容体活性化型カルシウムチャネル（RACC）として働くことが示唆されているが，ニューロンにおける機能はまだ明らかでない。本研究ではラット胎仔由来初代培養大脳皮質ニューロンを用い，Trpの発現およびRACC応答の解析を行った。実験には胎生17-19日齢のラット胎仔より摘出した大脳皮質ニューロンを8-11日間培養したものを用いた。RT-PCRでTrp1～7のmRNA発現を確認したところ，Trp2を除くすべてのTrpが検出された。免疫染色によりTrp1，3，5，6の存在を確認したところ，特にTrp1およびTrp6について強い免疫陽性を示すニューロンが数多く確認できた。培養大脳皮質ニューロンのRACC応答をFura-2/AMを用いて測定したところ，Ca^{2+}-free下でのATP刺激後のCa^{2+}灌流適用により，細胞内へのCa^{2+}流入が観察され，その応答は電位依存性Ca^{2+}チャネルに由来する応答とは薬理学的に識別された。これらの結果により，初代培養大脳皮質細胞においてTrpファミリー分子が発現しており，それらがRACC応答に関与していることが示唆された。

PA2-002 南米産サンゴヘビ由来神経毒様ペプチドの生理特性解析

久保 泰[1]、Gandhi R. Baptista[1,2]、楊 仙玉[1]、竹田 摩美[1]、Alvaro R.B. Silva[2]、Tetsuo Yamane[2]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報・脳機能調節因子、[2]Molecular Toxinology, Center for Applied Toxinology, Butantan Institute

南米産サンゴヘビ (*Micrurus corallinus*)はElapidae類に属し、その毒は神経作用をはじめ溶筋溶血作用等多様な生理活性を示すことが知られている。我々は、イオンチャネルや受容体等神経情報伝達に関わる機能タンパク質をターゲットとする毒成分、およびその作用機序を明らかにすることを目的として、南米産サンゴヘビ 毒腺 c DNAライブラリーより神経毒様ペプチドをコードする c DNAを探索した。その結果、約１０種類の神経毒様ペプチド(CTx1-10) c DNAを単離した。これらはいずれもmature formは56-67アミノ酸残基からなり、８個あるいは１０個のシステイン残基が対応する位置に保存されていた。このうち７つのペプチドはα-bungarotoxinをはじめとするα-neurotoxinタイプのアミノ酸配列と相同性が認められるが、CTx3, 4, 8については保存されたシステイン残基を除き相同性は低い。酵母及びアフリカツメガエル卵母細胞を用いて発現させたこれらの神経毒様ペプチドは、神経筋型あるいは神経型ニコチン性アセチルコリン受容体の機能を効率よくブロックすることが明らかになった。

PA2-003 Hotfoot 4J変異によるグルタミン酸受容体の小胞体での集積

松田 信爾[1]、紙谷 義孝[1]、柚崎 通介[1]
[1]St.Jude Children's Research Hospital

δ２グルタミン酸受容体はプルキンエ細胞特異的に発現し小脳機能に必須であるがその機能は不明である。我々は運動失調を示すhotfoot-4J (ho-4J) マウスが、δ２受容体(δ２ho)のN末の170アミノ酸の欠損が原因であることに着目してその機能異常の機構を検討した。ho-4jマウスの小脳では、δ２蛋白は発現するもののその糖鎖はEndo Hに感受性であり小胞体に留まっていることがわかった。293細胞にδ２hoを発現させると、同様にEndo Hに感受性で、免疫組織染色及びビオチン化表面標識法により、δ２hoは小包体中に集積することが明らかとなった。さらにδ２hoは共発現させたδ２wtの表面発現も阻害し、またδ２チャネルの常時開口により細胞死を引き起こすLurcher変異体（δ２Lc）の細胞死効果も抑制した。免疫沈降法による解析の結果、δ２hoはδ２wtに比べて分子間相互作用が減少しており、この結果小胞体からの移行が阻害されている可能性が示唆された。以上より、δ２受容体の機能発現には小胞体でまず会合した後に細胞表面へ輸送される事が必須である事が示唆され、ho-4jマウスの表現形はその障害によると考えられた。さらにδ２hoと同様の効果はAMPA受容体GluR1においても見られたことからho-4J相当領域はチャネルの形成、表面発現に重要な働きをしている可能性が考えられた。

PA2-004 カプサイシン受容体の熱応答部位

白木 琢磨[1]、藤本 義人[1]、松村 潔[1]、小林 茂夫[1]
[1]京都大院・情報

カプサイシン受容体（VR1）はカプサイシンや侵害域の熱、pHの低下により活性化される非選択性カチオンチャンネルで、4量体を形成する。アミノ酸配列からVR1はtransient receptor potential(trp)ファミリーに属する６回膜貫通型の膜タンパク質で、第５、第６膜貫通領域の間でチャンネルポアを形成する。予備実験で、trpファミリーに属するTrp3はカプサイシンにも熱にも応答しないことがわかった。本研究では、Trp3の1部をVR1で置換したキメラを作り、熱応答が出現するかどうかを解析することで、熱応答に必要なVR1の領域を検索した。VR1のN末側あるいはC末側を含むキメラを発現した場合、カプサイシン、熱応答共に見られなかった。このことから、チャンネル形成にN末、C末の両方が必要である可能性が考えられた。そこで、VR1のN末側を含むキメラと、C末側を含むキメラを共発現しヘテロ4量体を形成すると、4量体のすべてにVR1のポア領域を含む時熱応答することがわかった。一方、カプサイシン応答にはVR1のポア領域が1つのサブユニットに含まれるだけでよく、熱とカプサイシンでは活性化の機構が異なることが示唆された。以上の結果から、ポア領域のサブユニット間結合が熱で解離する事がチャンネルの熱応答であるというモデルを立てた。

PA2-005 チロシンリン酸化酵素によるNR1/NR2Aサブタイプ NMDA受容体チャンネル活性化へのPSD-95の効果

山田 康枝[1]、岩本 敬[2]、乾 誠[1]
[1]山口大・医・薬理、[2]山口大・医・神経精神

後シナプス肥厚部蛋白質PSD-95がNR1/NR2BサブタイプNMDA受容体（NR1/NR2B）及びNR1/NR2AサブタイプNMDA受容体（NR1/NR2A）を機能的に制御することをアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて明かにしてきた。今回、NR1/NR2のチロシンリン酸化酵素（Src）によるチャンネル活性化に対するPSD-95の効果について検討したので報告する。NR1/NR2Aは、Srcによってチャンネルの著明な活性化が見られるが、PSD-95を共発現させるとこの活性化が見られなかった。PSD-95のPDZドメイン欠失変異体共発現下では、NR1/NR2A単独と同様の結果が得られることから、PSD-95存在下でのSrcによる活性化消失にはPDZドメインによる結合が必須である。NR1/NR2Aの低濃度(nM)Zn^{2+}による阻害はPSD-95共発現下では認められず、プロトン感受性も低下しており、PSD-95に結合したNR1/NR2Aは、Srcと同様の活性化状態にあると考えられた。また、チロシンリン酸化酵素阻害薬の実験から、このPSD-95の効果はチロシンリン酸化とは直接関係しないことが明らかとなった。以上から、海馬などの神経細胞でのSrc による活性化には、これまで知られていない新たな制御機構が働いている可能性が示唆された。

PA2-006 2-aminoethoxydiphenyl borate(2-APB)のcapacitative calcium entryに対する効果

岩崎 広英[1,2]、森 泰生[3]、原 雄二[3]、内田 敬子[2,4]、周 虹[2]、御子柴 克彦[1,2]
[1]理研・脳総研・発生神経生物、[2]東大・医科研・脳神経、[3]生理研・液性情報、[4]慶応・医・小児科

Capacitative calcium entry (CCE)は細胞内カルシウムストアの枯渇に伴う細胞外からのカルシウムイオンの流入機構であり、store operated channels(SOCs)と総称される形質膜上のイオンチャネルにより担われている。SOCsの分子的実体及びその活性化機構は不明であるが、イノシトール1,4,5-3リン酸受容体(IP_3R)により制御される可能性が示唆されている。本研究は、IP_3R欠損細胞株を用いてthapsigarginおよびTPENによりストアを枯渇させてCCEを測定し、IP_3RのCCEに対する効果について検討した。その結果、IP_3R欠損細胞株においてもCCEが確認された。従ってIP_3Rのチャネル活性はCCEには必須ではないと考えられる。さらにこの細胞にIP_3Rの阻害剤としてこれまで知られてきた2-APBを投与するとCCEは顕著に阻害されたことから、2-APBはIP_3Rのチャネル活性を阻害することによりCCEを阻害したのではなく、IP_3Rとは別の標的に作用することによりCCEの活性を阻害したと考えられる。また、SOCsと類似の機能を持つ事が知られているヒトTRP各タイプをHEK293細胞に各々発現させ、それらに対する2-APBの効果についても解析した。

PA2-007　内向き整流K^+チャネルの内向き整流性決定に関与する第4の部位の検索

藤原　祐一郎[1]、久保　義弘[1,2]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]CREST

内向き整流性K^+チャネルIRK1は、細胞内のポリアミンやMg^{2+}によるブロックに高い感受性を示すために外向き電流が抑制され強い内向き整流性を示す。その構造基盤としてM2膜貫通領域に位置するAsp172とM2領域直後の細胞内領域Glu224が知られてきた。我々はこれまでに、この二つの残基に加えてCarboxy端の細胞内領域遠位部に位置するGlu299が[3]Glu224と同程度に内向き整流性の成立に寄与すること、すなわちこの部位がポア内側部の形成に関与することを明らかにした。しかし、IRK1と弱い内向き整流性を示すsWIRKの整流性の差異はこの3つの残基の相違では説明できなかったため、第4の部位の存在が示唆された。今回、第4の部位の同定とポア内側部の構造の理解を目的として、sWIRKとIRK1の比較に基づき作成したAmino端細胞内領域およびCarboxy端細胞内領域のアミノ酸残基（Cys54, Gly65, Ala70, Asp71,Asp78, Arg80, Lys233, Arg325, Glu333, Glu349等）の種々の点変異体の内向き整流性の強度、外向きtail電流の減衰速度等について解析を行った。

PA2-008　三叉神経中脳路核ニューロンにおけるh-チャネルとNa^+/K^+ポンプの機能協関

姜　英男[1]、永瀬　佳孝[1]、重永　凱男[2]
[1]北海道医療大・歯・生理、[2]大阪大院・歯・高次脳口腔機能学

三叉神経中脳路核ニューロン(Vmes)の発火様式を明らかにするため、ラット脳幹スライス標本を用いてホールセル・パッチクランプ法によりVmesから記録を行った。-80 mV のholding potentialから脱分極パルス通電を与えると、パルスオフセット時にK^+の平衡電位を越える大きく急峻な後過分極電位(pulse-AHP)が発生する。このpulse-AHPがh-電流とNa^+/K^+ポンプの相互作用により生じる可能性を以前に報告した。一方、低閾値型のK^+電流の一種であるD-電流を4-AP で阻害し、セロトニンを投与すると、Vmesは自律発火を示した。これはセロトニンによりh-電流がup-regulateされたためであり、このh-電流の増強はウアバインによりNa^+/K^+ポンプの作用を抑制しても認められた。こうしたh-チャネルとNa^+/K^+ポンプとの間の機能協関を、さらに、膜電位固定法を用いて調べた。その結果、膜電位に何らかの過分極がもたらされた直後では、h-チャネルの活性化と同時に、h-チャネルより細胞内に流入したNa^+によるNa^+/K^+ポンプの活性化が進行し、さらなる過分極をもたらし、その結果、さらにh-チャネルの活性化を引き起こすという正帰還による再生過程が認められた。こうしたh-チャネルとNa^+/K^+ポンプの機能協関は中脳路核ニューロンに極めて特徴的なものである。

PA2-009　三叉神経中脳路核ニューロンにおけるGABA(A)受容体の内在化に関与するα,β,γサブユニットのSingle-Cell RT-PCR解析

石井　久淑[1]、赤坂　徹[1]、永瀬　佳孝[1]、姜　英男[1]
[1]北海道医療大学・歯・口腔生理

三叉神経中脳路核ニューロン(Vmes)は閉口筋の筋紡錘や歯根膜の圧受容器を支配する一次感覚ニューロンであり、中脳に存在する細胞体はGABA(A)受容体(GABAAR)を豊富に発現している。本研究では、Vmesのムシモールに対する応答特性に連関するGABAAR サブユニットを主としてSingle- cell RT-PCR法を用いて明らかにした。Vmesは、脳幹スライス標本を用いたパッチクランプ法においてムシモールの反復投与により漸減する脱分極応答を示し、主として$\alpha 2, \alpha 5, \beta 1, \gamma 1, \gamma 2$ サブユニットを発現していた。A5ならびに$\beta 1$においてはextracellular domain内にdeletionをともなう新たなsplicing variantが認められた。一方、ローダミンを用いて逆行性に標識されたVmesでは、αサブユニットに対するポリクローナル抗体を用いた免疫組織染色法により、ジアゼパムの腹腔内投与は蛍光標識されたGABAARの蛍光強度を著明に減少させることが明らかになった。VmesのGABAARは、$\alpha 2, \alpha 5, \beta 1, \gamma 1, \gamma 2$サブユニットによって機能的に構成されており、$\alpha 5$ならびに$\beta 1$におけるdeletionをともなうsplicing variantがアゴニストの反復刺激によって引き起こされる受容体の内在化現象に関与する可能性が示唆される。

PA2-010　閉口筋運動ニューロンと開口筋運動ニューロンは膜特性が異なっている

井上　富雄[1]、齋藤　充[1]、臼井　美恵子[1]、山上　芳雄[1]、鶴岡　正吉[1]
[1]昭和大学・歯・口腔生理

閉口筋の活動は咀嚼する食物の硬さによって大きく変化するのに対して、開口筋の活動は比較的一定しており、開口筋と閉口筋の活動様式は異なっている。これに対応して運動ニューロンの膜特性にも違いがある可能性が考えられるため、新生仔ラットスライス標本にパッチクランプ法を適用し、顎二腹筋運動ニューロン（DigMN）と咬筋運動ニューロン（MassMN）の膜特性を比較・検討した。DigMNとMassMNのいずれにおいても、単一の活動電位に続いて持続が100～200msのスパイク後過分極電位（mAHP）が認められたが、mAHPの振幅と持続時間は、DigMNの方がMassMNに比べて有意に大であった。また、持続1秒の脱分極パルス通電によって連続スパイク発射を誘発すると、単位脱分極あたりのスパイク発射頻度の増加率は、MassMNの方がDigMNに比べて有意に大であった。さらに、MassMNの多くのニューロンでは、高頻度スパイク発射に引き続いて持続が1秒以上のスパイク後過分極電位(sAHP)が認められたが、DigMNではsAHPの発生頻度は低かった。以上の結果から、DigMNとMassMNの膜特性は異なっており、開口筋および閉口筋の機能的特性の差異に対応している可能性が示唆された。

PA2-011　HCNチャネルの脳内局在

納富　拓也[1,2]、重本　隆一[1,2]
[1]生理学研究所・脳形態解析研究部門、[2]総合研究大学院大学・生命科学研究科

Hyperpolarization Cyclic Nucleotide-gated (HCN)チャネルは神経の発火周期に深く関与していると考えられている。現在、HCN1から4までのチャネル遺伝子がクローニングされているが、脳内局在分布に関して詳細な研究はなされていない。本研究ではHCN1と2のチャネルに特異的な抗体を作製し、光学顕微鏡・電子顕微鏡レベルでの局在分布を検討した。HRP標識免疫組織化学法により、HCN1は大脳皮質、海馬、上丘および小脳に免疫陽性像が認められた。HCN2は嗅球、大脳皮質、海馬、視床、淡蒼球、間脳および小脳に広範に分布しており、特に大脳皮質の介在ニューロンと小脳皮質のゴルジ細胞に免疫陽性像が認められた。HCN1の小脳と大脳皮質における電子顕微鏡的局在を観察したところ、小脳ではバスケット細胞の軸索終末に陽性像が認められた。大脳皮質では錐体細胞の細胞体と、特に遠位の樹状突起に強い陽性像が認められ、非対称性シナプス（興奮性と考えられる）をつくる棘突起に反応産物が確認された。HCN2では台形体核において細胞体の形質膜に沿って反応産物が認められた。

PA2-012　神経細胞型Naポンプのイオン輸送活性の制御機構

井上　順雄[1]、曽我　智子[1]、中山　孝[1]
[1]横浜市大・医・生化学第一

これまで，成熟した初代培養神経細胞に，$\alpha 2$型/$\alpha 3$型（神経細胞型）と$\alpha 1$型（普遍型）Naポンプが存在すること，神経細胞型Naポンプのイオン輸送活性が，無処理，無刺激の条件下（basalな状態）では生理的濃度の細胞外K^+で阻害されていること，細胞をグルタミン酸で刺激すると阻害が解除されアイソフォームに特有な活性制御が起こることを報告した．本研究において，未成熟な細胞では成熟した細胞と異なり，神経細胞型Naポンプが細胞外K^+でほとんど阻害されていないことを明らかにした．これは，未成熟な細胞でアイソフォームに特有な活性制御が起こらないことによく対応し，細胞外K^+が関与する活性制御機構が細胞の成熟に伴い発達することを示すものであった．また，エネルギー供給が減少し細胞内ATP濃度が低下すると神経細胞型Naポンプ活性が上昇するが，この時も細胞外K^+による阻害は見られず，これが活性上昇の原因であることが示された．一方，intact細胞におけるNaポンプのリン酸化レベルを検討した結果，basalな状態においてもNaポンプのα鎖がリン酸化されていること，全α鎖当たりのリン酸化量がグルタミン酸刺激によってわずかに増加することが明らかになり，活性制御とリン酸化の関連が示唆された．

PA2-013 weaverマウス膵ラ氏島α細胞におけるGIRKチャネルの電気生理学特性

稲毛田 清[1]、倉智 嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理学第二

Kir3.2の点変異を持つ*weaver*マウスでは選択的に黒質ドーパミンニューロンの細胞死、小脳顆粒細胞の遊走異常が起こる。膵臓α細胞のソマトスタチンにより活性化されるK^+チャネルはKir3.2Cと3.4から構成されている。*weaver*マウス由来α細胞のGIRKチャネルの特性を正常マウス由来α細胞と比較検討した。α細胞は正常、ヘテロ、ホモマウスほぼ同数存在した。正常マウス由来α細胞ではソマトスタチン刺激により誘導される電流はGIRKチャネルの特異的阻害剤であるテルチアピンにより抑制され、その逆転電位は-60 mVであった。ホモマウスα細胞では誘発電流の逆転電位は-20mVとなり、イオン選択性が失われていた。さらに、誘発電流はBa^{2+}では抑制されたが、テルチアピンで抑制されなかった。ヘテロマウス由来α細胞ではテルチアピン感受性成分の逆転電位は-60mVで正常マウスと一致し、残りのBa^{2+}感受性成分の逆転電位は-20mVで*weaver*ホモマウスと一致した。ヘテロマウスでは正常GIRK2チャネルとホモメリックな*weaver* mutantチャネルが混合して存在していると推定された。膵臓α細胞では*weaver* mutant GIRK2チャネルはソマトスタチン受容体依存性に活性化制御が行われていた。これより*weaver* mutantチャネルを持つにも関わらず膵臓α細胞が正常に存在していると考えられた。

PA2-014 ラット脳のニューロンとグリア細胞における sulphonylurea 受容体の局在

Ming Zhou[1]、田中 理[2]、関口 雅樹[2]、河原 克雅[3]、阿部 寛[1]
[1]秋田大学医学部解剖学第一講座、[2]東海大学医学部形態学部門、[3]北里大学医学部生理学教室

On the localization of ATP sensitive K^+ channels (K_{ATP}), we previously reported that Kir6.1 and Kir6.2, pore-forming subunits, and also mRNAs for SUR1 and SUR2, regulatory subunits, were widely distributed in neurons and glial cells of rat brain. A polyclonal antibody was raised in a rabbit against the synthetic polypeptide MKRGNILEYDTPE, the C-terminaldomain of rat SUR2B (Gene No: AF01628), and immunologically purified. Western blot analysis showed the anti-SUR2B antibody recognized a protein at 140kDa in the total cell homogenate of rat brain. Immunohistochemical analysis showed that SUR2B was widely localized in cerebral cortex, olfactory mitral cells, cerebellar Purkinje and granular cells, and small cells in cerebellar white matter and corpus callosum, and so on, corresponding with our previous report by in situ hybridizationhistochemistry.

PA2-015 角状核を構成する神経細胞の膜興奮特性とそれに関与するK^+電流

福井 巌[1]、古谷野 好[1]、大森 治紀[1]
[1]京都大学院・医・生理

音情報は内耳有毛細胞で電気信号に変換され、鳥類では聴神経線維を介して大細胞核(NM)と角状核(NA)に投射する。NAは音圧をコードするのに重要であると考えられているが、構成する細胞群の性質についてはあまり知られていない。本研究ではNAの膜興奮特性を調べ、以下のことを明らかにした。(1)NAを構成する細胞は連続した脱分極通電刺激による応答により3種類に分けられた。連続発火で応答する細胞(regular)、刺激開始後時間を置いて連続発火を起こす細胞(pause)、刺激開始時のみ発火を起こす細胞(onset)である。(2)Regular細胞は刺激強度増加によりスパイク頻度も増加し、最大700Hz以上の頻度で連続発火が起こった。(3)その発火頻度は1mM TEAで抑制され、1μMのアパミンにより上昇した。(4)また、200nMのDTXで連続発火の閾値が低下し、同じ発火頻度で比較すると、刺激開始から最初のスパイクまでの遅延時間が増大した。(7)Pause細胞は少し脱分極した膜電位から通電刺激を行うとregularに発火した。(6)Onset細胞に200nMのDTXを加えると通電刺激により連続発火が起こった。アパミン、1mM TEA、200nM DTXはそれぞれSK^+チャネル、Kv3.x、Kv1.1,1.2,1.6の阻害剤として知られており、音情報処理において、これらのK^+電流が深く関わっていることが示唆された。

PA2-016 Diacylglycerolは神経型ニコチン受容体を直接抑制する

安藤 富男[1]、伊藤 英基[1]、佐々木 俊郎[1]、松浦 孝幸[1]
[1]横浜市大・医・麻酔科学

Diacylglycerols (DG)は、膜リン脂質から生成され、protein kinase C(PKC)を活性化することによりイオンチャンネルのリン酸化を生じ、その機能を修飾すると考えられている。DG analogue、phorbol esters, substance PなどのPKC刺激薬は、神経型ニコチン様アセチルコリン受容体(nAChR)の脱感作を促進し、電流応答を抑制する。これらはPKC活性化を介した効果であると考えられていたが、われわれは、DGの効果はPKCを介さず、nAChRに対する直接作用によって生じることを見出した。【方法、結果】PC12細胞を用い、voltage clamp法によりニコチンに対する応答電流を測定した。Whole cell法において、各種DG analogueはニコチン応答電流を抑制し、この効果はstaurosporineのピペット内投与によって拮抗されなかった。また、PKC刺激作用のないDG analogueを用いても、ニコチン応答電流は同様に抑制された。さらに、outside-out 法においても、DG analogueは単一チャネル活性を減少させた。【結論】以上より、DG analogueのnAChRに対する主な効果は、PKCを介さないと考えられ、生体においてDGがPKC活性化とは別の細胞膜に限局した経路によりnAChRの機能を調整する可能性が示された。

PA2-017 チャタリングニューロンのネットワークにおけるγ周波数帯バースト発火の同期・非同期の切り替わり

竹川 高志[1]、青柳 富誌生[1]、金子 武嗣[2]、姜 英男[3]、深井 朋樹[4]
[1]京都大院・情報・複雑系科学、[2]京都大院・医・高次脳形態、[3]北海道医療大・歯、[4]玉川大・工・情報通信

大脳皮質や海馬において観測されるγ周波数帯での同期発火は、高度な情報処理に関連していると考えられる。しかし、同期発火を利用して情報処理を行うためには比較的短時間で同期・非同期が切り替わる必要があることが予想される。γ周波数帯でのバースト発火を起こすタイプの大脳皮質の錐体細胞（チャタリングニューロン）は脱分極性スパイク後電位を生じるが、近年の実験により、この電位がCa^{2+}依存性のカチオン電流に因ることが明らかになっている。ここでは、Ca^{2+}依存性のカチオンチャネルを含んだ錐体細胞のモデルを結合し、ネットワークにおける同期・非同期に関する性質を調べた。この結果、カチオンチャネルのCa^{2+}感受性などのパラメータの変化により、個々のニューロンのバーストモードが切り替わり、この切り替わりに伴ってネットワークでの同期・非同期が短時間で切り替わることがわかった。いくつかの実験結果から実際のニューロンにおいても神経修飾物質によりカチオン電流のCa^{2+}感受性が変化することが示唆されており、この感受性が大脳皮質のネットワークにおけるコヒーレンスの制御に重要な役割を果たしていると考えられる。

PA2-018 細胞膜の興奮がRGS蛋白を介してG蛋白質シグナルを動的に調節する

石井 優[1]、稲野辺 厚[1]、藤田 聡[1]、間木野 泰祥[1]、細谷 幸雄[1]、倉智 嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

【目的】G蛋白質制御K^+チャネル（以下K_G）は、過分極パルス中に緩徐な時間経過でrelaxationとよばれる特徴的な活性化を示す。我々は既にRGS蛋白（Regulators of G protein signalling；GTPase活性を促進しシグナルを負に調節）がK_Gのrelaxationの形成に関与していることを報告しているが、その詳細な分子機構は不明である。【方法】単離心房筋細胞にパッチクランプによるK_G電流測定を行った。【成績】（1）細胞外Ca^{2+}除去及び細胞内BAPTA投与でK_Gのrelaxation現象が消失した。（2）カルモジュリン（CaM）の阻害剤及びCaMと結合するがGTPase活性を促進しない変異RGS蛋白もrelaxationを阻害した。【結論】脱分極電位ではCaMと、細胞外から流入したCa^{2+}によりRGSの機能が促進されGTPase活性が亢進し、定常状態での活性型G蛋白が減少し、K_Gの活性は抑制されるが、過分極パルス中に細胞内Ca^{2+}濃度が低下していくとこの逆が起こりK_Gが徐々に活性化される。このような膜興奮による動的なG蛋白質サイクル制御の過程を、K_Gのrelaxationという現象して捉えていたことが分かった。以上により細胞膜の電気興奮が細胞内シグナル伝達を制御する全く新しい経路の存在が明らかになった。

PA2-019　Gタンパク質による神経型カルシウムチャネルの抑制へのRGSタンパク質の関与

間木野　泰祥[1]、藤田　聡[2]、石井　優[1]、稲野辺　厚[1]、倉智　嘉久[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理学、[2]新潟大学医学部　第一内科

シナプス前膜に存在し神経伝達物質の放出を抑制する神経型（N型）Ca^{2+}チャネルは、Gタンパク質によって抑制される。一方RGS (Regulators of G protein-signaling)タンパク質はGTPase活性を上げることでGタンパク質シグナルを負に調節するタンパク質として近年注目されている。我々はアフリカツメガエル卵母細胞にN型 Ca^{2+}チャネル（α1B/α2-δ/β1a)及びGタンパク質共役型受容体であるM2ムスカリン性アセチルコリン受容体を異所性に発現させた系を用い、Gタンパク質によるCa^{2+}チャネル抑制系でのRGSタンパク質の役割について検討した。【結果】1) RGSタンパク質非存在下ではアセチルコリンによるCa^{2+}チャネルの抑制効果は僅かであり、生細胞における抑制効果を再構成できなかった。2) RGSタンパク質(RGS4)を共発現させたところ、予想に反してアセチルコリンによるCa^{2+}チャネルの抑制効果が明らかに増強された。【結論】この結果はRGSタンパク質のGTPase活性を促進するという効果からは説明のつかないものであり、RGSタンパク質には受容体と効果器の共役を促進するという新たな機能があることが示唆された。

PA2-020　α_{1E}型電位依存性Ca^{2+}チャネルに選択的なバッタ由来新規ペプチドPMP-D2の抑制作用

木下　真理子[1]、Christine Kellenberger[2]、Bang Luu[2]、鈴木　篤[1]、赤池　昭紀[3]、佐藤　公道[4]、金子　周司[1]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]ルイパスツール大・神経化学、[3]京都大院・薬・薬品作用解析、[4]京都大院・薬・生体機能解析

電位依存性Ca^{2+}チャネルのうちα_{1E}（R型）チャネルは中枢ニューロンに発現しており，痛覚に関連したシナプス伝達などの神経活動に寄与していると考えられている。今回，我々は*Locusta migratoria*由来で35アミノ酸から成り3つのシスチン架橋を有する新規ペプチドPMP-D2について電位依存性Ca^{2+}チャネルに対する作用を検討した。*Xenopus*卵母細胞にα_{1A}，α_{1B}，α_{1E}チャネルをそれぞれβ_{1b}サブユニットと共発現させ，-80 mVの保持電位から+10 mVへの脱分極をかけた応答に対して1μM PMP-D2の適用はα_{1E}チャネル応答を53%抑制したが，α_{1A}，α_{1B}チャネル電流はそれぞれ15%，7.2%だけ抑制し，これらの抑制は洗浄によって部分的にのみ回復した。PMP-D2によるα_{1E}チャネル応答の抑制に伴ってチャネルの活性化および定常状態における不活性化の電位依存性に変化が見られ，Ni^{2+}による抑制とは相加的に作用した。以上の結果から，PMP-D2はα_{1E}チャネルに対して選択的な抑制作用を有することが明らかになった。現在，類似ペプチドおよび変異体の作用を検討中である。

PA2-021　硬骨魚類糸球体核「大型細胞」のlow-pass filter特性を担う新規Na^+チャネル

筒井　秀和[1]、岡　良隆[1]
[1]東大院・理・臨海

ある種の硬骨魚の糸球体核は，他の脊椎動物神経核に比べ優れた形態的特徴を持つ。すなわち、1) 神経核が大型細胞・小型細胞の2種だけで構成されている、2)完全な層状の細胞構築をしている、3)極めて明瞭な入出力線維を持つ、4)大型細胞では樹状突起先端が直径80μm以上に肥大したgiant dendritic tipを持つ。これらの特徴により、単一細胞分解能での神経核活動の同時多点計測等が可能であり，糸球体核は神経系の情報処理機構の基本原理に生理学的アプローチの可能な優れた実験系となり得る。我々は糸球体核の脳スライス標本を開発し、同定細胞・シナプスの電気生理学的解析、及び細胞内染色による形態学的解析を行ってきた。これまでに、2種の細胞が全く異なった膜特性を持ち、入力神経核である皮質核の異なる活動成分を抽出すること、特に「大型細胞」が明瞭なlow-pass filter特性を示し活動の時間的特徴をコードすること、を見出している。今回、このfilter特性のイオン機序を明らかにする目的で、大型細胞から電位依存性Na^+電流を記録したところ，この電流は極めて特徴的なキネティクス（不活性化状態からの回復が極めて遅い）を示した。また、数値シミュレーションにより、filter 特性が再構成できた。これらの結果から、この新規Na^+チャネルがlow-pass filter特性を担うと結論した。

PA2-022　線条体コリン作動性ニューロンにおける遅延整流性K^+チャネルの生後発達

服部　聡子[1]、村上　富士夫[2,3]、宋　文杰[1]
[1]大阪大院・工・電子工、[2]大阪大院・基礎工・生物工、[3]戦略的基礎研究　日本学術振興事業団

K^+チャネルは神経活動の制御において重要な役割を担っているが、その発現の制御機構は不明である。我々はラット大脳基底核線条体のコリン作動性ニューロンを用いて、パッチクランプ法とsingle-cell RT-PCR法を組み合わせることにより、mRNAを半定量的に解析する方法を開発した。これにより、我々はKv4.2のmRNA発現量と一過性K^+電流が発達過程において同様の増加傾向にあることを示し、Kv4.2が一過性K^+電流の電流密度に大きく寄与することを示唆してきた。今回は同じニューロンに見られる遅延整流性K^+電流とKv1及びKvβのmRNA発現量の生後発達について解析を行った。その結果、発達過程においてKv1のmRNA発現量は増加傾向を示し、遅延整流性K^+電流の電流密度もそれにともなって増加した。このことより、線条体コリン作動性ニューロンがKv4とKv1チャネルのmRNAの発現を調節することにより、単一ニューロンの全K^+電流の密度とキネティクスを調整している可能性が示唆される。

PA2-023　顔面神経切断後のKCC2 mRNA発現減少に伴うGABAの抑制性から興奮性への変化

豊田　博紀[1,2]、大野　浩二[3]、岡部　明仁[1]、池田　昌彦[1]、山田　順子[1]、佐藤　康司[3]、橋本　賢二[2]、福田　敦夫[1]
[1]浜松医科大学・医学部・第一生理、[2]浜松医科大学・医学部・口腔外科、[3]浜松医科大学・医学部・第一解剖

神経損傷後にGABA作用に変化がおこる可能性を調べるため、われわれは、ラット顔面神経切断モデルを用いて、切断による細胞内Cl^-濃度（$[Cl^-]_i$）の変化、GABA作用の変化、神経再生時に重要なCa^{2+}オシレーションとその同期現象、およびこれらの分子メカニズムについて検討した。Cl^-トランスポーター/チャンネルのKCC1、KCC2、NKCC1およびClC-2 mRNAの発現変化を *in situ hybridization*法を用いて検討した結果、顔面神経核でKCC2 mRNAのみが顕著に減少していた。軸索切断細胞ではGABAが興奮性に変化して$[Ca^{2+}]_i$上昇が起こり、glutamateによる$[Ca^{2+}]_i$上昇の閾値を低下させていた。また、軸索切断細胞では興奮性GABA作用が関与したCa^{2+}オシレーションが存在し、かつその同期現象が認められた。Cl^-イメージングおよびグラミシジン穿孔パッチクランプ法を用いて$[Cl^-]_i$を比較した結果、軸索切断細胞では$[Cl^-]_i$が高値であった。以上から、軸索切断細胞ではKCC2発現減少により$[Cl^-]_i$が上昇し、GABAの抑制性作用が興奮性作用に変化してCa^{2+}オシレーションを誘発し、神経再生に関与しているのではないかと考えられた。

PA2-024　グルタミン酸トランスポーター活性の光学的観測による伝達物質放出調整の解析

真仁田　聡[1]、河村　吉信[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大・生命科学・生体高次機能学

中枢神経系のシナプス前末端からの伝達物質の放出は代謝型グルタミン酸受容体、アデノシンA1受容体、GABAB受容体などといった多くの受容体によって制御されていると考えられている。現在、シナプス伝達に伴って放出される伝達物質の量を定量的に検出する方法は数多く検討されているが、いまだ確実なものは存在していない。我々は以前にラット海馬スライスを膜電位感受性色素（RH155）で染色し、シナプス入力によって誘発されたグリア型グルタミン酸トランスポーター活性が光学的に測定できる事を示した。今回、この方法を用いてシナプス前末端から放出される伝達物質の放出を測定し、代謝型グルタミン酸受容体、アデノシンA1受容体による調節を検討した。その結果、代謝型グルタミン酸受容体の作用薬による伝達物質の放出抑制、アデノシンA1受容体の阻害薬による伝達物質の放出増強を確認した。この方法は、LTPの発生機構や代謝型グルタミン酸受容体の役割など今まで多くの議論がなされていた問題の解決に新たな道を開くものとなろう。

PA2-025 高頻度シナプス刺激により誘発される海馬CA1錐体細胞のθリズム

塚元 葉子[1,2,3]、礒村 宜和[1,2]、南部 篤[1]、高田 昌彦[1,2]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]科学技術振興事業団・CREST、[3]都立大・院理・生物

ラットの海馬θ波は探索行動中の空間認知や記憶に関与すると考えられている。我々は、海馬θ波の発現機序を解明するため、正常リンゲル液中でθリズムを再現できるin vitro実験系の確立を試みた。ラット海馬切片標本のCA1領域において、放線層に刺激電極を刺入し、錐体細胞の活動をホールセル・パッチクランプ法により記録した。正常リンゲル液中で高頻度シナプス刺激(100 Hz、0.5秒)を与えると、一過性の緩徐な脱分極性電位と、その後3-5秒間続くθ周期の膜電位振動(θ振動、4-10 Hz、5-15 mV)が誘発された。このような現象は海馬台とCA3領域をCA1領域から切り離しても同様に観察された。細胞内通電により膜電位を脱分極または過分極側に5-10 mV変化させてもθ振動には変化はみとめられず、また膜電位固定下(V_H = -80 mV)ではθ周期の内向き電流が観察された。$GABA_A$受容体拮抗薬はθ振動を完全に消失させ、AMPA受容体拮抗薬はθ振動を減弱させたが、NMDA受容体拮抗薬では顕著な変化を示さなかった。以上の結果は、CA1領域の興奮性・抑制性細胞群が協調してθ振動を発現することを示唆しており、本実験系は海馬θ波の発現機序を説明する有用なモデルとなりうる。

PA2-026 海馬抑制性シナプス伝達におけるミダゾラムの効果の領域差

小林 卓[1]、藤戸 裕[1]、松山 清治[1]、青木 藩[1]
[1]札幌医大・医・生理2

我々は以前にベンゾジアゼピン系薬物の一種であるミダゾラムを用いた実験において，海馬スライス標本での細胞内記録により，抑制性シナプス後電位増強作用にラット海馬内で領域差が存在する事を報告した．本研究では，ミダゾラムの作用の領域差からその存在が強く推測される海馬CA1，DG両領域間における抑制性シナプス伝達の生理学的性質の相違性に着目し，電気生理学的・薬理学的解析を行った．約1-4週齢のWistarラットより作製した海馬スライス標本(400 μm)にパッチクランプ法を適用し，CA1-錐体細胞（CA1-PC)，歯状回-顆粒細胞（DG-GC）における抑制性シナプス後電流（IPSC）を測定した．IPSC記録は興奮性シナプス伝達を薬理学的に除去した上で，記録する細胞の近傍の介在ニューロンを双極電極で電気刺激(0.1-0.5mA, 150 μs）することで行った．ミダゾラム（300nM, 1, 10, 75 μM）の細胞外投与に対するIPSCの振幅の変化を記録したところ，ミダゾラム（75 μM）はCA1-PCでのIPSCの振幅を増大した．一方，DG-GCでのIPSCの振幅はミダゾラムによって変化しないか、またはわずかに減少した．これらの結果から，海馬CA1，DG両領域の抑制性シナプス伝達様式の相違性が示され，両領域間において$GABA_A$受容体の異なるサブタイプが存在することが示唆された．

PA2-027 神経伝達物質放出の2価カチオン依存性

安藤 公祐[1,2]、片岡 正和[3]、高橋 正身[4]、吉岡 亨[5]
[1]東京薬大・生命科学、[2]三菱化学生命研、[3]信州大・環境科学、[4]三菱化学生命研、[5]早大・人間科学

神経伝達物質はシナプス小胞の開口放出機構によってシナプス間隙へ放出される。神経伝達物質放出はCa^{2+}イオンによってトリガーされ、その際のCa^{2+}センサーとしてシナプトタグミンが有力視されているが未だ結論は得られていない。今回我々は神経 伝達物質放出に関わるCa^{2+}センサーの性質を明らかにするため、様々な2価カチオンの作用を検討した。培養小脳顆粒細胞に、様々な2価カチオンをA23187やイオノマイ シンと共に作用させると、Ca^{2+}のほか、50 μMのCd^{2+}やMn^{2+}でも有意なグルタミン酸放出が誘発された。イオノフォアへの2価カチオン選択性の影響を除くため、ジギトニン処理で細胞膜の透過性を高めたPC12細胞で解析を行った結果、これら3種の2価カチオンはほぼ同等の強さでドーパミン放出を引き起こすことが明らかとなった。神経伝達物質放出装置の2価カチオンの選択性を、シナプトタグミンのリン脂質への結合の2価カチオン依存性と比較するため、脂質膜と相互作用をする部位にTrpを導入したリコンビナントのC2Aドメインを用いて解析を行っている。

PA2-028 アメフラシ中枢CB_M1ニューロンによるシナプス調節メカニズム

長濱 辰文[1]
[1]神戸大・理・生物

日本産アメフラシは海藻のアオサを好んで食べマクサなどは嫌って吐き出す。これまでの研究から、脳神経節内Mクラスターに細胞体が存在するCB_M1ニューロンは、アオサよりもマクサ味刺激により高頻度で放電し、口球神経節内の特定部位のシナプス（MA-JC間）の伝達効率を減少させ、結果としてマクサを吐き出す口の運動パターンを形成させると考えられる。また、CB_M1はカテコールアミンを含有することも示唆された。そこで本研究ではこのようなシナプス調節のメカニズムを明らかにすることを目的とした。微少ピペットからシナプス領域にドーパミンを電気泳動的に与えると、MAがJCに誘発する抑制性シナプス後電流（IPSC）が減少し、この応答はD1受容体のアンタゴニストSCH23390の存在下で抑制された。さらにMAがJCに誘発するIPSCへのCB_M1による効果もこの薬物の添加により抑制された。これらの結果、CB_M1は調節物質としてドーパミンを放出し、シナプス領域に存在するD1受容体に作用していることが示唆された。さらに、MAはコリン作動性ニューロンであるが、微少ピペットでシナプス領域にアセチルコリンを与えJCに誘発したIPSC応答にはドーパミンの効果は見られないことから、ドーパミンはシナプス前側に作用していることが示唆された。

PA2-029 ゴルジ体から液胞／リソソームへの輸送経路に関与する線虫*vps45*ホモログ(*Cevps45*)の機能解析

安藤 恵子[1]、町山 悦子[1]、野口 幸子[1]、三谷 昌平[1,2]
[1]東女医大・医・第二生理、[2]さきがけ21

Sec1/Munc-18ファミリーは酵母から哺乳類神経系まで広く存在し、開口分泌に重要な役割を果たしていると考えられるが各メンバーの生理的役割は不明な点が多い。線虫ゲノム上には6つのSec1/Munc-18ファミリーが見い出されており、そのうちの1つ*unc-18*は神経伝達物質放出に必須であることが明らかになっている。我々は多細胞系におけるSec1/Munc-18ファミリーの機能を明らかにするため系統的な発現解析と機能解析を行っている。昨年の本大会では酵母のゴルジ体から液胞への輸送経路に関与する*vps45, vps33/slp1*の線虫ホモログ*Cevps45* (C44C1.4), *Cevps33.1* (B0303.9)のcDNA塩基配列とGFPによる発現解析について報告した。今回我々は遺伝子機能を明らかにするためTMP/UV法を用いてそれぞれの遺伝子欠失変異体を分離し、*Cevps45*欠失変異体(*tm246*)について詳細な分子遺伝学的解析を行った。*tm246*は母性効果のある劣性幼虫致死変異であり、高温生育下で表現型がより強くなる温度感受性変異であることがわかった。また、*tm246*の幼虫致死表現型はリソソームの発達している腸管細胞で正常cDNAを特異的に発現させることにより回復した。ゴルジ体からリソソームへの輸送経路における*Cevps45*の役割について現在検討中である。

PA2-030 成熟ラット海馬におけるCDCrel-1 septinアイソフォーム（CDCrel-1F/CDCrel-1A）の発現

梶井 靖[1,2]、戸田 重誠[3]、西川 徹[1,2]
[1]国立精・神セ・神経研・疾病3部、[2]医歯大院・医歯総合・精神行動、[3]東北大院・医・精神神経学

CDCrel-1 septinはプレシナプスでの分泌制御への関与が推定される分子であり、我々はこれまでにラットCDCrel-1の2つのヴァリアント、CDCrel-1FおよびCDCrel-1Aの脳におけるmRNA発現が生後発達に伴って異なる変化を示すことを報告している（Toda S et al. (2000). *Biochem Biophys Res Commun* 273, 723-728)。今回、ヴァリアント特異的な抗体を用いて脳における発現をさらに解析した。生後8日齢(PD8）と50日齢（PD50）における発現をウエスタンブロットで比較した結果、CDCrel-1Fは生後発達に伴ってわずかに減少傾向 を示すのに対して、CDCrel-1AはPD8ではほとんど検出されず、PD50において著しい増加を示した。PD50の海馬CA 1における免疫組織染色から、CDCrel-1Fがstratum lacunosum-moleculareに豊富に存在するのに対して、成熟ラット特異的なCDCrel-1Aはouter molecular layerで特に顕著な発現を認め、両者の発現パターンが異なっていることが明らかとなった。一方、両者共にmossy fiberに沿って強い発現を示していた。以上のことから、CDCrel-1 septinの2つのアイソフォームはentorhinal cortexから海馬への情報入力等に関して異なる役割を担っている可能性が示唆された。

PA2-031　βアドレナリン受容体を介する小脳GABAシナプス増強の作用機序

斎藤　文仁[1]、池渕　穣[1]、小西　史朗[1]
[1]三菱生命研・分子神経生物＆CREST・JST

小脳バスケット細胞（BC）とプルキンエ細胞（PC）間のGABA作動性シナプスで、自発的および電気刺激で誘発される抑制性後シナプス電流(eIPSC)は、βアドレナリン受容体(β-AR)の刺激によって異なる様式の増強を受けることを先に報告した。今回は、β受容体刺激によるeIPSCの増強に関与する機構を検討した。自発的IPSCの増加にはBCのβ-AR刺激で生成したcAMPによるHチャネルの直接的な活性化が関与したが、eIPSCの増強はHチャネル活性に依存せず、プロテインキナーゼA（PKA）阻害薬によって消失し、以下の性質を示した。(1)β-AR活性化に伴うeIPSCの振幅の増加は、外液Ca^{2+}濃度と負の相関を示し、低Ca液中で増強の程度がより顕著であった。(2)高頻度刺激に伴うeIPSC振幅の減衰は、β-AR活性化によって促進され、この減衰はCa^{2+}濃度を上げると抑制された。(3)β-AR活性化は、GABA作動性の微小シナプス電流の頻度を増加させ、振幅には影響しなかった。(4)β-AR刺激は、BC終末の活動に伴うCa^{2+}流入を変えなかったが、高張ショ糖液で誘発されるGABA電流は増強した。以上より、BC終末のβ-ARが刺激されると、cAMP－PKAカスケードを介して伝達物質遊離装置の働きが促進され、GABAの放出確率が増加すると結論した。

PA2-032　シナプスにおける膜結合性エノラーゼの解析

永沢　秀子[1]、上田　祐司[1]、大藪　友利子[1]、樋田　一徳[2]、石村　和敬[2]、大倉　多美子[3]、堀　均[1]
[1]徳島大・工・生物工、[2]徳島大・医・解剖学第一、[3]慶應大・先端研

神経終末におけるαおよびγエノラーゼの分布を明らかにするため、シナプトゾームを調製し、細胞分画法及び免疫電子顕微鏡法によって解析した。まず小脳及び大脳皮質の免疫組織染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で解析したところ、αおよびγエノラーゼは、いずれも細胞体または樹状突起表面に点状に染色され、これらにシナプス結合する神経終末に高濃度で存在することが示唆された。シナプトゾーム細胞質におけるエノラーゼ比活性は、0.78 U/mg Proteinで、細胞質における比活性（0.88 U/mg Protein）と同程度であった。さらに50 mM～800 mMショ糖密度勾配による細胞分画を行ったところ、上清と約600 mM以上の膜分画にエノラーゼ活性がみられたが、シナプス小胞（SV）分画には認められず、この結果は、αおよびγエノラーゼ抗体による免疫ブロッティングと一致した。一方免疫電顕解析では、シナプトゾームSPM及びSV膜にαおよびγエノラーゼが検出されたので、先のSV分画を濃縮してエノラーゼ活性を測定したところ、0.023 U/mg Proteinを示した。またSPM分画の比活性は、0.17 U/mg Proteinであった。
以上から、神経終末においてエノラーゼは、一部SPMやSV膜に何らかの形で特異的に会合して存在していることが示唆された。

PA2-033　高張液によるシナプス伝達の増強と抑制

鈴木　一弘[1]、城所　良明[1]
[1]群馬大学・医・行動生理

我々は、ショウジョウバエ神経-筋接合部におけるCa^{2+}非存在下での高張反応によるシナプス伝達の変化について既に報告した。本研究では、さらにその機能的な重要性を明らかにするために、Ca^{2+}存在下での高張液によるシナプス伝達の変化を調べた。高K^+溶液中で自発性シナプス電流(mSCs)の頻度を高めた状態で高張液をpuff投与すると、mSCsの頻度が一過性に増強され、それに続いて抑制が起きるという現象が観察された。Neuronal synaptobrevinが欠失したmutant、n-syb、では、mSCsの頻度は増強効果を伴わずに減少した。またCa^{2+}非存在下で、adenylyl cyclaseのactivatorであるforskolinを加えた状態では、mSCsの増加は抑制効果を伴わずに観察された。細胞外Ca^{2+}非存在下での高張反応はPS integrinsによって部分的に調節されることから、integrinsに結合するRGD peptideの効果を調べてみた。その結果、増強効果は縮小されたが、抑制効果は影響を受けずに残存した。細胞外Ca^{2+}がある状態では、高張反応は促進された。高張反応はこの系のシナプス伝達においては2つの相対する効果、初期の増強とそれに続く抑制効果を持ち、初期の増強効果の一部分はPS integrinsによって調節され、Ca^{2+}はこの成分を増強することが示唆された。

PA2-034　p120:シナプス結合に濃縮しその細胞骨格に強く結合している新規蛋白質の同定

高尾　絵津子[1]、大塚　稔久[1]、竹内　勝一[1]、中西　宏之[2]、井上　英二[1]、井上　真理枝[1]、松原　佳穂[1]、高井　義美[2]
[1]株式会社　カン研究所、[2]大阪大学大学院医学系研究科　生体制御医学　生化学・分子生物学講座

シナプスのpostsynaptic density (PSD)には、PSD-95などのscaffolding moleculeや神経伝達物質受容体が数多く存在し、PSDの形成と構造維持に重要な役割を果たしている。また、active zoneを構成する細胞骨格（CAZ: Cytomatrix at Active Zone）には、RIMなどの細胞骨格蛋白質が存在し、active zoneの形成と構造維持に重要な役割を果たしている。今回、私共は、シナプス形成の分子機構を明らかにする目的で、シナプスに濃縮している新規分子の同定を試みた。ラット大脳粗膜およびPSD分画をカラムで分離後比較し、後者により濃縮している蛋白質を２０個同定した。多くはCAZやPSDに局在することが報告されていたが、うち一つが新規蛋白質（p120）であった。p120は957のアミノ酸からなり、複数のcoiled-coil領域を有していた。局在はシナプスパターンを示し、さらに生化学的解析から、PSD分画に濃縮しかつ非イオン性界面活性剤で可溶化されないことが明かとなった。以上より、p120は新規シナプス蛋白質で、シナプスの細胞骨格に強く結合していることが示唆された。現在、CAZやPSDの構成因子との相互作用などを含めて解析中である。

PA2-035　チュブリンによるシナプス小胞リサイクルプールの制御

本多　敦子[1]、西須　英雄[1]、黒見　坦[2]、城所　良明[2]、阿部　輝雄[1]
[1]新潟大・脳研・細胞神経生物、[2]群馬大・医・行動医学研究施設

我々はこれまでにシナプトタグミン１(sytI)のチュブリン(tub)への結合及びその相互作用を、生化学的手法や電子顕微鏡解析により明らかにしてきた。これらの結果は、sytI/tub 結合が高 Ca^{2+}存在下でシナプス小胞を微小管に係留する作用を持つことを示した。今回、*Drosophila*温度感受性変異体*Shibire*[ts1]の神経筋シナプスを用いて可逆的に小胞リサイクルを制御し、神経終末での微小管と小胞サイクルの相互関係を調べた。Tub 抗体による免疫染色像は、シナプス前膜近傍に存在する網状とループ状の異なる2種の tub 構造を示した。前者は K^+刺激によりその発現が誘発され、エンドサイトーシス開始後15分程で消失するが、後者は K^+刺激に関係なく静止状態においても安定した構造を維持していた。又、微小管重合促進剤 Taxol は、網状構造のみを阻害した。エンドサイトーシス開始後の網状構造の発現時間とシナプス前膜近傍の FM1-43のプール形成時間は類似しており、膜近傍のプール形成も Taxol によって阻害され、取込まれた FM1-43はシナプス内部へと移行した。これらの結果から、エンドサイトーシスにより回収されたシナプス小胞は sytI を介し、予め脱分極によって生じた網状 tub 構造に係留され、膜近傍のプールを形成することが示唆された。

PA2-036　細胞内AMPA受容体含有小胞の単離

板倉　誠[1]、山森　早織[1]、高橋　正身[1]
[1]三菱化学生命研

AMPA受容体は神経活動依存的にシナプス後膜に組み込まれ、その数を変化させることで神経可塑性に寄与していると考えられている。そこでAMPA受容体のシナプス後膜への組み込み機構を明らかにすることを目的としてAMPA受容体含有小胞の単離を試みた。　ラット脳からミクロゾーマル分画を調製し、イオディキサノール密度勾配を用いて細胞内のさまざまな小胞を分離した。結果、AMPA受容体とNMDA受容体は明らかにそれぞれが含有される小胞が区別されていることがわかった。このことは２つの受容体の細胞膜と細胞内膜系との輸送機構が異なっていることを示唆している。また磁気ビーズを用いてミクロゾーマル分画から特定の分子を含む小胞を免疫沈降したところ、AMPA受容体の一部は、細胞内膜系においてソーティングに関わっていると考えられているSortilinと局在を共にしていることがわかった。 Sortilinの他にも AMPA 受容体が含まれる小胞にはさまざまな機能分子が局在していると考えられる。そこで現在、AMPA受容体含有小胞に含まれる機能分子の同定を行っている。

PA2-037 海馬CA1長期増強誘発におけるNMDA受容体チャネルと電位依存性Ca^{2+}チャネル

水野 智之[1]、桜井 正樹[1]
[1]帝京大・医・生理

海馬CA1長期増強（LTP）誘発にはシナプス後細胞の脱分極とCa^{2+}流入が必須である。従来脱分極はNMDA受容体のMg^{2+}によるブロックの解除にのみ必要と考えられてきた。我々はNMDA受容体のブロック解除と脱分極とを分離するためMg^{2+}非存在下において1 Hzで条件刺激を与えるという方法をとった。この方法において条件刺激時にシナプス後細胞を静止膜電位付近に電位固定すれば脱分極なしにNMDA受容体チャネルを介するCa^{2+}流入が起き、このときのCa^{2+}流入量は脱分極があるときよりも多いことが期待される。ところが条件刺激時に-80 mVに電位固定した場合、電流固定した場合の約25%程度のLTPしか観察されなかった。このことは脱分極がLTP誘発においてNMDA受容体のブロック解除以外の役割を持つことを示唆する。その最も有力な候補は電位依存性Ca^{2+}チャネルの活性化と考えられる。我々はその可能性を検討するため細胞内投与にて有効な主としてL型電位依存性Ca^{2+}チャネル阻害剤であるD-890をパッチ電極から投与しそのLTP誘発に対する影響を検討した。

PA2-038 βアミロイド蛋白誘発ラット海馬スライスLTP抑制に対するGLP-1受容体拮抗薬の作用：MAPキナーゼ系の関与の有無

岡 淳一郎[1]、岩井 孝志[1]、中村 敬之[1,2]
[1]東京理科大・薬・薬理、[2]名城大・薬・薬品作用

我々は、βアミロイド蛋白処理によりラット海馬で産生誘導されるglucagon-like peptide-1 (GLP-1) が、βアミロイド蛋白による学習記憶障害や神経細胞死、海馬スライスでのLTP抑制を仲介または促進すること、LTP抑制にはcAMP系は関与していないことを報告した。今回は、βアミロイド蛋白細胞毒性との関連や末梢細胞でのGLP-1による活性化が報告されているp38 MAP kinaseの関与について検討した。50 nM βアミロイド蛋白(1-42)または溶媒で予め1時間処理した海馬スライスを用いて、常法に従いCA1野LTP誘導の有無を記録した。GLP-1受容体拮抗薬exendin (5-39)またはp38 MAP kinase阻害薬SB203580はβアミロイド蛋白によるLTP抑制を回復させた。薬液処理後の各スライスのリン酸化p38 MAP kinase含量はβアミロイド蛋白処理により増加し、exendin (5-39)同時処理で回復する傾向が示され、βアミロイド蛋白とGLP-1の相互作用にはMAP kinase系が少なくとも一部は関与していることが示唆された。

PA2-039 Neuregulinの海馬$GABA_A$受容体発現抑制作用

岡田 誠剛[1,2]、コルファース ガブリエル[3]、高橋 智幸[1]
[1]東京大院・医・神経生理、[2]新潟大院・医・薬理、[3]ハーバード大・医・チルドレンズホスピタル

Neuregulin(NRG)は神経筋接合部において、シナプス形成時にACh受容体の発現を誘導し、小脳顆粒細胞において$GABA_A$受容体β2サブユニット及びNMDA受容体(NR)2Cサブユニットの発現を増加させることが知られている。ラット海馬におけるin situ hybridizationの結果はNRGが歯状回およびCA3領域に発現し、NRG受容体erbB4がCA1領域に発現することを示した。海馬スライスをNRG存在下に6日間培養し、RT-PCRによって検討したところ、CA1領域における$GABA_A$受容体αサブユニットmRNAの発現が有意に低下していた。しかし、NR2、GAD、CaMKIIのmRNA発現量はいずれも変化しないことからNRGの作用は$GABA_A$受容体に特異的と考えられる。NRGはACh受容体γ/εサブユニット構成を変化させることが知られているが、$GABA_A$受容体α1/α2及びNR2A/2B/2Cサブユニット構成は変化しなかった。更にNRGによる$GABA_A$受容体αサブユニットmRNAの発現低下に伴ってCA1錐体細胞からホールセル記録される抑制性微小シナプス電流（mIPSC）の平均振幅が73%に減少した（$P<0.05$）。しかしmIPSCの時間経過には変化が認められなかった。NRGはCA1錐体細胞シナプス後膜の$GABA_A$受容体αサブユニットの発現を抑制することによって海馬シナプス伝達を脱抑制すると結論される。

PA2-040 NMDA型グルタミン酸受容体サブユニット構成の活動依存的な調節

中山 貴美子[1,2]、清末 和之[1]、田口 隆久[1]
[1]産業総合技術研究所人間系特別研究体ニューロニクス研究グループ、[2]大阪大学大学院基礎工学研究科

NMDA型グルタミン酸受容体はNR1とNR2A-Dからなるヘテロオリゴマーで、脳の部位また発生段階特異的な発現をしており、異なるチャネルカイネティクスを示す。発生過程においてサブユニットが変化することはよく知られているが、近年、我々を含むいくつかのグループから活動依存的に変化することを示すデータが出されている。これらのことから、チャネルの機能変化とシナプス形成能には何らかの相関関係が考えられる。本研究では、ラット海馬解離培養細胞を用い、電気生理学的手法と生化学的手法による解析を同時に行った。この結果、発生に伴い、NR2Bを含むレセプターの割合の減少が起こった。また、その変化は細胞活動依存的にも調節される、すなわち、培養液中にテトロドトキシンを加え、細胞の自発的活動を抑えた状態ではNR2Bを含むレセプターの割合は、対照群と比較して増加することを明らかにした。

PA2-041 神経活動依存的に変動する後シナプス肥厚分画分子の質量分析装置を用いた同定

堀川 啓子[1]、竹内 勝一[1]、小田 吉哉[2]、倭田 真紀[1]、坂本 佳正[1]、松原 佳穂[1]、長洲 毅志[2]、高井 義美[3]
[1]株式会社 カン研究所、[2]エーザイ株式会社 シーズ研究所、[3]大阪大学大学院医学系研究科 生体制御医学 生化学・分子生物学講座

記憶の形成は、シナプスの伝達効率の変化に基づく。神経活動依存的な後シナプス肥厚(postsynaptic density, PSD)の変化が、シナプス可塑性の一つの要因と考えられる。PSDの構成分子を網羅的に同定し、その神経活動依存的変化を調べることは、記憶の分子機構の解明につながると予想される。今回、私共は、マウスの脳から調製したPSD分画のタンパクを二次元電気泳動で分離し、得られたスポットについて、ゲル内消化を行い、質量分析装置 (LC-MS)による同定を行った。その結果、PSD分画に局在すると既に報告されている細胞骨格系やシグナル伝達系の分子の他に、dlg2、stomatin-like protein 2、NIPSNAP1などの分子を新しく同定した。また、カイニン酸投与したマウスとコントロールマウス由来のPSD分画のタンパクについて、二次元電気泳動を用いて比較したところ、NIPSNAP1などのスポットの濃度が増加した。以上、二次元電気泳動と質量分析装置を組み合わせた方法は、神経活動依存的に変動するPSD分子を同定するのに有効な手段であると考えられた。

PA2-042 BDNF-MAPKカスケードの活性化によりVesl-1S/Homer-1aはシナプス部位に局在化する

加藤 明彦[1]、深澤 有吾[2]、福田 孝一[3]、井ノ口 馨[2]、杉山 博之[1]
[1]九大院・理・生物科学、[2]三菱化学生命研、[3]九大院・医・神経形態

Vesl-1SはLTPを誘導する高頻度電気刺激により発現誘導され、Vesl-1S-like immunoreacitivity (Vesl-1S IR)が、入力を受けたシナプスのポストシナプス領域に蓄積することが示唆されている。本発表ではVesl-1S IRのシナプス領域での蓄積にMAPK, BDNFカスケードが関与することを報告する。ラット海馬の初代培養にMEK(MAPKK)の阻害剤、PD98059存在下でphorbol esterを作用させ、抗Vesl-1S抗体で免疫染色するとphorbol ester単独投与で観察されたドット状のVesl-1S IRの出現が見られなくなった。BDNFを投与するとphorbol ester投与時と類似したドット状のVesl-1S IRが出現した。BDNFの効果はPD98059により阻害された。抗synaptophysin抗体、抗GAD抗体との3重染色の結果、BDNF投与により生じるVesl-1S IRはシナプス領域に存在しており、GABAergicシナプス、non-GABAergicシナプスいずれにも見出された。ウェスタンブロットの結果Vesl-1Sのタンパク量はBDNFの投与の有無によりほとんど変化しなかった。以上のことから、Vesl-1SはBDNF-MAPKカスケードの活性化により、GABAergic,non-GABAergicシナプスのポストシナプス領域に局在化されることが示唆される。

PA2-043　神経可塑性関連タンパク質Vesl-2/Homer-2bのC末端領域に特異的に結合する新規タンパク質2B28は、Vesl-2を介して代謝調節型グルタミン酸レセプターの細胞内局在を制御する

石橋　孝昌[1,2]、明石　馨[2]、水上　令子[3]、加藤　明彦[2]、杉山　博之[2]
[1]九大院・医・分子生命科学、[2]九大院・理・生物学、[3]九大・医療短期大学

Vesl-2/Homer2bは、長期増強に伴い発現誘導されるVesl-1S/Homer1aの類縁タンパク質である。海馬神経細胞に構成的に発現し、N末領域でグループ1代謝型グルタミン酸レセプター等と相互作用するが、その機能については不明な点が多い。今回我々はtwo-hybrid法を用いてVesl-2のC末領域に特異的に結合するタンパク質の探索を行ってきた。本発表ではそのうち、2B28と名付けたクローンについて報告する。2B28は*in vitro*の結合実験でVesl-2のC末領域に特異的に結合した。HEK293T細胞にVesl-2と2B28を共発現させると、2B28は単独発現時は拡散的なVesl-2の分布を変化させて細胞内膜小器官様の構造に共局在化した。さらに、HEK293T細胞にグループ1代謝調節型グルタミン酸レセプターであるmGluR5bと、Vesl-2、2B28を共発現させると、Vesl-2とmGluR5bは類似の膜小器官様の構造に共局在化した。2B28は既知のタンパク質とは異なる配列であり、coiled-coil構造を持つことがアミノ酸配列から予測された。

PA2-044　一過性に神経症状を表すミオシンV遺伝子変異マウス（*dilute-neurological*）小脳のプルキンエ細胞樹状突起棘における滑面小胞体の局在

高岸　芳子[1]、村田　善晴[1]
[1]名古屋大学・環境医学研究所・発生遺伝

ミオシンVは、細胞内で小胞などの輸送に働く。自然発症にミオシンVの欠損した突然変異マウス（*dilute-lethal, dl*）ならびにラット(*dilute-opisthotonus, dop*)は、運動失調ならびに痙攣性の後弓反帳などの行動異常を表し、生後3週頃死亡する。私達は、この動物の小脳プルキンエ細胞の樹状突起棘には滑面小胞体(SER)とIP3受容体が存在せず、小脳の長期抑圧（LTD）が欠損していることを報告した(Neuron, 28:233-244, 2000)。*dilute-neurological*（*dn*）マウスは、*dl*マウや*dop*ラットと同様にミオシンV遺伝子に突然変異を持つが、神経症状は生後の一定時期に限定され、その後回復して生存する。今回、この*dn*マウスのプルキンエ細胞の樹状突起棘のSERを、神経症状のみられる生後19日と神経症状の消失した生後40日において観察した。生後19日のプルキンエ細胞の樹状突起棘にはSERが存在しなかったが、40日ではほぼ1/4の樹状突起棘にSERが存在した。この結果は、小脳の神経機能ならびに個体の行動におけるSERの働きを示唆していると考えられる。

PA2-045　Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide(PACAP)はPC12細胞と培養小脳顆粒細胞において細胞内Ca^{2+}動態を変化させずにCa^{2+}依存的な神経伝達物質放出を増強する

青柳　共太[1]、高橋　正身[2]
[1]東京大院・総合・広域、[2]三菱化学生命科学研究所

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide（PACAP）はアデニル酸シクラーゼの活性化を指標に視床下部から単離されたペプチドで、成体の脳ではシナプス可塑性に関与する可能性が示唆されている。今回我々はラット株化褐色細胞種（PC12）と培養ラット小脳顆粒細胞を用い、神経伝達物質放出機能へのPACAPの作用を検討した。既に報告されているように高濃度（>1nM）のPACAP38をPC12細胞に作用させると、一過的に細胞内Ca^{2+}濃度（$[Ca^{2+}]_{in}$）が上昇し、それに伴う顕著なドーパミンの放出が引き起こされた。一方、低濃度（<1nM）のPACAP38処理では有意な$[Ca^{2+}]_{in}$上昇は認められなかったが、脱分極およびイオノマイシン誘発性のドーパミン放出が増強された。培養小脳顆粒細胞においては、作用濃度を100nMにまで高めてもPACAP38処理による$[Ca^{2+}]_{in}$の上昇は認められなかったが、脱分極依存的グルタミン酸放出が顕著に増強された。以上の結果から、中枢神経細胞および神経内分泌細胞において、PACAP38はCa^{2+}流入以降におこる何らかの機構に作用し、神経伝達物質放出を増強していると結論した。

PA2-046　LTPの長期的な維持には樹状突起スパインのアクチン重合が必要である

深澤　有吾[1]、斎藤　喜人[1]、小澤　史子[1]、太田　康彦[2]、井ノ口　馨[1]
[1]三菱化学生命研、[2]鳥取大・農

可塑性創出の中心的な場である樹状突起スパイン(DS)は、アクチン細胞骨格に富む点で特徴的であることから、アクチン細胞骨格が可塑性に重要な役割を持つと考えられるが、その調節機構や役割は不明である。そこで我々は、ラット海馬歯状回の長期持続型LTP(L-LTP)系を用いて、シナプス機能におけるアクチン動態の役割を検討した。

内側貫通線維に高頻度刺激を与えL-LTPを誘導すると、シナプス入力を受けた中間分子層のDSに重合アクチン(FA)の集積が見られた。一方、外側貫通線維への高頻度刺激時には外部分子層にFAの集積が見られた。集積したFAはLTPの持続している5週間後でも消失しなかった。この集積はNMDA受容体依存的であったが、タンパク合成には非依存的であった。アクチン重合阻害剤存在下では、通常はL-LTPを誘導する高頻度刺激を与えてもLTPの持続時間が短縮し、タンパク合成阻害剤存在下とほぼ同じ減衰を示した。L-LTPに伴い発現誘導されるvesl-1S/homer-1aやsynaptopodinタンパク質の免疫陽性反応は、FAの集積部位で増加した。以上の結果から、歯状回顆粒細胞のDSでは、NMDA受容体依存的にアクチン重合が促進し、このFAを介して長期可塑性関連タンパク質の局在が変化し、可塑的変化の長期化が誘導されるという細胞内機構が示唆された。

PA2-047　神経活動により発現上昇する新規因子、Neural activity-related RING finger protein (NARF) は5型ミオシンと会合し突起伸長に関与する

大川　宜昭[1]、古倉　健嗣[1]、松浦　徹[1]、大日方　昂[1]、小西　慶幸[1]、田村　隆明[1]
[1]千葉大・理・生物

Pentyrenetetrazolの投与により、マウス海馬内で発現上昇する遺伝子として同定したNARFは、脳特異的発現、NMDA受容体の活性依存的発現を示すとともに、カイニン酸処理でも発現量の上昇を示す。NARFはRING fingerを含むRBCCドメインを持つ新規因子であり、family分子としてBERPが存在する。BERPは脳特異的な発現を示し、神経系に豊富な5型ミオシンや非筋型アクチニンと会合し神経突起の伸長に関与することが示唆されている。我々は以上を指標にNARFの解析を行った。

NARFは大脳皮質と海馬で強い発現を示し、神経活動にともない海馬CA1、CA3神経細胞や小脳Purkinje細胞で発現上昇を示した。NARFと5型ミオシンの関連性を確認したところ、お互いの細胞内分布は極めて類似し、さらに、Myosin VがNARFのb-propellerドメインを含む領域に会合することが明らかとなった。また、NARFの過剰発現が軸糸伸長に負の影響を与えることを観察した。以上はNARFは5型ミオシンと会合し突起伸長に関与することを示唆している。

PA2-048　海馬ニューロンにおける翻訳調節因子の発現変動と細胞内局在

稲村　直子[1]、那波　宏之[1]、武井　延之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

ニューロンの分化・成熟およびシナプスの可塑的変化の分子過程において、蛋白合成、すなわち翻訳の調節の重要性が最近注目されつつある。蛋白合成は3つの過程（開始・伸長・解離）からなり、様々な翻訳調節因子によって制御されている。しかし中枢神経系の発達におけるこれらの翻訳調節因子の発現制御と局在についてはまだほとんどわかっていない。そこで、我々はラットの海馬において、翻訳調節因子の発達に伴う発現変動と細胞内局在を調べた。

ウェスタンブロットの結果、海馬においては多くの翻訳開始因子が胎生から老齢に至るまで持続的に高いレベルで発現していたことに対して、翻訳伸長因子の発現レベルだけは顕著な変化を示していた。また、海馬培養細胞と海馬切片の免疫化学染色を行うことにより、これらの翻訳調節因子はニューロンの細胞体だけでなく樹状突起にも存在していることがわかった。

以上の結果はニューロンのような最終分裂終了後の細胞においても、各過程の翻訳調節因子が必要であることを示していて、これらの働きによる細胞局所での蛋白合成がニューロンの突起伸長やシナプス形成に関与しているのかもしれない。

PA2-049 グルタミン酸受容体δ2サブユニット欠損マウスのプルキンエ細胞における登上線維シナプスの様式

市川 量一[1]、辰巳 治之[1]、三品 昌美[2]、井上 芳郎[3]、渡辺 雅彦[4]
[1]札幌医大・医・解剖学第一、[2]東京大院・医・薬理学、[3]北海道大院・医・神経機能学、[4]北海道大院・医・生体機能構造学

プルキンエ細胞のシナプス形成に対して平行線維入力と登上線維入力との相互作用が大きな影響を与えることが知られている。グルタミン酸受容体δ2サブユニット欠損マウス(GluRδ2(-/-))では平行線維シナプスが約半数に減少し登上線維による多重支配が成体においても残存していた。我々は、順行性標識法を用いてGluRδ2(-/-)の登上線維のプルキンエ細胞への支配様式を調べたところ、登上線維はプルキンエ細胞の遠位に位置する樹状突起であるSpiny branchletsにまで達していた。正常のSpiny branchletsのスパインは平行線維シナプスのみを形成するのに対しGluRδ2(-/-)ではそれに加え多数のfree spineがみられた。さらに、登上線維は隣接するプルキンエ細胞樹状突起とシナプスを形成しており、その中の幾つかは別の標識されていない登上線維ともシナプスを形成していた。それらのことから、グルタミン酸受容体δ2サブユニットの一次的な作用は平行線維シナプスを安定化することであり、それによって登上線維シナプスをプルキンエ細胞の近位部に留め、結果として登上線維と平行線維の分節化がなされると考えられる。

PA2-050 インシュリン様成長因子Iのマウス小脳登上線維－プルキンエ細胞シナプスの生後発達に及ぼす影響

柿澤 昌[1,2,3]、山田 和之[4]、渡辺 雅彦[4]、狩野 方伸[2,3]
[1]東京大院・医・細胞分子薬理、[2]CREST・科技団、[3]金沢大院・医・シナプス発達・機能学、[4]北海道大院・医・生体機能構造

神経回路網の形成は、主に遺伝情報により進行する過程と、形成された回路網を活動依存的に精緻化する過程から成る。インシュリン様成長因子I(insulin-like growth factor I; IGF-I)は、IGF-I受容体とともに、胎生期から生後発達期にかけ中枢神経系で高レベルの発現が見られ、それらの時期を通じ中枢神経系の発達に関与すると推測されるが、活動依存的な回路網発達への関与を調べるためには、時期・部位限局的なIGF-Iの影響の解析が必要である。本研究では、生後発達期における小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプス除去へのIGF-Iの影響を調べるため、Elvaxにより生後発達期のマウス小脳皮質にIGF-Iを持続的に投与した。生後８日目からのIGF-I投与により、登上線維シナプス除去は阻害されるが、生後１２日目からの投与では阻害されない。さらに、内因性のIGF-Iの影響を調べるため、IGF-I投与で影響の見られた生後８日目より抗IGF-I血清を投与したところ、シナプス除去の亢進が見られた。以上の結果より、生後１１日目までの生後発達期マウス小脳皮質では、登上線維シナプス除去がIGF-Iのレベルにより調節を受けていることが明らかとなった。

PA2-051 コリン性投射による入力由来依存性の制御：ニコチニック受容体による視床ー皮質投射の促通作用

木村 文隆[1]、伊丹 千晶[2]、津本 忠治[1]
[1]大阪大院・医・神経統合機能分野、[2]国立精神神経センター・診断研究部

皮質には、ムスカリニック（mACh）とニコチニック（nACh）の２つのACh受容体が知られており、その作用は一見複雑である。しかし、シナプス反応に注目すると、両受容体は入力由来依存性に皮質細胞への入力を制御している可能性を、皮質視覚野の切片標本を用いて示してきた。すなわち、皮質内由来の入力についてはmAChにより抑制されるが、視床由来の上行性入力に対しては、nAChを介して反対に促通作用を受ける可能性を示唆してきた。今回、マウスの体性感覚野（バレル皮質）より視床との線維連絡を保った切片標本を用いて視床由来の線維を選択的に刺激する実験を行い、より直接的な検討をおこなった。刺激電極を視床の腹内側核におき、皮質IV層よりフィールド電位記録、及びパッチ電極を用いた細胞内記録を行い、nAChアゴニストの効果を検討した。その結果、nicotineはフィールド電位、シナプス電流いずれに対しても増強させる効果を示した。さらに、nAChによる促通効果の層特異性を検討する目的で、光学的計測法による実験も行った。視床刺激に対して、バレル皮質ではIV層特異的に興奮領域が現れた。nAChアゴニストはこの興奮を増強する作用を示した。

PA2-052 Substance P immunoreactivity in axon terminals in the superficial spinal dorsal horn of the chicken; special reference to co-localization with CGRP

坂本 宏史[1]、川手 豊子[1]、李 永男[1]、熱海 佐保子[1]
[1]山梨医大・第二解剖

We tried double immunohistochemical labelling techniques for substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in order to obtain information on the origin of substance P-containing axon terminals in the chicken spinal cord.

Confocal microscopy: Most of substance P-containing axon terminals also revealed CGRP immunoreactivity (IR) in the lamina II. A small group of substance P-containing axon terminals was, however, negative for CGRP IR.

Electron microscopy: CGRP IR was observed in almost all scalloped axon terminals, which made complex synaptic contacts with several neuronal elements in the synaptic glomeruli in lamina II. In double-stained specimens, scalloped axon terminals showed both substance P and CGRP immunoreactivities.

These findings indicate that the scalloped substance P-containing central terminals originate from the dorsal root ganglion in the chicken spinal cord.

PA2-053 ラット神経系における細胞質型プロスタグランジンE合成酵素の局在

松村 潔[1]、堀 あいこ[1]、山本 知子[1]、井上 渉[1]、開発 壮平[1]、白木 琢磨[1]、中谷 良人[2]、谷岡 利裕[2]、村上 誠[2]、工藤 一郎[2]、小林 茂夫[1]
[1]京都大院・情報学・知能情報学・生体情報処理、[2]昭和大学薬学部衛生化学

プロスタグランジンE_2（PGE_2）は神経系で様々な作用を発揮する。しかし、その神経系での産生機構には不明な部分が多い。近年、PGE合成酵素として、膜結合型（mPGES）と細胞質型（cPGES）の2種が同定された。すでに報告したように、mPGESは平常時の脳内発現は極めて低く、感染・炎症性の刺激で脳血管内皮細胞に誘導される。今回はcPGESのラット神経系での局在を検討した。平常時の脳でcPGES様免疫活性（cPGES-LI）を高レベルで発現している細胞は、オリゴデンドログリアと、一部の神経核（手綱核、赤核、三叉神経中脳路核、橋核等）の神経細胞であった。その他多くの神経細胞にも、中から低レベルの発現が認められた。この発現パターンは、細菌内毒素投与でラットを擬似的感染状態にしても変化しなかった。さらに、感覚神経節では中型から小型の神経細胞にcPGES-LIの発現が見られた。以上の結果は、神経系でのPGE_2産生にこれら多様な細胞が関与している可能性を示す。

PA2-054 体温調節におけるラット視索前野/前視床下部の役割

石渡 貴之[1]、長谷川 博[2]、齊藤 武比斗[1]、相原 康二[1]
[1]都立大・理、[2]広大・総科

視索前野/前視床下部(PO/AH)は刺激実験等による体温変動の報告から，体温調節中枢と考えられてきた．しかしPO/AHを破壊しても熱産生反応が維持されることや，視床下部内の他の核を電気刺激すると熱産生反応が惹起することから，PO/AHが体温調節中枢でない可能性も示唆されている．また体温調節における神経調節物質の役割に関する研究において，セロトニン(5-HT)が視床下部の体温調節における主要な調節物質であることが示されているが，体温調節との関係については未だに不明確である．そこで本研究はテレメトリー法とマイクロダイアリシス-HPLC法を用い，体温調節におけるPO/AHの役割とPO/AHにおける5-HTの役割を明らかにすることを目的とした．異なる環境温(5，23，35℃)でPO/AHにテトロドトキシン(TTX)，または5-HT再取り込み阻害剤(fluoxetine)を灌流投与した．環境温23℃，35℃でのTTX灌流投与により，熱産生反応の指標である心拍数が増加し，その結果深部体温が上昇したが，熱放散反応の指標である尾部皮膚温は正常な調節反応を示した．環境温23℃でfluoxetineの濃度を変えて灌流投与すると，5-HTは濃度に依存して増加したが，深部体温は変動しなかった．本研究の結果から，体温調節におけるPO/AHの役割は熱産生反応を抑制し，その調節に5-HTが関与しない可能性が示唆された．

PA2-055　長期隔離飼育による大脳皮質前頭葉ドーパミン遊離調節の変化

阪上　匡紀[1]、吾郷　由希夫[2]、小山　豊[2]、馬場　明道[1]、松田　敏夫[2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・薬・複合薬物

セロトニン（5-HT）$_{1A}$受容体アゴニストは長期隔離飼育マウスの攻撃行動を選択的に抑制するが、その詳細なメカニズムは不明である。一般に攻撃行動にはドーパミン（DA）、5-HT、ノルアドレナリン（NA）神経系が関与している。本研究では、長期隔離飼育マウスの行動異常におけるモノアミン神経の役割を追究する目的で、大脳皮質前頭葉DA、5-HT及びNA遊離について、そしてこれらの5-HT$_{1A}$受容体による調節について、*in vivo*脳微小透析法を用い検討した。
6週間以上隔離飼育したddY系雄性マウス(I)と群飼育マウス(G)を用い、大脳皮質前頭葉での脳微小透析を無麻酔無拘束下で行なった。
I群におけるDA基礎遊離量はG群と比べ有意に高かったが、5-HTとNAについては大きな差は認められなかった。5-HT$_{1A}$受容体アゴニストMKC-242はDA遊離量を有意に増加させるが、その作用はG群と比べI群で有意に弱かった。MKC-242による5-HT遊離抑制作用とNA遊離促進作用は両群で差は認められなかった。また、高カリウム刺激によるDA遊離促進作用もI群で有意に弱かったが、5-HTとNA遊離促進作用については大きな差は認められなかった。以上の成績は、長期隔離飼育マウスの行動異常に大脳皮質前頭葉DA神経系が重要な役割を演じている可能性を示唆する。

PA2-056　チロシン水酸化酵素の新しいスプライシングアイソフォーム

大江　瑞恵[1]、一瀬　宏[1]、吉澤　利弘[2]、金沢　一郎[3]、永津　俊治[1]
[1]藤田保健衛生大学・総医研、[2]筑波大学・神経内科、[3]東京大学・神経内科

チロシン水酸化酵素(TH)は、カテコールアミン生合成の第一段階であるチロシンをドーパに変換する反応を触媒する。我々は、TH mRNAの選択的スプライシングでヒトにのみ4種のアイソフォームが存在し、サルでは2種類、非霊長類では1種のみが存在することを明らかにした。進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy : PSP)患者の副腎で、Exon3のスキップによる新たなアイソフォームが存在することが報告され病態との関連が示唆された。我々はPSP患者と対照者の黒質からtotal RNA を抽出し、RT- PCR 法によりアイソフォームの解析を行った。 Exon1と4に設計したプライマーによるPCR ではtype1もしくは2に相当するバンドは検出されたが、Exon3の欠失したmRNAは両者の黒質と対照者の副腎において、明らかなバンドを示さなかった。ところが、Exon3からExon5の増幅により短いバンドが検出され、塩基配列を決定した結果、Exon4を欠くmRNA が検出された。この新しいタイプは対照者の副腎で検出されたが、PSP 患者と対照者の両方の黒質では検出されなかった。脳と副腎では、type1,2が大半を占めるが、微量に存在する多型の含量が異なることが推測され、その変動と疾患との関連を明らかにするにはさらに検討が必要である。

PA2-057　ラット大脳皮質においてD-セリンによって誘導される遺伝子*dsr-1*の解析

山本　直樹[1]、土田　英人[1]、梶井　靖[1]、海野　麻未[1]、西川　徹[1,2]
[1]国立精・神セ・神経研・疾病3部、[2]医歯大院・医歯総合・精神行動

NMDA受容体コアゴニストであるD-セリンは同受容体に一致した大脳皮質優位の分布を示し、PCP誘発性異常行動や精神分裂病に対して改善効果をもつことから、D-セリンの作用や脳内代謝にかかわる分子は分裂病新規治療薬の標的となりうる。これらの分子を明らかにするために、D-セリンによりラット大脳皮質において誘導される遺伝子群をRAP-PCR法をもちいて検索した。*dsr-1* (D-serine responsive transcript-1) mRNAは約2 kbで、10.5 kDaの疎水性蛋白質Dsr-1Bをコードする。*dsr-1* は、中枢神経系、特に大脳皮質を含む前頭部に多く発現し、D-セリン投与3および15時間後、大脳皮質における*dsr-1* mRNA は有意に上昇し、相同性をもつM9.2の発現は変化しなかったことから*dsr-1*は、D-セリンによって選択的な発現調節を受けていると考えられる。Dsr-1B蛋白質は中枢神経系におけるV-ATPaseの構成要素としてシナプス顆粒の活性化や機能維持にかかわると推測され、さらに、D-セリンそのものの脳内代謝にかかわる可能性が示唆される。

PA2-058　ダイオキシン胎盤・母乳暴露マウスにおける脳セロトニン異常

口岩　聡[1]、程　世斌[1]、長友　医継[2]、赤崎　安昭[2]、内田　将博[2]、富永　雅孝[2]、橋口　渡[2]、口岩　俊子[3]
[1]鹿児島大学・医・第一解剖、[2]鹿児島大学・医・精神神経学、[3]鹿児島純心女子短大・生活・解剖生理

Female ddY mice were administered 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) by gavage for 8 weeks prior to pregnancy. The male breast-fed offspring born to the TCDD-exposed mice showed tendencies to be aggressive and hypersensitive. Serotonergic neurons in the brainstem of the offspring were examined using an immunocytochemical method at 42 days old. In all offspring, a marked decrease in the intensity of *immunostaining* occurred in all raphe nuclei compared with the control offspring. The number of serotonin-immunoreactive neurons in each raphe nucleus was measured by computer-assisted semiquantitative analysis. Only about a quarter to two-fifths of immunoreactive neurons were detected in the TCDD-exposed offspring brainstem compared with the control offspring. The present findings suggest that in utero and lactational TCDD exposure cause a long-lasting change in the serotonergic system in the raphe nuclei of offspring.

PA2-059　Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) pretreatment on fos expression in the brain of the Long-Evans rat

Shi-Bin Cheng[1]、口岩　聡[1]、長友　医継[2]、赤崎　安昭[2]、内田　将博[2]、富永　雅孝[2]、橋口　渡[2]、口岩　俊子[3]、中河　志朗[1]
[1]鹿児島大学、医、解剖一、[2]鹿児島大学、医、精神神経学、[3]鹿児島純心女子短大、生活、解剖生理

In the present study, we examined the pattern of c-Fos expression in the central nervous system (CNS) after administration of a lethal dose of TCDD to adult Long-Evans rat to clarify if CNS participates in TCDD-induced intoxication. A single dose of TCDD (dissolved in olive oil, 50 μg/kg) or olive oil was dosed to the rats by gavage. Animals were allowed to survive for 1 day to 6 weeks. One day after administration, a significant large number of Fos-immunopositive cells were found in the brain stem (i.e., nucleus of solitary tract, area postrema), the hypothalamus (i.e., supramammillary nucleus, arcuate nucleus, paraventricular hypothalamic nucleus, preoptic nucleus), amygdala, bed nucleus of the strial terminalis and lateral septal nuclei. These results suggest that CNS may play a role in TCDD-induced toxic effects.

PA2-060　てんかんモデル動物における神経ペプチドとそのプロセシング酵素レベルの変化

中島　良子[1]、土田　健[1]、知久馬　敏幸[2]、加藤　武[1]
[1]横浜市立大院・総合理、[2]昭和薬大・衛生化

ペンチレンテトラゾール(PTZ)をラットに急性投与すると痙攣を引き起こすことから、PTZを使ったてんかんモデル動物の実験は多く行われている。コレシストキニン(CCK)とサブスタンスP(SP)は神経ペプチドの一種であり、その生合成はCPE、PAMなどのプロセシング酵素によって調節されている。CCKには抗てんかん作用、SPにはてんかん発作の促進作用が報告されている。本研究の目的は、PTZ 投与ラットにおけるこれらの神経ペプチドとそのプロセシング酵素の変化を測定し、てんかんにおける神経ペプチドの役割、神経ペプチドプロセシング酵素の調節機構について明らかにすることである。方法は、ラットにPTZ（60 mg/kg i.p.）を投与し、3、48時間後の各脳部位(前頭皮質、後頭皮質、海馬、線条体、扁桃体、小脳)におけるCCK-LI 、SP-LIとCPE、PAMの酵素活性を測定した。CCK-LI 、SP-LIについては免疫組織化学的変化も調べた。その結果、扁桃体において神経ペプチド量とプロセシング酵素活性の変化に相関関係の傾向が見られたが、他の脳部位では見られなかった。相関性の見られなかった脳部位では、CCK、SPの占有率の低さ、またはこれらの酵素が他の神経ペプチドのプロセシングにも作用することに起因するだろう。

PA2-061 新型 バイオセンサーを用いてin vivo microdialysisによるラット前頭皮質glucoseのon-line連続測定と神経伝達物質放出の関係

浅野 昌雄[1]、徐 帆[1]、山本 勝信[1]、丹羽 修[2]、田部井 久男[3]、栗田 僚二[3]、加藤 武[4]
[1]ビー・エー・エス（株） 研究開発、[2]NTT生活環境研究所、[3]NTT-AT、[4]横浜市大院・総合理

glucoseは生体の主なエネルギー源として重要な役割を果たしている。しかしながらこれまではglucoseのreal-time,on-line測定の有効な方法は数が少なかった。本研究では、新型酵素電極を開発し、in vivo microdialysisによるラット前頭皮質のglucoseを測定し、神経伝達物質放出との関係を明らかにすることである。Wistar雄性ラットを用い、膜3 mmのprobeを内側前頭皮質に移植し、無麻酔無拘束下でmicrodialysisを行い、-50mV vs.Ag/AgClにおいて測定した。本法では従来のenzyme reactorとは異り、Os-gel-HRP電極の表面に直接酵素を修飾することて、高感度が達成できた、検出下限は5 μMであった。脳透析液のglucose計測後、透析液を20 minごとに集め、acetylcholineなどの神経伝達物質を測定した。灌流液を介したveratridineの脳内投与により、glucoseは著しく減少し、dopamineなどの神経伝達物質が増加した。また、NMDAの投与によってもglucoseは減少した。これらの結果から、glucoseの変化は神経活動の上昇に伴い細胞外glucoseが細胞内に取り込まれたものと考えた。

PA2-062 単一分泌顆粒におけるエキソ・エンドサイトーシス反応の全反射蛍光顕微鏡による解析

坪井 貴司[1]、山本 清二[1]、Andreas Jeromin[2]、Claire Fantus[2]、若園 佳彦[1]、櫻井 孝司[1]、John Roder[2]、寺川 進[1]
[1]浜松医大・光量子・細胞イメージング、[2]Samuel Lunenfeld Research Institute, Mt. Sinai Hospital

全反射蛍光顕微鏡を用い、単一分泌顆粒でのエキソ・エンドサイトーシス反応を実時間で可視化解析した。実験には、培養ラット褐色細胞腫(PC-12細胞）を用いた。エキソサイトーシス反応の観察には、分泌顆粒膜上にあるシナプトブレビンにGFPまたはDsRedを融合させた発現ベクター（VAMP-EGFP or VAMP-DsRed）を、エンドサイトーシス反応の観察には、細胞質に存在するダイナミンにGFPを融合させた発現ベクター（dynamin-EGFP）を作成し、それらを用いてPC-12細胞に強制発現させたものを用いた。VAMP-EGFPを発現した分泌顆粒は、エキソサイトーシス後にただちに消失する反応として観察された。一方dynamin-EGFP融合タンパクの蛍光強度は、VAMP-EGFPと大きく異なり、徐々にその蛍光強度を高める反応として観察された。そこで2枚のダイクロイックミラーをこの顕微鏡に取り付け、dynamin-EGFPとVAMP-DsRedの2色の蛍光像を分離し、同時観察を行った。その結果、単一の顆粒において、VAMP-DsRedの蛍光強度変化の直後にdynamin-EGFPの蛍光強度変化が始まることが明らかになった。

PA2-063 培養アストロサイトにおける低酸素ー再酸素化によるAQPs遺伝子の発現変化

山本 直樹[1]、浅井 清文[1]、祖父江 和哉[2]、多田 豊曠[3]、藤田 政隆[4]、山田 和雄[4]、三浦 裕[1]、加藤 泰治[1]
[1]名市大・医・生体制御、[2]麻酔・蘇生、[3]看護、[4]脳神経外科

水チャネルであるアクアポリン(AQP0-9)は、さまざまな組織で細胞内外の水分調節行っていると考えられている。本研究では、初めにラット脳組織全体を使い、RT-PCRにてAQP1,3,4,5,8,9の発現を確認した。そこで、培養細胞で検討したところ、アストロサイトには、AQP3,4,5,8,9が、ニューロンには、AQP3,5,8が、オリゴデンドロサイトには、AQP8が発現していたが、ミクログリアには、既知のAQP発現は認められなかった。次に、培養ラットアストロサイトに、低酸素を負荷し、アストロサイトに発現しているAQPs(3,4,5,8,9)の変化を検討した。定量的RT-PCRでは、低酸素負荷によりAQP4,5,9のmRNAの発現が低下した。再酸素化によりAQP4,9は、直ちに元のレベルまで上昇し、AQP5は、再酸素化8時間後に元のレベルの約1.5倍となった。タンパクの発現をwestern blotで検討したところ、再酸素化により、AQP4,9はやや増加し、AQP5は再酸素化9時間後に明らかな増加を認めた。なお、AQP3,8の発現のレベルは測定感度以下であった。以上の結果から、低酸素ー再酸素化によりアストロサイトにおいてAQP4,5,9が発現大きく変化しており、脳浮腫の形成及びその吸収に関与している可能性があると思われた。

PA2-064 アストロサイトにおけるドパミンレセプターおよびトランスポーターの発現

宮崎 育子[1]、浅沼 幹人[1]、東 洋一郎[1]、小川 紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報学

近年，グリア細胞にセロトニンなどの神経伝達物質のレセプターやいくつかのトランスポーターが存在することが報告されている．パーキンソン病の線条体ではグリア細胞の増殖が認められ，またレボドパあるいはドパミンがグリア細胞に作用する可能性も想定されている．われわれは，グリア細胞におけるドパミンレセプターおよびトランスポーターの存在の有無について明らかにするために，初代培養アストロサイトにおけるドパミン(D1~D5)レセプターおよびドパミントランスポーター(DAT), vesicular monoamine transporter (VMAT)-2の発現についてRT-PCR法により検討した．初代培養アストロサイトにおいて，D1, D4, D5 mRNAが発現していた．また，DAT mRNAの発現も認められた．しかし，VMAT2 mRNAはアストロサイトでは発現していなかった．DATとGFAPとの蛍光免疫二重染色では，アストロサイトにおいてDAT蛋白が発現していることを確認できた．これらのことから，アストロサイトはドパミンをDATを介して取り込み，保持しうること，すなわち，ドパミンニューロンの投射するシナプス後ニューロンと同様にドパミンレセプターを発現し，ドパミンに応答している可能性が示唆された．

PA2-065 ミトコンドリア トリカルボキシレイト キャリアー ファミリーの同定とその特性

三宅 進一[1,6]、山下 俊英[1,6]、玉谷 実智夫[1,6]、谷口 学[1,6]、佐藤 康二[2]、河合 良訓[3]、仙波 恵美子[3]、満田 憲昭[4]、堀 修[5]、山口 淳[1,6]、遠山 正彌[1,6]
[1]大阪大・医・未来医・ポストゲノム疾患解析、[2]浜松医科大・第一解剖、[3]和歌山県立医科大・第二解剖、[4]愛媛大・医・第二生理、[5]金沢大・医・第三解剖、[6]科学技術振興財団、CREST、JST

今回私たちは新規mitochondria tricarboxylate carrier familyの同定とその機能解析について報告する。既知遺伝子TCCと新規遺伝子BBG-TCCはrat-brain libraryからクローニングされた。得られたBBG-TCC cDNA cloneから342アミノ酸からなる5回膜貫通型蛋白が翻訳されると予想される。新規のcarrier familyを形成するこれらの蛋白は現在知られているmitochondrial anion transporters superfamilyとは異なる構造を示す。BBG-TCC protein はTCCより高親和性かつ高速なクエン酸対向輸送活性を示した。BBG-TCCは脳特異的に発現しており、小脳のBergmann glia cellの mitochondria inner membraneに局在していた。一方、TCCは全身に発現しており、脳ではneuronal cellに局在していた。これらの新しいfamily protein は脳の生合成系とエネルギー代謝に関与していると思われる。特にBBG-TCCはmitochondriaからのクエン酸放出によりBergmann glia cellからのクエン酸放出を促進し神経伝達作用を制限しているかもしれない。

PA2-066 ニワトリ胚脳におけるGABA-A受容体サブユニットの発現と局在性の発生に伴う変化

廣田 秋彦[1]、榎本 浩一[1]
[1]島根医大・医・生理学

われわれは鶏胚脳幹におけるGABA-A受容体サブユニットの発現の時期と発現量の経時的変化を定量RT-PCRによって解析し、孵卵2-3日(E2-E3)胚で発現するサブユニット(α1, β2L, β2S, β3, β4L, β4S, γ1, γ2S)とE9-E12胚になって初めて発現するサブユニット(γ2L, γ4)があることを報告してきた。今回、発生の進行に伴う、各サブユニットの脳内における発現の局在と変化を明らかにするため、E5、E10胚の全脳または頭部を用い、α1, γ2L, γ4について*in situ* hybridizationを行った。E5胚では、α1の発現は中脳、間脳、終脳、網膜、三叉神経節に認められ、発現領域内ではほとんどの細胞に発現していた。γ2L、γ4は共に検出されず、定量RT-PCRによる解析結果が支持された。E10胚では、α1の発現は大脳半球、中脳、後脳、視蓋、視床、松果体、三叉神経節、延髄、橋、網膜、鼻腔といった脳内の様々な領域に認められた。一方、γ2Lは大脳半球、三叉神経節、延髄、γ4は延髄、視蓋、視床、大脳半球に認められ、いずれもα1より限局した部位に発現していた。また、α1の発現部位内でγ2Lやγ4が発現している細胞も認められ、各サブユニットの発現領域内での発現パターンは発生段階が進むにつれ局在化してくることが判明した。

PA2-067　NMDA 受容体のカルシウム透過性に依存しないグルタミン酸細胞毒性

三輪　昭子[1,4]、須藤　亮[2,3]、山田　伸明[2,4]、小澤　瀞司[2,4]、岡戸　晴生[1,4]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生理、[2]群馬大学・医学部・第二生理、[3]群馬大学・医学部・癲酔蘇生、[4]科学技術振興事業団

グルタミン酸細胞毒性の一因としてNMDA受容体のカルシウム透過性が考えられている。PC12細胞にNMDA受容体をアデノウイルスベクターにより強制発現させ、グルタミン酸含有培養液中で培養すると細胞死が観察される。そこでNMDA受容体チャネルをカルシウム非透過型にした変異体と野生型で細胞毒性を比較した。 NR1とNR2Bからなるチャネルはカルシウム透過型であるが、変異体N598RとNR2Bからなるチャネルはカルシウム非透過型である (Yamada et al., 1999)。 これらをアデノウイルスベクターを用いてPC12細胞に発現させ、細胞毒性の指標として、生存細胞数をSF活性で、細胞膜障害を培養液中LDH活性にて経時的に測定した。意外なことに、カルシウム非透過型変異体を発現させた場合も、野生型とほぼ同様の細胞毒性がみられた。したがって、カルシウム透過性に依存しないNMDA受容体を介する細胞毒性の存在があきらかとなった。

PA2-068　ヒトとニホンザルの脊髄における高親和性コリントランスポーターの局在

小林　靖[1]、奥田　隆志[2]、藤岡　保範[3]、松村　譲兒[1]、西村　ゆう[3]、芳賀　達也[4]
[1]杏林大・医・解剖、[2]東京大院・医・神経生化、[3]杏林大・医・病理、[4]学習院大・理・生命分子科学研

ヒトとニホンザルの脊髄においてin situ hybridization (ISH)と免疫組織化学法を用い、ヒト高親和性コリントランスポーター(CHT1)の局在を解析した。ジゴキシゲニン標識プローブを用いたISHの結果、前角と側角の大型ニューロンにCHT1-mRNAのシグナルが認められた。VII層内側部にも陽性細胞が少数認められた。これら陽性細胞の局在は、vesicular acetylcholine transporter (VAChT)ならびにCholineacetyltransferase (ChAT)陽性細胞の局在と同様であった。そこで隣接切片をVAChTならびにChATのプローブで処理し、隣接切片にまたがって薄切されたCHT1陽性細胞がこれらのmRNAを発現しているかどうか解析した。その結果、解析したすべての細胞でCHT1とVAChT、ならびにCHT1とChATのmRNAが共存していることが確認された。免疫組織化学染色による検索では、上述の細胞体のほかに、多数の軸索と終末が標識された。前角の大型細胞の中では、濃染する小さめの細胞と、中等度から軽度に標識される大きめの細胞とが区別された。前角に分布する大型終末は、後者の細胞体にのみ接触していた。そのほか側角・中間帯・後角にも標識軸索と終末が認められた。

PA2-069　糖尿病ラット脊髄におけるグルタミン酸受容体mRNAの発現

古澤　健一[1]、冨山　誠彦[2]、木村　珠喜[2]、田中　洋康[2]、前田　哲也[2]、土生　美樹子[1,3]、松永　宗雄[1]
[1]弘前大・脳研・神経統御部門、[2]弘前大・第３内科、[3]愛知医科大学・第２解剖

【目的】糖尿病性神経障害におけるグルタミン酸の関与を明らかにする目的でSTZ誘発糖尿病ラット脊髄でのグルタミン酸受容体の発現を検討する。【方法】STZ誘発糖尿病ラットとコントロールラットの脊髄にてin situ hybridization法を用いて代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1-5)、NMDA型グルタミン酸受容体サブユニット(NR1,2A-2C)、そしてAMPA型グルタミン酸受容体サブユニット(GluR-A-D)のmRNAの灰白質での発現分布を比較検討した。【成績】脊髄灰白質 1-3層ではmGluR1,5,GluR-A-CmRNAの発現がSTZラットの脊髄で有意に高値だった。4-6層ではmGluR1,5, GluR-A-CmRNAに加えてNR2A,2BmRNAもSTZラットで増えていた。7,8層ではmGluR1,5,GluR-A-C,NR2BmRNA, そして9層ではmGluR1,5,GluR-B,NR2A,2BmRNAの発現がSTZラットの脊髄で増加していた。mGluR3,mGluR4, NR1,NR2C,GluR-DmRNAの発現は両群間で差はなかった。【結論】STZ誘発糖尿病ラット脊髄においてこれらのmRNAが増加していたことは、diabetic neuropathyによる脊髄へのグルタミン酸入力の変化を反映するものと考えられる。しかし、グルタミン酸受容体のサブタイプによってmRNAの発現量、発現部位に違いが認められたことは興味深い。

PA2-070　内側視索前野へ投射するセロトニンニューロンとエストロゲンレセプター

陸　海平[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学

雌ラットの内側視索前野（MPA）は性行動をコントロールしている中枢の一つである。MPAは縫線核のセロトニンニューロンからの神経線維の入力を受けているが、エストロゲンがこの系に対してどのように作用しているのか不明である。
今回我々はMPAに対するセロトニンニューロンとエストロゲンレセプター（ER）の関係を明らかにするために、以下の実験を行った。卵巣摘除（OVX）群とOVXラットにエストロゲンを投与した（E2）群ラットのMPAに逆行性標識トレーサー（Fluoro-Gold；FG）を微量注入した。ERβ cRNAプローブを用いて *in situ* hybridization組織化学、抗ERα抗体と抗セロトニン抗体による免疫組織化学を行った。その結果、MPAにおけるセロトニン免疫陽性線維はE2投与により有意に減少したが、縫線核におけるセロトニンニューロンの免疫反応性には差はなかった。背側縫線核のセロトニンニューロンの一部はFGで標識され、同時にこれらのFG陽性セロトニンニューロンにはERβ mRNAの発現が確認されたが、ERαの発現は認められなかった。これらのことから、エストロゲンは、ERβを介して背側縫線核のセロトニンニューロンに直接的に作用し、MPAにおけるセロトニンレベルを調節することによって性行動が制御されることが考えられた。

PA2-071　卵巣摘除およびエストロゲン投与ラットにおける脳内エストロゲンレセプターβmRNA陽性細胞の分布

島　奈緒子[1]、山口　宜秀[1]、由利　和也[1]
[1]高知医大・第一解剖

エストロゲンレセプターβ（ER-β）は、従来から知られているER-αと相同性の高い構造を有し脳内に広く分布する。脳内のER-αはエストロゲンにより、その発現量が変化することが知られているが、エストロゲンのER-βに対する作用については充分には解明されていない。今回の研究では、卵巣摘除群とエストロゲン投与群の雌ラットの脳を用いて、ジゴキシゲニン標識RNAプローブによるin situ hybridization法を施行し、ER-βmRNA発現に対するエストロゲンの影響について検討した。両群ともに脳の広範囲にわたる同様の領域にER-βmRNA陽性細胞が観察された。エストロゲン投与群では卵巣摘除群に比べて、嗅球（外網状層）、嗅内野、外側中隔核、対角帯核、扁桃体（外側核・内側核・基底外側核）、視床（前腹側核・背側外側核・後外側核）、内側膝状体核、視交叉上核、小脳プルキンエ細胞においてER-βmRNA陽性細胞数が有意に減少した。以上より、大脳辺縁系などのこれらの領域において、ER-βmRNAはエストロゲンによってダウンレギュレーションを受ける可能性が示唆された。

PA2-072　海馬CA1野ニューロンの5-HT$_4$受容体を介する興奮作用と反復電撃けいれんショック処置による無影響

石原　熊寿[1]、笹　征史[2]
[1]広島大院・医・臨床薬・薬物治療、[2]広島大・医・薬理

我々は、海馬CA1野ニューロンにおける5-HT$_{1A}$及び5-HT$_3$受容体機能が反復電撃けいれんショック（ECS）処置により亢進することを明らかにしている。今回5-HT$_4$受容体の機能を明らかにすると共に本受容体機能に対するECS処置の影響を検討した。
4−7週齢のWistar系ラット海馬切片を用いた。ECS（100V，1sec）は3週齢より1日1回14日間与えた（ECS群）。対照は電撃のみを与えなかった（control群）。CA1野ニューロンから3M KClガラス微小電極を用いて細胞内記録を行い、薬物は灌流系に投与した。
5-HTは5-HT$_{1A}$及び5-HT$_3$受容体アンタゴニストの存在下では脱分極を引き起こし、この脱分極は5-HT$_4$受容体アンタゴニストRS39604により抑制された。5-HT$_4$受容体アゴニストのRS67506及びRS67333は脱分極を誘発した。RS67333の作用もRS39604により抑制された。5-HT, RS67506及び RS67333誘発脱分極はプロテインキナーゼA（PKA）阻害薬のH-89により抑制された。RS67333誘発脱分極はECS群とcontrol群との間で差は認められなかった。
以上より、5-HT$_4$受容体刺激によりcAMP-PKAを介して脱分極が起こりニューロンが興奮すると考えられる。しかし、この5-HT$_4$受容体を介する反応は反復ECS処置により影響を受けないと考えられる。

PA2-073 電気けいれんによるGABAトランスポーターmRNA発現の変化について

勝元 栄一[1]、原田 智行[1]、切池 信夫[1]
[1]大阪市大院・医・神経精神医学

【目的】電気けいれん療法（ECT）は薬物治療抵抗性の精神障害に対して施行されるがその作用機序については未だ不明である。そこで今回我々はGABA神経伝達調節に主要な役割を持つと考えられるGABAトランスポーター（GAT）の遺伝子発現がECTによってどのように変化するのか検討した。GATはラットでは3種のサブタイプが存在するが、主に中枢神経に多くみられるGAT-1および3について検討した。【方法】生後7週齢のウイスターハノーバーラットを購入し、1週間ハンドリングした。S群：10日間sham刺激、A群：9日間sham刺激・10日目のみ電気けいれん、C群：10日間電気けいれん、の3群とした。最終刺激から24時間後に断頭し、Paxinosらの図譜に従い大脳皮質、線条体、梨状皮質、海馬、視床および視床下部、橋、小脳の7部位に分け、total RNAを抽出した。逆転写反応を行った後、ABI PRISM 7700を用いて相対的定量比較を行った。【結果】GAT-1は視床および視床下部においてC群はS群およびA群よりも有意にmRNA発現が増加した。GAT-3は海馬ではC群はS群およびA群よりも有意に発現が減少した。また、梨状皮質と小脳ではC群はS群よりも有意に発現が減少した。【考察】ECTはGAT mRNA発現を変化させ、GABA神経伝達を調節することにより治療効果をもたらしている可能性が示唆された。

PA2-074 GFPとの融合タンパクによるβ2アドレナリン作働性受容体の生細胞内での可視化

砂口 眞毅[1]、西 真弓[2]、河田 光博[2]
[1]京都府立医科大学・麻酔学教室、[2]京都府立医科大学・第一解剖学教室

β_2アドレナリン作働性受容体（β_2AR）は細胞膜上に存在するGタンパク共役受容体のひとつで、アゴニストと結合することにより急速に脱感作され細胞内へと移行する。これまでの研究では主に免疫細胞化学法を用いたβ_2ARの細胞内動態の解析がおこなわれていたが、今回我々はβ_2ARとgreen fluorescent protein(GFP)との融合タンパク（β_2AR-GFP）を生成することによって、単一の生細胞内でのβ_2ARの経時的な動態の解析をおこなった。まずβ_2AR-GFPをCOS-1細胞、HEK293細胞、あるいは初代海馬培養神経細胞、グリア細胞に一過性に発現させた。β_2AR-GFPはリガンド非存在下においてはそのほとんどが細胞膜上に一様に分布していたが、一部の細胞では核周辺の集積像を認めた。β_2ARに対して、アゴニストであるイソプロテレノールを作用させ、CCDカメラを用いて経時的に観察したところ、β_2AR-GFPは数分の経過で細胞内に点状の集積像として認められ、時間の経過とともに拡大・分散した。また神経細胞と非神経細胞でのアゴニストに対するβ_2ARの経時的な細胞内動態を解析し、両者の違いを比較検討した。

PA2-075 GFPを用いたFRETによるステロイドホルモンレセプターと転写共役因子の相互作用の解析

西 真弓[1]、松田 賢一[1]、小川 弘[1]、河田 光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学教室

前回の本学会において、転写共役活性因子のひとつであるsteroid receptor coactivator-1(SRC-1)と各種のステロイドホルモンレセプターに、それぞれGFPのcolor variantであるCFPおよびYFPを結合させた融合タンパクを初代海馬培養神経細胞あるいはCOS細胞に発現させ、それらの生細胞内動態の変化について報告した。今回、これらの融合タンパクの相互作用を生細胞内でリアルタイムに追跡するために、蛍光のエネルギー移動(fluorescent resonance energy transfer (FRET))を用いてリガンドの添加や様々な細胞外環境の変化に対して、ステロイドホルモンレセプターとSRC-1がどのような蛋白ー蛋白相互作用を示すのか解析した。さらに、海馬において同一細胞に共発現し、ストレス応答やneurogenesisなどを含め、海馬の可塑性に深く関与することが示唆されているグルココルチコイドレセプターとミネラルコルチコイドレセプターのヘテロダイマー形成の可能性について、FRETを用いて検索したので報告する。

PA2-076 絶食による脳内NPY受容体サブクラスの遺伝子発現変化

山口 剛[1]、貝津 雅稔[1]、長谷川 歩未[1]、三富 明夫[1]、樋口 宗史[1]
[1]新潟大・院・医系・薬理

ニューロペプチドY（NPY）は脳に豊富に存在する神経ペプチドで日周リズムや絶食時にはNPY遺伝子発現の変化を伴うことからNPY遺伝子発現調節が摂食調節の主体ではないかという報告がある。NPY受容体各サブクラスの感受性や量的変動及びそれらの脳内分布の変化も摂食調節に重要と考えられる。そこで我々は摂食行動増加を起こす絶食時のNPY各受容体サブクラス遺伝子発現の脳内分布とそれらの変化を調べた。48時間絶食させたマウスとコントロールマウスから脳の凍結切片を作成し、DIG標識したNPYおよびY1、Y2、Y5受容体プローブを用いてin situハイブリダイゼーションを行った。また、それぞれのマウスの大脳皮質、海馬、視床下部からRNA抽出を行いノーザンブロット解析によってNPYと各受容体サブクラスmRNAの発現量を比較した。絶食マウスでは視床下部でのNPYmRNAの発現量が48時間後に約150%に増加したが、海馬と大脳皮質での発現量の変化は認められなかった。NPY受容体については視床下部、大脳皮質での発現量や分布に変化は見られなかったが、海馬でのY1,Y2受容体mRNA発現量は、それぞれ30%、40%減少していた。これらのことから視床下部でのNPYmRNAだけでなく、海馬での受容体サブクラスmRNAも絶食によって大きく変動することが示された。

PA2-077 磁場による脊髄損傷ラットの神経伝導抑制（K-channelに対する影響について）

龍岡 穂積[1]、鈴木 俊雄[1]、千葉 胤道[1]
[1]千葉大学・大学院・医学研究院・神経生物学（C1）

昨年の本学会総会で、脊髄損傷ラットの脊髄後索を上行した複合活動電位の立ち上がりの潜時に磁場が影響を及ぼし、伝導速度が遅延することを報告した。今回はその理由を調べる目的で、神経伝導に関与していると考えられているK+-channelに影響を及ぼすPinacidil(channel opener)とGlibenclamide(channel blocker)を用い、磁場内におけるそれぞれの薬剤投与後の伝導速度の変化を計測した。神経の伝導速度は磁場の影響下で2時間後に16.7±4.4 % (n=10)遅延するのに対して、Pinacidilを投与した場合は4.2±1.0 %(n=10)、Glibenclamideの場合6.8±1.4 %(n=10) と遅延時間が短縮し、両投与群とも薬剤非投与群に比して有意な変化を示した。以上の結果から、変性状態にある神経院線維のK+channelが磁場の影響を受け、それによって複合活動電位の伝導速度が遅延する可能性が示唆された。

PA2-078 ラット脊髄切片後角における脱分極性後光応答の細胞外カルシウムイオン濃度依存性

浅井 竜哉[1]、楠堂 圭[1]、村瀬 一之[1]
[1]福井大学・工・知能システム

【目的】膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的計測法はさまざまな標本に適用されている。使用する色素などにより光応答の後半に脱分極性の応答が記録されるが、その発生機序などについては不明な点が多い。電位感受性色素RH482で染色した幼若ラット脊髄スライス標本でも、グルタミン酸受容体阻害薬AP5とCNQX投与下において、単発電気刺激により惹起される光応答に脱分極性の後光応答が記録される。本研究では、その性質について検討した。
【結果】細胞外カルシウム（Ca^{2+}）イオン濃度を低下させると、脱分極性の後光応答の持続時間が増加した。非選択的Ca^{2+}チャネル阻害薬であるCd^{2+}投与により同様な作用が見られ、さらにこの条件下で細胞外Ca^{2+}イオン濃度を低下させても後光応答に変化はなかった。しかし、Ca^{2+}依存性カリウムチャネルを阻害したり細胞内Ca^{2+}キレート剤BATPA-AMでスライスを処理した後も、細胞外Ca^{2+}イオン濃度の低下によって脱分極性後光応答の持続時間は増加した。
【結論】膜電位感受性色素RH482で染色した脊髄スライス標本において刺激により惹起される脱分極性の後光応答は、Ca^{2+}チャネルを介して流入するCa^{2+}イオンによって依存することが分かった。

PA2-079　モノクローナル抗体 #27 が認識する海馬シナプス蛋白の機能解析

丸山　悦子[1]、小川　健司[2]、矢野　良治[1]
[1]理研・脳セ・細胞内情報、[2]理研・細胞生化学

シナプスの機能は外からの情報を蛋白の修飾や特異なコンパートメントへの移行、また新たな蛋白どうしの会合というプロセスによって、統御されている。そこでシナプス蛋白のモノクローナル抗体(mAb) を作製し、シナプス情報伝達の仕組みの解明を目指した。抗原は、マウス脳シナプトニューロゾーム画分を低調処理した100,000 x g 沈査を SDS-PAGE し、150-160KD ゲルバンドより蛋白を抽出して、マウスに注射した。Western blot で165, 100KD のバンドを認識する、#27mAb を得た。#27 蛋白はシナプトニューロゾームのベジクル画分に豊富で、Triton X-100 に不溶性だった。海馬の組織染色像は、Or, DG, LMol, PoDG が染色され、海馬初代培養神経細胞では、synapsin IIa と共染され、#27 蛋白のシナプス局在が示唆された。シナプトニューロゾーム画分および海馬培養細胞を, 各神経因子 (BDNF, EGF, FGF, NGF, NT3, PDGF) で刺激した後 (200ng/ml、10分)、ビオチン標識して、#27 mAb－免疫沈降複合体を Western blot で解析した。BDNF, EGF, NT3の神経因子によって 140KD の蛋白が #27 蛋白複合体にリクルートされた。これらのことから#27 蛋白は 140KD 蛋白との会合を介して、神経因子による海馬神経シナプスの情報伝達機構に関与すると考えられた。

PA2-080　培養小脳顆粒細胞でのNMDA受容体刺激とBDNFによるMAPキナーゼカスケードを介したHomer 1a mRNAの誘導

佐藤　正晃[1]、鈴木　一典[1]、中西　重忠[1,2]
[1]京都大院・生命科学・認知情報学、[2]京都大院・医・生体情報科学

Homer 1aは神経活動によりその発現が急速に増加する最初期遺伝子産物の一つであり、代謝型グルタミン酸受容体の細胞内領域に結合する分子である。本研究では培養小脳顆粒細胞を用いてHomer 1a mRNAの神経活動依存的な発現調節機構の解析を行った。生後8日令のマウスより調製した培養小脳顆粒細胞をグルタミン酸で刺激すると、3つのHomer 1スプライスバリアントのうち誘導型であるHomer 1a mRNAのみが刺激後4時間をピークとした増加を示した。種々の阻害剤を用いた実験から、Homer 1a mRNAの誘導はmRNAの安定化ではなく転写活性化によるものであること、およびNMDA受容体を介したカルシウム流入とMAPキナーゼカスケードの活性化を必要とすること、さらにMAPキナーゼを活性化するBDNF刺激もHomer 1a mRNAの誘導をひきおこすことを明らかにした。従って、培養小脳顆粒細胞におけるHomer 1a mRNAの発現調節機構は、NMDA受容体刺激とBDNFの2つの異なる細胞外からの刺激が、MAPキナーゼの活性化を介してHomer 1a mRNAの転写活性化をひきおこすものと結論づけられた。

PA2-081　生体内におけるシナプシンⅠのリン酸化 － MAP キナーゼによる調節

山肩　葉子[1]、小幡　邦彦[1]
[1]生理研・神経化学

シナプシンⅠは神経終末に局在するシナプス小胞結合蛋白のひとつで、リン酸化状態に依存して、シナプス小胞、アクチンフィラメントへの結合が変化することから、神経伝達物質の放出調節や神経終末の形態変化への関与が示唆されている。我々はこれまでに、生体内におけるシナプシンⅠのリン酸化の調節機構を明らかにするために、ラットに電撃けいれん刺激を与え、海馬、大脳皮質ホモジネート中のシナプシンⅠのリン酸化状態を時間経過に従って測定し、site 4/5とsite 6のリン酸化が刺激後5-20分で上昇することを報告している。そこで今回は、MAPK キナーゼ阻害剤であるSL327を予め投与したラットを用いて、刺激後5分のsite 4/5 とsite 6のリン酸化の上昇に影響が認められるかどうかを検討した。その結果、site 4/5のリン酸化の上昇はコントロールでの上昇に比べて有意に低下したが、site 6のリン酸化の上昇には、有意な変化は認められなかった。このことから、シナプシンⅠのsite 4/5のリン酸化は、生体内においてもMAPKによる調節を受けるが、site 6のリン酸化は必ずしも調節を受けないことが明らかとなった。(この研究は、Rockefeller UniversityのA.J.Czernik博士、P.Greengard博士との共同研究による。SL327は、DuPont PharmaceuticalsのJ.M.Trzaskos博士から供与された。)

PA2-082　カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II βアイソフォーム遺伝子のプロモーターの解析

美馬　佳寿子[1]、土内　瞳[1]、山内　卓[1]
[1]徳島大院・薬・生化

カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II は、脳の発達過程において神経回路形成も最も盛んな時期に一致して発現が増加することが知られているが、遺伝子発現の調節に関してはほとんど明らかにされていない。私たちは、αアイソフォーム遺伝子の構造解析を行い神経特異的発現の解析をすすめてきた。本研究では βアイソフォーム遺伝子のクローニングを行い、プロモーター領域の解析を行った。その結果、遺伝子は全長 80 kbp 以上であり、21 個のエキソンから構成されることがわかった。転写開始部位は翻訳開始部位上流 78 bp であり、プロモーター領域 1.6 kbp の構造を解析した。この領域には TATA ボックスが存在せず、その構造は αアイソフォームと相同性が見られない。プロモーター領域の配列をルシフェラーゼに接続したレポーター遺伝子を構築し神経細胞および非神経細胞に導入しプロモーター活性を測定した結果、転写開始部位上流約 66 bp に神経細胞に特異的な強いプロモーター活性を見出した。さらに上流領域にこのプロモーター活性を抑制する強いサイレンサーが存在することが明らかとなり、本酵素の発現は神経特異的な強い負の調節を受けることが明らかとなった。

PA2-083　PSD におけるカルモデュリン依存性プロティンキナーゼ II の基質

吉村　好之[1]、小林　加奈[1]、山内　卓[1]
[1]徳島大・薬

カルモデュリン依存性プロティンキナーゼ II (CaM キナーゼ II) はシナプス後肥厚 (PSD) の主要な構成成分として存在し，シナプス機能の調節に重要な役割を果たしていると考えられている。私達は CaM キナーゼ II の PSD における役割を明らかにする目的で，CaM キナーゼ II の PSD における基質を解析した。すなわち，CaM キナーゼ II によりリン酸化した PSD タンパク質を二次元電気泳動により分離し，それぞれのタンパク質のスポットについてアミノ酸配列の解析とイムノブロッティングにより同定した。この実験で，PSD には少なくとも 28 種類以上の CaM キナーゼ II の基質が存在することが明らかになった。これらの基質の分子量，等電点は多岐にわたっていた。その中で，12 種類の CaM キナーゼ II の基質と自己リン酸化された CaM キナーゼ II の α，β，アイソフォーム を二次元電気泳動に現れたスポットとして同定した。これらのタンパク質の中で，Dynamin，α-Internexin，SAP 97，PSD 95/SAP 90 が PSD における新しい CaM キナーゼ II の基質として見いだされた。

PA2-084　ラット培養海馬神経細胞におけるCaMキナーゼIの局在部位とリン酸化、活性化反応

上江洲　章吉[1]、福永　浩司[1]、笠原　二郎[2]、宮本　英七[1]
[1]熊本大学・医・薬理学第一、[2]マサチューセッツ工科大学Center of learning and Memory

私達は脳における低濃度Ca^{2+}作用機構を明らかにする目的で、カルモデュリンキナーゼ (CaMK) について研究してきた。本研究では、ラット培養海馬神経細胞を用い、CaMKI、IV の活性化反応について調べた。CaMKI は脳に豊富に発現し、CaMキナーゼキナーゼ (CaMKK) によってリン酸化、活性化される。免疫染色法により、CaMKI は神経細胞の細胞質、細胞体近傍の神経突起に局在していることが認められた。CaMKIV が核に局在していることと対照的である。神経細胞のグルタミン酸受容体刺激、及び脱分極によってCaMKI は活性化された。グルタミン酸刺激による活性化反応の増大はNMDA受容体阻害薬によって抑制され、この時 CaMKI のリン酸化も同様の反応を示した。脱分極刺激によるCaMKI 活性化反応は、L 型 Ca チャネル阻害剤により抑制された。CaMKI、IV はともに CaMKK により活性化されるが、グルタミン酸による持続的な刺激では、CaMKIVの活性化上昇は一過性であるのに対し、CaMKI は持続していた。以上の結果は、CaMKI、CaMKIV はともにグルタミン酸 NMDA受容体、脱分極刺激により活性化されるが、局在部位、活性化反応の時間的経過が異なっていることを示唆している。

PA2-085 カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ(CaMキナーゼ)IIとカルシウム／カルモデュリンの結合親和性

奥野 幸子[1]、木谷 隆子[1]、藤澤 仁[1]
[1]旭川医大・医・一生化

カルモデュリンは各種組織に広く分布するカルシウム結合蛋白質で細胞内カルシウムシグナル伝達に中心的な役割を担っている。ラットの大脳皮質1g中に4.5mgの高含量で存在すると言われているが、CaMキナーゼやカルシニューリンなど各種カルモデュリン結合蛋白質も高含量で存在し、細胞内にカルシウムイオンが流入した時これらの間でカルモデュリンの奪い合いが起こると考えられる。CaMキナーゼIIはラット大脳皮質1gグラム中に1.6mgの高含量で存在し、カルシウム／カルモデュリン存在下で自己リン酸化して活性化するとカルモデュリンに対する親和性が千倍も上昇することが蛍光偏光を用いた研究で示され、このカルモデュリントラッピングはカルシウムイオンによる脳の機能制御に重要な役割を持つと考えられている。我々は表面プラズモン共鳴を用いてCaMキナーゼIIのカルモデュリンとの結合、解離速度定数を測定し、他のCaMキナーゼと比較した。CaMキナーゼIIの活性型のモデルとしてスレオニン-286をアスパラギン酸に変えたモノマー型酵素を用いた実験から、CaMキナーゼIIは活性型になるとカルモデュリンに対する親和性は上昇するが他のCaMキナーゼと同等であるという結果が得られた。

PA2-086 初代培養海馬神経細胞への磁力線短期暴露に伴う転写制御因子AP1 DNA結合の上昇

平居 貴生[1]、中村 洋一[1]、米田 幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

【目的】磁力線照射が、生体に与える影響の一端を解析する目的で、今回は遺伝子転写制御因子AP1のDNA結合能変化を指標として、脳内における磁場暴露による長期的機能変動の可能性を検討した。【方法】ラット胎仔脳大脳皮質および海馬から調製した培養神経細胞に、磁束密度 0.12 Teslaのフェライト磁石を種々の条件下で暴露したのち、一定時間経過後に細胞を集めて，ゲル移動度シフト法を用いてAP1 DNA 結合能を測定した。【結果】培養3日目および9日目の細胞に対して、短時間（15分間）磁場暴露後、15分から60分までの一定時間経過後に細胞を集めても、培養3および9日目の大脳皮質神経細胞では、AP1 DNA結合能には著変は見られなかった。これに対して、海馬神経細胞の場合は、培養3日目の細胞では、暴露30分経過後に有意な結合能の増強が一過性に認められたが、培養9日目では、このようなDNA結合能変化は誘発されなかった。細胞を1.0×10^5 cells/cm^{2}の密度で培養した場合は、磁場暴露に伴う結合上昇は2倍程度であったが、細胞を2.5×10^5 cells/cm^{2}の条件で培養した場合は、4倍以上の強い結合上昇が観察された。【考察】以上の結果より、初代培養海馬神経細胞においては、短時間の磁場暴露に伴い、一過性AP1 DNA結合上昇を介する長期的な機能変動が招来される可能性が示唆される。

PA2-087 FRETを用いた神経細胞における転写調節因子CREBとCBPとのタンパク質間相互作用のモニタリング

岩本 拓[1]、浅野 秀徳[1]、村上 耕平[1]、舛重 正一[1,2]、喜田 聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

長期記憶形成過程の新規遺伝子発現には転写調節因子CREBが必須であることが、マウスの遺伝学的解析から示されている。また、CREBはcAMP、またはCa^{2+}情報伝達系によってリン酸化され、このリン酸化依存的にコアクチベーターCBPと相互作用して、CREを介した転写を活性化させる。そこで、我々は記憶形成の分子機構を解析する端緒として、CREBによる転写活性化の指標となるCREBとCBP間の相互作用を、CFPからYFPへの FRET（Fluorescence resonance energy transfer)を用いて、生細胞内でモニターすることを試みている。昨年度は、COS-1細胞において、CREBのリン酸化依存的なCBPとの相互作用を、FRETを指標として検出したことを報告した。本年度は、神経系培養細胞PC12細胞においてもCREBとCBP間の相互作用の検出に成功し、さらに、種々の情報伝達系を活性化させた後の相互作用の変化を、経時的にモニターした結果を報告する。

PA2-088 CRE::GFPモニタリングベクターを用いた線虫生体内でのCREB活性化の解析

木村 芳滋[1]、徳光 浩[2]、萩原 正敏[1]
[1]東京医歯大・難治疾患研究所・形質発現、[2]香川医科大学

We identified *C. elegans* orthologs of CaM-KK(*ckk-1*), CaM-KI/IV(*cmk-1*) and CREB (*crh-1*), and found that CaM-KK-CaM-K-CREB cascade is conserved and operated both *in vitro* and in transfected cells.To analyze this signaling cascade *in vivo*, we constructed transgenic worms that carries *4XCRE::gfp* fusion gene. GFP fluorescence was observed in small number of neurons located at the head and tail. In *crh-1*-deficeient worms, no GFP fluorescence was observed in the neurons located at the head, suggesting that *crh-1* is the main activator of CRE-genes in the sensory neurons at the head of *C. elegans*. Furthermore, transgenic worms carrying constitutive-active form of *cmk-1* showed induced GFP expression in neuronal cells. On the contrary, introduction of mutant *cmk-1* at T179A did not induce the GFP fluorescence.These results suggest that CaM-KK-CaM-K-CREB cascade is conserved in the neurons of *C. elegans*, and that CRE::GFP expressing nematoda is a useful tool as an "*in vivo* reporter assay" system to visualize CREB activation in the living animal body.

PA2-089 ヒポカルシン欠損マウスでのカルシウム依存性CREB応答の低下

小林 正明[1]、高松 研[1]
[1]東邦大・医・第2生理

海馬錐体細胞に特徴的に発現するカルシウム結合蛋白質：ヒポカルシン（HIP）の遺伝子欠損マウスでは海馬でのNMDA依存性のCREB応答の低下と、空間記憶の保持に障害が認められている。CREB活性化のHIPによる調節機構を検討するため、まず、海馬でのCREB応答を免疫組織学的に解析した。コントロール群では、海馬スライスをNMDA刺激することでCA1錐体細胞の核に顕著なCREBの活性化が誘導され、KCl刺激することでCA1~CA3錐体細胞および顆粒細胞でCREBの活性化が誘導された。HIP欠損マウスでは、いずれの刺激でも活性化の程度が著しく低下していた。スライスのイムノブロット解析で、細胞外カルシウムをキレートした場合、NMDAおよびKCl刺激によるCREB活性化は阻害された。APV、MK801存在下でNMDA刺激した場合、およびカドミウム、Nimodipine存在下でKCl刺激した場合にCREB活性化はコントロール群とHIP欠損マウス群ともに抑制され、両者の間に差は認められなかった。また、PD98059の存在下では、いずれの刺激でもCREBの活性化が抑制され、両群で差は認められなかった。以上の結果から、HIP欠損マウスではカルシウムの流入を引き金とした、ERKカスケードを介するCREB活性化機構に障害を持つと考えられる。

PA2-090 ネコ感覚運動野・頭頂連合野III層錐体細胞の群発放電のイオン機構

西村 嘉洋[1]、林 民[1]、塩崎 隆也[1]、中下 聡子[1]、山本 哲朗[1]
[1]三重大学・医・生理学

ネコの感覚運動野・頭頂連合野III層錐体細胞の「群発放電」のイオン機構をスライス標本を用い、細胞内電位記録法により解析した。感覚運動野・頭頂連合野ともにIII層錐体細胞ではCa電流阻害剤により活動電位後脱分極電位（ADP）・「群発放電」は阻害されなかった。むしろADPの増強、さらには通常の頻回放電パターンの「群発放電」パターンへの変換・「群発放電」の群発頻度上昇が観察された。Ca電流阻害剤はEGTAによる細胞内Caのキレートやアパミン投与によってCa依存性K電流を予め阻害した状態でも同様の効果を示した。QX-314の細胞内注入やテトロドトキシン（1μM）は活動電位波形が変化する前にADPの発生を抑制し、「群発放電」パターンを通常の頻回放電パターンに変えた。持続性Na電流はQX-314により一過性Na電流より早く阻害されるので、以上の結果はネコ感覚運動野・頭頂連合野III層の錐体細胞のADP並びに「群発放電」は主に持続性Na電流の活性化により誘発される事を示した。ネコの感覚運動野・頭頂連合野III層錐体細胞では、持続性Na電流がCa依存性K電流より優位であるとADPが大きくなり、このADPから活動電位が更に放電する事により群発放電が誘発されると考えられる。

PA2-091　視床下核－淡蒼球回路モデルにおける周期的なバースト活動の発生

大塚　岳[1]、安倍　隆文[1]、塚川　貴久[1]、宋　文杰[1]
[1]大阪大学，工学研究科，電子工学専攻

視床下核（STN）はパーキンソン病患者において上腕の振顫に同期した周期的なバースト活動を示し、振顫の原因と考えられている。この活動は持続時間が長いバースト発火と低周波の周期性で特徴づけられるが、その発生メカニズムはまだわかっていない。近年スライス共培養標本において、STNと淡蒼球（GP）の相互結合回路で、周期的なバースト活動が発生することが示されている（Plenz and Kitai, 1999）。STNはGPから抑制性の入力を受けるので、持続時間が長いバースト発火を発生させるためにSTN細胞はリバウンド電位として持続的な脱分極電位を発生させなければならない。このようなリバウンド電位として電位依存的に発生するPlateau Potentialが挙げられる。そこで、Plateau Potentialを発生させるSTN細胞とGP細胞の回路をモデル化し、STN-GP回路における周期的なバースト活動の発生機構を検討した。その結果、周期的なバースト活動を発生させることができ、STN細胞の電位依存的に発生するPlateau Potentialは周期的なバースト活動の発生に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

PA2-092　イムノトキシン細胞標的法を応用した視床下核細胞の選択的破壊

八十島　安伸[1]、吉田　成孝[2]、塩坂　貞夫[3]、Pastan Ira[4]、小林　憲太[1]、小林　和人[1]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]旭川医大・解剖第一、[3]奈良先端大・バイオサイエンス・細胞構造、[4]Laboratory of Molecular Biology, National Cancer Institute, NIH

視床下核（STN）は背側線条体-淡蒼球外節路からの入力や運動関連大脳皮質からの単シナプス性興奮性投射を受ける。また、STNは腹側線条体（側坐核）-腹側淡蒼球路からも投射を受ける。STNは運動関連皮質および前頭皮質からの情報に基づいた随意運動制御の統制に関与すると考えられるが、その役割には未だ不明な点が多い。本研究では、ニューロプシン遺伝子の5'上流塩基配列にヒトインターロイキン-2受容体/GFP遺伝子カセットを連結した融合遺伝子を用いたトランスジェニック（TG）マウスを作製した。複数のTGマウス系統のSTNにGFP陽性細胞が認められたので、組換え体イムノトキシン（anti-Tac（Fv）-PE38）の脳内投与によりSTN細胞の破壊を誘導した。片側STNの破壊を受けたマウスでは、投与7-8日後、新規な環境下において破壊反対側方向への回転運動が惹起された。同じ環境でドーパミン作動薬のアポモルフィン（2mg/kg, s.c.）を投与すると破壊同側方向への定位・回転運動の亢進が認められた。このTGマウスは、イムノトキシン細胞標的法を用いたSTNの機能解析に有効な実験モデルを提供できると考えられる。

PA2-093　イムノトキシン細胞標的法の改良と線条体GABA性介在ニューロンの誘導的除去への利用

小林　とも子[1]、高野　由喜子[1]、金子　武嗣[2]、Pastan Ira[3]、小林　和人[1]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]京大院・医、[3]NCI, NIH

イムノトキシン細胞標的法は、遺伝子発現の特異性に基づいて特定ニューロンを誘導的に除去するための技術である。本法では、目的のニューロンで選択的に発現するマーカー遺伝子のプロモーター領域に依存して、イムノトキシンの標的分子であるヒトインターロイキン-2受容体(IL-2R)を発現するトランスジェニック動物を作製する。選択的なニューロンの除去のためには、IL2-R遺伝子の細胞タイプに特異的な発現を厳密にコントロールする必要がある。本研究では、*internal ribosome entry site* (*IRES*)制御下にIL-2Rを効率的に発現させる実験系を開発した。IRES依存性の発現系はcap依存性の発現系と同じレベルで受容体タンパク質を発現した。また、組換え体イムノトキシン処理により、IRES依存性にIL-2Rを発現する細胞は効率的に除去された。これらの結果から、IRES依存性の発現系はIL-2Rの効率的な発現に有効なことが示された。IRESによって稼動するIL-2R発現カセットをマーカー遺伝子座に導入することにより、選択的な細胞系列に受容体を発現させることが可能となる。線条体GABA性ニューロンの誘導的除去のため、プレプロソマトスタチン遺伝子をマーカーとして用い、IRES依存性発現系を応用した結果について示す。

PA2-094　運動制御における線条体ドーパミンD_2受容体発現ニューロンの機能解析

佐野　裕美[1,2]、八十島　安伸[2]、松下　夏樹[2]、Pastan Ira[3]、小林　和人[2]
[1]奈良先端大・遺伝子教育研究センター、[2]福島医大・生体機能、[3]Laboratory of Molecular Biology, Division of Basic Science, National Cancer Institute, NIH

線条体は運動機能の制御に重要な領域であり、形態的、電気生理学的に特徴的な性質を持つ複数のニューロンから構成される。線条体淡蒼球路を形成するニューロンの運動機能における役割を明らかにするため、イムノトキシン細胞標的法を用いて、線条体のドーパミンD_2受容体(D_2R)遺伝子を発現するニューロンの選択的破壊を行った。片側の線条体のD_2R発現細胞を破壊したマウスでは、破壊と反対側への回転運動が観察され、ドーパミン刺激時においては、破壊と同側への回転運動が誘発された。両側のD_2R発現細胞を破壊したマウスでは、定常時においては運動量の上昇が見られ、ドーパミン刺激時においては、運動量は上昇するものの、野生型ほどの上昇を示さなかった。D_2Rを発現する線条体淡蒼球ニューロンは、定常時においては運動の抑制に、ドーパミン刺激時においては運動の促進に関与していることが示唆された。

PA2-095　大脳基底核情報処理における線条体 substance P の役割

徳野　博信[1,2]、知見　聡美[1]
[1]東京都神経研・脳構造、[2]CREST, 科学技術振興事業団

皮質運動野の電気刺激に対する大脳基底核出力核（脚内核）ニューロンの特異的な反応パターンをPSTH (peri-stimulus time histogram) 作成により検討し，線条体内へのsubstance Pまたはsubstance P受容体拮抗薬の投与による変化をin vivoで解析した．運動野の電気刺激に対する脚内核ニューロンの典型的な反応は，早い興奮とそれに続く抑制，遅い興奮であるが線条体内へのsubstance P投与後，早い変化に引続いて25-35Hzの振動が100-150msの間続いた（リンギング）．substance P受容体拮抗薬の投与後のPSTHでは抑制と遅い興奮が減弱した．さらに，選択的神経毒substance P-saporinの線条体への注入によりsubstance P受容体発現細胞を変性させたラットの脚内核ニューロンの活動を自己相関法によって解析した．対照群では脚内核ニューロンの約半数が発振をしていたのに対して実験群ではその比率が大きく減少していた．この結果から大脳基底核には線条体のsubstance Pが関わるポジティブフィードバック機構が存在すると考えられた．

PA2-096　代謝型グルタミン酸受容体を介したサル淡蒼球ニューロン活動の調節作用

金田　勝幸[1,3]、南部　篤[1,3]、今西　美知子[1]、重本　隆一[2,3]、高田　昌彦[1,3]
[1]東京都神経研・統合生理、[2]生理学研究所、[3]科学技術振興事業団CREST

これまでわれわれはパーキンソン病モデルザルの大脳基底核において、代謝型グルタミン酸受容体（mGluRs）のサブタイプであるmGluR1αの発現が、淡蒼球および黒質において特異的に減少していることを報告した。本研究では、淡蒼球におけるmGluR1αの生理機能を明らかにする目的で、group I mGluRsの選択的アゴニストおよびアンタゴニストの淡蒼球ニューロン活動に対する作用を覚醒下のニホンザルを用いて検討した。Group I mGluRsの選択的アゴニストである3,5-DHPGをニューロン近傍に微量投与することにより、淡蒼球内節・外節のいずれのニューロンにおいても発火頻度の顕著な増加が観察された。一方、group I mGluRsアンタゴニストのAIDAおよび、mGluR1α選択的アンタゴニストのLY367385の投与では発火頻度は減少した。以上の結果は、グルタミン酸が淡蒼球においてgroup I mGluRsを介して興奮性に作用することを示しており、パーキンソン病の際に観察されるmGluR1αの発現減少は視床下核からの過剰なグルタミン酸作動性入力に対する代償機構によると考えられる。

PA2-097 皮質ー線条体ー淡蒼球・黒質投射による運動情報伝達様式

高田 昌彦[1,2]、金田 勝幸[1,2]、徳野 博信[1,2]、南部 篤[1,2]
[1]東京都・神経研、[2]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究

大脳皮質ー大脳基底核ループ回路において、一次運動野と補足運動野からの入力が線条体を経由して淡蒼球と黒質にどのように伝達されるかを解析した。実験にはニホンザルを用い、一次運動野と補足運動野の電気刺激に対して順行性に応答する被殻ニューロンの分布に基づき、一次運動野のみ、補足運動野のみ、あるいは両者からの入力を受けている線条体領域を神経生理学的に同定し、異なる2つの領域に注入された2種類のトレーサーによる順行性ラベルを淡蒼球内節・外節および黒質網様部で観察した。その結果、淡蒼球内節・外節では、一次運動野のみ、補足運動野のみ、あるいは両者に由来する入力を受けている線条体領域からの投射線維が重なり合うことなく並列的に分布するのに対し、これらの投射線維は黒質網様部において互いに重なり合うように収束性に分布することが明らかになった。また、一次運動野のみに由来する入力を受けている線条体領域は淡蒼球に強力に投射するが、黒質への投射はきわめて弱いこともわかった。以上の結果は、皮質ー線条体投射を介して大脳皮質から大脳基底核に入力された運動情報は、線条体ー淡蒼球投射により分散的に処理されるのに対し、線条体ー黒質投射により統合的に処理されることを示唆している。

PA2-098 覚醒下のサルにおける線条体投射ニューロンの双安定状態：生理学的実験と理論的モデル

南部 篤[1,2]、北野 勝則[3]、加藤 英之[2]、金田 勝幸[1,2]、高田 昌彦[1,2]、深井 朋樹[2,3]
[1]東京都・神経研、[2]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究、[3]玉川大学工学部情報通信工学科

麻酔下のラットを用いた細胞内記録により、線条体の投射ニューロンは明瞭に区別される双安定状態（DOWN状態とUP状態）の間で遷移を繰り返していることが報告された。また、複数のモデルで、このようなニューロン活動様式が時系列処理に重要な機能的役割を果たすことが示唆されている。しかし、麻酔下の動物から得られた知見に基づくため、双安定状態間遷移の存在やその機能的意味については不明な点が多い。本研究では、覚醒下のサルを用いた生理学的実験と計算論的シミュレーションにより、線条体投射ニューロンの双安定状態を詳細に解析した。一次運動野や補足運動野の電気刺激に対する線条体投射ニューロンのスパイク応答を細胞外記録した結果、スパイク潜時は双安定状態に対応する二相性の分布を呈した。また、弱い刺激に対してはUP状態での発火に対応すると考えられる一相性の応答を示した。線条体投射ニューロンモデルを用いたシミュレーションを行ったところ、実験で確認された応答様式を支持するような結果が得られた。すなわち、線条体投射ニューロンは覚醒下において実際に双安定状態間遷移を繰り返すようなニューロン活動を行っていると結論される。

PA2-099 正常サルにおける抗パーキンソン薬剤の運動機能に対する効果の検討

知見 聡美[1]、徳野 博信[1,2]
[1]東京都神経研、[2]CREST, 科学技術振興事業団

パーキンソン病では、線条体におけるドパミン量が低下し、様々な運動機能障害が生じる。その症状改善のため、作用機序の異なる多種の薬剤が治療に用いられており、また新たな薬剤の開発も行われている。本研究は、各種抗パーキンソン薬剤の運動機能に対する効果を、正常なサルの行動パフォーマンス変化を指標として検討することを試みた。動物には、LEDの点灯を合図に手を待機位置から幅10 mmの溝に移動させ、溝から餌をつまみ出して口へ運ぶという一連の運動課題を学習させた。LEDの点灯、手の移動開始、溝への到達ー餌つまみ出しの開始、餌つまみ出しの終了、口への到達の各イベントが起こる時間を光電センサーを用いて計測し、運動の時間経過を記録した。L-dopa、ドパミン作動薬、抗コリン薬、NMDA拮抗薬、アデノシン拮抗薬の各種薬剤を筋肉内注射により全身投与し、各イベント間の運動時間の変化を調べた。これらの薬剤はいずれも、運動速度を促進させる効果を示した。特に、巧緻な指の操作を必要とする溝からの餌つまみ出しにおいて、顕著な促進効果が見られた。また、運動速度の促進は、パーキンソン病の症状改善に用いられる投与量に比べ、はるかに少量で惹起された。正常サルを用いた本システムにより、薬剤の運動機能に対する効果を高感度で検出できることがわかった。

PA2-100 運動パターン学習における線条体介在神経細胞種の組織化学的解析

木津川 尚史[1]、冨岡 良平[2]、内海 秀子[1]、山森 哲雄[1]
[1]基礎生物学研究所・種分化第一、[2]京都大院・医・高次脳形態

運動学習を担う神経回路を理解するためには、運動学習時に活動する神経細胞の種類を同定する必要がある。そのために、ホイールランニング運動装置で運動したマウスの脳をc-Fosの発現を指標として解析した。この装置ではマウスは一定速度で回転するホイール中を走行する。ホイール内の足場となるペグの配列パターンを変更することにより、マウスは走行パターンを変更することを要求される。一定の走行パターンを習熟した後に新奇な走行パターンに変更すると、大脳皮質と線条体の一部で一過的にc-Fos陽性細胞数が増加することがわかっている。線条体には2種類の投射神経細胞と4種類の介在神経細胞の存在し、それぞれ細胞種に特異的なマーカーが知られている。c-Fos陽性細胞の一部は投射神経細胞であることがわかっているが、今回はc-Fosと介在神経細胞のマーカーとの2重染色を行うことにより、どの細胞種がパターン変更後にc-Fos陽性となるかを検討した。その結果、走行パターン変更直後に一過的にNOS産生細胞にc-Fosが発現することが明らかになった。この細胞種は、大脳皮質から線条体の投射神経細胞へ入力されるシナプスでのLTDに関与することが知られており、運動パターン学習にこの可塑性が関与する可能性が示唆される。

PA2-101 大脳皮質顎運動野から黒質への下行性経路および顎運動に関連した黒質ニューロン活動

笹本 一茂[1]、西牟田 国博[2]、藏岡 直史[2]、二ノ宮 裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析、[2]九州大院・歯・咀嚼機能再建

大脳基底核の障害により不随意な顎運動を含む運動障害が起こる。基底核の出力核である黒質網様部は脳内の顎運動関連領域と線維連絡があるが、顎運動との関連においてこの部のニューロン活動を詳細に見た研究はない。本実験では、ラットの大脳皮質顎運動野から黒質への下行性経路をHRP法で検索し、黒質網様部ニューロン活動の細胞外記録を行い顎運動との関連を調べた。大脳皮質顎運動野から線条体腹外側部の限局した領域へ投射があり、線条体腹外側部から黒質網様部背外側部への投射があった。多くの黒質網様部背外側部のニューロンは大脳皮質刺激に対してその発火パターンを変化させ、その反応パターンから5型に分類された。すなわち、(1)興奮ー抑制ー興奮、(2)興奮ー抑制、(3)抑制ー興奮、(4)抑制のみ、(5)興奮のみである。それらのニューロンのうちいくつかは顎運動中に活動変化を示し、上丘外側部、脳幹の小細胞性網様体に投射しているものもあった。本実験の結果から、大脳皮質顎運動野から基底核経由で脳幹網様体への下行性経路が明らかになり、黒質網様部背外側部が顎運動の制御に関与している可能性が示唆された。

PA2-102 脚橋被蓋核ニューロンのサッカード課題遂行への寄与

小林 康[1]、井上 由香[1,2]、ゴア ジョアンナ[3]、ミウノッツ ダグラス[3]、伊佐 正[1]
[1]岡崎共同研究機構・生理学研究所・統合生理、[2]日本学術振興会、[3]クイーンズ大学・生理学

サルのサッカード課題遂行を指標にして脳幹のコリン作動性投射の起源である脚橋被蓋核（PPTN）ニューロンによる行動制御メカニズムを解析した。視覚誘導性サッカード課題遂行中に、課題の成功確率は注視点に対する反応時間に対して減少関数になることから、注視点に対する反応時間によって課題の遂行度を推定できることがわかった。PPTNにおいて課題の成功失敗に関係した持続的なニューロン活動がみられたが、課題の成功確率が平均発火頻度の飽和型の増加関数になるという解析結果が得られた。さらに、課題の成功失敗に関係した持続的なニューロン活動において、毎試行の発火頻度と注視点に対する反応時間の間に負の相関が得られた。この反応は課題の遂行度、つまり動機付けや課題遂行に対する注意を反映するものと思われる。PPTNは黒質緻密部に投射しているが、同じ課題中に黒質緻密部からニューロン活動を記録し、PPTNとの違いを検討した。

PA2-103　ヒト歯状核の3次元形態:ｺﾝﾋﾟｭｰﾀｰ再構築法による検討
山口　勝之[1]
[1]獨協医大・病理学(形態)

ヒト歯状核は哺乳類の小脳外側核に相同のものであるが，げっ歯類などの小動物を対象とした実験結果がすべてヒトに当てはまるとは限らない．本研究では，ヒト脳の連続切片標本を用いたコンピューター再構築法により本核の3次元像を検討した．成人では，核表面に形成される溝のうち，以下の主要な3つの溝により核をいくつかの領域に分けることができた．背側および腹側溝：それぞれ核の背側縁，腹側縁に存在し，核を内側および外側の2部に分ける．中央溝：長軸に直交し核のほぼ中央にあり，核を背側および腹側の2部に分ける．これらの溝の形成時期は，背側溝:胎齢20週，中央溝:22,23週，腹側溝:27,28週であった．背側溝は成人では細く痕跡的であった．内側部は歯状核門を尾内側方から囲む領域で核の吻側端および尾側端で外側部に境界なく移行していた．内側部の背側部は球状核に連絡していた．外側部は歯状核門を吻外側方から囲む広い領域で，溝形成は吻背側から尾腹側に向い，胎齢28週までには表面に平滑な部分は見られなくなった．今回の結果から，ヒト歯状核の神経細胞構築を研究する際，3次元形態を考慮して，少なくとも内側部と外側部，背側部と腹側部，吻側部と尾側部に分けて検討することが必要と考えられた．

PA2-104　ネコ室頂核-視床路終末線維の視床内分布と形態的特徴
奥村　哲[1]、Julita Czarkowska-Bauch[1,2]、中溝　克己[1]、森　茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム、[2]Nencki Institute of Experimental Biolology, Warsaw, Poland

本研究では室頂核-視床路終末線維の視床における分布様式と形態的特徴を解析し、この結果を同一ネコにおける室頂核下行路（室頂核-網様体路、室頂核-前庭路）終末線維の分布・形態と比較した。ネコの一側の室頂核に神経標識物質（BDA）を微小注入し、12-14日後に麻酔薬の過剰投与による安楽死後脳組織を取り出した。この前額断連続切片（50 μm）を作成し、間脳、小脳、脳幹に存在する室頂核に起始する遠心性線維を順行性に標識した。室頂核-視床路、室頂核-網様体路では交叉性の投射が優位であった。視床では終末線維は主に髄板内核群（CM, CMN, PAC）と腹側核群（VA, VL, VB）に分布していた。これらの線維はその終末部付近で分枝し、各枝には多数の膨大部（ϕ：1.5-3.0 μm）が存在した。視床では膨大部はブドウの房様に集合して全体として直径約10-25 μmの領域を支配していたが、膨大部の神経細胞体に対する光顕的近接像（close apposition）は少なかった。これに対して脳幹網様体および前庭神経核では多く膨大部が大型細胞の細胞体と樹状突起の起始部付近にclose apposition を形成していた。これらの大型細胞は網様体-脊髄路および前庭核-脊髄路の起始細胞であると考えられる。

PA2-105　単一下オリーブ小脳投射軸索の形態とその小脳皮質の機能区分に対する寄与
杉原　泉[1]、呉　海松[1]、郭　常顕[1]、篠田　義一[1]
[1]東京医科歯科大学・大学院・システム神経機能学分野

登上線維として小脳皮質に投射する単一下オリーブ核ニューロン軸索の投射様式を解析することにより、この投射の小脳皮質の機能区分に対する寄与を調べた。下オリーブ核にビオチン化デキストランを細胞外微小注入して投射軸索を標識し、３４本の単一軸索を連続切片から再構築した。単一軸索は平均７本の登上線維を持ち、単一または複数個の、正中線からの距離がほぼ同じ、細い縦の帯状の範囲（「セグメント」）に投射した。個々のセグメントは幅約200-400 μｍで、単一の小葉上または、少数の小葉にまたがって存在した。近傍の下オリーブ核ニューロンは、小脳皮質において同じセグメントに投射した。やや離れたニューロンは、吻尾側方向にずれた別のセグメントに投射したが、これらのセグメントは同一の縦の細いゾーン上に存在した。小脳皮質では、各下オリーブ副核からトポグラフィカルに投射を受ける、A,B,C,D等と呼ばれるparasagittal zonesが知られているが、１個のparasagittal zonsは幾つかの上記の縦の細いゾーンで構成され、後者はさらに複数のセグメントで構築されていると考えられた。以上のように、下オリーブ小脳投射の形態から、小脳皮質における細かい機能区分の存在が示された。

PA2-106　猿傍片葉岩様小葉の入出力の特徴と眼球運動との関連
熊　国祥[1,2]、首藤　文洋[1,2]、北澤　宏理[1,2]、永雄　総一[1,2]
[1]自治医科大学第一生理学教室、[2]クレスト

猿の傍片葉を構成する小葉の中で、岩様小葉(lobulus petrosus of the paraflocculus)は、橋核背外側部からの苔状線維の投射を最も強く受ける(Glickstein et al., 1994)ことから、眼球運動に関与していると想像されているが、アプローチが困難なために、その入出力の特徴は解剖学的にも生理学的にもほとんど知られていない。私たちはカニクイザル(Macaca fascicularis)を用いて系統解剖的に傍片葉岩様小葉の入出力の特徴を調べた。Cholera toxin subunit B(CTB)やbiotinylated dextran (BD)を岩様小葉に微量注入すると、逆行性標識細胞は対側の橋核や主オリーブ核の腹内側部に見られ、順行性終末は同側のy-群と歯状核の尾側部や小脳基底間質核(basal interstitial nucleus)の吻側部に見られた。さらに前頭眼野やMT/MST野にBDを注入し、これらの眼球運動関連野と傍片葉岩様小葉との関係を橋核レベルで検討したが、MT/MST野と岩様小葉は橋核を介して強く結合していることを確認した。これらの所見は、猿の傍片葉岩様小葉は滑動性追跡眼球運動の制御に関与していることを強く示唆する。

PA2-107　ラット嗅周囲皮質から前頭運動野への投射について
久宝　真一[1]、玄番　央恵[1]
[1]関西医科大学・第２生理

辺縁系と感覚系皮質との関係は近年、記憶との関連で多くの仕事がなされているが、辺縁系と運動系皮質との関係については不明なことが多い。そこで辺縁系皮質の１つである嗅周囲皮質 (perirhinal cortex: PER)と前頭運動皮質（motor cortex: MC）の関係を詳細に調べた。ウレタン麻酔下でラットのPER吻側部を同心円刺激電極で電気刺激すると、MCの皮質表面で陰性電位、皮質深部では陽性電位からなる緩徐な誘発応答（latency, 約12 ms; time to peak, 約 20 ms）が観測された。刺激と同側のＭＣの顔面領域、吻側前肢領域(rostral forelimb area: RFA)、尾側前肢領域(caudal forelimb area: CFA)で著明な誘発応答を記録したが、体幹および下肢領域での応答は弱かった。ビオチン化デキストランをPER吻側部に注入すると、強く標識された軸索終末が同側のMCの第I層下部と第II層上部に、他方、弱く標識された軸索終末は第VI層に認められた。以上より、PER吻側部から同側MCの浅層に対して強力な投射があることが判明した。

PA2-108　サル視床ー頭頂連合野投射の電気生理学的研究
松崎　竜一[1]、久宝　真一[1]、松浦　和子[1]、網野　八重[1]、玄番　央恵[1]
[1]関西医大・第二生理

サル頭頂連合野は視覚、体性感覚等の種々の感覚入力を皮質ー皮質間投射を介して受けるとともに、枕核等の視床核からの線維連絡も形態学的に知られている。一方、頭頂連合野の一部、頭頂間溝の前後壁に表面ー陰性、深部ー陽性電位（浅層性視床大脳皮質応答）がサルの手による自発性運動に先行して出現することが最近報告された[1]。本研究では、視床刺激により誘発される大脳皮質フィールド電位、殊に浅層性視床大脳皮質応答に注目して解析することにより視床ー頭頂連合野投射につき詳細に検討した。まず、ネンブタール麻酔下の急性実験で視床枕核刺激により上頭頂小葉及び下頭頂小葉の比較的広い範囲において、浅層性視床大脳皮質応答が記録された。電位の極性は、皮質表面より深さ約1700ー1800 μmで陰性から陽性に変わった。本応答を誘発する視床部位をより詳細に調べるため、多数の記録電極を頭頂間溝の前後壁を含む周囲の皮質に慢性的に設置して、視床内の多くの部位を微小電気刺激した。その結果、浅層性視床大脳皮質応答は主に後外側腹側核、後外側核、視床枕核吻側部・外側部・内側部刺激により引き起こされた。
1. H.Gemba et al.(2000) Neurosci Res (Suppl 24) S17-3.

PA2-109 ショウジョウバエを用いた低次視覚野と高次領域を結ぶ投射神経経路の網羅的解析

大綱 英生[1,2]、西田 育巧[2]、伊藤 啓[1,3]
[1]基生研・細胞増殖、[2]名大院・理、[3]科技団さきがけ21

視覚情報の処理過程において、哺乳類は後頭葉で、昆虫は視葉で特徴抽出処理を行う。光受容側からこれらの視覚野に入力する神経線維群と、視覚野内部の局所回路は詳しく同定されてきたのに対し、そこから投射介在神経がどの高次領域に、どのように情報を選択して受け渡しているのかについては、不明な点が多い。キイロショウジョウバエはGAL4エンハンサートラップ法により、神経細胞の効率の良い同定が単一細胞のレベルで可能である。我々はGFPを一部の神経細胞で発現させ、視葉と高次領域を結ぶ経路の解析を行ってきた。これまでにその経路を形成する投射介在神経を、既知の17種類のうちの13種類を含む、30種類同定した。結果、視葉内で3つに別れた領域は、主に4つの高次領域に投射しており、うち3つの高次領域は、複数の視葉内領域と結ばれていた。更に、視葉内の広い受容野と狭い受容野をカバーする神経細胞との間で、主に投射する高次領域に差がみられた。
また、哺乳類や昆虫の一次視覚野には層構造があり、各層には異なる種類の情報が入力している。現在、同定した各投射介在神経について、視葉内のどの層とどの高次領域が結ばれているのかを解析している。高次領域を視覚情報の種類から機能分類することが可能かどうかを議論したい。

PA2-110 MULTIMODAL CONVERGENCE IN CALCARINE VISUAL AREAS

Kathleen S. Rockland[1]、小島 久幸[1]
[1]理化学研究所・BSI・脳皮質機能構造研究チーム

Recent investigations (Rockland, SFN 2000) demonstrate direct connections from several parietal regions to calcarine area V1 (peripheral field representation), V2, and Prostriata. In this report, we identify additional connections from auditory parabelt regions. In one monkey (M. fuscata), an injection of Fluororuby in area Tpo (dorsal lip of the STS) resulted in moderate but widespread projections to layer 1 of V1 in its anterior 3.0mm, to a small region of dorsally adjoining V2, and to Prostriata. In the same animal, an injection of BDA in area Tpt resulted in connections to area V2 and, very sparsely, to V1. The connections to V2 were denser than those from Tpo and occurred mainly in layers 1-3. In a second monkey, a BDA injection in Tpt resulted in moderate connections to dorsal V2, in a slightly more posterior location, but not to V1 or Prostriata. These data provide further evidence for nonretinal inputs to calcarine visual areas, perhaps related to visuospatial or attentional processes. Supported by RIKEN BSI

PA2-111 情報幾何学によるスパイク統計解析

中原 裕之[1,2]、甘利 俊一[1]、龍野 正実[1]、姜 時友[3]、小林 景[4]
[1]理化学研究所・脳総研・脳数理研究チーム、[2]北陸先端科学技術大学院大学・知識科学研究科、[3]玉川大学・工学研究科・生産開発工学専攻、[4]東京大学・工学研究科・計数工学専攻

情報幾何学における双対直交座標系の特性を利用したニューロン発火パターンの新しい解析手法を提案する。この方法によって得られる統計量を用いると、二次相関のみならず高次相関まで考慮した発火パターンの解析が可能となり、相関の有意水準を検定することもできる。まず2個のニューロンの場合について理論を定式化し、任意の二つの時間区間の間で二次相関を比較できることを示した。つまり、control periodで弱い相関があっても、その相関に比べて有意かどうかを簡便な手続きで調べることができるし、発火の自己相関のグラフから、有意なピークを選ぶなども系統的に行える。また、発火パターンと行動の関係を相互情報量で表し、この相互情報量を平均発火率によって担われる部分と同時発火によって担われる部分に分解できることも示した。さらに、我々の方法は3個以上のニューロンの相関に対しても拡張可能で、任意の高次相関の有意水準を検定できることを示した。この手法では、視覚野などでの同期発火、synfire chainなどの現象を詳細に調べられる。本手法はニューロンの多電極記録データに対する極めて強力な解析手法となることが期待される。

PA2-112 第一次視覚野皮質のMaynert細胞と機能コラムとの関係

李 紅彬[1]、福田 光洋[1]、谷藤 学[1]、ロックランド キャサリン[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センター

Neurons with similar response properties are grouped into functional domains. The correlation of functional domains and connectivity patches in V1 has been studied in the supragranular layers, but fewer data are available for the deeper layers. We investigated this issue by aligning optically imaged intrinsic signals with traced Meynert collaterals. Images of ocular dominance columns(ODC) and orientation columns(OC) were obtained from V1 in anesthetized monkeys, and the former were used to guide tracer injections (BDA or fluoro ruby), one week after optical imaging. After histology, five to six axon segments were traced from each injection. Of 39 segments, four are largely parallel to ODCs, remaining in a single right-left pair, but others were obliquely perpendicular, crossing more than one ODC pair. For four orientations examined, no axon aligned specifically with a given column. These results suggest that Meynert collaterals have no strong bias within the classical functional domains, but may be an independent network.

PA2-113 視差選択性のある単純型細胞の自己組織化に関する研究

宮下 真信[1,2]、田中 繁[2]
[1]NEC基礎研究所、[2]理化学研究所 脳科学総合研究センター 視覚神経回路モデル研究チーム

視覚経験が両眼視差に対し選択的反応を示す単純型細胞の形成に必要か否かについて、これまで多くの議論がなされてきた。我々は、両眼視差選択性の発達を理解するために、LGN・視覚野求心線維の自己組織化のシミュレーションを行い、モデル視覚野細胞の反応性を調べた。LGNへの入力信号としては、網膜細胞の自発的活動と、左右眼から独立に入力を受けるLGN細胞間に正の活動相関を生じさせる視覚野からのフィードバック入力を仮定した。その結果、最適方位は左眼及び右眼の刺激に対して一致するが位相の異なる細胞が多数出現した。このことは、両眼視差はphase model説に基づいて表現されている可能性を示唆している。また、シミュレーションから得られた眼優位コラムはネコの視覚野においてみられるような不規則なビーズ状パタンを呈していた。一方、フィードバック入力を切断してシミュレーションを行うと、左右眼で最適方位は一致せず両眼視差に対する反応性は消失した。以上のことから、視覚経験がなくても両眼視差に選択的に反応する単純型細胞が形成し得ること、また視覚野からLGNへのフィードバック入力が重要であることが示された。本研究は、科学技術庁の振興調整費によって行われたものである。

PA2-114 ネコの初期視覚野における一様な面に対する反応

谷 利樹[1,2]、横井 功[1]、伊藤 南[1]、田中 繁[3]、小松 英彦[1,2]
[1]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・高次神経性調節部門、[2]総合研究大学院大学・生命科学研究科、[3]理化学研究所・脳総研・視覚神経回路モデル研究チーム

ネコ及びサルの初期視覚野の細胞は方位を持つ線分や輪郭に対してだけではなく古典的受容野全体を覆う一様な面の輝度の変化にも反応することが報告されている。初期視覚野において面の情報処理に関係した細胞がどのように分布しているかを確認するために、ネコ初期視覚野の一様な面に対する反応を内因性の光計測法を用いて調べた。一様な面の輝度の変化に強い反応を示す領域が17、18野境界と平行に18野側に斑点状に配列していた。またこの領域は方位地図の特異点を含む傾向がみられた。以上のことより18野において一様な面の情報処理に主に関係する領域と線分や輪郭の情報処理に関係する領域が分かれて存在する可能性が示唆された。

PA2-115　一次視覚野ニューロン活動に対する受容野外刺激による抑制性修飾の皮質内メカニズムの解析

定金　理[1]、尾関　宏文[1]、赤崎　孝文[1]、内藤　智之[1]、佐藤　宏道[1]
[1]大阪大学大学院　医学系研究科　健康体育部

一次視覚野（Ｖ１）ニューロンの受容野刺激に対する反応は、その受容野周囲に提示した刺激パターンによって主に抑制性の修飾を受ける。この現象は広域の刺激布置に依存してＶ１ニューロンの活動性を最適化する上で重要であると考えられる。我々はこの修飾の皮質内メカニズムについて解析し、この修飾が受容野外刺激によってドライブされる直接的な皮質内抑制によるものではない事を既に報告した。今回我々は個々のニューロン活動に影響を与える皮質内ネットワークに興奮量の上限が存在し、興奮性入力量がその値を超えた場合に受容野周囲による修飾が抑制性になる、という可能性について検討した。実験は麻酔非動化したネコＶ１のニューロン活動を記録し、低、または高コントラスト（入力強度）の受容野刺激に対する反応に、受容野外刺激がどのような修飾効果を表わすのかを比較検討した。その結果、受容野外刺激による抑制性修飾は受容野刺激のコントラストの高低に依存せず、同様の特性を示した。これらの結果は、この修飾作用には受容野刺激のコントラストについての非依存性があり、上記仮説が棄却されるとともに、Ｖ１以外のメカニズムを考える必要があるということを示唆する。

PA2-116　大脳一次視覚野における運動方向選択性細胞の時空間受容野特性の形成について

西本　伸志[1]、G. C. DeAngelis[2]、大澤　五住[1]、R. D. Freeman[3]
[1]大阪大院・基礎工・生物工学分野、[2]Washington University School of Medicine、[3]School of Optometry, University of California, Berkeley

大脳一次視覚野（V1）における運動方向選択性細胞（DS細胞）は、同領野内の２つの運動方向非選択性細胞（Non-DS細胞）からの直接投射を受けてその時空間受容野を形成しているとのモデルが提唱されている。このモデルを検証するため、(1)ネコV1野において単一細胞電位記録をとり、逆相関法によってその時空間受容野を定量的に解析した。(2)それらをDS細胞とNon-DS細胞に分離した。(3)DS細胞の時空間受容野に特異値分解法を適用し、その特性を形成するために必要なNon-DS細胞の時空間受容野を求めた。(4)そのようなNon-DS細胞が実際にV1野内に存在するのかを、特にその時間的特性に注目して検証した。以上の解析の結果、V1野内にはDS細胞の時空間受容野を形成するのに必要な長い遅れ時間を持つNon-DS細胞はほとんど存在しないことがわかった。このことは、DS細胞はV1野内の細胞からの直接投射のみを受けてその特性を獲得しているのではないということを示唆する。

PA2-117　視覚探索課題遂行中のサルV4の神経細胞活動

猿渡　正則[1]、井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現

多数の視覚情報から目標を選択する機構を神経細胞レベルで解明するため，視覚探索課題遂行中のサルV4から単一神経細胞活動を記録した．サルに5つの妨害刺激を含む6つの刺激の中から目標刺激を選択する探索課題と，コントロールとして目標刺激のみを呈示するサッカード課題を訓練した．探索課題とサッカード課題で細胞活動を比較したところ，探索課題での応答がサッカード課題での応答より大きな細胞（A）と小さな細胞（B）が存在した．これらの細胞の平均活動を算出したところ，(B) タイプの細胞では応答初期から差異が見られるのに対して，(A) タイプの細胞は視覚応答から50ms程度遅れて差異が現れた．また，探索課題において，受容野内に探索の目標を呈示した場合と受容野内に妨害刺激を呈示した場合を比較したところ，前者において大きな応答を示す細胞（C）が存在し，これらの細胞の平均活動も視覚応答から50ms程度遅れて差異が現れた．以上の結果はV4が視覚探索課題における目標選択に関与していることを示唆しており，(A)，(B)，(C) 各タイプの間で役割が異なっていることが予想される．

PA2-118　多次元視覚探索課題を遂行中のサルＶ４野のニューロン活動

小川　正[1]、小松　英彦[1]
[1]生理学研究所　高次神経性調節部門

色や形などの特定の特徴次元に選択的に注意を向けているときに視覚連合野の情報処理に及ぼされるトップダウン的な作用を調べるため、異なった特徴次元での視覚探索課題をサルに行わせてＶ４野からニューロン活動を記録した。課題では２種類の色と形から成る刺激が注視点周りに６個呈示されるが、それらは色及び形次元で目立つ刺激が１つずつ（目標、妨害刺激）と、同一の色と形をした目立たない刺激が４つから構成される（例えば、１つの赤四角、１つの緑丸、４つの緑四角）。サルは色（または形）次元で目立つ刺激に向かってサッカードを行うと報酬がもらえるが、どちらの次元で目立つ刺激を目標とするかは試行ブロック開始時に教示され、次の教示があるまでその目標を定めるルールは保持される。目標刺激の色と形は試行ごとにランダムに変化するため、特定の色と形の組み合わせを持った刺激を探す戦略ではこの課題を遂行することはできない。得られたＶ４野のニューロン活動を解析した結果、受容野に同じ色と形の刺激が呈示された場合でも、それが目標刺激であるときは妨害刺激であるときよりも活動が増強される細胞があった。さらに、このようなニューロン活動の増強は特定の特徴次元（色または形）で視覚探索を遂行しているときのみに現れるものがあった。

PA2-119　形と色彩を統合的に判断する課題中のサルの大脳皮質事象関連電位

佐藤　孝行[1]、河村　健[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・認知行動部門

小光点を注視中に他の部位に提示した視覚刺激の形と色彩を統合的に弁別する課題、および、視覚刺激に対して判断を要しない注視課題を、サルに訓練した。これらの課題を行っているサルの大脳皮質の視覚関連領野から事象関連電位（ERP）を記録した。統合的判断課題では、頭頂、前頭部表面に潜時の長い強い陰性波が現れた。これは、ヒトのERPにおいて、刺激に対する注意や判断に関連して変化するＮ１やＮ２成分に対応するものと考えられた。特に、頭頂部ではGo（Target）刺激に対してNo-Go刺激よりも有意に振幅が大きかった。これらの部位の陰性波は、視覚刺激の視野内の位置にはほとんど依存しなかったが、判断を要しない注視課題中には顕著に減衰した。一方、視覚１次野や視覚前野にみられたピークが１００ミリ秒以内の早い成分は、課題の種類や課題中の刺激の意味にはほとんど依存せず、視野内の刺激の位置に強く依存した。下側頭皮質では、１００ミリ秒付近にピークをもつ非常に大きな表面陰性波およびそれに引き続く経過の長い陽性波が現れた。前者は、視覚１次野や視覚前野に比べ、振幅が４倍程に達した。また、これらの成分の振幅は、刺激の視野内の位置や、行動課題に依存した変化を示した。

PA2-120　下側頭葉皮質コラム構造での視覚情報処理：複数細胞活動の同時記録による解析

田村　弘[1]、金子　秀和[2]、藤田　一郎[1,3]
[1]大阪大院・基礎工・生物、[2]産業技術総合研究所、[3]CREST

下側頭葉皮質TE野では、似た視覚応答選択性を持つ神経細胞が隣接しコラム構造を形成している。その機能的意義を探る一端として、「隣接細胞活動の加算平均（プーリング）により、視覚情報のデコーディング精度が向上するか」を検討した。TE野の隣接した複数の神経細胞（最大12個）の図形刺激に対する視覚反応を、７芯電極により同時記録した。同一視覚刺激に対する細胞応答の試行間平均を信号（S）、試行間変動を雑音（N）と考え、プーリング前後のS/N比と情報量を算出した。隣接する細胞間で、64−79個の刺激により引き起こされた視覚応答のノイズの相関は信号の相関よりも弱く、活動のプーリングによりS/N比は向上した。S/N比向上は、呈示刺激に対する細胞応答の安定を意味し、デコーディング時のShannonの情報量は増加すると期待されたが、実データから算出したプーリング後の情報量は、プーリング前の単一細胞の情報量の平均値より小さかった。この情報量減少は、隣接細胞の応答選択性が似ているものの同一ではないことに起因していた。TE野内の隣接した複数神経細胞の活動の加算平均処理は、試行間変動の減少に役立つものの、情報量の観点からはデコーディング精度の向上に有効ではないと結論した。

PA2-121 観察角度を越えて起こるサルTE野細胞の物体像への反応のマッチ／非マッチ変調

杉原 忠[1]、Shimon Edelman[2]、田中 啓治[1,3]
[1]理研脳センター・認知機能表現、[2]コーネル大・心理、[3]科学技術振興事業団・戦略基礎

観察角度に依らない物体認識の神経機序の理解のため、刺激物体の一致を観察角度に依らずに答える遅延見本合せ課題で2頭の日本ザルを訓練し、下側頭葉ＴＥ野の細胞活動を記録した。視覚刺激として7つの4足動物モデルをそれぞれ3つの角度から見た像を用いた。マッチ刺激はサンプル刺激と同一か、同一物体の別の観察角度像である。サンプル刺激とマッチ刺激の間に0から2個の非マッチ刺激を呈示した。記録した659個の細胞のうち、刺激選択的反応を示した473個について解析を行った。既に報告があるように、多くの細胞で、同一刺激像に対する反応が、非マッチとしての呈示に比べ、マッチとしての呈示で増強または減少した（マッチ／非マッチ変調)。本研究ではさらに、サンプル刺激とマッチ刺激が同一物体の異なる観察角度像である場合にも変調が起こることを見つけた。後者のタイプの変調は、二元配置分散分析（第一因子：刺激、第二因子：マッチ／非マッチ）における有意な第二因子主効果として57個（12%）の細胞で観察された。この変調はサンプル刺激とマッチ刺激の間に呈示された非マッチ刺激の数と無関係であった。以上の結果は観察角度に依らない物体認識にTE細胞が反応の変調により関与する可能性を示している。

PA2-122 マカクザル下部側頭葉後方部損傷による重度健忘症

柳沼 重弥[1]、大沢 康隆[1]、山口 清子[1]
[1]東京都神経研・認知行動

従来の破壊実験の結果から、マカクザル下部側頭葉後方部のＴＥＯ野は２次元形態知覚に重要な領域であり、視覚性記憶への関与はうすいとされてきた。近年ＴＥＯ野の広がりが電気生理学的な視野再現様式測定によって定義され、従来のＴＥＯ野破壊域との大幅なずれがわかった。本研究では新ＴＥＯ野の視覚性認知記憶への関与の可能性をマカクザルを被験体として破壊実験によって調べた。その結果従来の概念に反し、新ＴＥＯ野破壊により遅延見本合せ課題で障害が生じることが明らかになった。障害は、遅延時間の増加及び記憶していなければならない見本物体数の増加により、より重篤なものとなった。一方破壊が新ＴＥＯ野のうち下部側頭回脳回部に限局した場合には、いずれの条件でも障害は全く見られなかった。これらの知見は、新ＴＥＯ野にあらたに加えられた後頭側頭溝腹内側部が摘除域に含まれていることが障害の原因であったことを示している。この領域からは、その損傷により重篤な記憶障害がおこる内側側頭葉領域に密接な神経投射があることが分かっている。従来内側側頭葉領域への視覚情報入力経路としては下部側頭葉前方部のＴＥ野経由の経路が重要視されてきたが、本知見は加えて下部側頭葉後方部の腹内側部からの直接投射路も重要であることを示唆している。

PA2-123 α-クロラロース麻酔下におけるラットの先行刺激抑制効果

佐々木 仁[1]、福田 淳[1]
[1]大阪大学大学院・医学系研究科・情報生理学

突然の強い音刺激に対する驚愕反応は、弱い光刺激を先行提示することにより抑制される（先行刺激抑制効果)。私達はこの現象を用いて、動物の視覚機能を行動学的に評価できることを報告してきた。しかしながら、自由行動下の動物に安定して視覚刺激を提示することには多くの困難を伴なう。一方、α-クロラローセ麻酔下では、音刺激に対して著明な驚愕反応が引き起こされることが知られており、本研究では、α-クロラロース麻酔下での先行刺激抑制効果ついて検討した。先行刺激として白色LED（2300 lx, 20 ms)、驚愕刺激として白色雑音（104 dB SPL, 50 ms）を用い、まず、自由行動下のラットでの驚愕反応を加速度センサーによって記録した結果、刺激間間隔（ISI）が40-80 ms で、驚愕反応の抑制が認められ、ISI が 60 ms で最大の抑制（61.9%）が得られた。同じ動物のα-クロラロース麻酔下ではISI が 50-200 msで抑制が認められ、ISI が70 ms で最大の抑制（ 27.8 %）が得られた。以上の結果は、α-クロラロース麻酔下では、自由行動下に比べ抑制の程度は少ないものの、ほぼ同様の先行刺激抑制効果が得られることを示しており、今後、様々な視覚刺激を用いた視覚機能評価のために有用な実験系であることが示された。

PA2-124 輻輳眼球運動に対する大脳高次視覚領のムシモール注入の効果

谷本 直之[1,2]、戸田 春男[1]、高田 律子[2]、高木 峰夫[2]、阿部 春樹[2]、板東 武彦[1]
[1]新潟大・医・第一生理、[2]新潟大・医・眼科

空間視に関わる大脳高次視覚領の一つであるネコ外側シルビウス上領(LS)には、脳内微小刺激で眼球の輻輳運動を誘発する領域が存在する（Toda et al., 2001)。接近する視標に対する輻輳運動を、同領域へGABAAアゴニスト（ムシモール）を局所的に微量注入し、その前後で比較した。成ネコ3頭を用い、ネンブタール麻酔下で頭部固定用ホルダと眼球運動測定用コイルを装着した。ムシモール（4.0 μg/μl, pH 7.4）注入により輻輳運動の振幅及びピーク速度は注入後30分で減少し始め、2時間後にその減少は最大となった。そして8時間後に注入前のレベルまで回復した。同領域に対し低濃度のムシモール（2.0 μg/μl, pH 7.4）もしくは生理食塩水（pH 7.4）を注入した場合は、注入前後で輻輳眼球運動の振幅及びピーク速度には変化がみられなかった。輻輳領域外のLSに注入した場合には効果がみられなかった。輻輳運動制御にLS内での抑制結合が関与することが示唆された。

PA2-125 ラット大脳皮質感覚領野のFeedback回路について

白 万柱[1]、石田 真美[1]、有松 靖温[1]
[1]三菱化学生命科学研究所

The primary visual (V1), auditory (AI) and somatosensory (SI) cortices of the rat are afferently connected by the secondary visual (V2), auditory (AII) and somatosensory (SII) cortices, respectively. Previously, we showed that latexin-expressing neurons in the infragranular layers of the SII ipsilaterally project to the SI. In this study, we examined latexin+ corticocortical connections from the V2 to the V1 and those from the AII to the AI. The retrograde tracer fluoro-gold (FG) was injected into either the V1 or the AI. Using the double immunofluorescence histochemistry, we showed that numerous latexin-immunoreactive neurons were also FG-immunoreactive in the infragranular layers of the lateral part of the V2 (V2L) and the AII, respectively. Thus, it was revealed that latexin-expressing neurons in the associative sensory cortices (V2L, AII, SII) contribute to the feedback connections to the primary sensory cortices (V1, AI, SI).

PA2-126 加速度に基づくrolling wheel motionの共通運動・相対運動の分解

坂本 一寛[1]、鬼澤 徹[1]、矢野 雅文[1]
[1]東北大・電気通信研究所

２つの光点がサイクロイド運動をすると回転する車輪の並進運動が知覚される。つまり、２点の運動が、ある基準点について共通運動と相対運動に分解される。これまで運動分解における基準点がどのように決定されるかについて包括的な理論はなかった。今回、仮想車輪上における２つの光点の配置や提示時間を様々に変えその動きを観察したところ、1a) ２つの光点および２点の中点のいずれかのうち（限定された基準点候補)、1b)加速度の最小のものが運動分解の基準点となること（基準点決定の加速度最小則)。および、2a)提示開始直後は中点が基準点となるが、その後、加速度最小則に従って基準点が転移すること（基準点転移)。さらに、2b)基準点転移までの時間は、基準点候補の速度および加速度が大きいほど長いこと(基準点転移の速度・加速度依存性)、が明らかとなった。

PA2-127　*Clock*変異マウスの視交叉上核神経細胞は長周期のリズムを発振する

本間　さと[1]、中村　渉[1,2]、臼川　哲夫[2]、本間　研一[1]
[1]北海道大院・医・統合生理、[2]北海道大院・歯・口腔機能

リズム変異マウス*Clock*の行動リズムは連続暗の条件下で変化し、ヘテロ接合(*Clock* /+)では野生型(+/+)よりも長い周期を示す。ホモ接合(*Clock/Clock*)ではさらに長周期を短期間示した後、無周期となる。このリズム消失のメカニズムは不明である。本研究では、*Clock* 変異マウスの視交叉上核(SCN)をマルチ電極上に静置器官培養し、個々のSCN神経の自発発火を連続測定し、発火頻度のサーカディアンリズムを解析した。その結果、 *Clock/Clock* の視交叉上核神経細胞は野生型と同様に高振幅の安定した発火リズムを、培養60日以上に渡って示すことが分かった。 *Clock/Clock* 、 *Clock* /+、+/+の平均周期はそれぞれ27.2、24.8、23.5時間であり、報告された連続暗の下での行動リズム周期とほぼ一致していた。 *Clock/Clock* では他の時計遺伝子の発現リズムも消失、あるいは極めて低下していることが報告されている。しかし、今回の実験結果から、 *Clock* 変異は、視交叉上核の個々の神経活動におけるサーカディアンリズム周期を延長するが、リズム発振には影響しないことが明らかとなった。

PA2-128　視交叉上核破壊マウスへのマウス視交叉上核移植による概日リズムの回復

筋野　貢[1]、升本　宏平[1]、原田　由美子[1]、岡村　均[2]、井上　慎一[1]
[1]山口大院・理工・自然情報科学、[2]神戸大院・医・脳科学

視交叉上核（ＳＣＮ）を破壊して概日リズムを失った動物に、他の個体のＳＣＮを移植して概日リズムを回復させる移植実験は、ＳＣＮが哺乳類の生物時計の中枢であることの証明として、ハムスター、ラットなどで多数おこなわれてきた。しかし、近年、概日時計機構を構成する遺伝子の変異型が多数つくられているマウス間においては、移植実験の報告はまだ無い。今回我々は、ＳＣＮを破壊して概日リズムを失ったマウスに、マウス胎児のＳＣＮを移植することで、概日リズムが回復することを確認した。また、移植のドナーまたはホストに、野生型とは異なる概日リズムの周期をもつ変異型のマウスを用いて、回復した概日リズムの周期がドナーの概日リズムの周期であることを確認した。

PA2-129　NMDA受容体NR2Aサブユニットを介した睡眠と皮質可塑性の相互作用

宮本　浩行[1]、森　寿[2]、三品　昌美[2]、ヘンシュ　貴雄[1]
[1]理化学研究所　脳科学総合研究センター　神経回路発達研究チーム、[2]東京大学　大学院医学系研究科　分子神経生物学教室

私達は多くのシナプス可塑性に関与するNMDA受容体の睡眠による調節およびNMDA受容体の睡眠への寄与を調べた。まず視覚野可塑性を潜在的に有するミュータントマウス(glutamate decarboxylase 65遺伝子欠損:KO)と臨界期を終えた野生型マウス(WT)についてgentle shakingによる６時間の選択的レム断眠を行った。ウェスタンブロット解析から視覚野においてNR2Aサブユニットタンパク発現量とレム睡眠量との間に顕著な正の相関が得られた(r^2=0.90 vs. 0.68, 11KO, 10 WT)。しかし同一動物から得られた海馬でのNR2A、あるいは視覚野でも他のNMDA受容体(NR1,NR2B)、$GABA_A$受容体とその関連分子(α1, gephyrin)、転写因子(egr-1, リン酸化CREB)に有意な相関を認めなかった。また視覚野の徐波睡眠EEGのデルタ活動(２-４Hz)は出生時からの暗室飼育(DR)により対照群(LR)に比し有意に減少した(-16%, $p<0.01$; 5DR, 6LR)が、NR2A欠損マウスでは徐波睡眠の変化は観察されなかった。以上の結果から、レム睡眠時にNR2A 発現が調節され、逆にNMDA受容体は視覚経験依存的な徐波睡眠の発達に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

PA2-130　レム断眠はヒトの瞬目反射条件付けを抑制する

勢井　宏義[1]、大野　洋美[1]、漆原　良[1]、藤原　広明[1]、森田　雄介[1]
[1]徳島大学・医・２生理

[目的] 睡眠と記憶機構との関連性についてはよく議論されている。レム睡眠を奪うと運動記憶が障害されるという報告も多くなされてきた。運動記憶には小脳が深く関わっているが、睡眠と小脳機能との関連性に着目した研究はこれまでほとんどなされていない。今回我々は、睡眠と小脳機能との関連性を明らかにするために、断眠が瞬目反射条件付けにおよぼす影響を見た。[方法] 被験者は平均23.2(19-31)才の健康成人男性27名。実験への参加に際してはその内容を十分説明した上で了解を得た。被験者に睡眠記録用電極などを装着した後、実験室内で0時～8時まで睡眠ポリグラフを記録した。対照群は中断させず睡眠を取らせた。ノンレム断眠群はポリグラフでstage3と判定されたときに、レム断眠群はポリグラフで急速眼球運動が確認されたときに覚醒させ睡眠を中断させた。睡眠ポリグラフ記録終了後、瞬目反射条件付けを行った。[結果] レム断眠群では瞬目条件反射獲得の割合が対照群に比して有意に低下していたがノンレム断眠群では低下は見られなかった。[考察] 今回の結果から、小脳が深く関わっている瞬目反射条件付けにとって、レム睡眠がなんらかの重要な役割を演じている可能性が示唆された。ラットにおける断眠実験のデータと連関させながら、さらに考察を加える。

PA2-131　海馬θ波リズムと孤立および群発PGO波との時間関係

辛島　彰洋[1]、中尾　光之[1]、中村　和浩[2]、片山　統裕[1]、山本　光璋[1]
[1]東北大院・情報科学・生体情報学、[2]東北大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー

レム睡眠を特徴づける現象に、橋・外側膝状体・大脳皮質において観測されるPGO波がある。我々は、このPGO波が、同じくレム睡眠時に観測される現象である海馬θ波と同期的関係があることを示してきた。PGO波には、孤立して生じるものと群発するものとがある。群発PGO波の生起には、PGO波発生源に対する前庭神経などからの入力が必要であると考えられている。本研究では、PGO波と海馬θ波の同期関係のメカニズムをより詳しく調べるために、生成メカニズムの異なると考えられる孤立PGO波および群発PGO波と海馬θ波との時間関係をそれぞれ調べた。実験は、5匹のネコで行った。孤立PGO波は海馬θ波の特定の位相で生じる傾向が見られたが、θ波周期に変動はなかった。一方、群発PGO波については、その生起によりθ波が位相リセットしていることを示す結果が得られた。以上の結果は、PGO波の発生源である橋被蓋のニューロンに海馬θ波と同期した入力があること、また群発PGO波の生起に関わっている前庭神経などからθリズム発生源である中隔・海馬への影響があることを示唆している。

PA2-132　マウスのMethamphetamine予知行動リズムとそれに伴う*Period*遺伝子の発現リズム

飯島　通彦、二階堂　隆人[1]、守屋　孝洋[1]、秋山　正志[1]、柴田　重信[1]
[1]早稲田大学・人間科学部・薬理

覚醒剤のMethamphetamine(MAP)を毎日一定時刻に投与し続けると、その後、薬物を投与しなくても前日までの投与時刻に行動量が増加する予知行動が観察される。そこで今回我々は、この予知行動を引き起こすMAP性リズム形成と体内時計を駆動する*Per*遺伝子の発現の関係について、体内時計の主時計である視交叉上核（SCN）と認知機能に基づく運動に重要な役割を担う線条体で調べた。ddy系マウスを用いて、ZT7に6日間連続でMAPを投与し7日目のZT2,8,14,20の4点で還流固定し、in situ hybridization法により、*mPer1*、*mPer2*のmRNA量を調べた。その結果、正常マウスのsaline投与群では、線条体において夜に*mPer*1,2共にピークが来るが、MAP群では昼にピークが移動した。また、SCNの破壊でsaline投与群では、行動、*mPer*遺伝子発現のいずれのリズムも消失したのに対しMAP群では、正常マウスと同様の昼にピークが現れた。この結果、MAP性リズム形成には、*Period*遺伝子発現が関与しており、SCNに依存せずドーパミンレセプターの豊富な線条体において予知行動が形成される可能性が示唆された。

PA2-133 線虫 C. elegans の寿命変異体の行動の概日リズム

三枝 徹[1]、石崎 茂生[2]、石井 直明[3]、田中館 明博[4]、岩井 榮一[1]、長谷川 建治[1]
[1]北里大院医療系研究科、[2]東北大院情報科学、[3]東海大学医学部、[4]北里大学医療衛生学部

我々は、ゾウリムシを使った研究から、概日リズム現象の発現にはミトコンドリア中に局在する一酸化窒素合成酵素（NOS）と電子伝達系との拮抗的相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また我々は、線虫*C. elegans*が成虫になるとはっきりとした行動の概日リズムを示すことを示すことに成功した。線虫では、長寿命変異体*clk-1*と短寿命変異体*mev-1*が見つかっている。*clk-1*はミトコンドリア電子伝達系のユビキノンの代謝異常が長寿命の直接の原因であり、*mev-1*は分子複合体2の構成蛋白 cyto250の代謝異常が単寿命の原因であることが明らかにされている。そこで本研究では、寿命変異体の行動リズムを測定して野生種の行動リズムと比較して、ミトコンドリアが行動の概日リズム形成にどのような影響を与えるかを調べ、更に概日時計機構と老化現象との関連を探る。

PA2-134 睡眠覚醒リズム障害とヒト*period3*遺伝子多型との相関

海老澤 尚[1]、内山 真[2]、梶村 尚史[2]、三島 和夫[3]、亀井 雄一[2]、加藤 昌明[2]、渡辺 剛[2]、関本 正規[2]、渋井 佳代[2]、金 圭子[4]、工藤 吉尚[2]、尾関 祐二[5]、杉下 真理子[1]、豊嶋 良一[1]、井上 雄一[6]、山田 尚登[5]、長瀬 隆弘[7]、尾崎 紀夫[8]、小原 収[7]、石田 直理雄[5]、大川 匡子、高橋 清久[2]、山内 俊雄[1]
[1]埼玉医大・精神、[2]国立精神神経センター、[3]秋田大・医・精神、[4]東京女子医大・精神、[5]滋賀医大・精神、[6]順天堂大・医・精神、[7]かずさDNA研、[8]藤田保健衛生大・精神、[9]通産省工技院

【目的】睡眠相後退症候群、非24時間睡眠覚醒症候群などの睡眠覚醒リズム障害を対象に、生体時計関連遺伝子の一つである*period3*遺伝子の変異を解析した。この研究は参加各施設の倫理委員会より承認を受けている。【方法】概日リズム障害患者及び正常被験者に対して研究内容を説明し、文書による同意を得た上で静脈血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。PCR/SSCP法及びPCR産物の直接シーケンスにより、*period3*遺伝子の翻訳領域を含む全エクソンを対象に変異を検索した。【結果及び考察】6個のミスセンス多型を含む計20個の多型を検出した。そのうち複数の患者から検出された5個のミスセンス多型について調べたところ、計4つのハプロタイプを形成することを見いだした。うち1つは睡眠相後退症候群での存在頻度が有意に高く、発症の危険因子であることが示唆された。

PA2-135 Interlocked loops in circadian oscillators: BMAL1 is transcriptionally upregulated by CRY1 and PER2

Wangjie Yu[1]、池田 正明[1]、野村 正彦[1]
[1]埼玉医大・第一生理学

Circadian oscillators are controlled through at least one autoregulatory feedback loop containing positive and negative elements. In mammals, the positive elements are BMAL1 and CLOCK; PER1, PER2, CRY1, and CRY2 are the negative elements. In the mouse, heterodimers of BMAL1 and CLOCK transcriptionally activate the expression of the negative elements, at least PER1. The transcriptional activation is shutdown by mCRYs and mPERs. A positive feedback loop was proposed in Drosophila and Neurospora, in which one of the positive elements is upregulated by the negative elements, forming interlocked loops in the circadian oscillators. Here, we isolated the promoter of the mouse Bmal1 gene from the 5' upstream region. CRY1 or PER2 was shown to induce transcription of the mBmal1 gene. Our in vitro evidence suggests that mBMAL1 is upregulated by the negative elements CRY1 and PER2 at the transcriptional level, enclosing the interlocked feedback loops of circadian oscillators in the mouse.

PA2-136 PLCβ4ノックアウトマウス睡眠時EEGの位相空間軌跡解析

亀山 未帆[1]、杉山 崇[2]、広野 守俊[3]、池田 真行[3]、堀 裕和[4]、山口 功[5]、桑幡 裕子[6]、江口 直美[6]、裏出 良博[6]、吉岡 亨[1]
[1]早稲田大・人間科学・分子神経生物学、[2]早稲田大・人間総合研究センター、[3]早稲田大・理工学総合研究センター、[4]山梨大・工・電気システム工学、[5]富士ゼロックス株式会社・中央研究所、[6]大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門

視床に局在するPLCβ4を欠くマウスを作製し、行動の異常の有無を検定したところREM睡眠と覚醒の間を往復するいわゆるナルコレプシー様のHypnogramを示した.またEEGのパワースペクトルを測定したところ、REM睡眠時では正常にくらべ2Hz高い9Hzに単一ピークを示した.このピークシフトは、ニューロンがゆっくりと不活性化するKチャネルを持ち、このKチャネルコンダクタンスの変化がアデノシン受容体により調節されるというモデルで説明できることが分かった.この様な複雑な現象を単純なパラメータで解析するために位相空間内の軌跡を求めたところ、0ラジアンとπラジアンの方向に異常な偏りが見出された.視床切片の中のニューロンの電気的特性を調べたところこのニューロンの自発スパイクの周波数分布はすでに異常を示していたのでEEGに見られる異常は視床ニューロンのシグナリング異常に帰することが出来る.

PA2-137 時計遺伝子*Per1*の転写制御機構の解析

鳴瀬 善久[1]、飯島 典生[1]、大橋 憲太郎[1]、井端 泰彦[1]、田中 雅樹[1]
[1]京都府立医大・第二解剖

哺乳類では、概日リズムのセンターである脳の視交叉上核において時計遺伝子*Period1*の発現が日周リズムを示し、暗期では光刺激によって一過的に誘導される。この*Period1*の転写の活性化はCLOCK-BMAL1のヘテロ２量体が関与し、その抑制にはPERIOD (PER)とCryptochrome (CRY)が関与することが知られている。しかし、その転写活性化と抑制の詳細なメカニズムはいまだ不明である。 近年、転写の活性化と抑制がヒストンのアセチル化と脱アセチル化を介したクロマチンの構造変化と関連していることが明らかにされてきている。我々は、*Period1*のリズム発現の分子機構が、ヒストンのアセチル化と脱アセチル化を介しているかどうかを検討した。まず、*Period1*の転写の抑制にはPERとCRYのどちらが転写抑制因子として働くのかを調べるため、GAL4DNA結合ドメインにmPER1またはmCRY1を融合タンパク質として細胞に発現させ、ルシフェラーゼレポーター解析を行った。その結果、mCRY1が転写抑制因子として働き、その抑制はヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるトリコスタチンＡ（TSA）で解除できることがわかった。また、NIH3T3細胞をTSAで処理すると*mPer1* mRNAが誘導されるのかについて調べたところ、*mPer1* mRNAの発現が増加することを見出し、現在さらなる詳細な解析を行っている。

PA2-138 ラット前脳に発現する新規遺伝子の解析

大橋 憲太郎[1]、鳴瀬 善久[1]、飯島 典生[1]、井端 泰彦[2]、田中 雅樹[1]
[1]京都府立医科大学・医・第二解剖、[2]京都府立医科大学

視交叉上核（SCN）は概日リズムのセンターとして働き、視神経からの投射、光情報によるリズム同調に重要な役割を果たしている。SCNへの視神経の入力は生後２－３週令にかけて急増しピークに達することが知られている。そこで我々は、２週令の幼若ラットと成熟ラットSCNよりRNAを抽出しPCR-cDNA sutraction法によって、各週令に発現が増加する遺伝子を単離した。その結果、PCR-selected cDNA subtraction法によって、２週令または成熟ラットに多く発現する可能性のある遺伝子として各７０クーロン余り得られた。さらに、Dotblotting、Virtual Northern Blotting法にて絞り込んだところ、既知または未知のクローンが一つずつ得られた。未知の遺伝子に関しては、RACE法によりクローニングを行い部分配列を解析した。その結果、既にデータベース上に登録されているヒトおよびマウスの機能未知の遺伝子と高い相同性を示した。この遺伝子の発現をラット各臓器で検討したところ、脳（大脳皮質・視床）、および肺に高い発現がみられた。現在、脳のどの領域およびどの種の細胞に発現しているかを検討している。

PA2-139　ゼブラフィッシュ培養線維芽細胞株におけるPeriod2遺伝子の光誘導

飯郷　雅之[1]、水澤　寛太[2]、増田　智浩[2]、小林　百合[3]、石川　智子[3]、平山　順[3]、三谷　啓志[4]、嶋　昭紘[4]、会田　勝美[2]、藤堂　剛[3]
[1]聖マリアンナ医大・解剖、[2]東大院・農学生命科学、[3]京大・放生研、[4]東大院・新領域創成科学

近年の研究により，生物時計は複数の時計遺伝子のフィードバックループにより発振されていることが明らかになった．また，以前から脊椎動物の生物時計の存在部位であると考えられてきた視交叉上核，松果体，網膜以外の神経組織や末梢器官にも時計遺伝子が発現し，それぞれ生物時計機能を保持していることが明らかにされた．さらに驚くべきことに，ゼブラフィッシュの心臓や培養細胞が直接光を感じて時計遺伝子発現の日周リズムを光周期に同調させていることも報告された．そこで本研究においては，ゼブラフィッシュ培養線維芽細胞株が光感受性の生物時計を持っているかどうかについて*Period2*遺伝子発現を指標に調べた．明暗条件下，恒暗条件下で培養した際の*Period2* mRNA量の変動や，光誘導の時間経過，光パルスの持続時間の影響，光強度の影響などを調べた結果について報告する．

PA2-140　新生ラット摘出小脳ー橋ー延髄標本におけるプルキンエ細胞の下オリーブ核、平行線維刺激に対するシナプス応答

荒田　晶子[1]、伊藤　正男[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・記憶学習チーム

新生ラット摘出小脳ー橋ー延髄標本は、下オリーブ核・橋核・小脳核を含むネットワークを保持したin vitro標本である。この標本はin vivo標本に比べると安定した細胞内記録が可能であり、薬理学的アプローチが容易に行えるだけでなく、in vitroの切片標本に比べて小脳とその外部との回路結合を維持したまま小脳細胞の活動を解析できる利点がある。光学的測定法による解析も効果的に行うことが出来る。今回、この標本を用いて、下オリーブ核、平行線維からの刺激に対するプルキンエ細胞のシナプス応答を電気生理学的に解析した。生後５日目には、下オリーブ核および平行線維の両方の刺激に応答するプルキンエ細胞が存在した。光学的測定法を用いて観察すると、下オリーブ核刺激の興奮伝播は小脳半球にある程度の広がりをもって観察され、平行線維刺激に対する反応性は平行線維に沿って観察された。生後５日から８日の発達段階において、下オリーブ核、平行線維からの刺激をプルキンエ細胞で同期させて、1ないし２Hzで300-600回与えると、平行線維より引き起したEPSPが減少し、それが1時間以上続いて観察された。ラット小脳のプルキンエ細胞における長期抑圧（LTD）は生後５日にすでに生起するものと思われる。

PA2-141　サル小脳におけるプロテインキナーゼ C基質の遺伝子発現

肥後　範行[1,2]、大石　高生[1]、山下　晶子[3]、松田　圭司[1]、林　基治[4]
[1]産総研・脳神経情報、[2]筑波大・基礎医・生理、[3]日大・医・第二解剖、[4]京都大・霊長研・分子生理

プロテインキナーゼ Cによるタンパクのリン酸化は、シナプスの可塑的な変化に関わっている。今回の研究ではサルの小脳における可塑性の分子的基盤を知るために、プロテインキナーゼ C基質であるGAP-43（シナプス前膜に存在）、MARCKS（主にシナプス前膜に存在）およびneurogranin（シナプス後膜に存在）のmRNA発現を調べた。GAP-43 mRNAは小脳皮質の分子層および顆粒細胞層の細胞に発現が見られたが、プルキンエ細胞では発現がなかった。またGAP-43 mRNAは小脳核では発現がなかったが下オリーブ核の細胞では発現が認められた。MARCKS mRNAは小脳皮質の全ての層の細胞において発現が見られ、さらに小脳核と下オリーブ核の両方の細胞において発現が見られた。一方、neurogranin mRNAは小脳皮質、小脳核、下オリーブ核の全ての細胞において発現していなかった。以上の結果から、サルの小脳においてプロテインキナーゼ Cによるリン酸化の経路は、主にシナプス前膜に存在していることが明らかになった。特にGAP-43のmRNA発現は部位特異的であり、小脳の各部位の細胞に特異的な可塑性を反映している可能性が考えられる。

PA2-142　レバー押し課題遂行時のラット線条体ドーパミン放出変化について：　高速in vivo voltammetryによる測定

中里　泰三[1]、秋山　明胤[2]
[1]順天堂大・医・生理１、[2]レインボーサイエンス研究所

【目的】最近、微少透析法やin vivo voltammetryを用い、食餌の摂取などの学習課題遂行時におけるラット脳内ドーパミン放出変化が報告されているが、詳しい時間的経過やその長期的変化については報告されいない。今回我々は、レバー押し課題学習後、その前後におけるドーパミン放出変化を250 msごとに測定し、さらに数ヶ月間にわたりその変化を調べたので報告する。【方法】ラットをSkinner boxにいれ、レバー押し課題を学習させた。報酬はpelletを用い、音によるcue刺激後、ラットはレバーを押すと１個のpelletが得られるようにした。１回のsessionで20回行い、30分間隔で１日に5 session行った。そして高速in vivo voltammetryを用い、このときの線条体におけるドーパミン放出変化を250 msごとに測定した。また、６ヶ月以上にわたって学習課題を遂行しドーパミン放出変化を測定した。【結果】線条体ドーパミン放出は、cue刺激開始後に直ちに一時的に低下したが、すぐに上昇してゆき、レバー押し直後に再び低下して行くように思われた。その後、ドーパミンは再びcue音開始時まで徐々に増加していった。これらの変化は学習初期より数ヶ月後の方が小さくなっているように思われた。今後例数を増やして検討したい。

PA2-143　小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反射条件付けにおける海馬の関与

高月　香菜子[1]、川原　茂敬[1,3]、小谷　定治[1]、森　寿[2]、三品　昌美[2,3]、桐野　豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]東大院・医・分子神経生物、[3]CREST, JST

小脳運動学習の１つである瞬目反射条件付けにおいて、小脳長期抑圧に障害を持つグルタミン酸受容体δ2サブユニット（GluRδ2）欠損マウスは、条件刺激(音、CS)と無条件刺激(眼瞼刺激、US)が時間的に重なる課題では顕著な学習障害を示すのに対し、重ならない課題では正常に学習することが明らかとなっている。本研究では、*GluR*δ2 欠損マウスの海馬を破壊して学習に対する影響を調べた。海馬破壊群では背側海馬とそれを覆う大脳皮質を、コントロール群では背側海馬を覆っている大脳皮質のみを吸引除去した。GluRδ2 欠損マウスの海馬破壊群は、コントロール群に比べ顕著な学習障害が認められた。一方、野生型マウスにおいては海馬破壊群も正常に学習した。また、GluRδ2 欠損マウスにおいてCSとUSが重ならない課題を十分学習させてから海馬を破壊して、破壊前の記憶が保持されているかを調べた。GluRδ2 欠損マウスの海馬破壊群は、コントロール群と同程度の記憶の保持が見られた。以上の結果は、小脳長期抑圧障害マウスの学習において海馬が学習の獲得に重要であること、また、一度獲得した記憶の表出および保持には海馬は必須ではないことを示している。

PA2-144　瞬目反射条件付けにおける小脳LTDの役割：NO合成阻害の効果

鈴木　成教[1]、川原　茂敬[1,2]、桐野　豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]CREST

【序】音（条件刺激、CS）と瞼への電気刺激（無条件刺激、US）を組合わせて繰り返し提示することにより瞬目反射条件付けを行った．この学習には小脳が必須であり、小脳皮質の長期抑圧（LTD）を神経基盤とする回路モデルが提案されている。今回我々は、NO合成酵素阻害薬（L-NAME）を小脳内投与して小脳LTDを可逆的に阻害した野生型マウスを用いて瞬目反射条件付けにおける小脳LTDの役割を調べた。【方法】US（100 ms）がCS（352 ms）に遅れて開始し同時に終了する課題、又はCS終了直後又は500 ms後にUSが始まる課題を用いて、毎日100回の条件付けを行った。L-NAMEは条件付け開始20分前にinfusion pumpを用いて小脳内投与した（15 mM、0.5 μl）。【結果・考察】CSとUSが重なる課題ではL-NAME投与群は学習が著しく障害された。学習済みのマウスにL-NAMEを投与しても学習率に変化は見られないことから、L-NAMEは学習自体を阻害していることが分かった。一方、CS-USの重なりが無い場合にはL-NAMEの阻害効果は全く認められなかった。以上の結果はCS-USの重なりがある場合には小脳のNOが重要であることを示しており、従来の小脳LTD依存モデルを支持している。一方、CS-USの重なりが無い場合には、NOは必ずしもこの学習に必要でなく、小脳LTD非依存的な学習メカニズムの存在を支持している。

PA2-145 除脳モルモットとintactモルモットにおける瞬目反射条件付けの比較

小谷 定治[1]、川原 茂敬[1,2]、桐野 豊[1]
[1]東大院・薬・神経生物物理、[2]CREST, JST

瞬目反射条件付けは、古典的条件付けのひとつである。この学習には小脳、脳幹が必須であり海馬、大脳皮質が修飾的にはたらくことが知られている。本研究ではモルモットを用いて、小脳、脳幹を残した除脳標本とintact動物における瞬目反射条件付けを比較・検討した。条件刺激として音、無条件刺激として瞼への電気刺激を用いて遅延課題を行った。除脳モルモットは1日で全trial、intactモルモットは1日100trialずつ行った。

まず、学習のInterstimulus interval (ISI)依存性を比較するため、ISIが250ms、400msの獲得試行、消去試行をそれぞれ800trialずつ行った。両者ともISIに対応したタイミングの条件応答(CR)を獲得した。獲得試行時のCR発現頻度の100trialあたりの増加率、及び最終到達レベルに差はなかったが、消去試行時のCRの消失は除脳モルモットの方が遅かった。

次に、十分に学習したintactモルモットを除脳後、再び条件付けを行ったところ最初の10 trialからCRが発現した。これはintact動物が獲得した記憶痕跡は小脳、脳幹にあり、またその発現には上位中枢を必要としないことを示している。

以上の結果より、除脳標本、intact動物ともに同等のメカニズムでCRを獲得していることが示唆される。また、CRの消去には上位中枢が関与すると考えられる。

PA2-146 mGluR1-レスキューマウスを用いた小脳学習および海馬学習におけるmGluR1の機能解析

岸本 泰司[1,2,3]、富士道 涼子[3]、川原 茂敬[3]、狩野 方伸[1]、桐野 豊[3]、饗場 篤[4]
[1]金沢大院・医・シナプス発達・機能学、[2]三菱化学生命科学研究所、[3]東京大院・薬・神経生物物理、[4]神戸大院・医・細胞生物

タイプ1代謝型グルタミン酸受容体(mGluR1)は中枢神経系に広く発現しており、小脳LTDおよび海馬LTP双方に重要な役割を果たしている。しかしその発現の非特異性のために、従来のノックアウトマウスを用いた実験では、学習行動の異常が脳のどの部位の異常に起因するかは明らかではなかった。我々は小脳プルキンエ細胞(PC)におけるmGluR1の記憶学習に関する生理学的意義を明らかにするために、mGluR1がPCのみに発現しているマウス(mGluR1-レスキューマウス)の学習解析を行った。小脳LTDの関与する瞬目反射条件付け遅延課題では、mGluR1-レスキューマウスはmGluR1ノックアウトマウスとは対照的に正常な条件反射の獲得を示したが、痕跡課題においてはmGluR1-レスキューマウスはmGluR1ノックアウトマウスと同程度に著明な学習障害を呈した。さらに海馬依存的学習とされる認知記憶テストや社会性伝達記憶テストにおける長期記憶についてもmGluR1-レスキューマウスでは顕著な障害が観察された。これらの結果はPCに発現するmGluR1と海馬等の他部位に発現するmGluR1がそれぞれ異なる種類の記憶の基礎過程に関与することを示している。

PA2-147 GluRδ2欠損マウス及び *lurcher* マウスにおける反射性眼球運動の異常

加藤 明[1,2]、吉田 盛史[1,2]、平野 丈夫[1,2]
[1]京都大・理・生物物理、[2]CREST

グルタミン酸受容体δ2サブユニット（GluRδ2）は小脳プルキンエ細胞に選択的に発現し、小脳平行線維ープルキンエ細胞間シナプスで生じる長期抑圧に関与している。私達はGluRδ2の生理的役割を明らかにするために、GluRδ2遺伝子欠損マウス（*glurδ2-/-*）及びGluRδ2遺伝子点突然変異体マウス（*lurcher*）における反射性眼球運動の特性を検討した。*glurδ2-/-*、*lurcher* 共に暗所での前庭動眼反射（VOR-D）の利得が野生型マウスに較べ有意に高く（0.2-1.6 Hz）、VOR-Dにおける位相の進み及び視運動性眼球反応（OKR）における位相の遅れが野生型マウスよりも大きかった。興味深いことに、*glurδ2-/-* ではOKRの利得は野生型マウスと差がないにも関わらず、明所での前庭動眼反射（VOR-L）の利得はVOR-Dの利得よりも明らかに小さく、また野生型マウスのVOR-Lの利得よりも小さかった。また *glurδ2-/-*、*lurcher* 共に前庭動眼反射の適応性変化は示さなかった。以上の結果は、VORとOKRの相互作用にGluRδ2が関与することを示唆している。

PA2-148 ＰＫＣ-γ欠損マウスの眼球運動障害とその原因の探索

首藤 文洋[1,3]、加藤 明[3]、北澤 宏理[1,3]、大木 雅文[2,3]、糸原 重美[2,3]、永雄 総一[1,3]
[1]自治医大・医・第一生理、[2]理研脳科学研究センター・行動遺伝、[3]CREST・JST

Ｃ型プロテインキナーゼγサブタイプ（ＰＫＣ-γ）は，比較的小脳プルキンエ細胞に選択的に発現している．イノシトールリン酸代謝に関与しているこの物質は小脳における長期抑圧（ＬＴＤ）に関与していると考えられている．ＰＫＣ-γの欠損マウスではこれまでに中程度の運動失調や登上線維のプルキンエ細胞への多重支配があるものの，ＬＴＤは正常に起こることが報告されている．私達はこれまでにこの欠損マウスで，水平性視機性眼球運動（ＨＯＫＲ）の利得の適応に障害が生じることを報告した．この適応障害は，欠損マウスには眼球位置の偏位や眼振が見られることからＨＯＫＲの神経回路自体の異常によることが示唆された．本研究ではこのことをふまえ，この適応障害の成因について，さらに登上線維入力を視覚刺激実験によって評価すると共に，微小電極刺激法により神経回路の形成異常を調べた．また，さらにＰＫＣサブタイプの小脳内分布を調べ検討した．

PA2-149 小脳の矢状aldolase C (Zebrin) mRNA stripeの細分化と移動とc-*fos* mRNA 発現との関係

濱村 みつ子[1]、尾崎 美和子[2]、服巻 保幸[1]
[1]九州大学、生体防御医学研究所遺伝情報実験センター、ゲノム機能学分野、[2]理化学研究所、脳科学総合研究センター、神経構築研究チーム

小脳Purkinje 細胞は特異的にZebrin (Aldolase C；ALD)抗体等で矢状stripeが染め分けられ、これは機能的なモジュール構造と推測されている。これまでに小脳に物傷を与えるとZebrinによるstripeは移動しないがNGF low affinity receptorのstripeが 移動することが報告されている(C. Sotelo et al, 1994)。我々は以前,一回のmethamphetamine (MAP)投与で誘導される虫部でのc-*fos*mRNA signalが、反復投与により減少する領域（減少領域）としない領域（非減少領域）とに分けられることを見出した。そこでMAP反復投与後のALD mRNA stripeの挙動をNIH Imageを使って計測した。その結果c-*fos* mRNA signalの減少領域ではALD mRNA stripe数が増加し、非減少領域ではstripe数が減少していることが判った。ALD mRNA stripeの細分化が強いところでは、正中からのstripeの 相対位置が外側に移動した。また、我々はc-*fos* mRNAの発現がPurkinje細胞と顆粒細胞で観察されることから、反復MAP投与により観察された機能的なモジュール構造（mRNA stripe）の選択的な細分化と移動は、両細胞の神経活動の変化に依存して生じるのではないかと結論した。

PA2-150 雛鳥の大脳基底核は報酬予期/評価を表現する

伊澤 栄一[1]
[1]名古屋大院・生命農・生物機構・機能科学

雛鳥のLPO領域は黒質/被蓋ドーパミン系の投射を受け、哺乳類のneostriatumと相同である。1週間齢のニワトリ雛のLPOから、オペラント課題遂行下において単一ニューロン活動を記録した。ビーズの色を手がかり刺激、啄ばみをオペラントとし、餌及び水報酬によるGO/NO-GO課題を行った。この課題は刺激提示期間・遅延期間・報酬獲得期間からなる。黄ビーズは啄ばめば、赤ビーズは啄ばまなければ餌報酬を与え(S+)、緑ビーズは無報酬(S-)とした。一群のニューロンは、S+の刺激提示期間及び遅延期間において発火を示し、報酬獲得期には減弱消失した。もう一群のニューロンは報酬獲得期間に発火し、かつ摂餌/摂水直後に選択的な発火を示した。

さらに、両側のLPOを化学破壊し、啄ばみの強化・選択性の獲得・記憶に基づく行動発現に与える影響を調べた。学習前のLPO破壊は、啄ばみの強化を阻害した。学習後のLPO破壊は、一度獲得した啄ばみの選択性の発現を阻害しなかった。また、LPOの化学破壊は、刷り込み記憶の獲得及び想起に影響を与えなかった。

LPOが連合学習に必須であり、主に報酬予期/評価の機能を担うことを示唆する。

PA2-151　ラットの放射状迷路行動に及ぼすGABA$_A$受容体拮抗薬脳内投与の効果

高濱　祥子[1]、一谷　幸男[2]
[1]（財）国際科学振興財団、[2]筑波大学心理学系

線条体にカイニン酸を投与されたラットは，線条体内の神経細胞体が脱落し，放射状迷路課題の再学習に顕著な障害を示すが，GABA$_A$受容体作動薬のムシモールを毎日の訓練前に投与（i.p.）すると学習障害が改善した．このことから，線条体にカイニン酸を投与されたラットの学習障害には，GABA神経系が関与する可能性が考えられる．本研究では，あらかじめ放射状迷路課題を習得した正常なラットを用いて，線条体に神経細胞体を持つGABAニューロンの投射先領域である線条体，黒質，または淡蒼球に，GABA$_A$受容体拮抗薬のビククリンを微量投与し，放射状迷路行動に及ぼす効果を検討した．その結果，黒質に投与すると，1試行あたりの誤反応数が有意に増加し，最初の8選択あたりの正選択数が有意に低下した．線条体に投与した場合，1試行あたりの誤反応数が有意に増加したが，最初の8選択あたりの正選択数に変化はみられなかった．淡蒼球投与は正選択数，誤反応数のいずれにも影響しなかった．従って，線条体内に神経細胞体を持つGABAニューロンの中で，線条体-黒質GABA系，および線条体内GABA系が，ラットの放射状迷路行動において重要な役割を果たすことが示唆された．

PA2-152　副嗅球神経回路におけるノルアドレナリンシステムの形態学的解析

瀧上　周[1,2]、宮下　知之[3]、市川　眞澄[1,2]
[1]都神経研・発生形態、[2]科学技術振興事業団・CREST、[3]都神経研・分子神経生理

雌マウスは交尾・妊娠後、その交尾相手とは異なる系統の雄のフェロモンに曝露されると妊娠阻止（流産）が起きる「ブルース効果」が知られているが、交尾相手では流産しない。これは、雌が交尾相手のフェロモンを記憶したためと考えられている。その記憶部位は副嗅球であり、その出力ニューロンである僧帽/房飾細胞と抑制性ニューロンである顆粒細胞の樹状突起間に形成される相反シナプスで、フェロモンの記憶形成にともなって起こる可塑的な形態変化が報告されている。また、この可塑的変化には、青斑核由来のノルアドレナリン（NA）神経終末から交尾刺激によって副嗅球内に放出されるNAの関与が示唆されている。しかし、NA神経終末やNA受容体に関連した副嗅球内神経回路における分布などの詳細は不明である。そこで我々は、フェロモン記憶機構の形態学的な基礎的知見を得るために、NA神経終末やNA受容体の分布などについて形態学的な解析を行った。Tyrosine HydroxylaseやNeuropeptide Y免疫陽性繊維は主に顆粒細胞層で多く観察された。さらにNAの副嗅球内神経回路への効果を詳細に解析するために、分子生物学的解析または電子顕微鏡的観察による解析を行ったので、それを報告する。

PA2-153　幼若ラットのにおい学習におけるMAPキナーゼ阻害剤投与の影響

張　敬姫[1]、奥谷　文乃[2]、椛　秀人[2]
[1]高知医大・医・神経精神医学、[2]高知医大・医・第一生理

においの学習に嗅球内のCREBのリン酸化が関与するとの行動および免疫組織化学的知見が報告されている。また海馬や扁桃体の記憶成立においてMAPキナーゼがc-fosやzif268などの即時型遺伝子（IEGs）の転写因子であるCREBのリン酸化を起こすことが知られているが、嗅球内CREBリン酸化については不明である。そこでMAPキナーゼの、幼若ラットのにおいの嫌悪学習への関与を検索する目的で、生後11日目のラットの嗅球内に阻害剤PD098059を注入しながら、においと電撃の対提示トレーニングを行ない、1時間後に嗅球を摘出し、抗P-CREB抗体と抗-CREB抗体を用いて免疫組織化学的解析を行った。また一方では、同じ方法でトレーニング翌日に、においの嫌悪学習成立の有無を行動学的に解析した。その結果CREBの発現には差がなかったがリン酸化CREBの発現がコントロール（100% DMSOの嗅球内注入）より減少した。またにおいの嫌悪学習も阻害された。以上の結果からMAPキナーゼはCREBのリン酸化を起こし、幼若ラットのにおい学習の成立に関与することが示唆された。

PA2-154　幼若ラットのにおいの学習における嗅球内mGluR2の役割

奥谷　文乃[1]、椛　秀人[1]
[1]高知医大・医・第一生理

生後１１日目の幼若ラットににおいと電撃の対提示トレーニングを施すと、翌１２日目のテストではにおいに対する嫌悪反応を示す。このにおいの学習が成立するメカニズムとして、体性感覚刺激による遠心性ノルアドレナリン線維の活性化による、嗅球僧帽細胞の脱抑制が考えられている。一方、免疫組織化学およびin situ hybridization法により、嗅球の外叢状層と顆粒細胞層にはmGluR2が多く発現していることが証明されている。また顆粒細胞のmGluR2を刺激するとGABA放出が抑制されることが示唆されている。今回われわれはトレーニング前日に嗅球に埋設したカニューレから、mGluR2のアンタゴニストであるLY341495、およびアゴニストであるDCG-IVをトレーニング中に注入し、においの学習への効果を観察した。するとLY341495は学習抑制効果を示し、DCG-IVは促進効果を示した。これらの結果より、樹状突起間シナプスにおいて顆粒細胞のmGluR2を介する僧帽細胞へのGABA放出抑制が、僧帽細胞の脱抑制をひき起こし、これによりにおいの学習が成立したと推測された。

PA2-155　雌ラットの発情周期が弁別学習能力に与える影響

宮久保　浩子[1]、酒巻　和弘[2]、田中　淳一[3]
[1]鳴門教育大学・人間形成基礎講座、[2]埼玉医科大学・第一生理、[3]鳴門教育大学・授業開発講座

性ホルモンのひとつであるEstrogen(E)が海馬CA1神経細胞の樹状突起棘の発現を誘導すること、また、雌の発情周期で神経細胞の樹状突起棘が増減し、LTPも変化することが知られている。これらのことから性ホルモンと学習・記憶との関係が強く示唆されており、回避学習等の成績に差異が認められている。今回、我々は雌ラットの発情周期と明暗弁別学習能力との関係について検討した。発情前期・発情期・発情後期・発情間期の各群でスキナー箱を用いてサッカリン水溶液を報酬とした明暗弁別学習を行い、正答率を比較した。次に、性ホルモンの影響を検討するため、卵巣摘出後のラットにE, Progesteroneを投与し明暗弁別学習を行った。同時に、明暗弁別遂行に伴う海馬CA1領域のモノアミン量の変化についてをマイクロダイアリシス法を用いて検討した。

PA2-156　新生仔期エストロゲン(neo-E)処理した雌マウスの認知・記憶

廣井　有理[1]、林　しん治[1]
[1]横浜市大院・総合理・内分泌

【目的】エストロゲン(E)が記憶・学習行動を改善する報告は幾つか知られているが、この活性に性差が存在しているかは明確ではない。本研究では、マウスの好新奇性を利用して対象物の認知と記憶保持を検査する手法(object recognition test)によって、記憶に性差が存在するか、また新生仔期のE処理(neo-E処理)がこの能力に差異をもたらすかどうかについて検討した。
【方法】新生仔期無処置の雌雄マウス、出生日から5日間estradiol benzoate(5 μg/day)または溶媒のみを皮下注射した雌マウスを用いた。全ての動物は28日齢で去勢した。去勢1週間後から、動物が新奇対象物の周辺に滞在する時間を計測し、動物の記憶を数値化した。さらに、去勢後2週間後からestradiol 17β (E2)を投与し、記憶の改善の有無とneo-E処理との関連を検討した。
【結果】雄マウスは雌に比べて新奇対象物の周辺に長時間滞在したことから、記憶に雌雄差が存在すると判断した。E2による記憶改善効果は雌に認められたが、雄には認められなかった。neo-E処理された雌では雄と同様な結果が得られた。これらの観察から、neo-E処理は、すでに性行動について見られた現象と同様に、記憶とE反応性を雄性化することが示唆された。

PA2-157 キンカチョウ歌学習脳におけるHVC－Shelf神経回路の光学的計測法による解析

張田 由希[1,2]、曽我部 正博[1,3]、坂口 博信[4,5]
[1]名古屋大学・医学部・第二生理、[2]国立健康・栄養研究所、[3]科学技術振興事業団・「細胞力覚プロジェクト」、[4]独協医科大学・生理、[5]さきがけ研究21・科学技術振興事業団

キンカチョウの歌学習において、聴覚系と発声系の相互作用は、極めて重要である。HVCは、聴覚系と発声系の相互作用が行われる最も重要な神経核であると考えられている。しかしながら、HVCに、聴覚情報はどこから、どのように入力するかについては、まだ未解明の状態である。これまで、解剖学的な実験により、HVCの周辺に集中して聴覚系からの入力を受けた領域(Shelf)が存在し、HVCはそこから間接的に聴覚情報を受け取っていると信じられてきた。本研究ではキンカチョウ脳スライスに膜電位依存性色素を負荷した標本を用いて、HVC及びShelfを含むHVC周辺領域の神経回路の活動やHVCへの入力及び出力信号の伝播パターンをリアルタイムでイメージングした。Shelf領域に電気刺激を与えても、興奮活動はHVCに伝わらなかった。逆に、HVCに電気刺激を与えると、興奮活動は速い速度でShelfに伝播し、Shelf領域で広範囲に広がっていくことが分かった。この結果は、HVCは、Shelf領域から信号を受け取っているのではなく、むしろ、Shelf領域に出力していることを意味している。以上の実験結果に基づき、HVC - Shelf神経回路の新しい機能を提案する。

PA2-158 成虫脳でのショウジョウバエCaM キナーゼ II 分布解析

高松 芳樹[1]、岸本 泰子[2]、大迫 俊二[1]
[1]都神経研・脳構造、[2]都神経研・基盤技術

CaMキナーゼII は、細胞数が少なく、比較的単純な脳構造をもつショウジョウバエでも学習記憶に必要であることが示されている。ショウジョウバエ脳での記憶関連分子の発現分布の情報が蓄積される中、CaMキナーゼII 本来の翻訳産物の分布情報は明らかにされていない。成虫脳での分布解析を行うために, 大腸菌で発現させたショウジョウバエCaMキナーゼ II を用いて単クローン抗体を作製した。成虫脳の抽出物を用いたウェスタンブロッティングの結果、490 アミノ酸型CaMキナーゼIIに相当する約55 KDaのバンドの他509, 530 各アミノ酸型に相当する60 KDa付近での複数のバンドが検出されたことから、得られた抗体は報告されている全てのショウジョウバエCaMキナーゼ II スプライシング産物を認識する特異抗体であると考えられた。後期胚の抗体染色では, CaMキナーゼII プローブでの in situ hybridizationおよび演者らが作製したCaMキナーゼIIプロモーターのGAL4系統 (dCaMKII-GAL4)によるレポーター発現と同様に、神経系が強く染まり、免疫組織化学にも利用可能な抗体であることを確認した。この抗体を用いてショウジョウバエ成虫脳の連続パラフィン切片を解析した結果を報告する。

PA2-159 ショウジョウバエ細胞接着因子FasIIは麻酔耐性記憶への記憶統合に必須である

齊藤 実[1]、田村 拓也[1,2]、宮下 知之[1]
[1]東京都神経科学総合研究所分子神経生理部門、[2]群馬大学・医・行動生理部門

ショウジョウバエで匂い条件付けにより学習獲得された記憶情報は短期記憶、中期記憶を経て最終的に安定な麻酔耐性記憶に統合される。細胞接着因子NCAMのショウジョウバエホモローグFasIIはシナプスの可塑性に関与していることが示されているが、学習記憶にどのように関与しているのか明らかではない。そこでFasIIの発現レベルが野生型の50%以上である変異体*fasII*^{e86}と10%以下である変異体*fasII*^{e76}とで匂い条件付けにより学習記憶行動の解析を行った。*fasII*^{e86}では学習の獲得から中期記憶の形成までは正常であったが、中期記憶から麻酔耐性記憶への最終的な記憶統合は顕著に抑制されていた。また*fasII*^{e76}では最初の学習獲得にも若干の抑制がみられたが、麻酔耐性記憶への統合がやはり顕著に抑制されていた。この麻酔耐性記憶の形成障害は*fasII*をキノコ体、中心体といった脳部位で発現させると回復がみられた。記憶情報が獲得され、短期記憶、中期記憶へとプロセスされていく過程に関与する分子はこれまでにいくつか報告されているが、最終的な麻酔耐性記憶への形成過程に関与する分子はまだ同定されていない。今回の我々の結果はFasIIが麻酔耐性記憶の形成に必須であることを示唆している。

PA2-160 ショウジョウバエの長期記憶獲得における時計遺伝子*period*の関与

坂井 貴臣[1]、城所 良明[1]
[1]群馬大・医・行動生理

脊椎動物、無脊椎動物を問わず、動物の長期記憶獲得には転写因子であるCREBの活性化が必要である。また、CREBは動物の概日リズム形成にも関与している。概日リズム形成の分子機構に関してはショウジョウバエで最もよく調べられており、*period* (*per*)および*timeless* (*tim*)という２つの遺伝子が中心的な役割を担っている。また、CREBは*per*の転写制御に関わっていることが知られている。過去に*per*突然変異体の短期記憶は正常であることが報告されているものの、CREBが長期記憶の獲得に関わることから、*per*を含む時計遺伝子群が長期記憶の獲得に関与している可能性が考えられる。そこで、まず*per*突然変異体について調べたところ、長期記憶は獲得されなかった。また、*per*突然変異体に*per*遺伝子を導入した形質転換バエ(*hsp-per*)を用いたところ、*per*遺伝子強制発現により長期記憶障害が回復した。従って、*per*遺伝子発現はショウジョウバエの長期記憶獲得に関与していることが明らかとなった。しかし、*tim*や、*per*の転写制御に関わっている*dClock*や*cycle*などの*per*以外の時計遺伝子の突然変異体においては長期記憶が正常に獲得されたので、ショウジョウバエの長期記憶獲得には*per*遺伝子のみが関与し、その分子機構は概日リズム形成の分子機構とは大きく異なることが示唆された。

PA2-161 ショウジョウバエにおける学習記憶関連遺伝子のボケに対する関与の解析

田村 拓也[1,2]、齊藤 実[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・分子神経生理、[2]群馬大院・医・行動生理

ショウジョウバエは寿命が約60日と短く、適切な系で多彩な学習記憶行動の解析も可能であることから、ボケの分子メカニズムを解析するに適したモデル動物となり得る。様々な変異体の解析からショウジョウバエにおいては獲得した学習は短期記憶成分(STM)から中期記憶成分(MTM)へとプロセスされ、麻酔耐性記憶成分(ARM)に統合されると考えられている。以前に我々は羽化後10日で学習獲得能が、15日でMTMが、羽化後1日のコントロール群と比べて減少しているが、ARMの形成は15日でも正常であることを匂い条件付け学習行動の解析から見出した。加えて、いくつかの学習記憶関連遺伝子の発現が加齢に伴い脳で上昇することを見出した。これらの遺伝子がボケに関与しているなら、その変異体では野生型とボケかたが異なると考えられる。そこで今回、加齢によっておもに障害されるMTMの指標となる1時間記憶の加齢に伴う低下の程度を、野生型とこれらの学習記憶変異体で比較しその関係を調べた。また、マウスでは給餌制限により代謝を低下させると、寿命が延びさらにボケが抑制されることが知られている。そこで、寿命とボケの関連を調べるため、低温(18℃)で飼育したハエにおいて寿命及び、羽化後20日での1時間記憶と学習記憶関連遺伝子の発現について検討した。

PA2-162 ミミズの*in vitro*標本における古典的条件付け時の神経活動変化

金子 仁[1]、高矢 知宏[2]、清水 亮作[2]、小川 宏人[3]、岡 浩太郎[1,2]
[1]慶應義塾大学大学院 理工学研究科 基礎理工学専攻、[2]慶應義塾大学理工学部 システムデザイン工学科、[3]埼玉医大 医学基礎部門 生物学教室

ミミズは*in vivo*で振動(条件刺激)と光(無条件刺激)により古典的条件付けが成立し，条件刺激に対して神経節内の特定シナプスの活動が活性化されることが知られている．本研究では，ミミズに対して生体外条件での古典的条件付け(*in vitro* conditioning)を試みた．体壁と神経節のみの標本を作成し，振動と光による組み合わせ刺激で条件付けし，吸引電極を用いて腹髄神経節の神経活動を観察した．まず，神経活動依存的にシナプスに取り込まれる蛍光色素FM1-43を用いて振動に応答する腹髄神経節内のシナプスを染色したところ，条件付けの成立した個体の蛍光分布は*in vivo*実験と同様の分布が確認された．次に，振動に対する神経活動において，条件付けの成立したミミズでは40 Hz付近の周波数の神経活動が増強された．その後，振動刺激のみを繰り返し与え条件付けを消去すると，この増強は消滅した．これらの結果より，*in vitro*標本に対しても古典的条件付けが成立し，条件付け成立時の神経活動変化を捉えることができた．

PA2-163　ウミウシ単離脳条件付けによるB型視細胞へのリアノジン受容体の関与

川合　亮[1,2]、安岡　高志[1]、堀越　哲郎[2]、榊原　学[2]
[1]東海大院・理・化学、[2]東海大・開発工・生物工

ウミウシは光と振動を組み合わせて条件付けでき、それによりB型視細胞の興奮性が増大する。これは細胞膜の入力抵抗の増大、Kイオン電流の不活性化として特徴付けられ、単離脳標本においても再現される。形態学的には条件付け獲得によりB型視細胞末端部の矮小化も報告されているが機能的意義、機構については不明である。さらに条件付け獲得にはリアノジン受容体を介する細胞内Ca濃度上昇が注目されていることから、同受容体の関与を単離脳標本での条件付けに対して生理学的、形態学的に検討した。条件付けにより視細胞体の入力抵抗は80%増大し、視細胞軸索終末は長軸方向に6%収縮したが、同受容体の拮抗薬であるダントロレン(100 μM)存在下では抵抗、形態はともに変化しなかった。以上の実験事実はリアノジン受容体を介する細胞内Ca放出が条件付けに伴う生理学的、形態学的変化に関与することを示唆する。

PA2-164　ホヤ幼生の連続明暗刺激による遊泳行動の鋭敏化と慣れ

津田　基之[1]、川上　功[1]、白石　修平[1]
[1]姫路工大・理・生命科学

ホヤは最も原始的な脊索動物であり、その幼生は頭部の神経細胞は感覚器を含めて７９個と簡単である。我々はホヤが１０時間程の幼生期でふ化後４時間頃から減光により遊泳行動が誘起され、明刺激で停止すること、その作用スペクトルがヒトのロドプシンの吸収スペクトルと同じであることをしめした。刺激光が弱い場合は、この明暗刺激を繰り返しても、その刺激に追随した行動を示すが、光量が増えると、そのふ化後の時間に従って特徴的な鋭敏化、慣れの行動をしめすことが明らかとなった。ホヤ幼生の連続明暗刺激に対する応答のパターンはふ化後次の４つのフェイズに分けられる。第１フェーズ（ふ化から２時間）：幼生の遊泳行動は活発であるが光応答が無い。第２フェイズ（２時間から４時間）鋭敏化；初回の明暗刺激には応答しないが、刺激を重ねていくに従って明刺激のあとの暗刺激で遊泳が駆動される。第３フェイズ（５時間から７時間）慣れ；第１回の明暗刺激で光応答があるが、連続刺激を続けると、明刺激で止まらなくなり暗刺激でのが減少する。第４フェイズ（７時間から着生まで）；光応答が大きくなるが、連続刺激を与えても明暗刺激に追随した遊泳行動を示す。特に第３フェイズに付いて詳細に研究した結果、慣れの保持時間は１分程度であるこが明かとなった。

PA2-165　タップ刺激に対する線虫後退反応の「慣れ」ー蛍光色素FM1-43を用いた可視化ー

倉田　祥子[1]、小川　宏人[2]、川村　清[3]、岡　浩太郎[4]
[1]慶応義塾大学大学院理工学研究科、[2]埼玉医科大学基礎部門生物学教室、[3]慶應義塾大学理工学部物理学科、[4]慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科

線虫(C.elegans)は302個の全神経細胞の接続が明らかとなっており，また繰り返しタップ刺激に対し徐々に後退反応が減少する「慣れ」が起きることが知られている．本研究では3種のタップ刺激を線虫に与え，シナプス活動度依存性蛍光色素FM1-43を用いて染色することにより，タップによる慣れにかかわる神経回路を可視化した．まず野生型線虫を，染色前に刺激を与えない「コントロール」群，タップ刺激を5回染色時に与えた「慣れなし」群，50回のタップ刺激を与えた後５回の刺激を染色時に与えた「慣れあり」群に分けた．個々の線虫に対し，体長に対する後退距離を測定し，それが0.2以下の場合に慣れと判断した．感覚神経細胞PLMを含む尾部の蛍光は「コントロール」群に多く見られた．またAVA，AVB，AVDなどの介在神経細胞を含む咽頭部神経環部位で蛍光の見られる割合は「慣れなし」群では高く，「慣れあり」群においてはコントロール群と同様に低かった．これによりタップ刺激に対する「慣れ」に関わる神経細胞を咽頭部および尾部において可視化できた．

PA2-166　外側運動前野の認知機能：経頭蓋磁気刺激による検討

本田　学[1]、Konrad Werhahn[2]、花川　隆[3]、Leonardo Cohen[2]
[1]岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・心理生理学、[2]HCPS, NINDS, NIH, Bethesda, USA、[3]HMCS, NINDS, NIH, Bethesda, USA

ヒトを対象とした脳機能イメージングにより、外側運動前野の吻側部の機能が運動制御に限定しないことが示唆されているが、その機能的有意性は明らかではない。被験者が認知課題を遂行しているときの外側運動前野の機能を磁気刺激によって干渉し、反応時間の変化を観察することにより、運動前野が認知機能に果たす有意性を検討した。まずfMRIをもちいた先行研究において、運動を伴わない計算課題による賦活が認められた左背外側運動前野を、個々の被験者の解剖学的MRIとナビゲーションシステムをもちいて同定した。行動課題では、2個の1桁の数を刺激間隔2秒で視覚的に呈示した。計算反応時間課題では、被験者は第1刺激と第2刺激を加算し、その和に応じてボタン押し反応を行った。対照の選択反応時間課題では、加算を行わず第2刺激に対応するボタン押し反応を行った。第2刺激呈示50msec後に、運動閾値上または閾値下の単発単相性磁気刺激を左背外側運動前野に加え、反応時間の変化を評価した。その結果、運動閾値以下の刺激により計算反応時間が延長する傾向が見出され、背外側運動前野の機能が認知機能においても有意な役割を果たしているという仮説に矛盾しないことが示唆された。

PA2-167　内部モデルの切り替えに関連する脳活動

今水　寛[1]、黒田　朋枝[1]、吉岡　利福[1]、川人　光男[1,2]
[1]JST川人学習動態脳プロジェクト、[2]ATR

人間は様々な道具や物体を，状況に応じて次々と混乱なく操作することができる．これはひとつには，道具や物体の操作特性を内的に表現する神経機構（内部モデル）が，モジュールとして構成されているからであると考えられる．これまでの研究で私たちは，人間の小脳に多重内部モデルが獲得されることを明らかにしたが，本研究では，獲得された内部モデルを適切に選択することに関連する脳活動を調べた．被験者は，回転マウス（120度回転した位置にカーソルが表示される），速度制御マウス（カーソルの速度がマウスの位置によって決まる），通常マウス，という異なる道具を使う練習を十分行った．マウスを使って，動き回るターゲットを追従する課題を行っている最中に，ランダムな順番・タイミングで道具を切り替え，fMRIで脳活動を計測した．文字やカーソルの色で，現在の道具が何であるか明示的手掛かりを与えた条件では，頭頂部後方・腹側運動前野・前頭前野・小脳で切り替えに関連する活動が見られ，これらの領域が認知的な手掛かりをもとに内部モデルを切り替えるとき，重要な役割をしていることが解った．明示的手掛かりを与えない場合，頭頂部前方で活動が見られ，この領域が，運動中に視覚と体性感覚のフィードバックをもとに切り替えるとき重要であることが解った．

PA2-168　左右空間認識におけるcrossed-hand 効果について：fMRIを用いた検討

松本　絵理子[1]、三崎　将也[1]、大城　敬良[2]、宮内　哲[1]
[1]独立行政法人通信総合研究所・関西先端研究センター・脳機能グループ、[2]大阪市立大学大学院文学研究科

空間的刺激-反応適合性効果(stimulus-response compatibility effect)とは刺激の呈示位置と反応出力を行う効果器が同側にあるとより反応が早くなるという効果を示す。手を体の正面で交差させると、体幹を中心とした左右空間と右手、左手の位置に矛盾が生じるが、この状態では体幹を中心として同側に刺激呈示されていても位置判断は遅くなることから、自己身体の位置感覚から得られる情報も空間定位に影響を及ぼすと考えられる。本研究では視覚情報と自己身体の位置感覚情報の統合、反応選択に関わる脳内メカニズムについて、fMRIを用いて検討した。課題は手を体幹と平行にする条件と体幹を中心とした空間と手の位置が不一致になるように手を交差させた条件を設け、視覚刺激の左右位置に基づいてボタン押しを行った。交差条件では、手の左右を無視して体幹を中心とした左右に基づき判断するように教示した。その結果、両条件で補足運動野、両側の頭頂領域で広範に活動がみられた。手の位置条件間の比較を行った結果、交差させる条件では前頭葉特に前頭前野（上前頭回前部）でも活動がみられたことから手の位置感覚情報を利用して運動出力判断を行う過程には前頭前野の関与が示唆された。

PA2-169 刺激間隔における1/f^{n}ゆらぎのミスマッチフィールド(MMF)およびN100m成分に及ぼす影響

原田 暢善[1]、増田 正[2,4]、遠藤 博史[3,4]、中村 亨弥[2]、外池 光雄[1]、守谷 哲郎[1]、武田 常広[4,5]
[1]産業技術総合研究所・関西センター・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]産業技術総合研究所・つくば中央第六事業所・人間福祉医工学研究部門、[3]産業技術総合研究所・つくば中央第六事業所・脳神経情報研究部門、[4]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業、[5]東京大学大学院・新領域創成科学研究科

環境の中の刺激の複雑さの生体に対する影響を、脳磁図計をもちいて検討した。聴覚刺激間隔を、全くランダムな状態から段階的に規則性を増加させた時、すなわち、刺激間隔を1/f^{0}ゆらぎ、1/f^{1}ゆらぎ、1/f^{2}ゆらぎ、1/f$^\infty$ゆらぎ(一定間隔)で変動させたとき、聴覚刺激により引き起こされる、N100m成分およびミスマッチフィールドに対する刺激間隔の影響について検討を行った。聴覚刺激間隔の規則性が増加する際に、N100m成分の強度は有意に変化し($F(3/9)=4.26$: $p=0.039$)、1/f^{0}と他の二条件、1/f^{0}と1/f$^\infty$との間で有意に減少し、ミスマッチフィールドの強度も有意に変化し($F(3/6)=4.66$:$p=0.031$)、1/f^{0}と他の三条件、1/f^1、1/f^{2}と、1/f$^\infty$の間で有意に増加した。以上のことから、脳磁図反応の変化は、変動の中にわずかに規則性が発生する、ゆらぎの1/f^{0}と1/f^{1}および1/f^{2}の間で引き起こされることが明らかになった。

PA2-170 聴覚的言語刺激の途切れに関連する脳磁界の計測

岩木 直[1]、浜田 隆史[1]、東 義隆[2]、川野 常夫[3]、外池 光雄[1]、森脇 俊道[4]
[1]産業技術総合研究所・ライフエレクトロニクス研究ラボ、[2]神戸大院・自然科学研究科、[3]摂南大・工、[4]神戸大・工

事象関連電位計測では，聴覚刺激の途切れに対しても，刺激onset時のN1成分($N1_{on}$)に対応する反応($N1_{off}$)が観測される．本研究では，聴覚on/off反応の脳磁界計測を用いて，音声言語およびノイズに対する，聴覚野における神経活動の差を明らかにすることを目的とした．
(i) 60秒に10回の頻度で500ms途切れるように加工した連続言語音刺激，および (ii) (i)の言語音刺激のエンヴェロープで振幅変調した白色雑音の2種類を用いた．これらの音声刺激を聴取中の9人の被験者の脳磁界を，122チャネル全頭型MEGシステムを用いて計測した．計測されたMEG信号は，音声刺激に途切れの開始(off)および終了(on)をトリガとして各50回以上の加算平均を行った．
聴覚野を含む側頭部を覆う52個のセンサで計測されたMEG信号の，各時刻における二乗平均値を求め，$N1m_{off}$および$N1m_{on}$成分に対応する最大ピーク振幅を，言語音とノイズとで比較した．Paired-t検定の結果，$N1m_{on}$ピーク振幅では言語音とノイズの間に有意な差は検出されなかったが，$N1m_{off}$ピーク振幅は言語音刺激でノイズ刺激に比べて有意($p<0.01$)に増大した．この結果は，聴覚野における神経活動が，言語音に対して増大することを示している．

PA2-171 腕交差による時間順序判断の逆転

北澤 茂[1,2]、山本 慎也[1,2,3]
[1]産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門、[2]TOREST・科学技術振興事業団、[3]筑波大学大学院医学研究科

脳の中で感覚信号の時間順序はどのようにして決定されるのだろうか。我々は、右手と左手に1回ずつ短い時間差で加えた皮膚刺激の時間順序が、刺激の皮膚上の位置が同定された段階で決定されるのか、あるいは空間内で定位されてから決定されるのか調べた。被験者は、腕を交差しない場合には刺激時間差が70ミリ秒あればほぼ確実に刺激の順序を判断できた。腕を交差しても、刺激時間差が1秒を越えると、やはりほぼ確実に正解することができた。ところが、刺激時間差が0.3秒以内の場合には、時間順序判断の逆転が多くの被験者で生じた。左右の手を様々な位置に配置して調べたところ、逆転は腕の交差があるときにのみ強く生じることが明らかになった。腕を交差した場合には、両腕の皮膚の接触の有無や回答方法(指運動または眼球運動)に依らず、判断の逆転が生じた。一方、右手、あるいは左手単独の刺激の場合には、腕を交差してもどちらの手を刺激されたかの判断を誤ることは殆ど無かった。つまり、逆転現象は単純な左右の手の取り違えで生じたのではない。以上の結果は、刺激時間差が0.3秒以内の時間順序判断は、腕の交差という手の空間配置に強く依存することを示す。左右の手に加えた刺激は、刺激の位置が空間内で定位されて初めて時間的に順序付けられるのだ。

PA2-172 fMRIによる盲聾者の指点字解読に関わる脳活動の記録

中島 八十一[1]、荒牧 勇[1,2]、森 浩一[1]
[1]国立身障者リハセンター・研究所・感覚機能障害、[2]東京大学大学院・教育

被検者は38歳の男性盲聾者（失明9歳時、失聴18歳時、右利き）1名で、指点字解読中の脳活動をfMRIにより記録した。指点字とは、点字配列の6点を伝達者の6本の指に割り当てて、伝達者が点字タイプライターを打つ要領で被伝達者の指の背部を叩くことにより言語を伝達するコミュニケーション手段である。 刺激条件は、指点字による1.意味のある文章解読、2.意味のない文章解読、および3.指点字と同程度の空気圧・頻度による右手人差し指の背部へのエアパフ刺激をカウントする、の3種類であった。比較対照として28歳の右利きの健常男性で同様の実験を行った。 結果は、意味のある文章解読中では、有意な信号増強を両側視覚野と左運動前野に認めたが、1次体性感覚野、頭頂連合野には有意な信号増強を認めなかった。意味のない文章の解読中もほぼ同様の結果であった。エアパフ刺激では1次体性感覚運動野、頭頂連合野と補足運動野に信号増強を認めた。一方、健常被験者では、指点字受信中に1、2次体性感覚野と頭頂連合野に信号増強を認めたが、視覚野の信号増強は認めなかった。

PA2-173 音韻判断および意味判断と対比させた文法判断の機能局在：事象関連fMRIによる研究

鈴木 慶[1]、酒井 邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究推進事業

これまで、左半球の下前頭回が文法処理に特異的に関わっていることを示唆するイメージング研究が報告されている。本研究では、さらに文法判断を音韻判断および意味判断と対比させることで、文法判断の機能局在を事象関連fMRIにより調べた。言語刺激はすべて聴覚的に提示し、音韻条件（Pho）では二つの非単語の韻律のパターンが同じかどうかを判断させた。意味条件（Sem）では刺激文中の名詞と動詞の意味的つながりが正しいかどうかを判断させ、文法条件（Syn）では刺激文が文法的に正しいかどうかを判断させた。SemとSynでは同じ単語セットから刺激文を作成し、語彙を統制した。SPM99を用いて統計検定を行ったところ、Syn - Semにおいて左下前頭回にのみ有意な活動が見られ、この領域はSyn - Phoにおいても活動が見られた。SemとSynそれぞれにおいて正文と誤文の試行を分けて解析したところ、左下前頭回は正文と誤文のいずれにおいてもSynに選択的な活動を示した。一方、Sem - Phoでは左下前頭回に有意差は認められなかった。これらの結果は、左下前頭回が音韻判断や意味判断ではなく、文法判断に選択的に関わっていることを示唆する。

PA2-174 統語処理と言語性短期記憶の前頭葉における二重解離：fMRIによる言語研究

橋本 龍一郎[1]、酒井 邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業

文法判断に含まれる、文の統語処理と一般的な言語性短期記憶を分離するため、統語判断（SY）課題と言語性短期記憶（VM）課題における脳活動を、fMRIにより比較した。SY課題では、固有名詞（人物名）2つ、動詞2つ、および代名詞1つを含む中央埋めこみ文（例：「太郎は次郎が彼をほめると思った」）を視覚的に提示し、課題条件に従って文中の単語1つに下線を付した。SY課題として2条件を設定し、(1)下線部の動詞の主語が文中のどの人物に対応するか(SY1)、(2)下線部の代名詞が文中のどの人物を示し得るか(SY2)を判断させた。VM課題では、SY課題で用いた単語をランダムに並べて、その順序を記憶するよう教示した。SPM99による解析の結果、両側の下中心前回でVM課題に選択的な反応を示したのに対し、左下前頭回ではSY課題でVM課題よりも有意に強い反応がみられた。さらに、左下前頭回において、SY1よりもSY2に対して有意に強い反応が観察され、この差は統語処理の負荷を反映すると考えられる。これらの結果より、統語処理と言語性短期記憶は前頭葉において機能的に二重解離を示すと考えられる。

PA2-175　文法処理における左下前頭回の選択的役割：事象関連光トポグラフィーによる検討

野口　泰基[1]、竹内　達也[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学　大学院総合文化研究科　認知行動科学、[2]科学技術振興事業団　戦略的基礎研究推進事業

先行研究より左下前頭回に文法処理が局在する可能性が示唆されている。本研究では事象関連光トポグラフィーの手法を開発し、文法処理と意味処理に伴う皮質活動を比較した。刺激として名詞句と動詞を１つずつ含む文を聴覚提示し、課題間で同一の語彙を用いた。文法課題では文法的な誤りを含む文と含まない文のいずれかを、意味課題では意味的な誤りを含む文か含まない文のいずれかを提示して、被験者に正誤を判断させた。課題間で正答率と反応時間に有意な差はなかった。２波長の近赤外光により前頭葉後部から後頭葉前部にかけて左右各22点を計測した。ヘモグロビン濃度変化の参照関数と、各試行におけるデータとで相関をとり、皮質活動を評価した。その結果、左下前頭回において、文法課題における正文の試行と誤文の試行の両方で有意な酸化ヘモグロビンの増加がみられた。２元の分散分析（課題×文の正誤）の結果、この領域で課題の主効果が有意であった。この文法条件に対する選択的な活動パターンは、他の計測領域では見られなかった。以上の結果はfMRIによる我々の知見と一致しており、fMRIが検出する還元ヘモグロビンの変化と、光トポグラフィーが検出する酸化ヘモグロビンの変化が相関している。

PA2-176　左下前頭回における入力モダリティーに共通した文レベルの処理

保前　文高[1]、酒井　邦嘉[1,2]
[1]東京大学・大学院総合文化研究科・認知行動科学、[2]科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業

音声または文字を提示すると、知覚レベルの処理は入力モダリティーに依存するが、知覚レベルから語彙レベルへと処理が進み、さらに高次である文レベルに至ると、文処理は入力モダリティーに依存しなくなると予想される。本研究では、各モダリティーについて、文レベルの処理と語彙レベルの処理に伴う皮質活動をfMRIを用いて比較し、文レベルの処理に選択的な活動を示す脳の領野を同定した。文（S）課題では会話文を文節単位で提示し、語彙性コントロール（LC）課題ではS課題と同じ文節セットをランダムな順序で提示した。この2つの課題の対比により、提示する語順の規則性の有無、すなわち文レベルの処理が必要か否かの差を明らかにできる。さらに、音声または文字の知覚レベルの処理を統制するため、知覚コントロール（PC）課題として、無意味音節列を音声と文字で同時に提示した。SPM99による解析の結果、S - LCの比較において、左半球の下前頭回腹側部、下中心前溝、中側頭回で活動が見られ、この活動は音声および文字提示条件に共通していた。これらの領域のうち、LC - PCの比較で有意差を示さない領域は、左下前頭回腹側部のみであった。以上の結果より、左下前頭回腹側部が文の統語処理に選択的に関わっていると考えられる。

PA2-177　顔の表情における左右差評価法の開発と解釈

竹田　俊明[1]、赤澤　幸恵[1]、豊岡　美帆[1]、岩村　和花子[1]、仲野　裕美[1]、駿河　絵理子[1]
[1]自治医科大学看護短期大学・解剖生理学研究室

人の顔で左右非対称性が見いだされることが多い。顔写真の右半分同士または左半分同士を反転して継ぎ合わせることにより、顔の片側半分を両側に展開したものが得られ、各半側の印象が強く表れる。それぞれ,”右顔”,”左顔”とする。

顔の左右半側で表情に差があるかどうかを評価することを試みた。そのため評定者に、被験者の”右顔”と”左顔”のカラープリントを順に提示し、以下の各評価項目について3段階でスコアリングする事を求めた。[社交的、やさしい、こわい、楽しそうな、悲しそうな、内向的、理知的、冷たい]。情感豊かな表情が”左顔”により強く表れるとの仮説に基づいて、”richiness of the face”を”左顔”の第１～第５項目のスコアから”右顔”の第１～第５項目のスコアを引いたものと定義した。逆の指標として”plainness of the face”を第6～第8項目を用いて定義した。10人の被験者の顔について、20名の評定者による評価を実施して集計したところ、10人中8人の顔で上記2つの指標が正となり、上記の仮説が当てはまることを示している。大脳半球の機能差が表情の左右差に表出される可能性について議論した。

PA2-178　ヒトの視覚性空間性注意の神経基盤．－皮質電気刺激による検討－

鈴木　匡子[1]、中里　信和[2]、丹治　和世[1]、社本　博[2]、山鳥　重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]財団法人広南会広南病院脳神経外科

視覚性空間性注意における頭頂葉の役割を直接的に調べるため，皮質電気刺激によりマッピングを施行した．対象は，頭頂葉に硬膜下電極を留置した難治性てんかん患者3名（アミタールテストによる言語優位半球1例，非優位半球2例）．電気刺激は持続時間2秒，強さは5-10mA でafter dischargeの生じないレベルとした．課題としてglobal/local attention shiftをみるcompound letter task (CLT)および方向性注意をみる線分2等分検査を用いた．課題を施行中に皮質電気刺激を行い，再現性をもって誤りまたは遅延反応が得られる部位を同定した．その結果，言語非優位半球頭頂葉後部に，CLTでは正反応で線分２等分検査で誤反応の出る部位と，CLTでは誤反応で線分２等分検査で正反応が得られる部位が独立して同定された．一方，言語優位半球頭頂葉ではCLTで誤反応，線分２等分検査で正反応が得られる部位が検出され，逆のパターンを示す部位はなかった．以上より視覚性空間性注意には頭頂葉後部が関連し，注意の範囲の変換と方向性注意には，部分的に異なる神経ネットワークが関わっていることが示唆された．

PA2-179　感情プライミングにおける神経ネットワーク

野村　理朗[1]、大平　英樹[2]、羽田　薫子[3]、飯高　哲也[4]、定籐　規弘[5]、岡田　知久[5]、米倉　義晴[6]
[1]名古屋大・人間情報、[2]名古屋大・環境、[3]東海女子大、[4]名古屋大・情報文化、[5]岡崎国立共同研究機構・生理研、[6]福井医大・高エネルギー研究センター

感情プライミングは、最小限の刺激入力により感情状態を快または不快へとシフトさせる現象である。本研究では、この現象としての感情プライミングについて、Even-related機能的磁気共鳴画像（fMRI）による神経画像イメージング手法を用いて検討を行うことである。被験者14名が、各刺激に対し怒り・中性・幸福の3択を行う間にその脳活動を計測した。ターゲット刺激は、表出強度の弱い曖昧な怒り表情であり、ターゲット刺激の提示直前にプライム刺激として以下４条件、怒り表情・中性表情・物体（電話）、統制条件としてのフラッシュ（光）刺激が35ms提示された。すべての条件において、両側の前下側頭回、左前帯状回に有意な血流量の増加がみられ、なかでも前帯状回吻側部の賦活は、怒り表情プライム条件において他３条件のいずれに対しても有意であった。さらに、この部位の活性化は右側紡錘状回、及び内側前頭回の活動と負の相関を示し、表情カテゴリ判断の正答率とは正の相関を示した。本研究の結果から、感情プライミングの神経的基盤として上記3部位が関与することがわかった。

PA2-180　アレキシサイミア（失感情症）の表情認知による情動機構の解明　－PETによる解析－

鹿野　理子[1,2]、福土　審[2,3]、本郷　道夫[4]、谷内　一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北大・医・心療内科、[3]東北大院・医・人間行動学、[4]東北大・医・附属病院総合診療部

アレキシサイミアとは情動表出の困難さを示す、心身症患者に多い性格傾向である。アレキシサイミアの脳内機序を解明することは、正常な情動機構の解明とその障害による疾病解明につながる重要さを持つ。我々は正常被験者をトロントアレキシサイミアスケール（TAS-20）によりアレキシサイミア（12名）とコントロール（12名）に分類し、$H_2{}^{15}O$-PET（positron emission tomography）を用いて、表情認知（怒り、悲しみ、幸福、無表情）課題を遂行中の脳血流を計測した。アレキシサイミア群はコントロール群と比較して情動表情認知時に右大脳新皮質脳血流の低下を、左大脳新皮質で脳血流の増加を示した。このような半球性の変化は無表情の認知時には認められなかった。各被験者のTAS-20値（高値ほどアレキシサイミア傾向が強い）は情動表情認知時の右大脳皮質（眼窩皮質,前頭葉内側,頭頂葉内側,後頭葉）血流と負の相関を示した。無表情の認知時にはTAS-20と相関する部位は認められなかった。これらより、右大脳新皮質における情動処理機能が正常な情動の発現に重要であり、その障害が心身症発症に関与していると考えられる。

PA2-181 乳幼児の言語音処理時の脳機能の左右差：近赤外分光法による検討

古屋 泉[1]、森 浩一[1]、皆川 泰代[1]、林 良子[1]
[1]国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

無無侵襲脳機能測定法である多チャネル型近赤外分光法NIRSを使用して，0～5歳の乳幼児における脳血液反応を左右側頭部の聴覚野近傍において記録し，聴覚言語音の音韻および抑揚の処理の発達を検討した．分析合成された同一の単語の繰り返し（平均1単語／秒）をベースラインに，その単語の音韻の最小対となる単語をランダムに50%混合した時（音韻対比），抑揚の最小対単語を同様に50%混合した時（抑揚対比）の総ヘモグロビンHbの変化量を測定した．聴覚野近傍のチャネルにおけるHbのピーク変化量の左右差を側化指数LI=(L-R)／(L+R)を求めて比較すると，1歳以上の幼児においては右利き成人（古屋ら，Neurosci Res 2000）と同様に，音韻対比では抑揚対比に比較して左優位の反応が観察された（$p<0.0001$）．一方，1歳未満の乳児においては，音韻・抑揚変化時に左右聴覚野付近に有意な反応が観察されたにもかかわらず，音韻対比と抑揚対比の側化指数に有意な差が観察されず，言語音の音韻・抑揚の処理が左右一方に偏ったものでないことが示された．この結果は，活動部位の局在化が困難な誘発脳波による検討で議論されていた，乳児期の音韻処理の左右差の論議に一定の結論をもたらすと考えられる。

PA2-182 顔面と手指にわたる複合受容野をもつニホンザル頭頂葉ニューロン

横地 博子[1]、神代 真里[1]、田中 美智雄[1]、入來 篤史[1]
[1]東医歯大・大学院・顎顔面生理

6頭の覚醒ニホンザル中心後回の顔面・手指再現の後方に隣接する頭頂間溝部皮質より，顔面と手指に体性感覚受容野をもつ単一ニューロン活動を記録した。重点的解析を行った1頭のサルでは，記録した236個のニューロンのうち，39個（16.5%）が顔面と手指の両方に受容野をもち（FHNs），96個（40.7%）が顔面のみ（FNs），65個（27.5%）が手指のみ（HNs）に受容野をもつニューロンであった。他5頭でもこれらの比率は同様であった。HNsの記録領域の外側に隣接してFNsの記録領域が存在した。FHNsは，HNs領域との境界に接するFNs領域内から記録された。これらのニューロンの適刺激は，顔面・手指の皮膚や毛，あるいは口腔粘膜の軽接触，歯のtapping，舌の突出，手指行為（grasping, pinching, flexion and extension）などであった。特にFHNsでは，受容野の能動的接触時に活動するものが多かった。さらにFHNsの大部分は，エサを摘んで口に入れる・物を掴んでかじるなど，顔面に手指を近づけるような行為発現時に選択的に活動した。これらの受容野特性や記録領域の局在から，FHNsは顔面と手指の合目的的協調行為をコードすることが示唆される。

PA2-183 瞬時力学系による創造的バインド神経回路モデル挙動による心理分析挙動の解釈

高瀬 光雄

脳の領野間情報伝達を想定した階層状神経回路モデルの瞬時力学系挙動は、外部からの入力に対しカオスを生じ関連する記憶を無意識状態で探索し、入力に対し最も正解確率の高い記憶を、かつ脳の評価部からのトップダウンフィードバックにより高い価値がある記憶を意識化し連想するように振舞う。これは、この正解確率と評価された価値に比例した広さの局所吸引域が作られ、カオスの探索軌道がそこに入る確率が高いことによる。特に、脳の評価部からのトップダウンフィードバックが十分強いとき、経験や記憶に無い状況を、その価値が十分に高ければ、記憶されたオブジェクトの組み合わせからバインドし意識化し心にうかべることができると考えられる。報告者はこれを創造的バインドと呼び、これらのモデルと挙動を示してきた。ここでは、このモデルの挙動が、心理分析でのFreud-Rapaportの意識に関する理論に示される項目と整合した挙動がいくつか見られることを示す。これらのことは、このようなモデルによる精神分析挙動の解釈の一歩と考えられる。また、モデルでは、力学系による挙動によっているが、これは挙動の理解には必要な要素と考えられる。

PA2-184 反応時間生成の神経機構のモデル

岡本 洋[1,3]、深井 朋樹[2,3]
[1]富士ゼロックス(株)中央研究所、[2]玉川大学工学部、[3]科学技術振興事業団 戦略的基礎研究推進事業

認知・行動において、刺激呈示から反応開始までの時間(反応時間)は一般に非常に長く(>100 ms)、試行毎に大きくばらつく。反応時間を単純な神経伝導/伝達の遅れだけから説明することは難しく、これらの性質は反応生成に関わる何らかの内的過程の反映であると考えられている。我々は行動実験で観測される反応時間の性質を神経活動のレベルから説明するモデルを提案する。モデルは膜電位双安定なニューロンから成るリカレントネットワークの確率過程力学により記述される。数値シミュレーションにより以下の結果を得た。PSTHが定める平均発火率は、時刻0における刺激呈示を起点として、非常にゆっくり、ほぼ線形に増加する。平均発火率のこのような変化は、サッカードあるいはタイミング生成に関わるニューロンの活動パターンとして、実際に観測されている。リカレントネットワークを構成するニューロン群から投射を受ける別のニューロンが活動を開始する時刻を反応時間とみなすならば、その統計的性質は実際に観測される反応時間の統計的性質をよく再現する。以上から、反応生成の内的過程をマクロレベルで説明する枠組みとして有望視されているアキュムレータモデルの構成要件(内部信号の線形増加、増加率の試行毎変動およびしきい値固定)の神経基盤が示唆される。

PA2-185 Predictability modulates thalamic response in stimulus-reward association

小村 豊[1,2]、田村 了以[2]、上野 照子[2]、西条 寿夫[2]、加我 君孝[1]、小野 武年[2]
[1]東京大・医・感覚運動、[2]富山医薬大・生理

Reward prediction is important for goal-directed behavior. Reinforcement learning models have been often applied to the nigrostriatal system, but seldom to the posterior thalamus (PT) linking with the reward circuit. We assessed PT responses in rat's appetitive operant behavior. When reward occurred without sensory cues (unpredictable condition), PT neurons displayed phasic responses to reward (RR). However, in cue-reward pairing (predictable condition), they showed no RR, but two temporal response patterns during the cue and delay. The early, phasic responses (ER) occurred shortly after the cue onset. The late responses (LR) gradually increased and peaked just prior to reward. After reward parameter (contingency, value or timing) alters, reward prediction is assumed to be unreliable at first, but gradually become more reliable with repetition of trials. ER, LR and RR fluctuated differently as predictability changed. Correlating these results with the theoretical models, we discuss the thalamic role in rewarding information.

PA2-186 導電性高分子を用いた神経刺激電極の作製における基礎研究

伊藤 雄一郎[1,2]、大西 保志[3]、木内 一壽[2,4]、八木 透[1,2]
[1]名古屋大院・工・計算理工、[2]理研・BMC研究センター、[3]愛知県工業技術センター、[4]岐阜大・工・生命工

本研究の目的は、導電性高分子のひとつであるポリピロールを用いて、人工眼等の神経インタフェースにおける神経刺激用の微小電極を作製することである。ポリピロールを用いることにより、金属製の微小電極に比べて生体親和性を向上できると考えられる。本研究ではその基礎実験として、ポリピロールのマイクロパターン作製、細胞培養による生体親和性の評価を行なった。マイクロパターンの作製には、酸化重合剤の光反応性を利用する手法を用いた。その結果、最小線幅3 μmのマイクロパターンを作製することができた。またマイクロパターンの導電率は最大17.6 S/mであった。なお導電率はパターンサイズや重合時間に依存することが実験により示された。生体親和性の評価では、ポリピロール上にPC12細胞とラット後根神経節細胞を培養し、それらの成長を観察した。その結果、培養細胞はポリピロール上で生存し、突起を伸長して成長することが示された。これらの結果より、神経刺激用の微小電極に適用可能なサイズまでポリピロールを微小化できることが示された。またポリピロールは高い生体親和性を持つことが示された。

PA2-187　独立成分分析によるマルチニューロン活動の自動的Spike Sorting

高橋　晉[1]、櫻井　芳雄[2]、安西　祐一郎[1]
[1]慶應大院・理工・計算機科学、[2]京都大院・文・心理

マルチニューロン活動記録法により計測した複数の神経活動から、単一神経活動を分離する作業がSpike Sortingである。しかしながら、個々のニューロンのバーストによるスパイク形状の変化と、複数のニューロンがほぼ同時に活動することによるスパイク形状の歪み(スパイク・オーバーラップ)が原因となり、既存のk-means法などでは正確な分離は困難である。特にテトロード電極により計測された信号は、複数の神経活動が瞬間的に混合された信号であるため、分離はより困難となる。そこで、統計的に独立な成分を分離する独立成分分析(ICA)を採用することにより、神経活動の正確な分離が可能になると考えた。本研究は、スパイクの形状に依存しない統計的な独立性を基準としたICAと、従来のk-means法を組み合わせた新しいspike sorting法を提案する。バーストとスパイク・オーバーラップが存在するシミュレーション・データに本手法と既存のAutomatic Cluster Cutting法両者を適用し比較したところ、本手法が有効であるとの結果を得た。サルの前頭連合野からテトロード電極により計測したマルチニューロン活動に本手法を適用した結果についても報告する。

PA2-188　コンピュータ制御による多機能記録解析システム

中田　泰司[1]、三上　隆[2]、藤川　孝満[1,3]、宮田　和子[1]、吉野　美幸[1]、鈴木　義久[1,4]、遠藤　克昭[1,4]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]バイオテックスKK、[3]滋賀医療技術専門学校、[4]京都大学大学院医学研究科

現在我々が使用している一般用記録解析システムとしてはNicoletやAxon等の製品があるが、これらのシステムは神経科学の研究に使用する場合、前者は誘発電位や筋電図、後者は細胞内電位法やパッチクランプ法により得られた電位の記録解析を目的に構成されているため、応用性に欠けるところが難点であった。また、これらの解析システムに使用するコンピュータに他のソフトを加えて同時に作動させるのが難しい点も指摘されてきた。我々が開発した新しい記録解析システムはこれらの欠点を克服するものである。現在、準備できるソフトとしては反応加算、連続記録、ヒストグラム、パルスカウント等がある。連続取り込み時間も、最近のコンピュータの容量は100GBにも及ぶので、無限に近く、これだけでも従来のレコーダーを越えている。最新のA-Dコンバータを使用することによりサンプリングタイムは1マイクロ秒まで可能であり、この点もNicoletやAxonを凌駕している。このシステムは研究だけでなく学生実習にも使用できるので用途も広い。

PA2-189　計算論的神経構築学の方法論

内山　博之[1]
[1]鹿児島大・工・情報工学

脳の計算は各小領域で分散的に行われる．各小領域は，ニューロンと入力線維によって形成される固有の規則性を持つ構造をとる．そのような規則性を持った構造を神経構築 (neuroarchitecture) と呼ぶこととする．計算論的神経機構学 (computational neuroarchitectonics) は計算の構造的基盤としての神経構築の特徴と計算の性質との関連を明らかにすることを目的に提案された．計算論的神経機構学では，神経場を同種の情報の空間的な分布とし，各小領域での計算を入力神経場への様々な操作による出力神経場の生成過程と捉える．本演題では，単一神経場内の操作，複数神経場間の相関，地図の座標変換，神経場の時間特性の変換などの神経構築での操作の例を挙げて神経構築の構造特性との関連を考察し，計算論的神経機構学の方法論を探る．

PE2-001　グリア細胞の分化・発達に及ぼす細胞密度および甲状腺ホルモンの影響

足立　達美[1,2]、高永　博実[2,3]、桜井　洋子[4]、石堂　正美[2]、国本　学[2,3]、阿相　皓晃[4]
[1]国立水俣病総合研セ、[2]国立環境研、[3]北里大・薬、[4]都老人研・神経生物

甲状腺ホルモン (TH) はオリゴデンドロサイトの分化やアストロサイトの発達に影響することが知られている。細胞の分化・発達は細胞間コミュニケーションに制御されていることから、細胞密度などの培養条件によってTHの効果が異なる可能性が考えられる。そこで、ラット胎仔大脳半球の初代培養系におけるグリア細胞の分化・発達に及ぼす細胞密度およびTHの影響を調べた。アストロサイトは、低密度で培養するとほとんど観察されなかったが、白血病増殖阻止因子を添加すると、グリア繊維酸性蛋白質 (GFAP) の発現量は高密度で培養した場合と同等のレベルまで増加した。また、高密度の場合にはTH添加によってGFAP発現量が増加した。オリゴデンドロサイトは細胞密度に関わらずTHの添加によって増加したが、その増加率は高密度で培養した方が顕著であった。以上の結果から、グリア細胞の分化・発達に対するTHの効果は、細胞間コミュニケーションによって増強されることが示唆された。

PE2-002　新規myelin-associated glycoprotein (f-MAG)の構造および発現調節機構の解析

小糸　寿美[1]、奥村　宣明[1]、永井　克也[1]
[1]大阪大学・蛋白研・代謝

ミエリン構成蛋白質の1つであるmyelin-associated glycoprotein (MAG) は、ミエリン最内層に局在を持つことや細胞接着に関与する構造を持つことから神経軸索に対する認識や接着に関与すると考えられている。MAGはミエリン形成能を持つ成熟したオリゴデンドロサイト (OLs) から発現するとされているが、それ以前の未成熟なOLsにおいて新規MAG遺伝子関連分子の存在を見出し、本大会にて報告してきた。この分子は既知のMAG スプライシングバリアント (L-MAG、S-MAG) とは異なり、S-MAGの5' 末端配列を一部欠失した構造を持っていた (5' -deleted MAG改めf-MAG (fetal type MAG))。さらに、f-MAG全長配列を決定するために分化初期段階のOLs細胞群からmRNAを精製し、SMART法を用いた完全長cDNAライブラリーを作製した。得られたクローンの配列をもとにCOS7細胞で強制発現させると約52kDの蛋白質を確認した。一方、初代培養系においてもL-MAG発現以前にf-MAGを確認することができる。そこで培養初期にcAMPを添加するとf-MAGの発現が増大するが、ついで発現するL-MAGには影響しなかった。以上の事実はf-MAGが脳の発達段階において機能を持つことを示唆するが、f-MAGとL-MAGは異なった発現調節を受けると考えられる。

PE2-003　shiverer mutant mouse由来オリゴデンドロサイト前駆細胞の性状

清和　千佳[1,2]、杉山　一郎[1,3]、松本　勲武[2]、阿相　皓晃[1]
[1]東京都老人総合研究所・神経生物、[2]お茶の水女子大、[3]慶應義塾大・医

shiverer mutant mouse(shi/shi)はミエリン塩基性タンパク(MBP)のexon3から7までを欠損している自然発生的ミュータントマウスでヒトでは18q-症候群に対応しており、生後10日目ころより振戦の症状を現しその後硬直けいれんを引き起こして3-4ヶ月で死亡する。これまでshi/shiを用いてin vivoで中枢におけるそのミエリン形成異常を調べた研究はいくつか報告されているが、実際にshi/shiのオリゴデンドロサイト（ミエリン形成細胞）を扱って解析した研究はほとんど皆無である。本研究は私達が確立したオリゴデンドロサイト(OL)の培養系を用いてshi/shi由来のオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)を採取し、その細胞系譜を調べることにより、ミエリン形成不全にいたらしめるミュータントマウスのOPCおよびOLの異常発現とその原因を細胞レベルで解明することを目的とした。これまでの結果から、shi/shiのOPCは野生型由来のOPCに比べて形態的な異常は特にみられなかったが、A2B5陽性細胞の分化が抑制されており、また細胞周期に関与するp53の発現に変化が認められた。以上のことよりOPCの分裂および分化についてMBPの果たす役割の重要性が示唆された。

PE2-004 Heat shock protein 108 mRNA expression during the development of chicken brain and retina

Dong Hoon Shin[1]
[1]Department of Anatomy, Dankook University College of Medicine, Chonan, Korea

The developmental expression of heat shock protein 108 (HSP108) mRNA is mapped in chicken brain and retina using in situ hybridization technique. In the case of the brain, HSP108 mRNAs were mainly localized in the neuroepithelium at E7. While intense HSP108 signals were still detected at E14, the intensities of the signals were significantly decreased when it comes to E17. On the other hand, HSP108 expression was changed again at adult stage; the intensities of signals were increased again, and the relative signal intenseties were differing in accordance with each cell types. As for developing retina, the similar tendency of spatial and temporal expression of HSP108 mRNA was observed in each retinal layer. HSP108 expression is developmentally regulated thorough the organogenesis of the eye, and may play some important roles in ocular development. We first show that HSP108 might play an important role in development of chicken cerebellum and retina, which seemed to be distinct from those in the adult stages.

PE2-005 オリゴデンドロサイトの分化過程におけるCREBの発現とリン酸化

志賀 葉月[1]、久保 稔[1]、山根 ゆか子[1]、桜井 洋子[2]、阿相 皓晃[2]、伊藤 悦朗[1]
[1]北海道大・院理・生物科学、[2]東京都老人研・神経生物学

オリゴデンドロサイトの分化過程で働いている転写調節因子として，われわれはcAMP response element binding protein（CREB）に着目した。CREBはオリゴデンドロサイトの分化過程やミエリン鞘形成過程で何らかの役割を果たしていると考えられるが，いつ発現するのかは不明である。本研究では，胎生18日のWistarラット胎児から大脳皮質を摘出し，7日間初代培養した。まずは各段階におけるCREBの発現とそのリン酸化を免疫細胞化学法によって比較した。A2B5陽性細胞（O-2A前駆細胞が多い）では，CREBはほとんど発現していなかった。それと同時に，リン酸化CREB（p-CREB）の発現も抑えられていた。O1陽性細胞（未成熟なオリゴデンドロサイトが多い）では，ほとんどの細胞でCREBの発現が確認できた。p-CREBについても，それらの細胞の核での局在が確認された。次に，膜透過性cAMP（1 mM dBcAMP）の投与ならびにPKAの阻害剤（10 μM H-89）の投与による，p-CREB陽性細胞の細胞数の変化を調べた。O1陽性細胞では，dBcAMP投与でp-CREB陽性細胞の数が増え，H-89投与で有意に減少した。これらの結果から，オリゴデンドロサイトの分化にはCREBの発現とリン酸化が関与しており，リン酸化はcAMPが誘導していることがわかった。

PE2-006 L-Serine合成酵素 3PGDH遺伝子のアストロサイト特異的発現

古屋 茂樹[1]、三苫 純也[2]、清水 基宏[1,3]、吉田 一之[1,4]、篠田 陽子[1]、鈴木 康夫[3]、東 徳洋[5]、田中 秀幸[4,5]、渡辺 雅彦[6]、平林 義雄[1]
[1]理研・脳総研・神経回路メカニズム、[2]The Burnham Institute、[3]静岡県大・薬学研究科、[4]東京農工大・連合農学研究科、[5]宇都宮大・農学部、[6]北大・医学研究科

アストロサイトは中枢神経細胞の生存発達と機能の維持だけでなく、その修復や再生の際にも重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。我々はアストロサイト条件培養液中の神経栄養活性物資としてアミノ酸L-Serを同定した。L-Serは未熟なプルキンエ細胞や海馬錐体細胞の生存と樹状突起発達を強力に促進した。本研究ではL-Serの示す神経栄養活性の分子機構を明らかにすることを目的に、培養系でのL-Ser合成に関わる3種類の酵素のmRNA発現を検討した。その結果、神経細胞ではL-Ser合成の第1段階酵素である3-Phosphoglycerate dehydrogenase (3PGDH)のmRNAの発現がアストロサイトに比べて著しく抑制されている事実を見い出した。他の2種の酵素では神経細胞での発現抑制は認められなかった。アストロサイト特異的な3PGDH mRNAの発現パターンは、抗体による免疫組織化学的解析の結果とよく一致した。以上の結果から中枢神経系における細胞タイプ特異的な3PGDH 遺伝子の転写制御がL-Serの神経栄養活性を支配する分子機構である可能性が強く示唆された。

PE2-007 中枢神経系Axo-glial paranodal junction形成におけるCD9の新たな役割

石橋 智子[1,2]、池中 一裕[2]、井上 芳郎[3]、目加田 英輔[4]、馬場 広子[1]
[1]東京薬・薬、[2]国立生理学研究所・神経情報、[3]北大院・医、[4]大阪大学・微研

有髄神経軸索では活動電位はランヴィエ絞輪から絞輪へと跳躍伝導により伝わる。最近、ミエリン形成に伴い活動電位発生に関わる電位依存性Na^+およびK^+チャネルが、それぞれランヴィエ絞輪およびjuxtaparanodeに特徴的に局在し、このチャネル局在には軸索とミエリンが接するparanodal junction形成が重要であることが明らかとなった。paranodal junctionに局在する軸索およびミエリン側の分子は明らかにされつつあるが、junction形成機序やその生理的役割については未だ不明な点が多い。今回、我々はミエリン最外層に存在するCD9がparanodeにも存在し、CD9を欠損したマウスではparanode形成の異常を呈すること、さらに軸索上の膜蛋白質の局在も変化していることを見出した。4回膜貫通蛋白であるCD9は生体内で広範囲に分布し様々な分子と複合体を形成し、細胞間シグナル伝達において重要であることが知られている。以上のことよりparanodal junction形成に関与している分子複合体の中においてもCD9が重要な役割を果たしていると考えられた。

PE2-008 末梢神経再生過程における糖蛋白質糖鎖の変化

北村 邦男[1]、闇 剣虹[1]、野村 正彦[1]
[1]埼玉医科大学・第一生理

ウシ末梢神経ミエリンのP0糖蛋白の主成分糖鎖はハイブリッド型のGP3,GP4,GP5が、PASII/PMP22では複合型のOPPE1が主成分である。これら糖鎖は全て硫酸を含有しており、P0-G5とPASII-OPPE1は硫酸化グルクロン酸を含有することが明らかとなっている。前回、ラットにおいてこれらの糖蛋白糖鎖が成長や加齢によって変化するかを検討し、ミエリン形成初期には高マンノース型の糖鎖が顕著であることを報告した。今回は末梢神経損傷後の神経再生過程における糖鎖構造の変化を検討した。座骨神経を挫滅させた後、挫滅部近傍の神経組織約1cmの断片及びそれらから得られたミエリンより糖ペプチド画分を調製した。糖ペプチドはグリコペプチダーゼA消化し、遊離したオリゴ糖をピリジルアミノ化蛍光標識後HPLCにより分析した。その結果、前回報告したミエリン形成初期に優位であった高マンノース型の糖鎖が神経の再生過程においても著明に増加していることが明かとなった。また、それら以外にも損傷部には未損傷部と異なった糖鎖が存在した。しかしながら、ミエリン由来の糖鎖に関しては損傷／未損傷部で殆ど変化が無かった。以上のことから、再生過程の神経組織中には、まだミエリンに組込まれる前の糖蛋白か、神経再生（ミエリン形成を含む）に関与する糖蛋白の存在が示唆された。

PE2-009 脊髄および末梢神経におけるセリン合成酵素（3PGDH）の発現局在および損傷後の発現増強

山下 登[1]、渡辺 雅彦[1]
[1]北海道大学医学研究科生体構造解析学分野

3-phosphoglycerate-dehydrogenase (3PGDH)はLセリン合成の律速酵素である。脳では、3PGDHの発現は星状膠細胞と嗅神経を包むグリア細胞に豊富であるが、神経細胞にはほとんど認められない。この事実から、脳の神経細胞はその生存・分化・代謝に必要なLセリンの合成と供給を、グリアに頼っていると考えられている。今回我々は、ラット脊髄および坐骨神経を用いて、脊髄および末梢神経系における3PGDH発現細胞の特定と、末梢神経損傷後の発現変化について検討した。
共焦点顕微鏡で観察すると、3PGDHは脊髄ではGFAP (astrocyteのマーカー)と、坐骨神経ではS-100 (Schwann細胞マーカー)とよく重なり、いずれにおいてもNeurofilament (軸索のマーカー)とは一致しなかった。また坐骨神経損傷に伴って、創部およびその末梢側での3PGDH発現強度は増加した。さらに、マクロファージのマーカーであるED-1 を用いて創部を免疫染色したところ、3PGDHはED-1陽性細胞には検出されなかった。以上より、末梢神経系においても3PGDHは神経要素には発現せず、周囲の支持細胞に発現することが判明した。さらに、損傷に伴うSchwann細胞での発現増強は、Lセリンの供給を介して末梢神経の修復や再生にも関与している可能性が考えられる。

PE2-010　NOGO-A EXPRESSION IN OLIGODENDROCYTES DURING THE POSTNATAL DEVELPOMENT OF RAT SPINAL CORD DORSAL FUNICULUS

武富　雅則[1]、木下　暢暁[1]、木村　一志[1]、北田　容章[1]、井出　千束[1]
[1]京都大院・医・生体構造医学機能微細

Nogo-A is known as a neurite outgrowth inhibitor in the CNS. In this study, we produced anti Nogo-A antibody and examined the time when Nogo-A is expressed in oligodendrocytes at the cervical level from P0 (postnatal day 0) through P28 and adult Wistar rats. At P0, almost no myelin sheath was formed on axons, with only one or two myelin lamellae formed on few axons by electron microscopy. At P12, myelin sheath formation occurred on almost all axons. These myelin sheaths were immature having thick inner and outer loop cytoplasm. At P21, all the axons were surrounded by thick mature myelin sheaths with adult-type inner and outer loops. Rip, an oligodendrocyte marker, was already exprssed in some oligodendrocytes from P0. Althoug an extensive myelination had begun by oligodendrocytes before at P12, Nogo-A was first detected in cuneate fasciculus at P15, and exhibited adult-type pattern at P21. It is suggested that Nogo-A is expressed in the oligodendrocytes associated with the mature myelin sheath.

PE2-011　ラット大脳皮質由来培養Type I Astrocyteのカルシウム応答性及び成長因子誘発性Calcium Oscillationに対する炎症性サイトカインの抑制的効果

樋口　千登世[1]、工藤　佳久[1]、森田　光洋[1]
[1]東京薬大・生命・生体高次機能学

ラット大脳皮質より単離した培養Type I Astrocyteは、培養条件により異なったカルシウム動態を示す（Higuchi, C et.al,Neurosci,Res.suppl.23,248,' 99)。すなわちADM（Astrocyte Defined Medium）においてほとんど全ての細胞がグルタミン酸等の刺激に対してCalcium Oscillationを示すが、ADMから成長因子(EGF,bFGF）を除いた場合（ADM-GF）は一過性のカルシウム応答のみが見られる。一方、Type I Astrocyteを炎症性サイトカイン(IL-1β,TNFα,IFNγ）で処理した場合、グルタミン酸に対する応答が低下すると共に成長因子によるCalcium Oscillationの発生が阻害された。この傾向はmicroglia、O2A-progenitorの存在下で、より顕著になった。このことより、Type I Astrocyteのカルシウム動態により成長因子と炎症性サイトカインが拮抗的に制御され、脳における炎症、再生に関与していることが示唆される。

PE2-012　アストロサイトにおけるα-およびβ-synucleinの発現

丹治　邦和[1]、森　文秋[1]、中条　茂男[2]、今泉　忠淳[3]、吉田　秀晃[3]、平林　敬浩[2]、吉本　真[4]、佐藤　敬[5]、高橋　均[5]、若林　孝一[1]
[1]弘前大・脳研・分子病態、[2]昭和大・薬学部・生物化学、[3]弘前大・脳研・脳血管病態、[4]大正製薬・医薬研究所、[5]新潟大・脳研・病理

α-synuclein(α-S)遺伝子が家族性パーキンソン病の原因遺伝子として同定されたことをきっかけに、この蛋白の生理的機能にも興味が注がれている。正常脳ではα-Sはシナプス前終末に局在しており、グリア細胞にはα-Sの免疫原性は認められない。一方、β-synuclein(β-S)もまたシナプス前終末に局在しており、グリア細胞での発現の報告はない。しかしながら、最近オリゴデンドログリアを培養するとα-Sを発現しうることが報告された。そこで今回、培養系を用いヒト正常アストロサイトがα-Sおよびβ-Sを発現するか否かについて検討を行った。結果としてRT-PCR、ウエスタンブロッティングおよび免疫染色を用いた観察から、アストロサイトが培養系においてα-Sおよびβ-Sを発現しうることが示された。アストロサイトは脳内において神経伝達物質および免疫応答の調節など様々な機能に関与していることから、これらの知見はα-Sおよびβ-Sの生理的機能を解明する端緒となると考えられる。

PE2-013　有機リン系神経剤による培養アストロサイトの細胞障害と細胞内シグナル伝達系の関連

磯部　一郎[1]、清水　秀夫[2]、前野　善孝[1]、岩佐　峰雄[1]、小山　宏義[1]、中村　昌美[1]、大瀧　純[1]、長尾　正崇[1]
[1]名古屋市立大・医・法医、[2]名古屋市立大・医・共同研究教育センター

我々は第43回神経化学会大会において、有機リン系神経剤の一つであるsomanの類似物質BPMP(bis(pinacolyl methyl)phosphonate)が、培養アストロサイトに対し、細胞質内空胞の出現と線維性アストロサイトへの形態変化を惹起し、同時にp44/42MAPキナーゼの活性化を誘導することを報告した。今回はこれらの形態変化のうち、特に細胞質内空胞の出現とMAPキナーゼの活性化との関連を明らかにし、さらにこの空胞の超微形態的本態を明らかにすることを目的として研究を進めた。その結果、この空胞の出現はMAPキナーゼの上流のMEKの阻害剤であるU0126により抑制されること、またこの空胞を電子顕微鏡で観察すると、二重の膜によって境界された、腫大した細胞内器官が認められ、その内容には、一部で崩壊したクリステ様構造物を含んでいることが示された。このことは化学物質によるいわゆる空胞変性において見られる一つの変化とMAPキナーゼの活性化が深く関わっていることを示しており、細胞障害の過程において惹起される形態的変化とシグナル伝達系の関連に新たな知見を与えうるものと考えられた。大会ではさらに詳細な超微形態的検討を加えて報告する予定である。

PE2-014　APOA-I 依存性コレステロール放出におけるスフィンゴミエリンの役割

伊藤　仁一[1]、長安　祐子[1]、横山　信治[1]
[1]名古屋市大・医・生化I

これまで私たちは apoA-I によるコレステロール (Cho) 放出が caveolae domain のスフィンゴミエリン (SM) により制御され、スフィンゴミエリナーゼ (SMase) 処理によって apoA-I による Cho 放出は促進され、その後 SM の細胞レベル上昇に伴いCho 放出は抑制されることを見い出した．これらの知見から、私たちは細胞膜の SM レベルの上昇を抑制することによって apoA-I による Cho 放出を促進あるいは継続させると考え、本実験では SMase 作用後に D609 により SM 合成を抑制し、実際に apoA-I 依存性の Cho 放出が促進されるかどうかを検討した．　SMase 処理されたアストロサイトは SM の他にホスファチジルコリン (PC) やジアシルグリセリドの合成も亢進され、またこれらの脂質合成は D609 により抑制されたことから、アストロサイトの SM は PC とセラミドから合成されるものであることが示唆された．一方、apoA-I 依存性の Cho 放出は私たちの予想に反して、D609 で SM 合成を抑制することにより著しく抑制された．この時、apoA-I で誘導される SM 合成および ER 膜から細胞質への Cho 移行も D609 によって抑制された．これらの知見から、細胞内スフィンゴミエリンは apoA-I による Cho 放出に重要である Cho の細胞内輸送の駆動力になりうることが示唆された．

PE2-015　セロトニンによるアストロサイトのコレステロール代謝制御

上野　幸子[1,2]、伊藤　仁一[2]、長安　祐子[2]、横山　信治[2]
[1]名市大、医、精神、[2]名市大、医、1生化

アストロサイトはアポリポ蛋白質E(アポE)と共に細胞表面のコレステロールや燐脂質を分泌してHDL様リポ蛋白質を新生し、中枢神経系の脂質代謝や細胞間脂質輸送において中心的役割を担うと考えられる。一方アストロサイトには様々なセロトニン(5HT)受容体が存在し、5HT機能に対するアストロサイトの関与が示唆される。本研究で我々は5HTがアストロサイトの脂質代謝に強い抑制作用のあることを見い出したので報告する。ラット胎児大脳アストロサイトを5HTで5分間刺激するとコレステロール、メバロン酸合成は減少し、内在性アポE依存性コレステロール放出も抑制された。またこれはHMG-CoA reductaseの直接の抑制であることが示唆された。アストロサイトに存在する様々な5HT受容体に対するアゴニスト、アンタゴニストについて検討したところG_qを介した$5HT_{2A}$受容体アゴニストであるαMETで同様の反応が認められた。また$5HT_{2A}$受容体アンタゴニストであるケタンセリン、リタンセリンにより5HTのコレステロール合成抑制作用が阻害された。以上より5HTは$5HT_{2A}$受容体を介してアストロサイトのコレステロール代謝抑制作用を示すことが示唆された。$5HT_{2A}$受容体は幻覚や不安と関連あるといわれており、5HTが脂質代謝を介して精神機能に関与している可能性のあることが示唆された。

PE2-016 アストログリアーサブセットの機能解析

池島（片岡） 宏子[1]、相磯 貞和[2]、湯浅 茂樹[3]
[1]慶應大・医・解剖、[2]慶應大・医・解剖、[3]千葉大・医・第2解剖

アストログリアには複数のサブセットが存在し、ニューロンとグリアの接着因子であるテネイシンを発現しているサブセットと、テネイシンを発現していないサブセットがある。最近、これらのアストログリアーサブセットが中枢神経系の再生に機能している可能性があることが報告されており、再生阻害に関わるとされてきたアストログリアが新たな一面を持っていることが考えられる。本研究では、アストログリアのこの新たな機能を解析するために、アストログリア初代培養系を用いてアストログリアーサブセットの選別を試みた。まず、マウステネイシン遺伝子の5'上流領域をクローニングし、8種類の長さの異なる上流欠失変異体を作成した。このコンストラクトをそれぞれ導入して、マウスアストログリア初代培養系におけるテネイシン遺伝子の発現調節領域を検討した。次に、テネイシン遺伝子の細胞特異的な転写調節機構を利用して細胞破壊作用のある外来遺伝子であるherpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV-tk)をアストログリア初代培養系において発現させた。その結果、ganciclovirの濃度依存的にアストログリアーサブセットを選別することができた。現在、今回選別されたアストログリアーサブセットを用いて機能解析を進めている。

PE2-017 網膜再生過程における未分化細胞のギャップ結合と細胞分化に伴うその消失

大井 華子[1]、桑田 治[1]、斎藤 建彦[1]
[1]筑波大学・生物科学

ギャップ結合は脳神経系に広く分布しており、ギャップ結合を介した電気的な細胞間の連絡が情報伝達に重要な役割を果たしていることが知られている。一方、発生初期の脳神経細胞にもギャップ結合が多く存在することが報告されているが、その機能的意味についてはまだ詳しく調べられてはいない。そこで、我々はイモリの網膜再生系を用いて、再生初期の網膜細胞間におけるギャップ結合の存在と、再生過程における時空間的変化を明らかにすることを試みた。その結果、1）再生初期の未分化細胞は互いにギャップ結合により連絡していること、2）未分化細胞が神経細胞へと機能分化する過程でギャップ結合が切れること、3）その後成熟した網膜になる過程で同種の細胞間に機能的ギャップ結合が新たに形成されること等を、細胞間を流れるギャップ電流の測定と細胞内への色素注入によるトレーサー・カップリングによって明らかにした。さらに、再生過程の網膜からギャップ結合の構成単位であるコネキシン遺伝子を網羅的に単離し、それらの再生過程における時空間的発現様式をin situ hybridizationを用いて明らかにすることを試みたので報告する。

PE2-018 サル大脳新皮質におけるc-myc 遺伝子の領野特異的、層特異的な発現パターンについて

渡我部 昭哉[1]、山森 哲雄[1]
[1]基生研・種分化第一

大脳新皮質は多種多様なニューロンから形成される。我々は、領野、層、ニューロンサブタイプの違いを示す分子マーカーを求めて、サルの皮質におけるさまざまな遺伝子の発現パターン をin situ hybridization法によって調べた。その過程で、サル視覚野において、領野の違いに対応して不連続な発現を見せる分子群を発見した。Mycはもともとガン遺伝子として同定された転写因子ファミリーで、細胞の増殖他さまざまな過程に関与している。ところが、意外なことにc-mycは1次視覚野においては第6層に特異的に発現していることが分かった。この発現は2次視覚野では見られず、1次と2次の境界で突然発現はとぎれていた。c-mycの他にrsk3と、IRS2が、c-myc とよく似た発現をすることが分かった。一方GluR1, GluR6, GluR7も視覚野の6層で発現しているが、c-mycとは違って、2次視覚野との境界で発現はとぎれず、他の領野でも発現している。このことはc-mycが、領野特異的な機能に関連したニューロンサブタイプに発現している可能性を示している。c-mycはマウスにおいては、新皮質でほとんど発現しておらず、進化的な観点からもc-myc 発現ニューロン群の性質は興味深い。

PE2-019 2種類の嗅覚系神経幹細胞によるニューロン形成とグリア形成

福島 菜奈恵[1]、横内 久美子[1]、川岸 久太郎[1]、森泉 哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

【目的】成熟期脳においても、嗅球では、側脳室周囲の神経幹細胞の増殖、移動、分化により絶えず新しいニューロンが生成されている。この移動は側脳室から嗅球へつづく明瞭な帯状の構造物(rostrsl migratory stream (RMS))として観察され、移動後、嗅球ニューロン（顆粒細胞と傍糸球体細胞）に分化する。嗅球でのニューロン形成がこの幹細胞に由来することはよく知られているが、嗅球内にも神経幹細胞が存在するのではないかと考え、RMSを切断して移動を阻止し、嗅球内神経幹細胞の存在を証明しようと試みた。【方法】成熟雄ラットの左RMSを切断後、BrdUを投与し2週間生存させた。ニューロン（NeuN）とグリア（GFAP）に対する免疫組織化学反応後、同一切片でBrdUを検出した。非切断側を対照側とし、嗅球顆粒細胞層において、BrdU陽性細胞のニューロンとグリアの比率を比較した。【結果】BrdU(+)細胞に対するBrdU(+)NeuN(+)細胞、BrdU(+)GFAP(+)細胞の比率は、RMS切断側では4％、37％、また対照側では37％、23％であった。【結論】細胞移動が阻止された嗅球において、局所に存在する神経幹細胞によるニューロン形成を証明できた。さらに、2種類の嗅覚系神経幹細胞（嗅球内；脳室周囲）によるニューロン形成率に大きな差異があることが明らかになった。

PE2-020 副嗅球および鋤鼻神経細胞の共培養系におけるチロシン水酸化酵素含有神経細胞の分化誘導

村本 和世[1]、長田 俊哉[3]、根岸-加藤 みどり[2,4]、守屋 敬子[2,4]、黒田 洋一郎[1]、市川 眞澄[2,4]
[1]東京都神経研・分子神経生物、[2]東京都神経研・発生形態、[3]東工大院・生命理工・分子生命科学、[4]科学技術振興事業団

フェロモンの情報処理における副嗅球神経細胞の役割を解析する目的で、ラット副嗅球の初代培養系を確立した。この培養細胞にフェロモン受容器である鋤鼻器の培養細胞を加え、共培養した。共培養の結果、副嗅球由来神経細胞中のチロシン水酸化酵素（TH）含有神経細胞数が有意に増加した。一方、鋤鼻および主嗅球細胞の共培養では、副嗅球での場合と異なり、主嗅球培養神経細胞内のTH含有神経細胞数の増加は認められなかった。反対に、嗅上皮組織片との共培養では主嗅球培養細胞内でのTH含有神経細胞数は増加したものの、副嗅球培養細胞内での増加は認められなかった。嗅上皮からの入力遮断により、主嗅球では糸球体層に位置するTH陽性の糸球体周辺細胞が消失すること、主嗅球と嗅上皮との共培養系でTH陽性神経細胞が単独培養に比べて増加することなどが既に報告されている。従って、鋤鼻系においても、鋤鼻神経細胞によってTH陽性神経細胞を含め、副嗅球神経細胞の分化や成熟が誘導され、その誘導には感覚器と投射先の適切な組み合わせによる特異的調節機構が働いていることが示唆された。

PE2-021 ATBF1(AT-motif Binding Factor 1) のラット脳における発現解析

石井 陽子[1]、川口 誠[1]、野上 重治[1]、高川 清[1]、尾矢 剛志[1]、井戸 章雄[2]、三浦 裕[3]、橋本ー玉置 知子[4]、坂田 宣夫[5]、Yingulan Zhao[1]、玉置 大器[6]、笹原 正清[1]
[1]富山医薬大・医・第2病理、[2]宮崎医大・内科、[3]名市大・医・生体制御、[4]兵庫医大・遺伝、[5]昭和薬大・生化、[6]カルガリー大・医・生化分子生物

【目的】ATBF1は,Multiple homeodomain zinc finger familyに属し,神経,筋分化に関与するとされる。本研究は正常発達脳のATBF1発現を解析し,その機能を検討した。【方法】在胎12日胚から成熟ラットの脳を材料とした。大脳と脳幹に分け,Northernを,抗ATBF1抗体作成後,Western,免疫組織化学を行った。【結果・考察】NorthernおよびWesternにより,脳幹部を中心としATBF1-Aの発現を見出した。発現は在胎14日より認められ,在胎20日をピークとし,成熟ラットでは著明に減弱した。染色性は神経細胞の核に局在し,淡蒼球,線状体,視床,視床下部等の神経核および,上丘,下丘,橋,延髄,脊髄腹側等のmarginal zoneに発現した。松果体,嗅球,前庭小脳,網膜,内耳での発現も確認できた。MAP2,MAP5,PCNA,GFAPとの比較により,ATBF1-Aの発現は最終分裂を終えた神経細胞に始まり,神経分化後期にピークとなることが明らかになった。ATBF1は体性感覚路および自律神経中枢に領域特異的に発現し,それら特定の機能をもつ神経細胞の最終分化を誘導する転写因子であることが示唆された。

PE2-022　P19 神経細胞分化におけるGQ1bと神経特異蛋白質の局在

小山内　たか[1]、小谷　政晴[2]、ユエン　シーテー[3]、佐内　豊[4]、武田　茂樹[5]
[1]都臨床研・生命情報、[2]都臨床研・臨床遺伝、[3]英国・国立生物学研究所、[4]都臨床研・生命情報、[5]新潟脳外科病院

P19 EC 細胞をレチノイン酸処理した神経細胞分化の過程で、ガングリオシドGD3、 GT1b、 GQ1bの顕著な発現とそれらの生合成酵素活性の増加を報告した。今回は、上記のガングリオシドおよびGFAP、GAP-43、 synaptophysin、 NCAMs の細胞表面と細胞内局在を調べた。神経分化細胞をショ糖密度勾配法で分画し、膜成分についてTLC-免疫染色法、ウエスタンブロット法、細胞の免疫二重染色法（共焦点蛍光顕微鏡による観察）で検討した。GQ1bとsynaptophysin、 NCAMsはショ糖密度勾配法で分画したシナプス小胞分画にのみ存在していた。GD3の特異抗体、R24 は神経細胞と非神経細胞の両者を染色した。GT1bと GQ1bはGFAP抗体陽性の非神経細胞には局在せず、神経細胞の細胞体、神経突起および軸索の表面に局在していた。GT1bより GQ1bの方が特異的な局在を示し、GQ1b抗体とsynaptophysin抗体、NCAMs 抗体との２重染色においても、細胞体、神経突起および軸索の膜表面上の微細な顆粒状の突起あるいはトゲ状の構造物が強く染色された。その形態からシナプス小胞あるいはシナプスボタンであると考えられた。

PE2-023　神経特異的RNA結合蛋白質Huの機能解析

岡野　J 洋尚[1]、赤松　和土[1]、矢野　真人[1]、早川　佳芳[1]、Robert Darnell[2]、岡野　栄之[1]
[1]慶應大・医・生理、[2]Rockefeller University

肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性脳脊髄症の標的抗原として同定されたHu蛋白質は、神経細胞特異的RNA結合タンパク質で、ショウジョウバエの神経細胞の分化と維持に必須のタンパク質であるELAVと高い相同性を持ち、哺乳類の中枢神経系においても神経分化を促す機能を持っていることが示された。Hu蛋白質の神経分化促進作用の分子機序を解明するためにはHu蛋白質が結合するRNA配列を見いだす必要がある。そこで我々はSELEX法を用いてHuタンパク質がUGUUUGUの繰り返し配列に高い親和性で結合することを明らかにし、さらにマウスcDNAライブラリーから逆転写したRNAプールを用いて、Hu蛋白質に高親和性に結合する複数の遺伝子配列を同定した。実際にその全ての配列がUGUUUGUの繰り返し配列を含むことがわかった。培養細胞を使った解析からHu蛋白質がこれらの遺伝子配列を転写後レベルで制御していることが示唆された。さらにHu蛋白質の生体内での役割を明らかにするために、HuDのノックアウトマウスを作成した。現在、スクリーニングされた標的分子がマウスの脳内でHu蛋白質によりどのような調節を受けているかを解析している。

PE2-024　脊髄後根神経節ニューロンの分化に与えるNecdinの影響

高崎　理紗[1]、西村　伊三男[1]、植月　太一[1]、谷浦　秀夫[1]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御

Necdinは中枢および末梢神経系のニューロンの最終分化（分裂終了）に際して発現する蛋白質である．Necdinは細胞増殖抑制作用があるため，ニューロンの増殖抑制を介して最終分化を促進する機能を持つことが推定される．そこで，今回，マウス後根神経節(DRG)ニューロンを用いてNecdinの発現と機能を検討した．in situハイブリッド法では胎生12日のDRGに高濃度のNecdin mRNAを含む細胞が存在した．次に胎生12日目のDRGから調製した細胞をNGF存在下で培養し，抗Necdin抗体と抗MAP2抗体とで二重染色を行い，ニューロン分化に伴うNecdinの発現を調べた．Necdinは培養１時間後では検出できず，24時間以降にはニューロンの核に集積していた．次に，NecdinのDRGニューロン分化への影響を検討するため，Necdinの翻訳開始領域を含むアンチセンス(AS)およびセンス(S)オリゴヌクレオチドで処理したDRG細胞をNGF存在下で培養した．24時間後にニューロン数の変化を調べたところ，S群では未処理の細胞と比較して約80%がニューロンに分化したが，AS群では4%以下であった．したがって，NecdinはDRGニューロンの分化に重要な働きをすることが推定される．

PE2-025　マウス中枢神経幹細胞のin vitro分化時におけるNecdinの発現解析

福永　典子[1]、谷浦　秀夫[1]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御

Necdinは脳発生初期の分裂終了ニューロンに発現する細胞増殖抑制能をもつ蛋白質である．今回胎生10日のマウス神経管から調製した神経幹細胞をin vitro条件下で分化させ，細胞分化に伴うNecdinの発現を免疫染色法によって検討した．神経幹細胞はEGFとFGFの存在下で培養し，分化は両因子を除去することで行った．BrdU陽性の増殖性細胞は分化0日では70%であったが，6日後には10%以下となった．Nestin陽性の神経幹細胞は0日では50%であったが，2日後には10%以下に減少した．MAP2陽性のニューロンは分化0日にも約10%存在し，徐々に増加して10日後には35%になった．GFAP陽性細胞は分化後2日まではごくわずかしか認められなかったが10日後には40%になった．これに対して，Necdin陽性細胞は0日には既に約30%の細胞の核内に存在したが，強陽性を示す細胞は殆ど存在しなかった．一方，Necdin強陽性の細胞核をもつ細胞は10日目には約10%存在し，それらの細胞は全て MAP2陽性であった．これらの結果より，Necdinはin vitro条件下では未分化細胞にも存在し，一部のニューロンでは最終分化に伴ってNecdinが核内に蓄積されるものと推定される．

PE2-026　神経分化におけるvon Hippel-Lindau遺伝子の役割

田嶋　信義[1]、村田　英俊[2]、菅野　洋[2]、安藤　冨男[3]、奥田　研爾[1]
[1]横浜市大・医・細菌、[2]横浜市大・医・脳外、[3]横浜市大・医・麻酔

von Hippel-Lindau(VHL)癌抑制遺伝子はVHL病の原因遺伝子であり、腫瘍発生、血管新生のメカニズムとして重要な役割を担っている。中枢神経系においてはVHL蛋白は神経特異的に発現しているが、その役割、発現意義に関しては明らかにされていない。今回、ヒト神経芽細胞種を用いて神経分化におけるVHL蛋白の役割を検討した。VHL遺伝子を導入し、VHL蛋白を安定発現している細胞はvaricosityをもった突起を伸張させ、神経マーカーであるNPYとneurofilament 200 kdを高発現した。また、脱分極刺激、コリン刺激に応じてNPYを調節性分泌するようになった。さらに、パッチクランプ法による電位依存性カリウムチャネル電流測定により、KvおよびEAG電流発現様式に著しい影響が生じることが明らかとなった。一方、VHL遺伝子をプロモーターに対し逆向きにつないだ（antisense - orientated）プラスミドを導入して作成されたVHL抑制細胞は、これらの神経特性が抑制された。以上の所見はVHLがこの細胞に本来備わっている神経特性に対し重要な役割を担っており、かつ、形態学的、生化学的、生理学的にも成熟した神経へと単独で誘導しうる能力を有する事を示唆している。

PE2-027　p53欠損成体マウス小脳より樹立した神経株細胞における新規遺伝子の探索

冨永　光俊[1]、友岡　康弘[1]
[1]東京理科大院・基礎工・生物工

我々は、p53欠損成体マウスの小脳から多くのクローン性株細胞を樹立した。その中の2Y-3tは比較的小型の細胞であり、小脳顆粒細胞に特異的に発現しているZic1の発現が認められた。また、血清培地中では増殖し、NestinとNF-Lを発現しているが、グリア細胞のマーカー蛋白の発現は認められない。さらに、無血清培養下に移すと細胞体から顕著な突起伸長が見られ、NF-Lの発現が増加する一方でNestinの発現が減少した。このことから2Y-3tは神経細胞への分化誘導が可能な株細胞であり、神経細胞の分化メカニズムを解析するうえで有用なモデル系になると考えられた。そこで、サブトラクション法により神経細胞の分化に関与する新規遺伝子の探索を行った。その結果、分化型2Y-3tにおいて発現上昇を示す17　cDNAクローンが得られた。2Y-3tの分化過程におけるこれらの遺伝子の発現パターンは、初期上昇型、中期上昇型および経時的上昇型の3つに分類できた。その中の新規遺伝子No.60およびNo.73の中枢神経系の発生過程における発現を解析した。No.60の発現は胎仔期には認められず、生後から成体にかけて増加した。一方、No.73の発現は胎仔期11日目から13日目の間で高く、成体脳では低レベルの発現であった。本発表では、この2つの新規遺伝子の解析結果について報告したい。

PE2-028 大脳皮質ニューロンの分化過程における分子発現タイムテーブル

川口 綾乃[1,2,3]、宮田 卓樹[1,3]、斎藤 加奈子[1]、岡野 栄之[3,4]、小川 正晴[1,3]
[1]理研・脳センター・細胞培養技術開発チーム、[2]大阪大学医学部眼科、[3]CREST、[4]慶應大学医学部生理学教室

ほ乳類大脳の発生過程において、ニューロンは脳室帯に存在する未分化な前駆細胞の分裂により生みだされる。分裂により生じた幼弱なニューロンは移動し大脳皮質を形成するが、その分化の過程で経時的に変化する細胞内の分子発現、形態の変化を検討した。
まず胎生中期のマウス大脳の神経上皮細胞の低密度分散培養を5分間隔で細かく記録し、分裂の時刻をそれぞれ同定した。培養ののち細胞を固定し、分裂後の経過時間が同定された各娘細胞でどのような分子が発現しているかを免疫化学的に検討した。XYZステージコントローラーを備えた倒立顕微鏡を用いて数多くの分裂細胞の同定をすることで、ニューロン誕生の瞬間から、時間軸に沿って変化する分子発現のタイムテーブルを作成する事が可能であった。さらにこれらの観察により得られた知見と細胞の形態変化との関係を検討するため、組織の3次元構築を保ったままで観察可能なスライス培養系を用いて検討を行っている。

PE2-029 マウス網膜スライス培養法：網膜発生のリアルタイム断面視

齋藤 加奈子[1,3]、宮田 卓樹[1]、川口 綾乃[1]、倉持 浩[1]、永井 健治[2]、宮脇 敦史[2]、八杉 貞雄[3]、小川 正晴[1]
[1]理化学研究所 脳総合科学センター 細胞培養技術開発チーム、[2]理化学研究所 脳総合科学センター 細胞機能探索技術開発チーム、[3]東京都立大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 発生プログラム研究室

網膜は大脳及び小脳と同様に層構造を有するが、「その3次元的組織構築／細胞配置がどのようなルールに従って成し遂げられるか」に関しては、大脳や小脳に比べて、極めて情報が乏しい。一方、網膜では、細胞産生のプログラムが転写因子群によって、段階的に制御されていることが、比較的よく説明されている。これらの事と「網膜前駆細胞はどんな形をしているのか」「どんな分裂パターンを示すか」など細胞レベルの情報とのリンクを分子機構探求は切望している。我々は上記の問題点の解明を目指して、胎生期マウス網膜のスライス培養法を確立し、ダイナミックな細胞の挙動をとらえる事に成功した。

PE2-030 GeneChipを用いた胎生マウス脳の発達時期における遺伝子発現プロファイル

松木 亨[1]、古市 貞一[1]
[1]理研・脳センター・分子神経形成

マウス小脳は、胎生期に構成ニューロンであるプルキニエ細胞や顆粒細胞等の増殖・分化・移動が始まり、生後もダイナミックな形態変化を伴いながら発達する。小脳発達に必要な様々な神経発生イベントは、遺伝的プログラムに基づいて正確に起こる。しかし、これら神経発生イベントに関与する遺伝子システムには未だ不明な点が多い。我々は、小脳形成の分子機構を明らかにするため、マウス脳の発達段階に沿って発現変動する遺伝子群を網羅的に解析し、発達ステージ特異的な遺伝子発現の時空間的体系化を試みている。本研究では、小脳の組織・神経回路形成に関係する遺伝子カスケードの体系化をめざし、胎生12日目から生後0日目までのマウス脳における遺伝子発現プロファイルをAffymetrix GeneChip (Mu11K subA + subB,U74 subA)を用いて解析した。この発達ステージに特異的に発現する遺伝子群は、発現パターンによるクラスター解析により5つのグループに大別された。また、胎生15日目の小脳における発現レベルが全脳に比べて2倍以上高く、しかも発達に伴い変動する遺伝子を282個検出した。現在、一部の遺伝子について、遺伝子発現の定量的な時系列変化と細胞・脳領域特異性をそれぞれRT-PCR法とin situ Hybridization法で解析しており、これらの遺伝子発現プロファイルも併せて報告する。

PE2-031 小脳顆粒細胞・前駆細胞の増殖調節

岡野-内田 孝幸[1]、小宮 義璋[1]、新関 亮[2]、石崎 泰樹[1]
[1]群馬大・医・分子病態、[2]神戸大・医・衛生学

ニューロンの数の調節においてその前駆細胞の増殖が大きな役割を果たしていると考えられているが、それがどのように調節されているかは未だ明らかではない。小脳顆粒細胞・前駆細胞（GCPs）は、外顆粒層のより表層に位置する細胞が高い分裂能を示し、それらは細胞表面抗原HNK-1を強く発現していることが報告されている。GCPsの増殖調節について明らかするため、より高い分裂能を有する細胞を選択する方法を検討した。幼若マウス小脳よりGCPsを調製し、抗HNK-1抗体をコートしたdishを用いたimmunopanningを行った。GCPs の約80%がdishに結合したが、その中でもdishに弱くしか結合していない細胞はHNK-1弱陽性であり、dishにより強く結合した細胞はHNK-1強陽性であった。それぞれの細胞を増殖促進因子であるShh存在下で接着培養した結果、HNK-1 強陽性の細胞ではBrdUの取り込み率が高く、より長い時間取り込み能が保持されていた。またHNK-1強陽性の細胞の中には、培養後も成熟したニューロンのマーカーであるNeuNの発現が弱い未分化なものが存在していた。すなわち、抗HNK-1抗体を用いたimmunopanningにより、分裂能の高いGCPsを単離する事が可能となった。

PE2-032 神経細胞分化の規定要素としての神経選択的サイレンサー（NRS）のレパートリーとその進化的意義

泉 七衣[1,2]、森 望[1,2]
[1]国立長寿研・分子遺伝、[2]科技団・戦略「脳を守る」

神経伝達物質の合成酵素や受容体、イオンチャネル、シナプス関連分子や神経骨格系分子等、神経機能に必須の遺伝子の多くが、神経選択的サイレンサー(neural restrictive silencer, NRS) の支配下にある。NRSはNRSFあるいはRESTとよばれる約120 kDのZn-finger型の核内転写因子により制御されるが、その遺伝子欠失変異体は神経系の発達異常をおこし、胎性致死となり、また機能阻害体（DN体）の強制発現により神経分化が早まることから、この転写因子NRSF/RESTは神経の最終分化に必須であると考えられる。NRSは、現在までに十数個の神経系遺伝子のプロモーター近傍に同定され、遺伝子導入やトランスジェニックマウス等によりその神経分化への重要性が証明されてきた。昨今、ヒトゲノムプロジェクトの終了にともない、ヒトゲノム中ににあるNRSおよびNRS様配列を調査し整理した。その結果、従来想定されていた遺伝子に加え、機能未知の遺伝子（EST等）を含め、新たに複数の遺伝子を特定した。これらの多くは進化上、遺伝子重複により創出され、神経機能獲得に特異化したものである。これを元に、神経分化、神経進化におけるNRS-NRSFシステムの意義を論ずる。

PE2-033 ゼブラフィッシュ網膜視蓋投射系における前シナプス分化とWntシグナル

徳岡 宏文[1]、吉田 知之[1]、松田 尚人[1]、三品 昌美[1]
[1]東大・院医・分子神経生物、CREST・JST

中枢神経系シナプスの形成・保持・除去の分子機構を明らかにするために、胚が透明で観察に適したゼブラフィッシュの網膜視蓋投射系を用い、培養神経細胞においてシナプス形成を促すと報告されているWntシグナルについて解析した。ニコチン性アセチルコリン受容体βサブユニット（nAChR-β3）遺伝子のプロモーターによりGFPを発現させた所、網膜神経節細胞にほぼ特異的な発現が見られ、視蓋における視神経終末の発達が可視化された。さらに一つのベクター上に二つの遺伝子発現カセットを組み込み、同一の細胞でGFPと、1) Wntシグナルの負の制御因子であるglycogen-synthase kinase-3β のドミナントネガティブ変異体、または2) 正の制御因子であるGSK-3β-binding proteinのドミナントネガティブ変異体を発現させた。その結果、1)ではGFPのみ発現させた場合に比べて軸索の伸長速度と軸索分枝の拡がりが減少し、逆に2)では増加した。この結果は、シナプス形成の最終段階である軸索の伸長停止およびシナプス前部の形成にWntシグナル系が関与していることを示唆する。

PE2-034　脈絡叢はSlit2を介して嗅球僧帽細胞の軸索を反発する

玉田　篤史[1,2]、村上　富士夫[1,2,3]
[1]基礎生物学研究所　行動制御部門、[2]科学技術振興事業団　CREST、[3]大阪大学大学院　基礎工学研究科　脳科学

脈絡叢は側脳室、第3および第4脳室内に存在する組織であり、胎生期に終脳・間脳境界部、間脳蓋板および後脳蓋板の脳室内への陥入により生じる。我々はこれまでに胎生期ラットの脈絡叢上皮組織が拡散性分子を分泌することにより、視床上部および嗅球僧帽細胞の軸索を反発する作用を持つことを見いだしている。さらに、視床上部の軸索に対して働く脈絡叢由来の拡散性反発分子がSemaphorin 3Fであることを強く示唆する知見を得て、昨年の本大会において報告した（Neurosci. Res. 24, S35)。本研究では嗅球の軸索に対する脈絡叢由来の反発分子の同定を試み、脈絡叢で発現することがすでに確認出来ているSemaphorin 3FおよびSlit2の2分子について検討を行った。まず、これらの嗅球の軸索に対する反発作用について調べた結果、Slit2のみが強い反発作用を示し、脈絡叢の反発作用を模倣できることが分かった。さらに、脈絡叢組織による反発がSlitの受容体であるRoboの細胞外ドメイン分子の存在下で阻害されることが明らかとなった。これらの結果より、Slit2が脈絡叢由来拡散性反発分子として嗅球の軸索誘導に関与することが示唆される。

PE2-035　視床ニューロンにおけるBDNFとNT3の基質依存性の軸索伸長制御機構

花村　健次[1]、原田　昭子[1]、村上　富士夫[1,2]、山本　亘彦[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工、[2]科学技術振興事業団、戦略的基礎研究推進事業

視床皮質投射の形成に対するニューロトロフィンの果たす役割を明らかにするため、培養下における視床ニューロンの軸索伸長を解析した。ラットの胎生15日目の視床組織片を、コラーゲンゲルあるいは一旦ホルマリン固定した大脳皮質切片上(生後7日目)で、BDNF, NT3のニューロトロフィン存在下(各200nM)で2-7日間培養した。コラーゲンゲル内ではBDNFを添加することで視床ニューロンの軸索伸長が著しく促進され、伸長距離が約2倍に増加していた。それに対して、NT3存在下では顕著な変化は見られなかった。一方、固定皮質切片上ではNT3の添加によって軸索伸長が約1.5倍増大し、BDNF存在下でも軸索伸長は増大したが、約1.2倍程度に過ぎなかった。以上、発達期の視床ニューロンの軸索伸長はコラーゲンにおいてはBDNF、固定切片上ではよりNT3によって促進されたことから、BDNFとNT3による基質に依存した軸索伸長の制御機構が存在することが示唆された。

PE2-036　神経突起伸長因子(Z-Leu-Leu-Leu-H)は脳型クレアチンキナーゼ活性を阻害する

大津　昌弘[1]、下田　裕太[1]、岩山　賢一[1]、伊藤　尚[1]、米本　恭三[2]、笠井　久隆[2]
[1]青山学院大院・理工・化学、[2]東京都立保健科学大学

【目的】本研究では、Z-LLL担体を用いた親和性クロマトグラフィーによりS-100β以外の標的タンパク質を分離・同定を行い、神経突起伸長メカニズムの解明を試みる【方法】神経突起伸長は、PC12細胞を用いて観察した.クレチンキナーゼ活性は、クレアチン燐酸とADPから生成されたATPを直接HPLCで測定する方法を開発・適用した【結果】Z-LLL-HはNGFと同様に突起形成が観察された.標的タンパク質をウシ大脳抽出液から陰イオン交換、逆相HPLCとアフィニティ-クロマトグラフィーを組み合わせて、43kDaタンパク質を単離した.このタンパク質をトリプシン消化後、ペプチドを分離し、そのうち4つのペプチドのアミノ酸配列分析（12-32など合計68残基）を行った.これによりZ-LLL-Hの標的タンパク質は脳型クレアチンキナーゼと同定された.また、本酵素の活性はZ-LLL-H処理によりほとんど消失した1).現在、Z-LLL-Hの神経突起伸長と脳型クレアチンキナーゼ活性阻害の相関について研究を進めている.1)下田ら,東保学誌3(3),173-175(2000)

PE2-037　軸索進展時におけるPlexinA2とSlitの機能的相互作用の検証

宮下　俊雄[1]、呂　さんよぶ[1]、平手　良和[1]、岡本　仁[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・発生遺伝子制御研究チーム

Zebrafish胚に於いてrohon-beard細胞と三叉神経節感覚神経細胞はslit2の強制発現により影響を受ける神経細胞である。特に三叉神経核感覚神経細胞はその中枢枝が神経管の中にはいる前にSlit2を強制発現すると神経管の中にはいることが出来ずに迷走することが明らかになっている（Yeo et al, paper in preparation)。しかし、PlexinA2のタンパク質への翻訳をアンチセンスモルフォリノオリゴヌクレオチドにより阻害した胚にSlit2を強制発現すると三叉神経節感覚神経細胞の中枢枝は神経管の中に入る。このことからplexinA2はslit2を介した軸索進展に関わることが推測される。実際三叉神経節感覚神経細胞ではSlitの受容体として知られるRobo2が発現している。そこで培養細胞にPlexinA2並びにRobo2を共発現させた結果この二種類の膜蛋白は結合しうることが明らかになった。以上のことよりPlexinA2とRobo2は少なくとも三叉神経節感覚神経細胞に於いて受容体複合体を形成しslit signalを細胞内に伝えている可能性が示唆された。

PE2-038　一次求心性軸索の脊髄への投射路形成とcadherin-7の発現

井上　喜久代[1]、岡戸　信男[2]、志賀　隆[2]
[1]筑波大学修士課程医科学研究科、[2]筑波大学基礎医学系解剖

発生初期に脊髄神経節より伸長する一次求心性軸索（PAA）は、脊髄背外側部のエントリーゾーンから脊髄内部へと侵入するが、PAAによるエントリーゾーンの認識機序は不明である。今回我々は、cadherin-7 (cad-7)を強発現する神経堤細胞の一群がエントリーゾーンに局在すること(Nakagawa and Takeichi, 1995)に注目し、それらがPAAの誘導に関与する可能性を考え、PAAの脊髄への投射とcad-7発現細胞の空間的分布とを、時間を追ってニワトリ胚で調べた。その結果、cad-7を発現する神経堤細胞の一群は孵卵2.5日から末梢へと移動して脊髄神経節の形成を開始するが、PAAが脊髄内部へ侵入する孵卵3.5日頃になると、cad-7を強発現する細胞はエントリーゾーン周辺に局在するようになった。すなわち、エントリーゾーンへのPAAの投射とcad-7発現細胞の局在とがほぼ同時に生じることが示され、両者の間には相関があることが確認された。このようなcad-7のエントリーゾーンでの局在は孵卵5日まで見られたが、その後は脊髄後根に広く発現するようになった。また蛍光二重染色の結果、cad-7は軸索周辺の細胞に発現するが、軸索での発現は認められなかった。

PE2-039　発生期大脳皮質で発現するプロトカドヘリン分子の軸索伸長活性

Yun Zhong[1]、竹本　誠[1]、福田　剛[1]、村上　富士夫[1]、山本　亘彦[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工

我々は視床皮質投射形成の制御機構を明らかにすることを目的として、大脳皮質（生後7日目のラット）からcDNAライブラリーを作成し、発生期大脳での発現様式を基にして、層特異的に発現する分子あるいは軸索伸長を制御するであろう膜表面分子のスクリーニングを行ってきた。その中の一つとして、プロトカドヘリンファミリーに属する遺伝子が得られた。この遺伝子はマウスのプロトカドヘリンβ9とアミノ酸レベルで89%の高い相同性を持っていた。In situハイブリダイゼーションを用いて発生期での発現を調べたところ、胎生後期（胎生18日目）から生後1-2週目にかけて、大脳皮質と視床に比較的強い発現が確認された。さらに視床軸索の成長に対する効果を調べるために、そのタンパク質を強制発現させたCOS細胞の膜分画上で視床組織片（胎生15日目）を二日間培養した。その結果、コントロールの膜分画に比べて約二倍の伸長促進活性があることが判明した。以上のことから、本研究で得られたプロトカドヘリン分子は発生期の大脳皮質に発現し、視床ニューロンの軸索伸長に対して促進的に働くことが示唆された。

PE2-040 受容体型チロシンキナーゼEphAはリガンドephrin-Aとcisにも相互作用する

田中 英明[1]、尹 延植[1]、山下 ゆきえ[1]、野田 裕乃[1]、郷 正博[1]
[1]熊本大学大学院、医学研究科、神経分化学

Eph受容体型チロシンキナーゼは、反発性の軸索ガイダンスや血管網形成などの細胞間相互作用に機能する。そのリガンドは膜蛋白であり、発生過程におけるリガンドと受容体を発現する細胞集団は分離している場合が多いが、一部の神経細胞では共存する。例えば、網膜神経節細胞では共存し、ephrin-Aリガンドを過剰発現させるとEphA受容体の機能が阻害され、リガンドを除去された軸索は、外部(trans)のリガンド反応性が高くなることが、in vivoとin vitroの実験から報告されている。この分子機構は不明であったが、我々は受容体とリガンドを発現する細胞株のリガンドと受容体のFcキメラ蛋白に対する単一細胞の細胞接着作用から、同一細胞内のEphA受容体とリガンドephrin-Aとがcisにおいて相互作用することを示す結果を得た。この結果は、リガンドによる受容体のcisの調節の分子機構を理解するうえで興味深い。

PE2-041 光漂白法を用いたメルケル細胞除去による、毛包の感覚神経誘引性の消失

福田 潤[1]、石嶺 久子[1]、真崎 義憲[1]、塚田 信吾[1]、桝 和子[1]
[1]防衛医大・生理一

メルケル細胞が数多く集中しているヒゲ毛包上部に、感覚線維を強く誘引する作用があることは既に報告している。今回、この神経誘引作用がメルケル細胞によることを確かめる目的で、メルケル細胞を2種類の異なる蛍光色素を用いた光漂白法で選択的に取り除いて、誘引性の変化を調べた。メルケル細胞がキナクリン又はFM1-43を選択的に取り込む性質を利用して、いずれかの色素で標識した後、蛍光顕微鏡下でそれぞれの色素の蛍光を励起させることにより、メルケル細胞を選択的に殺した。こうして得られた光漂白毛包とDRGとを共同培養しても、神経線維は毛包に誘引されることなく伸長していた。毛包中の、蛍光色素を取り込まなかった細胞は、変わりなく増殖し、遊走する能力を示しており、障害を受けた様子は認められなかった。従って、毛包の神経誘引性は、メルケル細胞を選択的に殺したことによって消失したものと結論された。

PE2-042 網膜神経節細胞軸索路形成における終脳細胞と終脳由来chondroitin sulfateの役割

一條 裕之[1]、川端 いづみ[1]、久野 節二[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・解剖学

網膜神経節細胞の軸索は間脳の軟膜直下を伸長し視蓋へ投射するが、前方にある終脳へは侵入しない。本研究は網膜軸索伸長に及ぼす終脳の役割を検討した。in vitroにおいて網膜軸索は終脳細胞の突起からなる基質の上ではほとんど伸長しなかった。終脳基質は脊髄後根神経節細胞の軸索伸長に影響を与えなかったので、終脳基質は網膜軸索伸長を選択的に抑制すると考えられた。また終脳細胞条件づけ培地中に網膜軸索伸長を抑制する拡散性因子が含まれ、同様の効果は終脳の膜表在性分子の分画に検出された。この網膜軸索伸長抑制効果は熱に安定であったが、chondroitinase ABCによって破壊されたので、chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs)の糖鎖[chondroitin sulfate (CS)]であると考えられた。終脳由来CSの生体内の網膜軸索路形成に及ぼす影響を検討するために、胚の側脳室にchondroitinase ABCを注入し、内在性のCSを破壊した。網膜神経節細胞の軸索は間脳の表面を扇状に拡がって後背側へ伸長するが、chondroitinase ABC処理胚においては網膜軸索路が前方へ拡大した。終脳由来の分泌型CSPGの糖鎖CSは網膜軸索伸長を抑制し、軸索が前方の終脳へ侵入することを妨げ、視蓋へ方向付けると考えられる。

PE2-043 in vitro皮質脊髄投射の部位特異性とその発生過程

大野 孝恵[1,2]、金澤 一郎[1]、桜井 正樹[2]
[1]東京大学・医・神経内科、[2]帝京大学・生理学

皮質脊髄路(CST)をin vitroで再構築し、シナプス形成の脊髄内空間分布とその発生過程における変化を調べるため、新生ラット(P1)の感覚運動皮質と脊髄スライスの共培養を行った。皮質深層を電気刺激して脊髄よりfield(f)EPSPを100μの格子状に記録し空間分布を定量的に評価すると共に、biocytinを用いた順行性標識にてその終末を組織学的にも確認した。fEPSPは培養後5-6日よりまず脊髄灰白質全体にdiffuseに見られ、9日頃より腹側、周辺からの消退が始まり、14日にはin vivoでCSTの終わる脊髄背側のRexed IV-VI層にほぼ一致した部位に限局していった。この発生過程における神経終末分布の変化は組織学的にも確認され、また活動依存性である事を示唆する結果を得た。

PE2-044 神経突起伸長蛋白質Neurocrescinの活性部位

川崎 隆史[1]、波佐間 久美子[1]、藤森 一浩[1]、田口 隆久[1]
[1]産総研・関西センター・人間系・ニューロニクス

最近、我々は、ニワトリ除神経脚筋由来神経突起伸長蛋白質Neurocrescin (NC)の活性部位R1, R2, R3を同定し報告した。特にR2に関しては、その領域付近を欠損するNC変異体(rat type II)の神経突起伸長活性が著しく低く、更に60kDa NC結合蛋白(NCBP：前回報告)に対する結合能を欠くことから、その重要性がより強められた。本研究では、まず、ニワトリ胚終脳、ラット脳より各4種のNC欠損変異体をクローニングした。興味深いことに、これらの変異体蛋白質のニワトリ胚E5終脳神経突起伸長活性とNCBP結合能は、非常によい相関を示した。変異体蛋白質の中でrat type IIは、最も低い神経突起伸長活性とNCBP結合能を示した。更に、rat type II蛋白質の欠損部位に対するポリクローナル抗体を作製した。この抗体の神経突起伸長活性に与える影響を調べたところ、NCによる神経突起伸長をほぼ完全に抑制した。また、この抗体は、NCのNCBPに対する結合をもほぼ完全に阻害した。以上の結果より、NCの神経突起伸長活性において、rat type II蛋白質の欠損部位が非常に重要であること、NCによる神経突起伸長にNCBPが関与することが示唆された。

PE2-045 脊髄伸長反射路形成における末梢標的の影響（Bax欠損マウスを用いた解析）

絹笠 友則[1]、尾崎 繁[1]、濱中 宗司[1]、工藤 典雄[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・生理

脊髄伸張反射路のIa群線維と運動ニューロンの特異化した神経結合パタン形成は、末梢標的由来の因子を介した制御機構によると推察されているが、その末梢標的の役割は完全に明らかになっているとは未だ言えない。本研究では新生マウス(C57BL/6)の腰髄運動ニューロンに坐骨神経切断でアポトーシスによる細胞死を誘発。アポトーシスを促進する因子とされるBaxを欠損させたマウスを用いることにより、新生マウスの軸索切断による運動ニューロン死を抑制。このようなモデルを使用すれば筋由来の情報のない運動ニューロンやDRGニューロンを生存維持できる。運動ニューロンの同定には、脂溶性色素のDiIを逆行性に取り込ませたものと、チオコリン法によりAchE(Acetylcholinesterase)を染色したものを使用。P1までに坐骨神経切断を行ないP7で固定。AchEを染色し細胞の数と大きさを計測した。その結果、Bax欠損により軸索切断によるアポトーシスを免れた細胞を確認したがそれらは萎縮していた。また筋由来の情報のない運動ニューロンとIa群線維の結合が維持できるのかを観察した。これらからIa群線維と運動ニューロンの共通標的である筋由来因子が中枢内神経結合の維持に与える影響を観察することができた。

PE2-046　マウス胎仔初期自発運動における頭部と左右前肢の運動の時間空間的パターンの関連性

鈴江　俊彦[1]
[1]東京医科歯科大学・大学院・システム神経機能学

胎仔の運動は従来より、秩序の少ないランダムな性質を持つと考えられてきた。しかし、我々はin vitro経胎盤灌流法を用いてマウス胎仔の初期の自発運動を高精度で解析することにより、側方から観察した胎仔の右の体側の運動が再現性と秩序性を示すことを報告した(Suzue & Shinoda,1999)。今回はさらに、胎仔の左右両側の運動、左右方向の運動に関してどのような秩序が存在するかを明らかにするために、胎仔運動を腹側から観察記録出来るよう改良した方法を用い、左右前肢と頭部の動きの時間的空間的パターンの詳細について検討した結果について報告する。胎仔の種々の体部位が1-3分ごとに1回、数秒間動く自発運動エピソードの運動パターンの内で最も出現頻度の高いのは、エピソードの最初に頭部が動き、ついで左前肢ー右前肢の順に動くパターンと、頭部ー右前肢ー左前肢の順に動くパターンにであった。この2者について、頭部運動の軌跡を比較したところ、両者の間で軌跡が異なり、運動開始時点における頭部の運動方向に差異が存在することが明らかになった。この結果は、胎生早期の胎仔運動において、頭部の動きに機能的な意味を持つ多様性が存在していることを意味し、また左右両側の体部位を含む胎仔全体の運動についても秩序性が存在することを示唆している。

PE2-047　片側運動感覚野障害後の運動訓練が脳機構に与える影響

一原　里江[1]、村上　新治[2]、藤戸　裕[3]、松山　清治[3]
[1]札幌医大院・保・作業、[2]札幌医大・保・作業、[3]札幌医大・医・第2生理

【研究目的】障害後回復過程では，健常側大脳半球の変化が注目されている．Jonesら（1999）は，運動訓練効果を健常側大脳半球の組織的変化から証明した．本研究は大脳皮質障害後，訓練による脳の変化を電気生理的手法を用いて研究した．【研究方法】Wistar系雄ラット（4-6月令）18匹．障害を与え複雑訓練をする群（skilled群はしごと平行棒の走行），単純訓練をする群（simple群平面走行），訓練をしない群（no-training群）．sham-operationを行い同じ3群を加えた計6群（各々n=3）で行なった．［障害作成］麻酔下に微小電気刺激で右運動野前肢領域を確認後、電気的障害を与えた．指標として体性感覚誘発電位（SEP)を28日間の訓練前後に健常側大脳半球で計測．訓練終了後，灌流固定し，Cresyl violet染色にて障害領域を検討した．【結果】障害群にて健常側SEPは訓練前より顕著に遅延していた．さらに訓練群では潜時の遅延が抑えられる傾向が見られた．【考察】先行研究の大脳健常半球のシナプス数，密度の増加の報告，本実験でのSEP潜時の遅延から，健常側大脳半球を含む脳全体に機能再編が起きている可能性が示唆された．これは，障害後回復で脳全体が「システム」として機能再構築し，さらに訓練が再構築に影響を与えていると推測された．

PE2-048　嗅球の未分化顆粒細胞の発達に及ぼす匂い刺激の影響

山口　正洋[1]、森　憲作[1]
[1]東京大院・医・細胞分子生理

哺乳類の嗅覚系では成体においても神経細胞の新生がおこっており、嗅覚経路の一次中枢である嗅球では、顆粒細胞や傍糸球細胞と呼ばれる介在神経細胞が常に新生を繰り返している。このことは、成体の嗅覚神経回路がダイナミックに再構成されていることを示唆しているが、その分子機構や機能的意義については未だよく分かっていない。

我々は、ネスチン遺伝子の発現調節領域を用いて、新生神経細胞がGFPの蛍光によって可視化できるトランスジェニックマウス（GFPマウス）を樹立しており、このマウス嗅球では未分化顆粒細胞がGFP陽性細胞として観察される。個体に対する匂い刺激が、嗅球の新生顆粒細胞の発達に影響を及ぼすかどうかを解析するため、成体GFPマウスの一方の鼻孔を塞ぎ、匂い刺激の片側性遮断を行った。1か月後には、遮断側の嗅球においてBrdU標識された新生顆粒細胞の個数が明らかに減少していた。また、遮断側の嗅球では、GFP陽性顆粒細胞の神経突起の伸長や棘突起の形成が抑制されていた。これらの結果より、匂い刺激が未分化顆粒細胞の発達に対して促進的に働いていると考えられた。嗅覚は生後の訓練によって強化できる感覚であり、このような嗅覚の可塑性が、匂い刺激に依存した顆粒細胞による神経回路の再構成によって担われていることが推察される。

PE2-049　プルキンエ細胞が合成するニューロステロイドによる樹状突起スパイン形成の促進作用

坂本　浩隆[1]、浮穴　和義[1]、筒井　和義[1]
[1]広島大・総科・脳科学

脳がコレステロールをもとに合成するステロイドをニューロステロイドと呼ぶ。我々の研究により、小脳皮質が形成される新生期にはプルキンエ細胞がコレステロールからプロゲステロンを活発に合成することが見いだされた。我々は、新生期のプルキンエ細胞が合成するニューロステロイドであるプロゲステロンの作用をニューロンの発達、シナプス形成、神経回路網形成に着目して研究を進めている。本研究では、形態学的手法により、プロゲステロンの作用をスパイン形成を指標にして解析した。プロゲステロンを添加した培地で新生期ラットの小脳を培養すると、プルキンエ細胞の樹状突起スパインの形成が濃度依存的に促進された。この効果はプロゲステロン受容体のアンタゴニスト（RU486）により完全に阻害された。また、プロゲステロン合成阻害剤（トリロスタン）により内因性プロゲステロン合成を阻害すると、スパイン形成が抑制された。以上の結果、新生期のプルキンエ細胞が合成するプロゲステロンはプルキンエ細胞の樹状突起スパイン形成を促進することがわかった。我々は、プロゲステロンはプルキンエ細胞の樹状突起伸長とシナプス形成を促進することも明らかにしており、プロゲステロンは小脳皮質の神経回路網形成を担う重要な分子と考えられる。

PE2-050　一本鎖 CRE と calmodulin による Purα蛋白の構造変化と Purαの一本鎖 CREとの結合

郭　哲輝[1]、曽　玲暉[1]、三木　直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

【目的】モルヒネ耐性・依存形成メカニズムの研究過程で、我々は、一本鎖CRE (ssCRE) 結合蛋白質の精製・クローニングから本蛋白質をPur α と同定した。Pur α は、一本鎖DNAの(GGN)n 配列を認識・結合し、複製や転写活性を調節する蛋白と考えられている。我々は、Pur α とssCREとの結合を増強する因子がcalmodulin (CaM)であることも見いだした。Pur α とCaMとの結合活性を検討する過程で、Pur α の構造変化を見いだしたのでこれを検討した。【方法】非変性アクリルアミドゲルでGST-Pur α 、或いは、Pur α を含むサンプルを電気泳動し、銀染色、或いは、ウエスタンブロット後、抗Pur α 抗体や抗CaM 抗体を用いて解析を行った。【成績】(1) 銀染色から；GST-Pur α をssCRE/CaM 存在下で反応させると、その染色はCaMの濃度に依存し増強された。この現象は、ssCREにも依存した。(2) ウエスタンブロットから；非変性ゲルではPur α を含むマウス脳のサンプルは、抗Pur α との反応は非常に弱かった。一方、ssCREとの共存ではその反応性が著しく高められた。【結論】これらの結果は、ゲルシフトアッセイによるPur α とssCREとの結合活性と一致しており、Pur α の構造変化に伴い機能的役割も変化すると考えられる。

PE2-051　mRNA Subtraction法を用いた新規小脳特異的遺伝子の単離

片岡　宏隆[1]、深谷　昌弘[2]、渡辺　文寛[1]、キム　ジョムヒ[1]、森　寿[1]、渡辺　雅彦[2]、三品　昌美[1]
[1]東京大学・院医・分子神経生物、[2]北海道大学・院医・生体構造解析

小脳は、神経回路が単純であるためシナプス可塑性、形成、維持を分子生物学的に研究することが容易である。これまでの研究から、小脳に優位に発現する GluR δ 2、IP3RやAstrotactinなどが、シナプス可塑性や神経回路形成に重要であることが明らかにされている。しかしながら、小脳グロメルルスのように、シナプス形成や維持の分子機構が不明である現象も多い。そこで本研究では、小脳に優位に発現する遺伝子を同定するために、成熟ラットの小脳mRNAをtesterとし海馬mRNAをdriverとしてmRNA Subtraction法を行った。BLAST Searchにより、GluR δ2, GABA α6など計13種類の既知小脳優位な遺伝子断片と9種類の未同定遺伝子断片が得られていることが明らかとなった。In situ hybridization法により、これら9クローンのうち7クローンが顆粒細胞に優位に発現を示し、2クローンがプルキンエ細胞に限局して発現を示すことが明かとなった。

PE2-052 新規モデル動物・プラナリアを用いた神経回路形成とIgスーパーファミリー接着分子群の解析

房岡 恵理[1,2]、岡本 圭司[3]、峯田 克彦[4,5]、池尾 一穂[4,5]、五條堀 孝[4,5]、阿形 清和[3,6]、楠見 明弘[1]、武内 恒成[1]
[1]名古屋大院・理・生命理学、[2]奈良先端大・バイオ、[3]岡山大・理・生物、[4]総研大・遺伝学、[5]遺伝研・生命情報センター、[6]理研・発生再生センター

神経特異的免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリー接着分子群は、神経突起伸長、経路決定に重要な役割を果たす。我々は、進化的に最も原始的な脳を持つとされるプラナリア（扁形動物, Planarian *Dugesia japonica*）から、Igスーパーファミリー接着分子を同定し、解析している。プラナリアは進化上、前口動物（昆虫）と後口動物（脊椎動物）への分岐点に位置し、神経系進化・形成上、興味深いだけでなく、形態的にはシンプルであるが高度な脳を持っている。個体再生過程で神経発生を追うことができ、RNAiによる分子発現抑制も可能である。我々は、このプラナリアを新規モデル動物として、ESTデータベース構築と脳形成過程の解析を進めている。現在までに、マウスNCAM、DSCAM、Contactinなどに対するプラナリアオルソログの単離ができ、*in situ*での発現解析等を行った。プラナリアは線虫やショウジョウバエ等と比べても、哺乳類に近い分子群を持ち、また発現分布領域もそれぞれの分子によって異なっていた。この脳構造の構築とIgスーパーファミリー接着分子群の分子進化を報告する。

PE2-053 三叉神経の軸索形成過程において、プラコード由来の神経細胞がパイオニア・ニューロンとして働く

和田 浩則[1]、東島 眞一[2]、岡本 仁[1]
[1]理研・BSI・発生遺伝子、[2]ニューヨーク州立大

神経回路の形成にはパイオニア・ニューロンやガイドポスト細胞などによるガイドが必要であることが、無脊椎動物の研究から知られている。我々は，脊椎動物の神経軸索形成に同様なガイド機構が存在するかどうかを明らかにするため，ゼブラフィッシュの三叉神経の軸索束形成に必要な細胞群を調べた。まず，三叉神経節のプラコード由来細胞は NeuroDとαアクチン特異的プロモーター制御下のGFPの発現によって標識されることを示した。この神経細胞は受精後１０時間目に生じ，１６時間目に中枢軸索を脳内に伸ばした。一方，運動神経軸索は，受精後２５時間目に神経節中枢軸索を伝って脳外へ伸出した。突然変異体nrd，clsでは，それぞれ，神経堤由来の神経細胞，グリア細胞が欠損する。これらの変異体では，神経節中枢軸索の伸入と運動神経軸索の伸出は正常であった。一方，軸索を伸ばす前のプラコード由来細胞をレーザー照射により除去すると，神経節中枢軸索が欠失し，運動神経軸索は脳外に伸出しなかった。以上の結果，三叉神経節において，プラコード由来の神経細胞が，中枢軸索の伸展に関してパイオニア・ニューロンとして働くことがわかった。また，運動神経軸索は，神経節中枢軸索をガイドレールとして脳外に伸出することが示された。

PE2-054 ミクログリア由来BDNFのセラミドによる産生・分泌促進作用

中嶋 一行[1,2]、高坂 新一[2]、遠山 陽子[1]、栗原 正[1]
[1]創価大・生命研・神経化学、[2]国立精神・神経センター、神経研究所

ミクログリアにおけるBDNF (脳由来神経栄養因子) 産生調節メカニズムの解析中、セラミドが、BDNF産生・分泌を促進する現象が観察された。そこで今年度は、ミクログリアの分泌性物質に対するセラミドの作用を検討し、それに関与するシグナル伝達系の解析を行った。培養ミクログリアは、常法によりラット新生仔脳の初代培養系より調製した。セラミドとしては膜透過性であるC８セラミドを使用した。ミクログリアをセラミドで刺激すると、LPS (リポポリサッカライド) の刺激と同様、培養上清中のBDNFが著しく増加した。しかしセラミドの刺激はLPSとは異なりNGF (神経成長因子) を誘導しなかった。また、LPSは一酸化窒素、TNFα、IL-1βを誘導したが、セラミドはこれらのどれも誘導しなかった。次にセラミドによるBDNF産生・分泌に関与するシグナル伝達系を解析した。その結果、PKC (プロテインキナーゼC) の特異的阻害剤による効果から、その反応にはPKCの関与が推測された。しかし、MAPキナーゼ (ERK、JNK、p38) やNFκBはまったく活性化されないことから、これらはセラミド依存性BDNF産生・分泌反応には無関係と考えられた。

PE2-055 末梢神経再生におけるPDGF-B発現

尾矢 剛志[1]、Yingluan Zhao[1]、笹原 正清[1]
[1]富山医科薬科大学・医・第2病理

【目的】PDGF-Bは神経組織に広範囲に分布し、Schwann細胞の重要な増殖因子である。神経再生におけるPDGF-Bの役割を明らかにするために、末梢神経損傷モデルを用いてPDGF-Bの発現を検討した。【方法】挫滅あるいは切断損傷を加えたラット坐骨神経におけるPDGF-B発現をnorthern blotおよび免疫組織化学により経時的に解析した。【結果】正常末梢神経におけるmRNA発現は損傷部および遠位部で増加した。PDGF-B蛋白は正常末梢神経軸索、Schwann細胞に分布した。神経損傷後にはovoidを形成する軸索終末や再生軸索に集積した。損傷後早期で、活発に増殖するSchwann細胞でPDGF-Bは増加し、損傷部に集簇するmacrophageにも分布した。損傷２１日以降、挫滅損傷に比較して切断損傷群でSchwann細胞でのPDGF-B蛋白減少と細胞増殖低下が観察された。【考察】１）末梢神経には、局所で産生されるもの及び神経細胞に由来するPDGF-Bがある、２）損傷の後にはこれらの経路あるいは炎症細胞を介して末梢神経にPDGF-Bが増加する、３）PDGF-B蛋白の分布はSchwann細胞を主とする細胞成分の増殖とよく相関する、ことが示され、４）末梢神経損傷修復には再生軸索とSchwann細胞の密接な関連が重要であり、PDGF-Bが相互のsingal伝達に役割を果たすことが示唆された。今後さらにPDGFの役割を機能的に検討したい。

PE2-056 脳発達期に発現するグリア細胞増殖因子としてのFGF-18

星川 雅充[1]、今西 麻由美[1]、大林 典彦[1]、伊藤 信行[1]
[1]京都大院・薬・遺伝子薬学

FGFが線維芽細胞の増殖因子という枠を越えて、神経系の発生・発達においても中心的な役割を果たしていることが明らかにされてきている。我々が単離したFGF-18が脳において高発現していることから、FGF-18の脳神経系における機能の解析を行っている。脳発達過程でのFGF-18の発現を調べた結果、大脳皮質と海馬に強い発現がみられた。いずれの発現もE18から始まり、P1、P10と強まっていったが、成体では消失していた。また、その発現細胞はニューロンであった。一方、FGF受容体(FGFR)の発現は、FGFR1がニューロン、FGFR2がオリゴデンドロサイト、FGFR3がアストロサイトおよびミクログリアと分かれている事が知られている。そこでBIAcoreシステムによりFGF-18の結合親和性を解析した結果、FGF-18はFGFR1には結合せず、FGFR2および3と結合することが明らかになり、つまりFGF-18はニューロンには作用せず、グリア細胞に作用している事が示唆された。次いで、大脳皮質初代培養よりグリア細胞を分離・培養し、BrdUアッセイを行ったところ、FGF-18が実際にミクログリアおよびアストロサイトに対し増殖活性を持つことが分かった。以上より、FGF-18はニューロンに発現した後分泌され、グリア細胞に対する増殖活性等の作用を通じ、発達期の大脳皮質、海馬の成熟に関与していると考えられる。

PE2-057 シュワン細胞におけるNGF産生誘導因子とポリオール経路 - 糖尿病性神経障害への関与

鈴木 猛志[1]、関戸 洋美[1]、城森 孝仁[1]、矢部 千尋[2]
[1]三和化学研究所・総合研究所、[2]京都府立医大・薬理

【目的】糖尿病病態下では神経線維の再生障害が起こることが知られるので，シュワン細胞におけるNGF産生誘導因子の探索とNGF産生能に対する高血糖の影響を解析した．【方法】１．ラット坐骨神経から単離培養したシュワン細胞を種々のサイトカインや増殖因子存在下で24時間培養し，培養上清中のNGF量を測定した．２．正常(5.6mM) 及び高濃度 (30mM) グルコース条件下で5週間培養したシュワン細胞のNGF産生量を測定するとともに，ポリオール経路の律速酵素 aldose reductaseの阻害剤 (1μM fidarestat)の効果を検討した．【成績】１．TGF-β刺激は濃度依存的にNGF産生を増加させた．またNT-3 (12.5-50ng/ml) は増殖期からコンフルエント直後のシュワン細胞のNGF産生を増加させると同時にTGF-β刺激によるNGF産生を増強し,この作用はTrk阻害剤によって阻害された．２．高濃度グルコース条件下では非刺激時及びTGF-β単独刺激時のNGF産生量は変化しなかったが，TGF-β/NT-3刺激時のNGF産生量が有意に減少していた．この減少はfidarestat添加群では認められなかった．【結論】TGF-β及びNT-3はシュワン細胞のNGF産生を誘導するが，高血糖下ではポリオール経路亢進によりNT-3のTrk依存性NGF産生促進能が低下することが示された．

PE2-058　培養シュワン細胞におけるBMP2とRAによる神経栄養因子の発現調節機構

木滑　恵未[1]、松岡　一郎[1]
[1]北海道大院・薬・神経科学

シュワン細胞は、末梢神経系の発達時や傷害時に各種神経栄養因子を供給することにより、神経細胞の生存維持と再生に貢献している。また近年、骨形成因子（BMP）が神経堤細胞に作用して交感神経細胞の分化に作用するとともに、レチノイン酸（RA）との協同作用により神経栄養因子（NT3とGDNF）への応答性を増大させることが示された。そこで本研究では、BMP2とRAがシュワン細胞の神経栄養因子の発現を調節する可能性を検討した。ラット新生児坐骨神経を摘出してトリプシン処理により細胞を分散後、フォルスコリンにより選択的に増殖させ、純粋な(>99%）シュワン細胞を得た。シュワン細胞にBMP2とRAを加えて培養後、RNAを抽出してNorthern Blot法により各種神経栄養因子のmRNAの発現量の変化を解析した。その結果、BMP2とRAの協同的な作用により6時間後にはGDNF-mRNAの顕著（約4倍）な誘導が観察された。しかし、NGF-mRNAとBDNF-mRNAは誘導されなかった。一方、シュワン細胞にCa^{2+}イオノフォアであるイオノマイシンを作用させると、著しいGDNF-mRNAの増大（約10倍）が観察された。これらの結果から、BMP2とRAの協同的な作用によりシュワン細胞内のCa^{2+}濃度が上昇し、GDNFが誘導される可能性が示唆された。現在、細胞内Ca^{2+}濃度の調節を介したシュワン細胞のGDNF発現制御機構を検討している。

PE2-059　パーキンソン病治療薬によるラット初代培養アストロサイトにおける神経栄養因子産生刺激作用の検討

水田　依久子[1]、岩下　靖史[1]、太田　潔江[1]、太田　壮一[1,2]、太田　光熙[1,3]、久野　貞子[1]
[1]国療宇多野病院・臨床研究部、[2]京都大院・医・整形外科、[3]神戸薬大・臨床化学

パーキンソン病治療薬であるセレギリン（L-デプレニール）及びアポモルフィンは、マウス全脳由来の継代アストロサイトにおけるNGF, GDNF産生刺激作用を有することが報告されている。同様の効果が初代培養系でもみられるかどうか検討した。新生2日令Wistarラットの大脳皮質から、MaCarthy and Vellis　の方法により初代培養アストロサイトを調整した。24穴プレートにまいて種々の濃度の薬剤で24時間インキュベートし培養上清中のNGF, GDNF濃度をELISA法にて測定した。セレギリン10^{-8}～10^{-11} Mにより、NGF分泌量はコントロールの1.4～1.7倍に上昇した。これはSemkova et al., 1996　の報告と同様の結果であった。アポモルフィン10^{-8}～10^{-9} Mにより、NGF分泌量はコントロールの1.5倍に上昇した。しかしながら、GDNF分泌量はいずれの薬剤によっても有意な変化はみられなかった。以上の結果、両薬剤によるNGF分泌刺激作用はラット大脳皮質初代培養アストロサイトでもみられることがわかった。

PE2-060　GDNF遺伝子の発現調節機構の解析

伊藤　佐知子[1]、田中　幹衛[1]、木内　一壽[1,2]
[1]理化学研究所・BMC研究センター・運動遺伝子、[2]岐阜大・工・生命工学

GDNF（グリア細胞由来神経栄養因子）は、ドーパミン神経及び運動神経において増殖、保護作用及び神経突起伸長作用を示すが、一方では神経細胞の損傷によりGDNFの発現が上昇することが知られている。この遺伝子の発現調節機構を解明するために、マウスGDNF遺伝子の構造解析を行った結果、GDNF遺伝子は4つのexonからなり、exon1、exon2、exon3の各上流域にプロモーターがあることを見出した。マウスアストログリア培養細胞を用いたLuciferase assay により各々のコアプロモーター部位を同定した。GDNFは、炎症性サイトカイン刺激によりmRNAが上昇することが報告されているが、新たに、RT-PCRの結果、3つのプロモーター活性が、共に、一過的に上昇することを見出した。我々は、炎症性サイトカインによるGDNFの発現調節に転写因子NF-κBが関わっているのではないかと考え、マウスGDNF遺伝子配列から予想されるいくつかのNF-κB結合部位を、gel shift assayを用いて検討した。その結果、exon1の下流約0.4kbにNF-κBが結合し、サイトカイン刺激によって結合量が増加することが分かった。現在、この部位が炎症性サイトカインによるGDNF遺伝子の発現上昇に必須であるかどうか検討中である。

PE2-061　ATPによるグリア細胞のケモカイン遺伝子発現

中村　純治[1]、大谷　賀一[1]、中村　美香[1]、中川　貴之[1]、南　雅文[1]、佐藤　公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

これまでに脳虚血や脳損傷などの病態時に，脳内グリア細胞が種々のサイトカイン・ケモカインを産生することが明らかにされている．我々は脳内サイトカイン・ケモカインの発現誘導に病態時に過剰に興奮した，あるいは傷害を受けた神経細胞から遊離・漏出したATPがグリア細胞に対する細胞間情報伝達物質として重要な役割を担っている可能性を示してきた．本研究では，ATPによるケモカイン遺伝子発現を検討するために，まず，*in vitro* グリア細胞培養系を用いて検討したところ，ATPが濃度依存的に，MIP-1α，MCP-1およびCINC-1 mRNAを発現誘導し，その発現強度は培養ミクログリアにおいてMIP-1α > MCP-1 > CINC-1の順であることを見出した．培養アストロサイトではMCP-1 ≧ CINC-1の順でMIP-1α mRNAの発現は検出されなかった．さらに，ATP非水解アナログであるATPγSの線条体内投与により，*in vivo* でのケモカイン遺伝子発現におけるATPの関与を検討したところ，MIP-1α ≫ MCP-1 > CINC-1の順の強度でmRNA発現が惹起された．脳内でのケモカイン遺伝子発現強度が培養ミクログリアと類似する傾向が認められたことから，ATPによる脳内でのケモカイン遺伝子発現は主としてミクログリアによるものである可能性が示唆される．

PE2-062　温度感受性SV40T遺伝子導入トランスジェニックマウスを用いた副腎髄質不死化細胞株の樹立

村田　富保[1]、疋田　清美[1]、金田　典雄[1]
[1]名城大・薬・生体機能分析

我々は，これまでにチロシン水酸化酵素（TH）遺伝子のプロモーター領域に温度感受性変異株SV40tsA58遺伝子を連結させた導入遺伝子を用いてトランスジェニック（Tg）マウスを作製し，TH発現部位にSV40T抗原を特異的に発現させることに成功している。今回，作製したTgマウスにおいて，THの主要な発現部位である副腎髄質が腫瘍化したことから，SV40tsA58遺伝子が導入された副腎髄質細胞株の樹立を試みた。SV40T抗原の発現許容温度である33℃において細胞の株化を行い，TH とSV40T抗原が共発現している副腎髄質細胞株を得ることができ，その細胞株はドパミンとノルエピネフリンを産生していた。また，発現非許容温度である39℃では，SV40T抗原の発現低下に伴い細胞が死滅した。さらに，CNTFとbFGFを同時添加すると，33℃では細胞増殖が促進され，形態的変化は認められなかったが，39℃では細胞の死滅が阻止され，著しい突起の形成が認められた。また，39℃でCNTFとbFGFによって神経細胞様に分化した細胞はNGF依存性を示した。以上のことから，CNTFとbFGFによる副腎髄質細胞の分化誘導を温度によって制御できたことから，この株化細胞を用いた実験系は分化形質の誘導機序を解析するうえで有用なものになると考えられる。

PE2-063　PC12 と PC12h 細胞の NGF による突起伸展過程における NO-cGMP-PKG 経路の関与の相違

山崎　眞津美[1]、千葉　賢三[1]、毛利　哲郎[1]
[1]北陸大・薬・生物活性

【目的】我々は生薬成分である genipin が、PC12h 細胞に対して NO-cGMP 経路を介した突起伸展をもたらすことを既に報告した。また、NGF による PC12 細胞の突起伸展に、NO が重要であることはよく知られているが、NO を介して産生される cGMP の関与については否定的な報告もある。今回、NGF による PC12h 細胞の突起伸展への、NO-cGMP 経路の関与を検討した。【方法】PC12 及び PC12h 細胞は培養 24 h 後に、薬物処理を行った。突起伸展活性は画像解析法で測定した。【結果と考察】NGF による PC12h 細胞の突起伸展は、NO 合成酵素(NOS)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC) 及び G キナーゼ(PKG) それぞれの阻害剤で有意に抑制された。一方、PC12 細胞の突起伸展は、NOS 阻害剤で抑制されたが、sGC 及び PKG の阻害剤でほとんど抑制されなかった。また、PC12h 細胞は、NO 発生剤及び 8-Br-cGMP で有意な突起伸展を起こしたが、PC12 細胞では、いずれの処理でも突起伸展はほとんど認められなかった。従って、PC12h 及び PC12 細胞は共に NGF による突起伸展に NO を必要とし、PC12h 細胞はさらに sGC-PKG を介するが、PC12 細胞はそれとは異なった NO シグナル経路を介することが示唆された。

PE2-064 運動ニューロン生存活性をもつRNAの構造と分布

程 久美子[1]、永野 昌俊[1]、浜田 剛[1]、高橋 史峰[1]、実川 佐智恵[1]、太田 成男[2]、宮田 雄平[1]
[1]日医大・薬理、[2]日医大・老人研

運動ニューロンの発生分化の過程でおこる自然細胞死の機構として標的（筋）由来の生存因子仮説が一般に受け入れられている。私達は、ニワトリ骨格筋中に存在し、*in vitro*において運動ニューロン生存活性を示す物質を、骨格筋粗抽出物より分離精製した。その物質はRNAであった。そこで、ニワトリ骨格筋より抽出したRNAを、カラムクロマトグラフィーにより分画し、その活性画分よりcDNA libraryを作製し、各々の塩基配列を決定した。これらのうち、候補と考えられるcDNAから、*in vitro* transcriptionによりRNAを合成し、運動ニューロンに対する生存活性を検討した結果を、昨年の本大会で報告した。今回は、このRNAをmotoneuron survival (mns)-RNAと命名し、その構造を示すと共に、*in vitro*における生存活性はRNase inhibitor存在下では増大するが、RNase処理により、減弱することを示す。さらに、*in situ* hybridization法により、mns-RNAのニワトリ胚における分布を検討したので報告する。

PE2-065 成熟ラットの運動ニューロンで発現する新規細胞増殖因子-SCDGF-B

浜田 剛[1]、程 久美子[1]、高橋 史峰[1]、今城 純子[2]、小野寺 英貴[2]、三嶋 拓也[2]、宮田 雄平[1]
[1]日本医科大学・薬理、[2]日本医科大学・第一解剖

我々は昨年の本大会において、ニワトリ脊髄の発生過程において発現量が変化する新規増殖因子*spinal cord derived growth factor*(*SCDGF*)を単離し、その発現パターンを解析した結果を報告した。SCDGFはPDGF/VEGF familyの新たなmemberであり、脊髄の発生において重要な役割を担うと考えられた。今回、我々はラットの*SCDGF*をクローニングし、さらにSCDGFと構造上の相同性を示す、新規遺伝子*SCDGF-B*を単離した。SCDGF-BはSCDGFと同様、CUB domainとPDGF/VEGF様domainを持ち、in vitroにおいて細胞増殖活性を示した。我々はラットにおける*SCDGF*及び*SCDGF-B*の脊髄での発現をnorthern blottingにより解析した結果、*SCDGF*は成体よりも胎児の脊髄で、*SCDGF-B*はそれと対照的に胎児よりも成体の脊髄で強く発現することが明らかになった。さらに*in situ* hybridizationにより脊髄中の発現部位を詳細に調べた結果、*SCDGF*は胎児の底板で、*SCDGF-B*は成体の運動ニューロンで発現していた。

PE2-066 発達期マカクサルの小脳におけるニューロトロフィンの分布

森 琢磨[1]、清水 慶子[1]、林 基治[1]
[1]京都大・霊長研・分子生理部門

ニューロトロフィンには神経成長因子（NGF）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、Neurotrophin-3（NT-3）、Neurotrophin-4/5（NT-4/5）などがあり、神経細胞の移動、神経突起の伸長、そしてシナプス形成に関与することが報告されている。霊長類の小脳は、他の哺乳動物と同様の局所構造をもつと考えられるが、その詳細な発達過程は明らかになっていない。げっ歯類の小脳において、ニューロトロフィンは抑制性シナプスの数を調節し、顆粒細胞の移動や神経突起伸長に関与することが報告されている。今回我々は、酵素免疫測定法（ELISA法）と免疫組織化学法を用いて、マカク属サル（カニクイザル、アカゲザル）の小脳におけるニューロトロフィンの分布とその発達にともなう変化を解析した。その結果、BDNFは生後2ヶ月に産生量のピークを迎えるのに対し、NT-3とNT-4/5は胎生140日に産生量が最大となり、発達とともに減少した。また、それぞれのニューロトロフィンの免疫陽性構造は異なっていた。以上の結果は、BDNF、NT-3、NT-4/5が、霊長類の小脳において、それぞれ異なった生理的役割を担っていることを示唆している。

PE2-067 NGFで活性化されるBDNFレセプター（TrkA/TrkBキメラ)の培養ニューロン発現系を用いたTrkBの分子機能解析

佐藤 洋助[1]、小島 正己[3]、鈴木 健二[2]、山田 雅司[1]、畠中 寛[1]
[1]阪大蛋白研、[2]杏林大医学部、[3]産総研人間系

我々は、中枢ニューロンに発現するBDNFレセプターTrkBの分子機能解析に、NGFレセプターTrkAのリガンド結合部位とTrkBの細胞内領域をつないだキメラ分子が有効であることを昨年報告した（第43回神経化学学会）。この発現細胞にNGFを添加すると、外来キメラ分子のみがリン酸化されて内在性TrkBはリン酸化されない。今回我々は、TrkBの細胞内チロシン残基の役割を細胞生物学的に解析するために、TrkB領域がWild type（WT)、Y504F（Shc-)、Y805F（PLC-)、K560N（kinase negative）となったキメラ遺伝子をGFP発現プラスミドにつないで培養海馬ニューロンに導入した。この細胞をNGF（100 ng/ml）添加後1週間以上培養し、GFPで標識された細胞の分化をSholl analysisで解析した。その結果、Y504F（Shc-）のキメラ遺伝子導入群に神経突起の成長異常が観察され、Shc結合部位のチロシンリン酸化の重要性が示唆された。この結果がin vivoに反映されるかどうかを調べるため、各キメラ遺伝子を海馬スライスに導入し同様の解析を行う予定である。

PE2-068 正常脊髄内へ移植した胎児海馬由来神経幹細胞の移動様式と分化能

榎本 光裕[1,2]、岡部 繁男[2]、若林 良明[1]、四宮 謙一[1]
[1]東京医科歯科大学大学院 脊椎脊髄神経外科学、[2]東京医科歯科大学大学院 細胞相関機構学

【目的】神経幹細胞は、中枢神経損傷に対するドナー細胞として注目されている。由来する脳組織によって特異性があり、脊髄で移植細胞が持つ性質を明らかにするために胎児海馬由来神経幹細胞を正常脊髄内に移植し、移動と分化の傾向について検討した。【方法】胎児ラット海馬を単離分散し、培養した。組み換えアデノウイルスを用いてlacZ遺伝子を導入することにより標識し、生後7日令ラットの胸髄に注入した。1週後に、免疫染色によって組織学的検討を行った。【結果】生着を認めた全移植細胞の72%が背側白質に存在し、注入部から頭尾側方向に1000 μmから10300 μmの広い範囲に移動生着していた。大部分の細胞は、抗CNP抗体陽性を示すmyelin部分に沿った多数の突起を有し、oligodendrocyteに近い形態を示していた。【考察】培養神経幹細胞は、移植環境によりneuronあるいはgliaに分化する例と、そのいずれかに分化する例が知られている。今回の*in vitro*で多能性を有する幹細胞をドナーとした実験では、新生ラット脊髄環境下でのoligodendrocyteへの分化傾向が観察された。一方で、移植細胞の活発な白質に沿った移動により広範な脊髄組織への生着がもたらされ、下行性伝導路の再建を導く可能性が示唆された。

PE2-069 骨髄間質細胞の分化誘導並びに神経再生への応用

出澤 真理[1]、高野 雅彦[2]、高橋 泉[2]、澤田 元[1]
[1]横浜市立大学・医・第一解剖、[2]横浜市立大学・医・眼科

骨髄間質細胞は種々の操作によって多様な細胞に分化することが知られており採取も容易であるという利点がある．我々は成体ラットより採取した骨髄間質細胞に種々の因子を加えることによって神経細胞を分化誘導することが出来た．さらに神経再生を促進するグリア細胞も作成し、これらを末梢及び中枢神経に移植することによって神経再生を促すことが出来たので報告する．分化誘導された神経細胞は突起形成が認められMAP2, Neurofilamentを発現し、Tyrosine-hydroxilase, Neruopeptide Y, Vesicular Acetylcholine transporter (VAChT)などに陽性を示した．またグリア細胞はp75, GFAP, S-100, O4に陽性を示し、これらの細胞を成体ラットの坐骨神経、及び切断視神経に移植することによって旺盛な神経線維の再伸長を誘導した．さらにretrovirusを用いてGFP遺伝子を組み込んだグリア細胞を作成し移植したところ、GFPを発現した骨髄間質細胞が再生線維との間にミエリンを再形成し、これらの細胞がMAG, MBPなどのミエリン蛋白を発現していることも判った．骨髄間質細胞の神経再生への応用の可能性が示唆される．

PE2-070　神経幹細胞から、ドーパミンニューロン誘導の試み

徳武　百合子[1]、中山　典子[1]、牛山　英理子[1]、中山　耕造[1,2]
[1]信州大、医学部、第二解剖、[2]目標達成型脳科学研究

中脳黒質のドーパミンニューロンは、発生学的には、shhとFGF8の発現が交差する部分から生じてくる。脳室側で生じたドーパミンニューロンは、その後、tenascin陽性のradial fiberを伝って縦方向に移動し、やがてL1陽性のtangential fiberに沿って横方向に移動する。この移動の過程で、ドーパミンニューロンの分化が成熟すると考えられている。　我々は、パーキンソン病の移植治療を目的に、マウス胎児の脳から神経幹細胞を分離し、発生学的見地に基づいてドーパミンニューロンの誘導を試みている。　受精後１０日目のマウス胎児の脳から神経幹細胞を分離し、種々の濃度のbFGFを加えた無血清培地を用いて培養した。また、shhのcDNAを293T細胞を用いて発現させたところ、auto cleavageを受けた、N末側が19KDa,C末側が27KDaのリコンビナントshhを得ることができた。このリコンビナントshhとFGF8を神経幹細胞に加えて培養し、抗TH抗体を用いてドーパミンニューロンの検出を試みた。その結果、shhとFGF8を加えると、わずかではあるが、TH陽性のニューロンが生じていることが明らかになった。　現在、L1及びtenascinのｃDNAを発現させ、培養系に加え、ドーパミンニューロンの出現頻度に与える影響を調べている。

PE2-071　ヒト羊膜間葉細胞におけるnestin陽性細胞の同定と神経幹細胞の検討

桜川　宣男[1]、大杉　圭子[1]、内田　彩子[1]
[1]国立精神・神経センター・神経研・疾病第５部

ヒト胎児膜は羊膜上皮細胞層（HAEC）、絨毛膜層とその中間の間葉細胞層 (HAMC)から成る。我々はHAECに存在する神経細胞様の種々の機能を報告した。今回HAMCに神経幹細胞の存在する可能性を検討した。インフォームドコンセント施行後のヒト胎盤よりHAEC+HAMCを剥離する。トリプシン処理後に混合酵素（パパイン他）で処理を行った。10%FBS含有のDMEM+F12 (1:1)でコラーゲンコート培養皿で付着培養するとCK19-/vimentin+/nestin+/Msi-1+/Gal C+/β-tub-III+であり、B27含有培養液ではvimentin+/nestin-/Msi-1-/ Gal C±/β-tub-III++であった。発現は細胞により不均質であった。またN2, bFGF, EGFの含有培養液による浮遊培養により50-300μm羊膜スフェアーと２次スフェアーも形成された。トリプシン処理によるHAECはCK19+/vimentin+であり、スフェアーは形成されなかった。10%FBS含有液培養によるHAMCのnestin+/Msi-1+細胞はB27培養液で消失し、Gal C+細胞減少とβ-tub-III+細胞増加を観察した。HAMCには神経幹細胞の存在が示唆された。

PE2-072　骨髄に由来する脳移行細胞の性質

小野　健治[1,2]、田中　謙二[1]、瀧井　猛将[2]、小野嵜　菊夫[2]、澤田　誠[1,3]
[1]藤田保衛大・総医研・難病治療、[2]名市大院・薬・生体防御機能、[3]JST・PRESTO

脳には血液脳関門が存在し、通常マクロファージやリンパ球のような末梢血球系細胞は浸潤しないが、マクロファージ様の性質を持ったミクログリアが存在している。このミクログリアの細胞起源は明らかになっていない。そこでGFPを恒常的に発現するマウス骨髄細胞を正常マウスに移植し、経時的に脳と他臓器でのGFP発現細胞の性質について解析を行った。さらにmixed glial cultureとの共培養系を用いて骨髄細胞とマクロファージでの分化形質発現や増殖能の相違について検討した。脳に移行した細胞は末梢組織に比べ少ないが確かに存在し、脳実質中にも存在していた。脳に移行した細胞には、未分化な骨髄細胞やミクログリアの特定のサブタイプに発現が見られ単球/マクロファージには発現が見られないER-MP12抗原が発現していた。さらにこれらの細胞は骨髄にホーミングすることなく脳に直接移行していると考えられた。また共培養系においては骨髄細胞とマクロファージでは細胞増殖や細胞形態に顕著な差が見られ、骨髄細胞の一部はER-MP12を発現していた。これらから脳におけるGFP陽性細胞は他臓器と分化における相違が見られ、ミクログリアの細胞起源に関して血液を循環する単球に由来するのではなく多能性骨髄前駆細胞に由来する可能性が示唆できた。

PE2-073　成熟ラット大脳皮質局所損傷後の線条体神経細胞のネスチン産生

伊藤　和夫[1]、黒田　竜也[1,2]、中村　浩幸[1]
[1]岐阜大学・医・解剖二、[2]岐阜大学医学部脳外科

Nestin is a marker for the neuronal and glial precursor cells, and is expressed in the astrocytes in response to brain injury. Following restricted, unilateral small injury within the motor-sensory cortex, we found in the adult rat striatum that the cells with neuronal morphology became immunoreactive for both nestin and the neuronal marker, microtubule-associated protein 2 (MAP-2), but not for the astroglial marker, glial fibrillary acidic protein (GFAP). The nestin positive cells were also immunoreactive for substance P but not for leucine-enkephalin. The number of the nestin positive cells first increased in the striatum ipsilateral to the injured cortex during the first five days and then decreased, whereas in the contralateral striatum it increased in the first seven days and then decreased. We did not observe any nestin positive cells migrating from the subparaventricular zone to the striatum. These findings suggest that some factors released through the corticostriatal fibers from the injured cortex may induce the striatal neurons to express nestin.

PE2-074　キンギョ視神経再生中 Na-K-ATPase alpha 3 subunitの分子クローニングおよび発現解析

劉　中武[1]、松川　通[1]、荒井　國三[1]、加藤　聖[1]
[1]金沢大院・医・脳情報分子学

成熟哺乳類中枢神経系の軸索は切断されると再生できない。一方魚類や両生類など下等脊椎動物では中枢神経軸索は損傷後完全に再生される。神経軸索の再生過程の分子機構を理解するために、我々はキンギョ網膜ｃＤＮＡライブラリーを作成し、differential hybridization法でスクリーニングし、視神経切断後にmRNA発現量の増加する遺伝子をクローニングした。それらcDNAをシーケンスして、相同性を検索したところ、1個はNa,K-ATPase alpha-3-subunitであった。さらにノーザンブロット法で視神経切断後mRNA発現量の時間変化、またin situ hybridization法および特異抗体を用いた免疫組織染色法で網膜における局在や発現様式を調べた。その結果、キンギョ視神経切断後、5-10日間でmRNA増加量はピークを示した。正常網膜ではNa,K-ATPase alpha-3-subunitはGCL、NFL 、INLおよびONLに発現することを確認したが、視神経切断後10日目ではGCLのみ発現増大が示された。その後、約45日で正常にもどった。一方、培養実験では特異的にNa,K-ATPase alpha-3-subunit活性を抑制する低濃度ouabainが完全にキンギョ網膜ganglion cellからの神経突起伸長を抑えた。以上より、Na,K-ATPase alpha-3-subunitが視神経軸索の再生時に神経突起の伸長に関与していることが強く示唆された。

PE2-075　Effects of restraint stress and exercise on degeneration and regeneration of central serotonergic fibers

Ying Liu[1]、石田　佳幸[1]、篠田　晃[1]、中村　彰治[1]
[1]山口大学　医学部　高次神経科学講座

We examined whether the degeneration and regeneration of serotonergic(5-HT) fibers in the adult rat brain could be affected by stress or exercise. Symmetrical sites of the frontal cortex were infused by either 5.7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) or saline. Restraint stress or running exercise was started one day after the 5,7-DHT injection and given daily for 20 min in the first 2 days and for 40 min in the following 11 days. One day thereafter the brains were taken to visualize 5-HT fibers by immunohistochemistry. The denervation area of cortical 5-HT fibers in the stress and exercise group was not different from that in the control group.The density of 5-HT fibers increased in the intact cortex, olfactory bulb, and hypothalamus in the 5,7-DHT infused side of the stress group. Thus stress may induce sprouting of 5-HT fibers in intact brain areas following partial cortical denervation. In addition, stress and exercise did not appear to affect degeneration of cortical 5-HT fibers.

PE2-076 人工材料による成熟ラット脊髄の再生

鈴木 義久[1,2]、片岡 和哉[2]、北田 容章[2]、鈴木 京子[1,2]、大西 克則[1,2]、西村 善彦[2]、井出 千束[2]、遠藤 克昭[1,2]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]京都大学大学院医学研究科

我々は脊髄再生に有効な新しい人工材料としてアルギン酸システムを開発し、その有用性を成熟ラットを用いて評価した。切断した脊髄（10-12胸髄）にこの材料を適用し、5-20週後に再生神経線維がギャップを越えて対側に伸びることを確認した。HRP（horseradish peroxidase）を使って軸索輸送を調べた結果、上行性（後索路）および下行性（皮質脊髄路）の線維がギャップ内に伸び、切断した脊髄の欠損部を縦断して対側に進入することを確認した。これらの再生線維は末梢性であることが判明した。脊髄運動神経細胞および後索核細胞からの細胞内記録の所見から、下行性および上行性の再生線維がシナプスを形成し、シナプス電位を発生させることを証明した。これらの結果から、アルギン酸は中枢神経系の損傷を修復させる有望な材料であることが示唆された。

PE2-077 アカゲザル皮質脊髄路の再生

荒木 辰之助[1]、姜 英男[3]、堀 雄一[4]、吉野 美幸[1]、藤川 孝満[1,2]、宮田 和子[1]、鈴木 義久[1,3]、大西 克則[1,3]、遠藤 克昭[1,2,3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]滋賀医療技術専門学校、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]獨協大学医学部第一生理

ペントバルビタール麻酔下でアカゲザルの皮質脊髄路に第1腰随のレベルで損傷を与え、欠損を人工材料で補いその再生経過を追跡した。大脳皮質運動野を刺激し、第2腰髄で記録される下降性の活動電位を経時的に記録した。速錐体路細胞の活動に由来する電位は術後3カ月で回復した。この活動電位は術後10カ月で、正常の20%の大きさまで回復した。第3～第5腰髄の神経細胞から細胞内電位の記録を行った結果、皮質脊髄路を刺激することにより多シナプス性のEPSPおよびIPSPが記録された。このEPSPは、正常では、主に屈筋運動神経細胞から記録されるが、再生標本では、屈筋および伸筋ともに同じ割合で記録された。IPSPは正常の標本と同じく伸筋の発生率が高かった。今後の課題として歩行機能の回復を三次元運動解析法により追跡する予定である。

PE2-078 細胞移植による成熟ラット脊髄損傷の再生

遠藤 克昭[1,3]、鈴木 義久[1,3]、北田 容章[3]、大西 克則[1,3]、藤川 孝満[1,4]、大石 仁[2]、川口 三郎[3]、井出 千束[3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]四條畷学院短期大学・リハビリテーション学科、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]滋賀医療技術専門学校

成熟ラットを用い、麻酔下で脊髄後索あるいは側索を切除し、ギャップに骨髄細胞あるいは嗅脳細胞を移植した。術後3-10ヶ月の時点で上行性および下行性の神経線維の形態を、HRP法により調べた。坐骨神経にHRPを注入し、後索を上行する線維を追跡した結果、再生線維はギャップを越えて2-5mm再生していることを確認した。大脳皮質運動野にHRPを注入し、皮質脊髄路の再生線維を追跡したところ、これもギャップを越えて1-3mm再生していた。再生組織のトルイジンブルー染色および電子顕微鏡の所見より、再生軸索は末梢性であることが判明した。歩行運動機能は術後3カ月で回復したが、左右の統合機能の回復は不完全であった。術後5-12ヶ月の時点で後肢坐骨神経の刺激により大脳皮質感覚野より感覚誘発電位が記録された。大脳皮質運動野の刺激により下肢筋より、誘発筋電図も記録された。坐骨神経の刺激により再生部の5mm頭側で経過の遅いフィールド電位が記録され、この近接部でシナプスが形成されていることが示唆された。

PE2-079 人工材料によるネコ末梢神経の再生

大石 仁[1,2]、鈴木 京子[1,3]、大西 克則[1,3]、中村 達雄[4]、鈴木 義久[1,3]、遠藤 克昭[1,3]、清水 慶彦[4]、西村 善彦[3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]四條畷学園短期大学、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]京都大学再生医科学研究所

ペントバルビタールで麻酔したネコの坐骨神経を50mm切除し、欠損部をラミニンファイバー含有PGA-コラーゲンチューブで接続し再生促進効果を調べた。術後10週において再生坐骨神経の刺激により、大脳誘発電位が回復した。さらに術後16週において大脳皮質運動野の刺激により、後肢下腿筋より誘発筋電図が記録された。術後40-50週において、脊髄運動ニューロンから細胞内電位を記録し、その解析を行った。下腿屈筋および伸筋運動ニューロンともに、単シナプス性1a-EPSPは回復した。潜時は正常標本の1.5倍であった。逆方向性活動電位の潜時も正常の2倍以上あった。拮抗筋の筋枝神経の刺激により30%の割合で単シナプス性EPSPが発生したが、この点が正常標本と大きく異なっていた。この時点では再生神経と支配筋のマッチングがまだ不十分で、この点の改良が今後の課題である。

PE2-080 ラット脊髄損傷の神経修復：グリア細胞移植が脊髄全切断後の対麻痺から四肢協調歩行への回復をもたらす

西尾 健資[1]、伊勢田 努力[1]、長谷 隆生[1]、小島 憲[1]、長谷部 敏郎[1]、川崎 隆之[1]、川口 三郎[1]
[1]京都大院・医・認知行動脳科学

【目的】脊髄損傷の神経修復にはいろいろな試みがなされているが、これまでのところ、修復できる神経投射は量的に少なく、距離（軸索の伸長）も短い。従って、その多くは異所性投射と考えられるもので、当然、機能回復も僅かである。我々は、正常と同様な投射の再構築とそれによる著明な機能回復を目指して、培養グリア細胞移植による神経修復を試みた。【方法】成熟ラット脊髄を下部胸髄で完全切断した後、切断部局所に新生ラット(EGFPトランスジェニック）由来の培養グリア細胞を移植し、脊髄伝導路の再生過程を神経組織学的・行動学的に検索した。【成績】切断された軸索は著明な再生を示し、動物は対麻痺から回復して四肢協調歩行が可能となった。【結論】損傷部局所の軸索環境を培養グリア細胞の移植により改善すれば、切断された伝導路を再生に導き、正常と同様の神経投射を再構築すること、その神経投射によって著明な機能回復を引き起こすことが可能である。

PE2-081 成ラット赤核脊髄路の再生: 再生線維は正しい経路を通り正しい標的にたどり着く

小島 憲[1]、川口 三郎[1]、西尾 健資[1]、長谷部 敏郎[1]、伊勢田 努力[1]、長谷 隆生[1]、川崎 隆之[1]
[1]京都大院・医・認知行動脳科学

神経修復の試みが多数報告されているが、その多くは異所性投射と考えられ、修復できる神経投射は量的にも少なく機能回復も僅かである。著明な機能回復には、神経投射の量的な改善とともに体部位局在の再現が必須と考えられる。本研究はそのような神経修復の可能性をラット赤核脊髄路で検証した。 成ラット頸髄上部で片側赤核脊髄路を完全に切断後、Fluoro-Goldを切断部に注入し切断された軸索を標識した。再生を促進する為に胎仔脊髄を移植し、1ヶ月後にWGA-HRPを用いて赤核脊髄路を順行性に、また、2種類の蛍光デキストランを頸膨大および腰膨大にそれぞれ注入し再生軸索の神経終末の分布を逆行性に検索した。 再生軸索は正常と同様に対側側索背部を通り灰白質の第V層からVII層に神経終末を形成した。また、著明な再生例では赤核内背側の神経は頸膨大に投射し、外腹側の神経は腰膨大に投射する正常と同様の体部位局在が再現されていることが判明した。 本研究は、損傷部の局所的条件をよくすれば、切断された神経路は、著明な再生を起こし、再生線維は正しい経路を認識し正しい標的に終止して体部位局在を再現することが可能であることを明らかにした。本研究結果は神経修復に大きな希望を与える。

PE2-082　ラット海馬へのイボテン酸投与により出現するDark NeuronはCaspase 3の活性化から細胞死に至る

石田　和人[12]、飛田　秀樹[2]、猪田　邦雄[1]、西野　仁雄[2]
[1]名古屋大・医・保健・理学療法、[2]名古屋市立大・医・第二生理

Dark neuron (DN)はArgyrophil III染色法により検出されるニューロン障害の最初期像であると考えられている。しかし、DNが細胞死へと至るのかあるいは回復しうるのかは明らかではない。我々は、出現したDNの経時的変化と細胞死との関係について調べるため、ラットの左海馬CA1領域にイボテン酸（4 mg/ml）を局所注入（0.2 μl/分を5 分間）し、Argyrophil III法、抗Caspase 3 Active抗体による免疫染色、TUNEL法およびH-E染色を併用し検討した。DNは、注入部周辺のCA1領域に1時間後より出現し、12時間後にはCA1全域の広い範囲に認められた。Caspase 3陽性細胞は、注入後3～12時間で、DN出現とほぼ一致した部位に認められ、注入後3日においてもほぼCA1全域で認められたが、その数は減少していた。一方、海馬の連続切片において、TUNEL陽性細胞の出現と神経細胞の消失を認めた。以上のことから、DNの一部はCaspase 3の活性化を介したアポトーシスによって細胞死に至ることが示唆された。

PE2-083　電気刺激による網膜神経節細胞の生存促進効果

森本　壮[123]、三好　智満[1]、井上　徹[1]、澤井　元[1]、不二門　尚[2]、田野保雄[3]、福田　淳[1]
[1]大阪大院・医・情報生理学、[2]大阪大院・医・感覚機能形成学、[3]大阪大院・医・視覚科学

【目的】中枢神経系の細胞である網膜神経節細胞は、軸索が切断されると逆行性変性に陥り細胞死に至る。この細胞死を何らかの方法で制御し、その生存を促進させることが、損傷した中枢神経系の機能修復における大きな課題となっている。これまでの*in vitro*の研究より、高濃度K^+による脱分極が培養神経細胞の生存を促進させることが知られている。そこで我々は、切断された網膜神経節細胞を電気刺激を用いて賦活し、*in vivo*の系でも神経細胞死が抑制されるかどうかを検討した。【方法】12週齢のオスのWistarラットを用い、ラットの両側上丘から網膜神経節細胞をfluorogoldを用いて逆行性に標識した。標識5日後にラットの視神経を切断し、直後に視神経断端に電気刺激（50 μA、20 Hz、2時間）を加えた。切断一週間後に網膜伸展標本を作製し、網膜神経節細胞の生存細胞数を計測し、生存率を求め、非刺激群と比較した。【成績】電気刺激を与えた群では生存率が83%で、視神経切断のみの群の生存率54%に比べて有意に高かった。【結論】電気刺激は軸索切断された網膜神経節細胞の細胞死を抑制し、生存を促進させることが明らかになった。

PE2-084　ネコ網膜神経節細胞の軸索切断後のアポトーシス-細胞タイプによる違い-

栗本　拓治[12]、三好　智満[1]、渡部　眞三[3]、三村　治[2]、福田　淳[1]
[1]大阪大学・大学院医学系研究科・情報生理学講座、[2]兵庫医科大学・眼科学教室、[3]愛知県発達障害研究所・生理学部門

これまでの我々の研究から、機能的・形態的に分化の進んだネコの網膜神経節細胞において、視神経切断によってβ細胞が急速に細胞死に陥ることが分かっている。一方、視神経切断後の神経節細胞死にアポトーシスが関与していることが、齧歯類の網膜で報告されている。本研究において、ネコ網膜神経節細胞のα細胞とβ細胞の間で、軸索切断後のアポトーシスに違いがあるのかどうかを調べた。方法は、1)軸索切断後のピクノーシス（核濃縮）細胞の出現様式を、Nissl染色した伸展標本で調べた。2)軸索切断直後にアポトーシスの実行因子であるカスパーゼ3 の阻害剤zDEVD-cmkを眼球内投与し、生存促進効果をタイプ別に調べた。その結果 、1) β細胞が密に分布している網膜中心部で、軸索切断後５～7日目にピクノーシス細胞が多数観察された。2)カスパーゼ３阻害剤投与によって、切断後7日目でβ細胞に生存促進効果がみられたが、α細胞にはみられなかった。以上の結果から、β細胞の軸索切断後の急速な細胞死には、カスパーゼを介するアポトーシスが強く関与しているが、α細胞の細胞死には中心的な役割を果たしていないことが示唆された。

PE2-085　網膜神経細胞のグルタミン酸毒性におけるミトコンドリアの役割

山内　知房[1]、柏井　聡[1]、本田　孔士[1]、赤池　昭紀[2]
[1]京都大院・医・視覚病態、[2]京都大院・薬・薬品作用解析

我々は以前、網膜神経細胞のグルタミン酸毒性に対する、ブラジキニンの保護作用を明らかにした。その機序を解明する過程において、ミトコンドリアのＡＴＰ依存性カリウムチャンネル（以下Mit.K(ATP)）の関与を見い出した。そこで、Mit.K(ATP)を開くディアゾキシドを用い、このチャンネルのグルタミン酸毒性における役割を検討した。実験にはラット胎児網膜の初代培養細胞を用い、グルタミン酸毒性は1mMのグルタミン酸を10分間負荷しその後１時間おいた後、トリパンブルー排除法により評価した。ディアゾキシドはグルタミン酸と同時投与することにより、グルタミン酸の神経細胞毒性を抑制し、この抑制効果は、Mit.K(ATP)の阻害剤である5-HDを同時に投与することで阻害された。また、ディアゾキシドは、NO生成試薬であるSNPの神経細胞毒性に対しても保護効果を示したが、NOとO2-の生成試薬であるSIN-1の神経細胞毒性に対しては保護効果を示さなかった。また、ミトコンドリア膜電位の測定を行い、ディアゾキシドがグルタミン酸により誘発されるミトコンドリア膜脱分極を抑制することを見い出した。ディアゾキシドの作用機序は活性酸素の生成を抑制することによるものであることが示唆され、その生成源はミトコンドリアであることが考えられる。

PE2-086　片眼視覚遮断ラットの外側膝状体と網膜-膝状体終末の形態学的変化

川端　慶吾[1]、前田　誠司[1]、髙長　明律[1]、田中　宏一[1]、伊東　久男[2]、早川　徹[1]、関　真[1]
[1]兵庫医大・第一解剖、[2]兵庫医大・動物実験施設

ラットの生後45日間は視覚系回路の臨界期にあたり、生後14日(P14)に片眼瞼縫合(MD)を行うと、外側膝状体(LGN)にアポトーシスが誘導される。一方、視覚系回路はP45まで改変が可能なことから、臨界期後半のLGNを観察することにより、回路完成後のニューロンの可塑的変化を検索する事ができる。そこで臨界期後半にあたるP28にMD処理を行い、LGNにおけるアポトーシスの有無と、網膜-膝状体ニューロン(RGN)の量的変化との関係を調べた。P28のACIラットの左眼にMDを行った後コレラトキシン(CT-b)を注入し、P29,P35,P40に灌流固定した。厚さ40 μmのLGNを含む連続切片を作成し、1枚おきにそれぞれTUNEL法によりアポトーシスの検索を、他方、CT-bによる順行性標識終末の可視化を行って陽性終末のLGNにおける面積の割合を計測した。P35とP40ではアポトーシス細胞が両側のLGNに認められ、その数も有意に増加していた。一方、RGN終末の量的な変化は全ての例で認められなかった。この事から、MD処理側のRGNが投射するLGNニューロンはアポトーシスを起こしているものの、RGN終末は保持されていることが示唆された。

PE2-087　内因性ポリフェノール 3,4-dihydroxyphenylethanol(DOPE)による細胞保護作用 - 酸化的ストレス負荷 PC12 細胞を用いた解析 -

橋本　恒一[1]、矢部　千尋[1]
[1]京都府立医大・薬理

【目的】 3,4-dihydroxyphenylethanol (DOPE)はドーパミン代謝産物として生体内で生成される内因性のポリフェノールである．今回，酸化的ストレス負荷PC12細胞を用いてDOPEの細胞保護作用を検討した．
【方法】 NGF共存下で3日間培養したPC12細胞に DOPEを添加し，6時間後に過酸化水素を添加して酸化的ストレスを負荷した．18時間後に細胞からのLDH漏出およびMTT assayを指標として細胞障害に対するDOPEの影響を解析した．
【結果および考察】 PC12細胞からのLDHの漏出は，過酸化水素（50～400 μM）負荷により用量依存的に上昇した．DOPE（5～50 μM）の前処置は150 μM 過酸化水素負荷に伴うLDHの漏出を用量依存的に抑制した．またMTT assay法による細胞生存率の検討では，過酸化水素負荷に伴い生存率の低下を認め，DOPE（5～50 μM）の前処置は過酸化水素負荷に伴う細胞の生存率の低下を抑制した．一方，過酸化水素消去系酵素であるグルタチオンパーオキシダーゼ(GPx)活性に有意な変化は認められなかったが，カタラーゼ活性は25 μM DOPE 前処置により非処置過酸化水素負荷群と比較して有意に上昇していた．以上の結果より，酸化的ストレス亢進時のDOPEの細胞保護作用には細胞内カタラーゼ活性の上昇が関与している可能性が示唆された．

PE2-088 神経型一酸化窒素合成酵素の発現誘導がMPP+誘発神経毒に対して抵抗性を上昇させる

安東 嗣修[1]、Chuang Chin Chiueh[2]
[1]富山医薬大・薬・薬品作用、[2]米国国立精神健康研究所・臨床科学

【目的】MPTP誘発神経毒性は，一酸化窒素（NO）やヒドロキシラジカルを介して引き起こされると考えられている。一方で，ヒドロキシラジカルが神経に酸化的傷害を与え，NOは，この様な酸化ストレス誘発神経細胞死に対して保護を示すことが報告されている。本研究では，神経型一酸化窒素合成酵素(NOS1)の発現誘導或いは，遺伝子導入によって合成された内因性NO或いは，NOドナーがMPP+誘発細胞死を抑制するかどうか調べた。【方法】実験には，SH-SY5Y細胞を用いた。NOS1の発現誘導は，preconditioning stressによって，又CHO細胞へのNOS1 cDNAの導入はLipofectin法で行われた。【結果と結論】MPP+誘発神経毒性及びLPは，S-nitrosoglutathioneによって抑制され，またNOS阻害剤でなく抗酸化剤によっても抑制された。PreconditioningによるNOS1の発現誘導は，NO産生やBcl-2の発現を上昇させ，またヒドロキシラジカル産生やcaspase-3の活性を抑制し，MPP+誘発細胞死に対する保護作用を示した。これらの効果はNOS1及びgulanylyl cyclase阻害剤で抑制された。NOS1を発現したCHO細胞は，MPP+誘発細胞毒性に対して抵抗性を示した。以上の結果より，NOがMPP+誘発細胞死を抑制することを明らかにした。

PE2-089 6-hydroxydopamine誘導神経細胞死におけるPAG608の関与

東 洋一郎[1]、浅沼 幹人[1]、宮崎 育子[1]、M Emdadul Haque[1]、小川 紀雄[1]
[1]岡山大学大学院医歯学総合研究科・神経情報学

PAG (p53 activated gene) 608はp53により発現が誘導され，アポトーシスを惹起することが知られている．しかしながら，PAG608の神経細胞死における役割については明らかでない．今回，ドパミン神経毒6-OHDA (6-hydroxydopamine) によるアポトーシスの過程でp53発現が増加するPC12細胞を用いて，この過程におけるPAG608の関与について調べた．アンチセンスPAG608 cDNA発現ベクターを導入したPC12細胞では，6-OHDAによるアポトーシスが阻止されることがわかった．また，アンチセンスPAG608 の高発現細胞株を樹立し，6-OHDAによるアポトーシス耐性のメカニズムを検討したところ，ミトコンドリア膜電位の低下ならびに，p53, Baxの発現誘導が抑制されていた．以上のことから，6-OHDAによるアポトーシスの過程においては，p53によるPAG608の誘導だけでなく，むしろPAG608がp53の発現を誘導する機構が存在することを明らかにできた．

PE2-090 MPP^+,6-OHDAによって誘導される神経細胞死と小胞輸送関連蛋白RA410の発現

谷口 学[1,5]、板東 良雄[1,5]、片山 泰一[1,5]、松尾 德幸[2]、塚本 吉胤[4]、小川 智[3,5]、遠山 正彌[1,5]
[1]大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座機能形態学分野、[2]大日本製薬株式会社、[3]金沢大学医学部第3解剖、[4]国立循環器病センター臨床病理部、[5]CREST科学技術振興事業団

Parkinson病は黒質線状体系ドーパミン作動性神経細胞の変性を主病変とする疾患である。その細胞死機序として酸化的ストレスの関与が示唆されている。一方、新規小胞輸送関連蛋白RA410(J.B.C 1997,Matsuo et al.)は、低酸素・再酸素化によって誘導される蛋白質であり、酸化的ストレスから細胞を守る可能性が示唆されている。そこでヒトドーパミン神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞を用いてRA410の発現について検討した。その結果、MPP^+,6-OHDAによって誘導される神経細胞死においてRA410の発現は上昇した。また、RA410の強制発現によりwild typeに比べてcaspase -2,-3活性の低下とともに細胞死は抑制されたが、発現を抑制した系ではより神経細胞死が惹起された。また電顕により、MPP^+負荷による細胞死の形態学的変化を検討した結果、ミトコンドリアよりも先に小胞体の破壊を認めた。またRA410発現抑制の系ではこの傾向がより顕著に早期から観察された。このことから、RA410がドーパミン神経細胞死に積極的に関与しており、小胞輸送の障害が細胞死を惹起している可能性が示唆された。

PE2-091 FK506はMPP^+による黒質線条体培養ドーパミンニューロンの細胞死を抑制する

西 克典[1]、三輪 英人[2]
[1]東京都神経科学総合研究所・神経学、[2]和歌山県立医科大学・神経内科

イムノフィリンリガンドであるFK506（tacrolimus）のドーパミン(DA)ニューロンに対する細胞保護作用を黒質線条体培養細胞を用いて調べた。胎生ラットの線条体と中脳を分散し、9:1の比で同時培養した。培養7-50日の間にFK506(1 μM)を投与し、MPP^+(10-50 μM)投与によるDAニューロンの細胞変性・脱落に対する作用を免疫組織化学的に調べた。培養のどの時期でもFK506は、MPP^+によるDAニューロン変性・脱落に対して抑制効果があった。FK506は24h以前に前投与すると、より著明な抑制作用があり、MPP^+(10 μM)を投与して48h後の残存DAニューロン数はFK506非投与群に比して80%多く、終末の変性も軽度であった。残存DAニューロンにおけるc-Junの発現はFK506非投与群に比し減少していた。FK506はこの神経毒によるDAニューロン細胞死に対し、強い細胞保護作用を有する。

PE2-092 ポリグルタミン凝集とカスパーゼ１２活性化

藤田 恵理子[1,2]、高鹿 依子[1,2]、杭田 慶介[3]、米原 伸[4]、桃井 隆[1]
[1]国立精神神経セ・5部、[2]長寿科学振興財団、[3]Vertex Pharmaceuticals、[4]京大ウイルス研・がんウイルス

Unfolded 蛋白, 変異蛋白などのERでの蓄積は、ERストレスとして、ERに局在するカスパーゼ12を活性化する。カスパーゼ12の活性化による細胞死の経路を調べた結果、カスパーゼ12はカスパーゼ8、9の活性化を介して、カスパーゼ3を活性化し、細胞死をもたらすことが明らかとなった。
一方、ポリグルタミン凝集を原因とする神経変性疾患ではカスパーゼ8がポリグルタミンと共凝集し、凝集内で活性化する。我々はこの経路以外にポリグルタミン凝集がストレスシグナルとなって、凝集外でカスパーゼを活性化するか否かを活性型カスパーゼ抗体を用いて、解析した。その結果、細胞質でのポリグルタミン凝集はストレスシグナルとして、JNKを活性化するとともに、ポリグルタミン凝集外にて、カスパーゼ12, 8, 9, 3を活性化することが明らかとなった。カスパーゼ8及び9の欠損細胞でもカスパーゼ12は活性化されることから、ポリグルタミン凝集はストレスシグナルとして、カスパーゼ12を活性化し、カスパーゼ8/3、9/3を活性化する経路が考えられる。ポリグルタミンはERで凝集するわけでないことから、ポリグルタミン凝集は何らかの機構を介して、ER上に局在するカスパーゼ12を活性化する細胞死の経路が存在するものと思われる。

PE2-093 プロテインディスフィルドイソメラーゼとユビキリン様蛋白質であるユビキリンとの相互作用

Hansuk Ko[1]、上原 孝[1]、野村 靖幸[1]
[1]北海道大院・薬・薬理

Protein-disulfide isomerase (PDI) is specifically up-regulated in response to hypoxia/brain ischemia in astrocytes and the overexpression of this gene into neurons results in the protection of hypoxia-induced apoptotic cell death. To understand molecular mechanism of the survival function of PDI, we screened for proteins that interact with PDI using the yeast two-hybrid system. Here we show that PDI interacts with ubiquilin, which has an ubiquitin-like domain. Immunohistochemical and subcellular fractionation assay revealed that ubiquilin protein localizes in not only endoplasmic reticulum but also both nucleus and cytosol. Ubiquilin in human neuroblastoma SK-N-MC cells induced the significant increase in cell viability triggered by hypoxia. It is of interest that the overexpression of ubiquilin together with PDI resulted in more resistance than that of ubiquilin alone, suggesting that the interaction of ubiquilin with PDI could cause effective tolerance in neurons.

PE2-094　カイニン酸誘導神経細胞死における細胞内プロテアーゼの役割：in vivo実験システムを用いた解析

富岡　正典[1]、城谷　圭朗[1]、岩田　修永[1]、脊山　洋右[2]、西道　隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御、[2]お茶大・人間文化・栄養科学

神経細胞死の主要原因の一つとして興奮性アミノ酸の過剰放出による神経毒性があげられる。このような細胞死の機構にカスパーゼやカルパイン等の細胞内プロテアーゼが関与することが知られている。しかし、これまでの知見は主にin vitroの解析によるもので、in vivoのパラダイムにおける神経細胞特異的な過程での役割は十分に検討されていない。本研究では、カイニン酸を脳内に直接投与する実験系を作成し、アポトーシス実行プロテアーゼであるカスパーゼの関与を検討した。正常マウス脳の海馬内にカイニン酸を直接投与すると、海馬CA1, CA3, CA4領域の錐体細胞で神経細胞死が観察された。この時、カスパーゼの活性化はCA3領域でのみ検出された。そこでカスパーゼ阻害蛋白であるp35を神経細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し検討を行った結果、カスパーゼの活性は抑制されたが細胞死は抑制されないことが判明した。次に、カルパインの活性化について検討したところカイニン酸による神経細胞死の誘導部位と相関してカルパインが活性化されていた。以上の結果から、カイニン酸誘導神経細胞死ではカスパーゼよりはむしろカルパインが関与している可能性が示唆された。

PE2-095　無血清培養におけるネクローシスからアポトーシスへの細胞死モードスイッチ

藤田　亮介[1]、濱邊　和歌子[1]、植田　弘師[1]
[1]長崎大学・薬・分子薬理学

我々はこれまでにラット初代培養神経細胞の無血清培養による飢餓ストレスが脳虚血に見られる虚血焦点（コア）とその周辺（ペナンブラ）を模した細胞培養系であることを様々な観点から証拠付けている。培養神経細胞の低密度（1×10^5cells/cm^2）においてはほとんどの細胞がコアで見られるような細胞破壊的なネクローシスを起こし、一方、細胞の培養密度を高密度（5×10^5cells/cm^2）にすることではペナンブラ領域で見られる細胞死収束的なアポトーシスが誘導されることを種々のアポトーシス同定法を用いて見出した。さらに低密度培養に高密度培養上清（CM）を添加することにより低密度培養で見られるネクローシスがアポトーシスに変化した。最近、細胞内ATPレベルを低下させることによりネクローシスの形態をとる細胞死が報告されており、本研究はこの点に注目した。高密度培養とCM添加の低密度培養では細胞内ATPレベルの増加が見られた。このことからネクローシスからアポトーシスへのスイッチには細胞内ATPレベルなどの細胞の代謝活性が大きく関与していることが考えられ、さらにCMによって細胞死のスイッチが起きたことは細胞外に遊離したファクターが細胞死のモードスイッチの役割を果たしている可能性を示唆している。

PE2-096　無血清初代培養におけるネクローシス様神経細胞死を抑制するシグマ受容体関連化合物

濱邊　和歌子[1]、松野　聖[2]、米田　文郎[3]、植田　弘師[4]
[1]長崎大・薬・分子薬理学、[2]参天製薬、[3]藤本製薬、[4]長崎大・薬・分子薬理学

ラット１７日胚大脳皮質細胞の無血清ストレス下での培養では、低密度時（1×10^5cells/cm^2）には急速なネクロシースによる細胞死が観察されるが、わずか５倍程度の高密度培養によってこの細胞死の顕著な遅延が観察された。しかし、興味深いことに既知の神経栄養因子（BDNF、bFGF）は何ら効果を示さなかった。ネクローシスには細胞内ATPが関与することが知られており、実際低密度培養細胞では急激な細胞内ATPレベルの低下が観察され、一方高密度培養細胞ではATPレベルは維持されていた。このようなユニークな特徴を持つ無血清ストレス誘発性ネクローシス様神経細胞死は、低分子化合物であるシグマ受容体アゴニストのSA4503、(+)-pentazocineによって濃度依存的に抑制され、その効果はシグマ受容体アンタゴニストであるNE-100およびBD1063によって完全に拮抗された。さらに(-)-deprenylの誘導体である(-)BPAP((-)1-(Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane)にも同様の効果が示された。しかしながらこれら低分子化合物によって細胞内ATPレベルに変化は見られず、シグマ受容体を介した未知のメカニズムによるネクローシス様神経細胞死抑制効果が示された。

PE2-097　マウス網膜傷害モデルにおけるグルコースによる神経細胞死抑制作用の解析

植田　弘師[1]、陸丸　幹男[1]、藤田　亮介[1]、植田　睦美[2]
[1]長崎大・薬・分子薬理、[2]長崎大・医・第3解剖

著者らはこれまでにラット培養神経細胞を用いた系において培養初期から無血清培養にすることで、ネクローシスとアポトーシスが混在し、グルコース添加によりネクローシスをアポトーシスにスイッチさせることを見いだした。細胞破壊的なネクローシスを細胞死収束的なアポトーシスにすることで傷害部位の限局を起こし、組織傷害の軽減が期待できることから本研究では、このネクローシスとアポトーシスのスイッチ機構を*in vivo*の系でも確認することを目的に以下の実験を行った。細胞死の評価はヘマトキシリン・エオジン染色あるいはメチルグリーン・ピロニン染色を用いた。マウスの前眼房に130 mmHgの虚血負荷を45分間処置した時、72時間後で網膜にネクローシスとアポトーシスが混在する細胞死が観察された。硝子体内に100 mM NMDAを1 μL注入した際にも同様の細胞死が観察された。虚血処置30分前に15 μg/μLグルコースを硝子体に1 μL注入した時、虚血による組織傷害の程度が軽減した。現在、グルコースによる傷害の軽減が細胞死モードスイッチを介した機構であるかについて検討中である。

PE2-098　一過性内耳虚血後の有毛細胞における遅発性細胞死

白馬　伸洋[1]、秦　龍二[2]、兵頭　純[1]、大河内　喜久[1]、谷口　昌史[1]、暁　清文[1]
[1]愛媛大学耳鼻咽喉科教室、[2]愛媛大学第一生理学教室

突発性難聴の原因の一つとして内耳虚血が考えられており、現在までに虚血性難聴に関する動物実験は数多くなされてきたが、内耳道を走行する迷路動脈へのアプローチは困難であり、虚血後長期動物を生かせなかったため、一過性内耳虚血後の蝸牛における機能的、組織学的検討はほとんどされていなかった。我々はスナネズミ両側椎骨動脈の血流を遮断再開通することによって、長期間生存可能である一過性蝸牛虚血モデルを作製した。　今回我々はこのモデルを用いて内耳に一過性虚血を負荷し、血流再開通後7日目までの聴力の変動と蝸牛の組織学的検討を行うと同時に、蝸牛外リンパ中グルタミン酸濃度行った。その結果、一過性内耳虚血直後に蝸牛においてリンパ液中のグルタミン酸濃度が上昇し、虚血４日後より有毛細胞において遅発性の細胞脱落障害が起こることが明らかとなった。さらに、虚血前に蝸牛内にグルタミン酸受容体拮抗剤を投与することにより、血流再開通後7日目における有毛細胞の脱落はほとんど認められなくなった。以上のことより一過性蝸牛血流遮断、再開通による遅発性内耳障害をグルタミン酸神経毒性の観点から考察したので報告する。

PE2-099　虚血性内耳障害に対する低体温の効果 スナネズミ内耳虚血モデルにおける検討

前谷　俊樹[1]、白馬　伸洋[1]、古賀　健一郎[1]、渡邊　太志[1]、大河内　喜久[1]、谷口　昌史[1]、暁　清文[1]
[1]愛媛大学・耳鼻咽喉科教室

近年の脳虚血に関する動物実験によれば、虚血中のわずか数℃の低体温が虚血・再灌流による神経細胞障害に対して保護効果を持つことが明らかとされている。スナネズミを用いた脳虚血実験では5℃の体温低下により虚血後の神経細胞死が完全に防御される。　一方、聴覚において突発性難聴の原因の一つとして内耳虚血が考えられており、内耳においても低体温は虚血病変を治療するための有効な治療法として期待できるが、これまで虚血後の内耳障害に対する低体温の効果について詳細に検討した報告はない。　我々はこれまでの研究で、ウイリス動脈輪の後交通動脈が欠損するスナネズミを用い、両側椎骨動脈の血流を遮断することにより一過性内耳虚血モデルを作成し、虚血後の内有毛細胞を中心とした遅発性の細胞障害について明らかにしてきた。今回、虚血性内耳障害に対する低体温の効果について検討する目的で、この動物を低体温（32℃）とした状態で15分間の内耳虚血負荷を行い、虚血前後の蝸電図を経時的に記録するとともに、有毛細胞の組織学的変化を蛍光顕微鏡下に観察を行った。その結果、低体温が内耳循環障害に対して保護効果を持つことが明らかとなったので報告する。

PE2-100 成体マウス海馬組織への炭素線局所照射からの早期応答

野島 久美恵[1]、高井 伸彦[1]
[1]放医研・宇宙放射線防護プロジェクト

【目的】海馬組織への炭素線局所照射により記憶障害が現れることを昨年の本学会で発表した。本年度は、その作用機序を組織的に解明する目的で、炭素線照射直後からの海馬組織細胞の細胞死について検討したので報告する。【方法】マウスは8～10週令のC3Hマウス雄を使用し、290MeV/u炭素線、5mmの拡大ブラッグピークを用い8mmコリメータにより背側海馬までを照射範囲とし30Gy、10Gy照射した。照射後経時的にマウス脳を環流固定後、組織標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、TUNEL染色によりアポトーシスの発現について観察した。【結果】海馬歯状回の一部で、照射直後より4～6時間をピークとしてに核凝縮がみられ、8時間をピークとしてTUNEL陽性細胞が認められた。このことより、成体マウス脳海馬組織では、照射直後よりアポトーシスによる細胞死を起こすことがわかった。中枢神経組織では多種類の細胞が存在しており、細胞間の放射線感受性にも相違がある。本実験において、アポトーシスを起こした細胞が何であるかについても同定し発表する。

PE2-101 酸味受容体MDEG1のサブユニットの単離と機能解析

鵜川 眞也[1]、植田 高史[1]、高橋 絵里[1]、石田 雄介[1]、島田 昌一[1]
[1]名古屋市立大・医・2解剖

MDEG1は、アミロライド感受性の水素イオンをリガンドに持つカチオンチャンネルであり、ラット舌味蕾の3型味細胞味孔側細胞膜を中心に発現し、酸味受容体として機能している。我々は、ライブラリースクリーニングとRT-PCR法を組み合わせることでMDEG1のsplice variantであるMDEG2を舌有郭乳頭から単離した。免疫組織化学法を用いて有郭乳頭における分布を検討したところ、MDEG2はMDEG1と同一味細胞に共存し、味孔側細胞膜を中心に発現していることがわかった。そこで舌有郭乳頭からの蛋白抽出液を用いて免疫沈降を行った結果、この両者は複合体を形成していることが明らかになった。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて電気生理学的に機能を解析したところ、MDEG1はpH 3.0でmaximum responseを示すのに対し、MDEG1/MDEG2複合体ではpH 2.0以下で最大電流を生じることがわかった。このことは、われわれのpH 3.0よりもさらに低いpHの方が酸味が強いという感覚に一致するものであった。また、ラットの酸味応答はアミロライドではほとんど抑制されないが、MDEG1/MDEG2複合体のアミロライド感受性はpHの低下に伴って減少し、pH 2.0以下ではほぼ完全に消失することがわかった。

PE2-102 brain-mGluR4のラット味蕾における発現

豊野 孝[1]、瀬田 祐司[1]、片岡 真司[2]、諸冨 孝彦[3]、川野 真太郎[4]、原田 英光[1]、重本 隆一[5]、豊島 邦昭[1]
[1]九歯大・口解2、[2]九歯大・口外1、[3]九歯大・保存1、[4]九大院・口腔顎顔面病態学、[5]生理学研究所・脳形態解析研究部門

【目的】taste-mGluR4はうま味の味物質であるグルタミン酸ナトリウムの受容体と推定されているが、ラット味蕾においてはtaste-mGluR4に加えbrain-mGluR4のmRNAの発現が認められている。しかしながらこれらの受容体蛋白質の発現及びその局在に関しては殆ど明らかになっていない。そこで本研究では味蕾でのこれらの受容体蛋白質の発現の分析及び局在の検索を行った。【方法】受容体蛋白質の発現の分析は、mGluR4aのC末端を認識する抗体を用いてラット葉状、有郭乳頭及び小脳の膜画分のウエスタンブロッティング分析により行った。味蕾での局在の検索はラット茸状、葉状及び有郭乳頭の凍結切片を用いて蛍光抗体法により行った。【結果】受容体蛋白質の発現の分析の結果、葉状および有郭乳頭の膜画分において小脳の膜画分のbrain-mGluR4と同じ移動度を示すバンドのみが検出された。局在の検索ではラット茸状、葉状及び有郭乳頭において味蕾の味孔部でのみその局在が認められ、味蕾以外の部位ではその局在は認められなかった。【結論】受容体蛋白質の発現の分析及び味蕾における局在の検索の結果、ラット味蕾の味孔におけるbrain-mGluR4の局在が明らかになった。

PE2-103 Dual effects of serotonin on the intracellular calcium concentration in taste receptor cells of bullfrog

Kotapola Imendra[1]、宮本 武典[1]、岡田 幸雄[1]、戸田 一雄[1]
[1]長崎大・歯・口腔生理

We have reported that serotonin (5-HT) potentiated the voltage-gated potassium current (I_K) in a subset (17%) of bullfrog taste receptor cells (TRCs) and inhibited the I_K in another subset (51%) of TRCs. To determine whether modulation of I_K by 5-HT has any relation to the $[Ca^{2+}]_i$, we investigated the effect of 5-HT on $[Ca^{2+}]_i$ of TRCs using calcium imaging with the Ca^{2+}-sensitive fluorescent dye fura-2 AM. 5-HT (1 μ M) reversibly increased the $[Ca^{2+}]_i$ in 17% of TRCs tested. No potentiation of I_K by 5-HT was observed when buffering capacity of Ca^{2+} in the pipette solution was raised. Therefore, potentiation of I_K is possibly mediated by an increase in $[Ca^{2+}]_i$ by 5-HT and subsequent activation of Ca^{2+}-activated I_K ($I_{K(Ca)}$). On the other hand, reduction in $[Ca^{2+}]_i$ was observed only in 7% of TRCs, indicating that reduction of $[Ca^{2+}]_i$ by 5-HT and subsequent inhibition of $I_{K(Ca)}$ partially contribute to the inhibition of I_K.

PE2-104 マウス切断鼓索神経の再生に伴う甘味(グルマリン感受性)及び塩味(アミロライド感受性)受容機構の再発現

安松 啓子[1]、小島 博文[1]、貞光 千春[1]、二ノ宮 裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析

マウスの鼓索神経には甘味抑制ペプチド、グルマリンによって抑制されるグルマリン感受性(GS)-線維と抑制されない非感受性(GI)-線維が存在し、少なくとも2種の甘味受容機構の存在が示唆されている。本研究では鼓索神経切断2週~5週後の神経再生時のGSを調べ、甘味受容機構の再発現について検索した。またアミロライド感受性(AS)塩味受容機構の再発現と併せて比較検討した。その結果、切断2週後は鼓索神経に味応答はみられず、3週後sucrose応答は出現したものの、閾値はやや高く（0.1M、controlは0.01M)、GSも低く、処理後の応答は処理前の約80%(controlで50%前後)を示した。4週後には応答の大きさ、GSともに、ほぼcontrolレベルに回復した。以上の結果及び前回の報告より、GI、AIの発現が先行し、ASはコントロールレベルに回復するのが5週以降であるのに対し、GSは切断後3週から4週までに急激に回復することが示唆された。

PE2-105 アメフラシ摂食行動に関与する脳神経節内ニューロン群の探索と同定

吉田 竜介[1]、長濱 辰文[1]
[1]神戸大・理・生物

日本産アメフラシは、海藻のアオサを好んで摂食し、マクサを嫌って吐き出す。このような行動発現に関与する神経回路網は、これまで電気生理学的手法により研究がなされてきた。最近、カルシウムイメージング法が開発され、多数のニューロンのスパイク活動を同時に観察することが可能になった。そこで本研究では、口唇への海藻味刺激で応答する脳神経節内ニューロン群をカルシウムイメージング法により探索し、それらの中から機能的に重要なニューロンを見い出し電気生理学的に同定することをめざした。アメフラシでは色素導入に際しAMタイプを利用できず、ピペット注入法により脳神経節内でクラスター状に存在する多数のニューロン細胞体に順次色素（Calcium green-1）を導入した。口唇部へのアオサ、マクサ抽出液刺激により、C、Gクラスターニューロンの多くで応答が観察された。この時、ほとんどのニューロンで両味刺激に対する応答に差が見られなかったが、Gクラスター内の1個のニューロンはアオサでマクサに比べて大きな応答を示した。また、C、Gクラスターにはリズミカルな応答を示すものが数多く存在したが、その中で動物の前触覚や口唇部を動かす複数個の運動ニューロンを今回同定した。これらは摂食、吐き出し時、口唇部での海藻の保持に関与していると考えられる。

PE2-106　ラット舌におけるカプサイシン受容体の分布

石田　雄介[1]、鵜川　眞也[2]、植田　高史[2]、髙橋　絵里[2]、村上　信五[1]、島田　昌一[2]
[1]名古屋市立大院・医・耳鼻咽喉科、[2]名古屋市立大学　医学部　第2解剖学教室

カプサイシン受容体（vanilloid receptor subtype 1;VR1）は、推定上6回の膜貫通領域を持ち、N末端に3つのアンキリンリピートドメインを有する侵害性刺激の受容体である。この受容体は、熱や酸を感知するばかりでなく、トウガラシの辛さもこの受容体を介して感知される。しかし、カプサイシン受容体の舌上皮における分布は未だ明かでない。本研究では、抗VR1抗体を用いて、免疫組織化学的手法で舌上皮におけるカプサイシン受容体を含有する神経線維の分布について検討した。さらに以前より、舌上皮や味蕾内に分布することが知られているサブスタンスPやCGRPの分布についても同時に検討しその共存の可能性についても検討した。

PE2-107　結合腕傍核味応答に対する大脳皮質と扁桃体からの影響

時田　賢一[1]、志村　剛[1]、山本　隆[1]
[1]大阪大院・人間科学・行動生理

脳内味覚情報処理においては、下位脳から入力を受けた上位脳がさらに下位脳に対して遠心性に影響を与えるという複雑な処理が行われていると考えられている。本研究では、味覚の第2次中継核である橋の結合腕傍核(PBN)と相互連絡のあることが知られているラットの大脳皮質味覚野(GC)及び扁桃体中心核 (CeA)を電気刺激し、それが結合腕傍核味細胞の自発発火と味応答のパターンに、どのような影響を与えるかを電気生理学的に検討した。味刺激は、0.5M Sucrose, 0.1M NaCl, 0.01M HCl, 0.02M Quinine, 0.1M KCl, 0.1M NaCl + 10^{-4}M Amiloride, 0.01mM Capsaicinを用いた。またPBNから入力のある視床後内側腹側核小細胞部(VPMpc)も電気刺激し、逆行性に応答したニューロンの応答の性質も検討した。さらに、正常動物に加え、0.1M NaClに対して嫌悪条件づけを施した動物に対しても同様な実験を行った。その結果、GC、CeAの電気刺激がともにPBN味応答ニューロンのユニット活動に影響を及ぼすことがわかった。GC、CeAの遠心性の調整様式の相違、および正常動物と条件づけ動物における調整様式の相違などについては現在検討中である。

PE2-108　マウス舌味蕾におけるレプチン受容体とSTAT3 mRNAの発現

重村　憲徳[1]、二ノ宮　裕三[1]
[1]九州大院・歯・口腔機能解析

肥満抑制物質レプチンはマウス味神経の甘味応答を抑制することが報告されている。本研究ではレプチン受容ならびにその細胞内シグナル伝達機構に関与すると考えられているレプチン受容体のアイソフォーム（Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re）とSTAT3 mRNAの発現様式を味蕾を含む茸状、有郭両乳頭と味蕾を含まない舌上皮において半定量的RT-PCR法ならびに *in situ* hybridization法を用いて検索した。その結果、Ob-Ra mRNAは3つの組織全てに発現しており、Ob-RbとOb-Rcは茸状、有郭両乳頭のみに、また、Ob-Rdは有郭乳頭と上皮組織のみに発現が認められた。遊離型であるOb-Reの発現は3つの組織には認められなかった。STAT3 mRNAは舌上皮にも認められたが、茸状、有郭両乳頭においてより強く発現していた。これらの結果より、味細胞におけるレプチンを介する甘味抑制機構にはOb-Rbと他のアイソフォーム、特にOb-Rcが関与しており、そのシグナルはSTAT3を介して細胞内伝達されている可能性が示唆された。

PE2-109　マウス副嗅球スライス標本の僧帽細胞ー顆粒細胞間相反性シナプス電流に対するグルタミン酸受容体作動薬および拮抗薬の作用

谷口　睦男[1,2]、椛　秀人[1,2]
[1]高知医大・医・第一生理、[2]科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業

交尾刺激を契機として雌マウスに形成されるフェロモンの記憶には、副嗅球が重要な働きを果たしているが、副嗅球の主要な神経回路である僧帽細胞ー顆粒細胞間の相反性シナプスの性質については不明な点が多い。そこで我々はマウス副嗅球のスライス標本を作製し、nystatin穿孔パッチによるホールセル法を用いて各種薬物の相反性シナプス電流に対する効果を膜電位固定下で解析してきた。僧帽細胞に脱分極刺激を与えると、抑制性シナプス後電流（IPSC）が生じる。このIPSCは、細胞外Mg^{2+}を除去した場合AP5によりも顕著に抑制される。今回、代謝型グルタミン酸受容体2型（mGluR2）作動薬のDCG-IVで同様の実験を行ったところ、DCG-IVはIPSCを著しく阻害した。一方、Mg^{2+}存在下においてmGluR2拮抗薬であるLY341495を投与するとIPSCの増大がみられた。

PE2-110　副嗅球初代培養ニューロンの薬物刺激に対する形態変化

根岸ー加藤　みどり[1,2]、村本　和世[3]、黒田　洋一郎[3]、市川　眞澄[1,2]
[1]東京都神経研・発生形態、[2]科学技術振興事業団(CREST)、[3]東京都神経研・分子神経生物学

フェロモンの記憶形成には、副嗅球に存在する樹状突起間相反シナプスの可塑的変化が重要であると考えられている。我々は、昨年までに興奮性及び、抑制性のシナプスが存在するような副嗅球初代培養系を確立した。そこでこの培養系を利用し、薬理学的処理後のスパイン様構造の変化を解析したので報告する。樹状突起上でのスパインの出現及び消失を形態学的に捕らえるために、pEGFP-actin vectorを副嗅球初代培養細胞にtransfectionした。また同時に細胞内カルシウム変化を検出する目的で、Rhod-2/AMをロードし、共焦点レーザー顕微鏡を用いてリアルタイムイメージングを行った。相反シナプスの機能に関係すると考えられている$GABA_A$ receptorのantagonistであるbicucullineやNoradrenalineを投与した時の樹状突起上の変化を10 min毎に2〜3時間観察したところ、細胞内カルシウムの上昇した細胞では、樹状突起上のスパイン様構造が変化することが認められた。現在、変化が認められたスパイン様構造にシナプスが存在するか免疫組織化学染色により検討中である。

PE2-111　Ca^{2+}結合蛋白質p26olfの標的蛋白質の同定

上尾　達也[1]、三輪　尚史[1]、河村　悟[1]
[1]大阪大学・院・理・生物

p26olf は、カエル嗅繊毛で見いだされた、分子量約26kDaのCa^{2+} 結合蛋白質であり、S100様分子が2つtandemに結合したアミノ酸配列をもつ。今回、p26olfの生理的機能を明らかにする目的で、p26olfを固定化したカラムを作製し、affinity chromatography によるp26olfの標的蛋白質の同定を試みた。P26olfは嗅繊毛に加えて肺でも発現していることから、カエル嗅上皮または肺から4%CHAPSで可溶化した蛋白質画分を調製し、試料とした。その結果、Ca^{2+} 依存的にp26olfに結合する、分子量〜35 k Da、〜60 k Daの蛋白質を得た。うち、回収量の多かった〜35 k Da蛋白質についてアミノ酸配列を解析したところ、annexin様の配列を示唆する結果が得られたが、同時に、複数の蛋白質が含まれていることが示唆された。そこでこの画分を二次元電気泳動で解析したところ、pIの異なる6つの主要なスポットが確認された。Western blot解析の結果、6つのスポットすべてが抗annexin II抗体（ヒト）と反応し、酸性側にpIを持つ3つのスポットが抗annexin V抗体と反応した。何れのスポットも抗annexin I抗体とは反応しなかった。以上からp26olfの標的蛋白質の少なくとも1つは、annexin様蛋白質である可能性が高く、p26olfはこれらを介して嗅繊毛における生理的機能をはたす可能性が示唆された。

PE2-112 チャコウラナメクジLimax marginatusの中枢および末梢神経系におけるNOS活性とNO誘導性cGMP含有細胞の分布

藤江 紗代子[1]、青沼 仁志[2]、伊藤 伊織[1]、伊藤 悦朗[1]
[1]北海道大学・大学院理学研究科・生物科学専攻、[2]北海道大学・電子科学研究所

嗅覚情報処理には神経細胞の同期的な活動が関与していると考えられている。ナメクジの嗅覚中枢である前脳葉においては，NOが同期的電位振動形成に必要であることがわかっている。本研究ではNOが電位振動にどのように働いているのかを調べるため，チャコウラナメクジLimax marginatusの中枢および末梢神経系でのNO合成酵素(NOS)活性分布とNO誘導性cGMP含有細胞分布を，NADPH-diaphorase法とcGMP免疫組織化学染色法で調べた。前脳葉において，神経網領域であるinternal mass (IM) とterminal mass (TM)，さらに細胞体層内の少数の細胞体でNOS活性が見られた。TMではcGMP様免疫反応も見られ，NOSとcGMPが共存することが示された。触角において，嗅上皮下の感覚細胞，介在神経細胞および神経分泌細胞と思われる細胞にNOS活性が見られ，介在神経細胞，触角神経節内の神経線維にcGMP様免疫反応が見られた。以上の結果から，中枢および末梢神経系において嗅覚情報処理機構へのNOS/cGMP経路の関与が示唆された。

PE2-113 アセチルコリンによるイモリ嗅細胞の膜電位応答の修飾

大熊 真人[1]、河合 房夫[1]、宮地 栄一[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理II

嗅上皮には遠心性神経突起が存在する。このことから遠心性的に嗅細胞の匂い応答が修飾される可能性が考えられる。本研究では、アセチルコリン受容体のアゴニストであるカルバコールを用い、単離イモリ嗅細胞細胞体に存在する電位依存性イオン電流へのアセチルコリンの影響をホールセルパッチクランプ法により検証した。まず、嗅細胞を電流固定し、電流注入により発生するスパイクを測定した。この結果、カルバコールを灌流投与すると、スパイク発生の閾値の減少が見られた。これは、カルバコールが嗅細胞の膜電位応答を修飾したことを表わす。次に、膜電位固定下でカルバコールを灌流投与した結果、脱分極刺激により生じた一過性内向き電流は増加した。Na^+電流を選択的に分離した条件下では、100 μMカルバコールはNa^+電流を約15%増加させた(膜電位=-30mV)。また、ムスカリン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストであるアトロピン存在下では、カルバコールによる内向き電流の増加は消失した。このことから、カルバコールはムスカリン性受容体を介して内向き電流を修飾しているものと考えられる。嗅細胞の膜電位応答は、細胞体の電位依存性イオンチャネルにより調節されることから、遠心性線維から放出されたアセチルコリンは、その活動電位応答を修飾することが示唆される。

PE2-114 ナメクジ第一次嗅覚中枢における同期振動の解析

渡辺 恵[1]、猪熊 泰子[1]、井上 剛[1]、桐野 豊[1]
[1]東京大院・薬・神経生物物理

脊椎動物・無脊椎動物のいずれにおいても嗅覚中枢神経の同期振動が存在しており，嗅覚情報処理において重要な役割が示唆されている．陸棲軟体動物のコウラナメクジでは，第一次中枢である触角神経節と，第二次中枢である前脳のいずれにおいても局所場電位振動が観測されるが，両者の性質は大きく異なる．前脳の振動は約0.7 Hzで，極めて規則的であるのに対し，触角神経節の振動は振動数約2 Hzで比較的不規則である．触角神経節で通常見られる約2 Hzの電位振動（fast oscillation, FO）はセロトニン（100 μM）の灌流投与により消失し，ほぼ同時に振動数0.2～0.5 Hzで振幅の大きい振動（slow oscillation, SO）が現れた．触角先端の嗅上皮に匂い刺激を加えると，FOには大きな変化は生じなかったが，SOは振幅が大きく減少した．触角神経節内にはセロトニン作動性神経は存在しないが，脳神経節には存在しており，触角神経節に投射しているものも見つかっている．このようなセロトニン作動性神経が，触角神経節の匂いに対する感受性を変化させていると考えられる．一方グルタミン酸（1 mM）を灌流投与すると，局所場電位振動は消失した．このことからグルタミン酸は，触角神経節においても前脳と同様に抑制性の効果を持つと考えられた．

PE2-115 キイチゴおよびムスクの香りを識別する供与性フロンティア電子密度

石川 陽一[1]、角田 幸子[1]、小田 哲子[1]、高柳 雅朗[1]、Afraz Ul Quraish[1]、楊 俊麗[1]、岸 清[1]
[1]東邦・医・解剖学第一

ニオイの特質と強さについて系統的に研究されているキイチゴ関連分子27種およびムスク関連分子203種について、反応位置とその反応活性準位を示す供与性フロンティア電子密度(EFD)分布を解析した結果、1)ベンゼン核を共通の母核とする両群とも、ニオイの有無によってそれぞれオルト-メタ位置の炭素上に最高値EFDを示すこと、および2)それらの反応位置と反応活性準位は受容体に対して対掌体であることを示した。また、これらのオルト-メタ位置の最高値EFDと調香師の判定によるキイチゴおよびムスクの香りの強さとの関係は、高度な線形相関を示した。ベンゼン核上のこれらのオルト-メタ位置の2つの最高値EFDを用いたキイチゴおよびムスク合計230種の3群正準判別分析は、キチゴ8種中8種、ムスク139種中122種、非キイチゴと非ムスク83種中79種を判別率91%で有意に識別した。この3群正準判別式は、キイチゴ27種の判別式とムスク203種の判別式の線形結合関数で表現された。以上の結果は、1つのニオイの受容体は2種類のニオイ分子群と相互作用し、かつ両群を反応活性準位により区別することを示している。

PE2-116 ラット副嗅球ニューロンの形態と機能の解析

横須賀 誠[1]、佐原 資謹[2]、加藤 みどり[3,4]、市川 眞澄[3,4]
[1]聖マリ医大・医・解剖学、[2]東京医科歯科大・院・顎顔面生理、[3]東京都神経研・発生形態、[4]科学技術振興事業団

副嗅球における情報処理機構を明らかにするために、ラット副嗅球ニューロンの形態および機能特性を検索した。14-15日令のラット嗅球スライス標本を用い、副嗅球のMitral-Tufted (MT)およびGranule(G)細胞よりwhole-cell記録と、同時に神経標識物質の注入を行った。その結果、MT細胞は、糸球体層に向かって複数の1次樹状突起を伸ばしており、1次樹状突起は分岐を繰り返して多様な形態を示すが、2次樹状突起の発達は乏しいこと、Naスパイクと Caスパイクを発生することが明らかになった。一方、G細胞は、MT細胞層に向かって比較的単純な走行を示す樹状突起を伸ばし、olfactory tract layer (嗅索層) を越えた位置から、スパインリッチな樹状突起の分岐を数多く出していること、Naスパイクと、顕著なA電流が記録されることが明らかとなった。副嗅球のニューロンは、主嗅球のニューロンとは異なる形態と機能特性を持つことから、その情報処理様式も異なると考えられる。

PE2-117 ブラジキニンによるVR1の熱活性化閾値に対する修飾作用、特にその濃度依存性について

杉浦 健之[1]、富永 真琴[2]、竹内 昭憲[1]、伊藤 彰師[1]、勝屋 弘忠[1]、水村 和枝[3]
[1]名古屋市立大学麻酔・蘇生学教室、[2]三重大学医学部生理学第一講座、[3]名古屋大学環境医学研究所神経性調節分野

我々は、ブラジキニン(BK)が単独で内臓侵害受容器を興奮させ、より低い濃度から侵害受容器の熱反応を感作させること、またそれらがPKCを介することを報告し、BKが温熱性痛覚過敏に重要な役割を果たすことを示唆してきた。またカプサイシン受容体VR1は、侵害受容器に特異性が高いイオンチャネル型受容体であり、侵害性の熱にも感受性がある。そこでBKによる熱感作にはBK受容体を介したVR1の活性化が関与している可能性があり、この点について検討した。健常組織でのBK反応は、侵害受容器に存在するB2受容体を介しているので、この研究ではHEK293細胞にB2受容体とVR1を共発現させ、B2受容体活性化がVR1の熱活性化閾値温度に影響を与えるかを調べた。BKを前投与すると、10^{-11}Mから熱活性化閾値温度が低下しはじめ、10^{-8}M程で最大効果を現した。この濃度域はポリモーダル受容器の熱反応をBKが感作する濃度閾に近い。また、この熱活性化閾値温度の低下がPKC依存性を有することが示された。閾値温度が皮膚温レベルまで低下していることから、BKによるVR1の感作が、BKによるポリモーダル受容器の興奮、さらには炎症時痛に関与する可能性が示唆される。

PE2-118　CO_2レーザー光線刺激と発痛物質メリチン刺激による軸索反射

小山　なつ[1]、柿木　隆介[2]、横田　敏勝[1]
[1]滋賀医大・医・第一生理、[2]生理学研究所　統合生理研究施設

痛み刺激による軸索反射性血管拡張は、C線維の末梢終末部から神経ペプチドが放出されるために生じる。従って、軸索反射の記録により、C線維機能を他覚的に検査できる。今回われわれは、熱刺激による軸索反射性の皮膚温上昇をサーモグラフィーで解析した。CO_2レーザー光による熱刺激は非接触刺激のため、機械受容器を刺激しない。また、刺激がパルス状で、刺激の強度や持続時間を変えることができる。ヒトでは、刺激強度5WのCO_2レーザー光刺激は、針で刺すような痛みを生じる。ネンブタール麻酔ラットの片側の足蹠に、刺激持続時間を3段階に変えて、3秒に1回、5W、20回の熱刺激を加えた。持続時間を20msecにすると、足蹠の皮膚温は、刺激終了後が最大で、徐々に下がった。50msec, 100msec刺激の場合は、刺激終了約3-5分後まで皮膚温の上昇がみられ、約20分後に元のレベルに戻った。非接触性のレーザー光線は痛覚受容器を刺激し、Aδ線維を介する速い痛みを生じさせるだけではなく、C線維を介する遅い痛みを生じさせると同時に軸索反射性に皮膚温を上昇させることが確認された。発痛物質メリチンによる軸索反射には、用量依存性があることが確認され、メリチンによる軸索反射とCO_2レーザー光刺激による軸索反射を比較した結果についても報告する。

PE2-119　マウス後根神経節におけるP2X受容体mRNA量の定量

上野　伸哉[1]、山田　博美[1]、森山　朋子[2]、本多　健治[2]、高野　行夫[2]、桂木　猛[1]、神谷　大雄[2]
[1]福岡大・医・薬理、[2]福岡大学・薬・薬理

P2X受容体が一次感覚神経である後根神経節(DRG)細胞に発現していることを電気生理学的に明らかとし、この受容体と特に痛み伝達との関連を示す報告をおこなってきた。今回我々は、痛みのモデル動物において、DRG細胞におけるP2X受容体(P2X1からP2X7)のmRNAレベルでの定量をリアルタイムRT-PCRを用い確立した。実験にはddY系雄性マウス（体重25-30g）からDRGを取り出し、RNA抽出およびRT反応をおこなった。次にSYBR Green I 蛍光色素を用いてリアルタイムPCR反応を行った。GeneAmp 5700を用いて蛍光強度をPCR反応の各サイクル毎にモニターし、PCR産物量変化を測定した。絶対定量のため、各産物の配列を含むプラスミドを外部コントロールとして、DRGサンプル中の目的mRNAのコピー数を換算した。この方法を用い、痛みモデルのDRGにおけるP2X受容体サブタイプの発現変化を検討した。

PE2-120　糖尿病誘発性ニューロパシックペインにおけるP2X型ATP受容体の関与

森山　朋子[1]、山田　博美[2]、上野　伸哉[2]、本多　健治[1]、高口　雅子[1]、古賀　浩平[1]、高野　行夫[1]、桂木　猛[2]、神谷　大雄[1]
[1]福岡大・薬・薬理、[2]福岡大・医・薬理

【目的】糖尿病性神経障害の一つとして、痛覚過敏が起こることが知られている。そこで、今回我々は、ストレプトゾトシン(STZ)誘発性糖尿病マウスを用いて、糖尿病発症に伴う痛覚過敏におけるP2X型ATP受容体の関与について検討した。【方法】実験動物として、ddY系雄性マウスを使用した。糖尿病モデルマウスの作製は、STZ(200mg/kg)を尾静脈内投与し、2週間後、血糖値が400mg/dL以上のものを使用した。疼痛評価には、熱性刺激応答の指標としてプランターテスト、機械性刺激応答の指標として、von Freyテストを用いた。また、脊髄後根神経節におけるP2X型ATP受容体mRNA発現量の変化をリアルタイムRT-PCR法を用いて定量した。【結論】STZ誘発性糖尿病マウスにおいて、熱性刺激に対する逃避反応潜時は非糖尿病群と比較し有意な変化は認められなかった。しかし、機械性刺激に対する反応は糖尿病群において触覚閾値の低下（アロディニア）が認められた。また、脊髄後根神経節でのP2X型ATP受容体mRNAを定量した結果、$P2X_2$および$P2X_3$受容体mRNA発現量の有意な増加が認められた。したがって、糖尿病性神経障害によるアロディニアの発現には、$P2X_2$および$P2X_3$型ATP受容体が関与している可能性が示唆された。

PE2-121　CCIモデルのDRG非傷害ニューロンにおけるBDNFの発現

小畑　浩一[1]、福岡　哲男[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医科大学・第2解剖

【目的】Chronic Constriction Injury (CCI) モデルは部分的軸索損傷モデルであると考えられている. そこで今回, 我々はinjury markerであるActivating Transcription Factor 3 (ATF3) を利用し, 脊髄後根神経節(DRG) におけるbrain-derived neurotrophic factor (BDNF) の発現について検討した.
【方法】雄性 S-Dラットを使用した. Bennettらの方法でCCIラットを作成し, 術後3日目より疼痛関連動作を観察した. 術後3, 5, 7, 14日目にL4, 5DRGを摘出し, 免疫組織化学に供した. 第一抗体としてBDNF, ATF3に対するrabbit polyclonal 抗体を用いたABC法を施行した. またBDNFmRNAの発現についてin situ hybridization (ISH) 法を施行した.
【結果】手術側の術後3日目よりheat-hyperalgesiaを認めた. 手術側では術後3日目よりBDNF陽性DRG細胞の増加を小型～中型細胞 に, ATF3陽性DRG細胞の増加を中型～大型細胞に認めた. 同様にISH法においても手術側では術後3日目よりBDNFmRNA発現の増加を小型細胞中心に認めた.
【考察】ATF3が傷害ニューロンに特異的に発現することを考えると, CCIモデルでは中型～大型細胞が傷害され, 非傷害ニューロンである小型細胞中心にBDNFの発現が増加することを意味しており, これは傷害を受けずに残ったニューロンの機能亢進を示唆しているものと考えられた.

PE2-122　一次感覚ニューロンにおける痛覚伝達に伴うMAPキナーゼの活性化

Yi Dai[1]、岩田　幸一[2]、福岡　哲男[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医大・第二解剖、[2]大阪大・歯・口腔生理

一次感覚ニューロンは、末梢神経終末での刺激を受けると活動電位を発生すると共に、細胞内において多様な遺伝子発現の変化が生じる。我々は細胞内シグナル伝達系の一つであるMAP kinaseに注目して、様々な末梢からの刺激に対するMAP Kinaseファミリーの一員であるERK（Extracellular signal-Regulated Kinase）のリン酸化をラット後根神経節（DRG）ニューロンにおいて検索した。capsaicinをラット足底に注射すると、ERKのリン酸化抗体による免疫反応が、DRGの小型細胞のみで検出できた。一方坐骨神経のA-fiberだけを刺激するとDRGの中型から大型細胞を中心にリン酸化が見られた。各種自然刺激に対するDRGニューロンの反応を検討したところ、寒冷刺激（0度）に対する小型ニューロンの関与、温刺激（42度）に対する超小型ニューロンの関与、機械刺激及び段階的熱刺激において、刺激強度の上昇に伴う陽性ニューロンサイズの変化などの所見が明らかとなった。さらに正常組織と慢性炎症組織への同じ機械刺激に対して、ERKのリン酸化を示すDRGニューロンの数、サイズ及びpopulationが異なることが分かった。以上の結果は、多種の刺激に対して反応する一次感覚ニューロンの活性化を、細胞内シグナル伝達分子の動態より解析できることを示唆している。

PE2-123　末梢神経損傷時の後根神経節・脊髄後角におけるPlasminogen activatorとinhibitorの発現

山中　博樹[1]、橋本　典夫[1]、野口　光一[1]
[1]兵庫医科大学・医・解剖学第二

末梢神経損傷は難治性の疼痛を引き起こす事が知られている。この病態の一因として脊髄後角における後根神経節 (DRG) からの入力回路の変化やそれに伴っておこる脊髄後角のニューロンの興奮性の増大が考えられている。今回、我々は再生関連因子であり、中枢神経において可塑性関連因子であるとされる Plasminogen activator (tissue type plasminogen activator: tPA, urokinasae plasminogen activator: uPA)とその内因性のinhibitor (PAI-1, 2)の発現を坐骨神経切断モデルラットを用いて検討した。坐骨神経を切断後、DRGにおいてin situ hybridization を行った結果、切断後１－３日で tPA, uAP , PAI-1,2 のmRNA の発現誘導がみられた。DRG で発現誘導されたPlasmonogen activator の脊髄での活性を in situ zymography によって検討した結果、脊髄の後角 I－II 層においてtPA の活性が確認された。また、免疫組織化学においても tAP の活性と一致した部位に陽性線維が確認できた。脊髄後角において分泌されていると考えられる tPA は細胞外の環境の何らかの修飾を行い、痛覚伝達に関与している事が考えられた。

PE2-124 In vivo パッチクランプ法による脊髄膠様質細胞の形態と痛覚応答の解析

古江 秀昌[1]、村田 祐造[2]、伊藤 彰敏[1]、増子 貞彦[2]、吉村 恵[1]
[1]九州大院・医・統合生理学、[2]佐賀医科大学・解剖学

脊髄後角、第II層、すなわち膠様質細胞からin vivo パッチクランプ記録を行い、皮膚への生理的痛み刺激によって誘起されるのシナプス応答と細胞の形態との関連を調べた。成熟ラットを、ウレタン麻酔下に気管切開し、人工呼吸下に腰部脊髄を露出した後、脊髄定位固定装置に固定した。パッチ電極を脊髄表面から膠様質へ刺入し、電位固定下でシナプス応答を記録した後、電極から注入したbiocytinにより細胞を染色し、記録細胞の形態を観察した。記録したすべての細胞（n=12）は、機械的痛みおよび触刺激の双方によってEPSCの発生頻度と振幅を著明に増大した。これらの細胞は、II層の外層（n=4）あるいは内層（n=8）に位置し、ゴルジ染色で観察されるisletあるいはstalk細胞様の形態を有していた。いくつかの細胞は、その軸索を深層（III～V層）あるいは側索へと延ばしていたが、シナプス応答との相関は見られなかった。膠様質細胞の形態および軸索投射部位と、少なくとも皮膚への機械的刺激によって誘起されるシナプス応答の間には相関がないことが示唆された。

PE2-125 ラット脊髄後角におけるグリシン作動性抑制性シナプス伝達に対するムスカリン作動薬の作用

安宅 豊史[1]、馬場 洋[1]、岡本 学[1]、若井 綾子[1]
[1]新潟大・医・麻酔学

neostigmineなどの抗コリンエステラーゼ剤はくも膜下腔投与により、脊髄後角のムスカリン受容体を介して抗侵害作用を発揮するが、その詳細な作用機序は未だ明らかでない。今回我々は、成熟ラット脊髄横断スライス標本を用いて、膠様質(SG)よりblind whole-cell patch-clamp法により自発性のglycinergic IPSCを記録し、その発生頻度および振幅に対するムスカリン作動薬の影響について検討した。ムスカリン受容体作動薬であるcarbachol(10 μM)は、自発性IPSCの発生頻度および振幅を著明に増加した。この作用はstrychnine(2 μM)投与により消失した。またTTX(1 μM)の同時投与により、carbacholによって増加した自発性IPSCの振幅は減少したが、その発生頻度の増加は完全にブロックされなかった。neostigmine(10 μM)投与下では、同様に自発性IPSCの発生頻度および振幅を増加させた。これらの作用はatropine(1 μM)により抑制された。以上から、SGのglycine含有ニューロンの軸索終末や細胞体にはムスカリン受容体が存在し、コリン作動薬によりムスカリン受容体を介してglycineの放出を促進し、glycine作動性の抑制性シナプス伝達を亢進させている事が示唆された。この事はくも膜下腔に投与された抗コリンエステラーゼ剤による抗侵害作用の機序の一つと考えられた。

PE2-126 脊髄膠様質ニューロンの後根反復刺激誘発性緩徐脱分極反応に対するノシセプチン及びATPの作用

吉田 耕平[1]、中川 貴之[2]、金子 周司[3]、赤池 昭紀[1]、佐藤 公道[2]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・生体機能解析、[3]京都大院・薬・医療薬理

脊髄後角は末梢から上位中枢への痛覚情報伝達に重要な役割を果たしていることが知られている。これまでに我々は成熟ラット脊髄後根付きスライスを用いた電気生理学的実験において、後根の反復刺激により後角膠様質ニューロンに緩徐脱分極反応（slow depolarization、SD）が誘発されることを報告している。本実験では、痛覚情報伝達・制御の新たな候補物質であるノシセプチン及びATPがSDに及ぼす影響を検討した。その結果、ノシセプチン（0.1-1 μM）またはATP（10-100 μM）の適用によりSDは濃度依存的に有意に抑制された。また、ATPによるSD抑制作用は、いくつかのATP受容体に対して拮抗作用を有するスラミンによっても影響されなかった。ATP受容体P2Xファミリーのアゴニストα,β-methylene ATPはSDに影響を与えなかったが、P2Yファミリーのアゴニスト UTPはSDを有意に抑制した。本研究結果より、ノシセプチン及びATPはどちらもSDに対して抑制作用を有し、このうちATPの抑制作用は、スラミン非感受性P2Y受容体を介したものであることが示唆される。

PE2-127 Wind-up現象誘発の刺激間隔時間要因についての検討

神田 健郎[1]、佐藤 斉[2]、岩田 幸一[3]
[1]東京都老人総合研究所・中枢神経、[2]東京医大・生理学、[3]大阪大・歯学部・口腔生理学

Wind-up 現象は末梢神経をC線維の閾値以上の強度で反復刺激すると脊髄後角の侵害受容ニューロンまたは屈筋運動ニューロンの反射性活動が次第に増強するものであり、侵害情報伝導路における神経可塑性を示すものとして注目されてきた。従来、比較的狭い範囲の刺激間隔（2 Hz - 0.3 Hz）でのみ起こるとされて、一定刺激間隔の下で、どの程度反射が増強されるのかが研究されてきた。今回我々は刺激間隔という時間のパラメータについて詳しく解析した。実験にはフィッシャー系雄ラットを用い、ハロセン麻酔下に N. suralis を電気刺激し（パルス幅 2 ms、強度 0.5 - 5.0 mA）、M. semitendinosus に誘発される屈筋反射を筋電図として記録した。反復刺激の間隔を 3 - 20 sec の間で変化させ、反射増強の程度の違いを見た。刺激間隔を延ばすにつれ、反射増強の程度は指数関数的に減弱した。この減衰の時定数は、反射増強の強度や反射自体の大きさとは相関せず、Wind-up 現象誘発機構の特性を表す 1 つのパラメータと考えられた。そこで、動物の月齢、脊髄切断、薬物の投与等による影響を調べた。脊髄切断で、時定数は有意に延長した。また、高齢ラットでは、中年ラットに比べて長かった。

PE2-128 NMDA/一酸化窒素合成系の下歯槽神経結紮に伴うアロディニア発症への関わり

米原 典史[1]、工藤 千穂[1]、Shakti Shakya[1]、上崎 善規[1]
[1]大阪大院・歯・歯科薬物学

【目的】神経の切断、損傷に伴い、痛みに関わる感覚の異常（痛覚過敏反応、アロディニア、自発痛等）が引き起こされることが知られている。本研究では、口腔領域にアロディニアを発症する病態動物を作製し、NMDA／一酸化窒素 (NO) 合成系の発症機構への関わりの有無を検討した。【方法】SD系雄性ラット (200 g) の左側下歯槽神経をクロミック製縫合糸で緩やかに3ケ所結紮することにより神経の損傷を行なった後、von Frey filamentsを用い下歯槽神経支配領域周辺の触刺激に対する閾値の変化を調べた。三叉神経脊髄路核尾側亜核でのNOの動態は、NO測定電極を用い測定した。【結果ならびに考察】結紮後1週間から3週間にかけ結紮側で、触刺激に対する閾値の低下が認められた。Carbamazepine (10, 50 mg/kg)、NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA: 10, 50, 100 mg/kg)、MK-801 (0.05, 0.1 mg/kg)の腹腔内投与は、過敏反応を用量依存的に抑制した。L-NMMA、MK-801は、結紮動物のNO currentを著明に抑制した。これらの結果は、下歯槽神経損傷に伴うアロディニアの発症に、三叉神経脊髄路核のNMDA/NO合成系が関与することを示唆している。

PE2-129 Trigeminal nucleus neurons showed greater responses to the inflammation of Temporomandibular joint (TMJ) in female than male rats

竹下 真一郎[1]、笹 征史[2]、Harumitsu Hirata[3]、Dominique Bereiter[3]、David Bereiter[3]
[1]広島大学・医・脳神経外科、[2]広島大学・医・薬理学、[3]Dept. of Surgery & Neuroscience, RI Hospital/Brown Univ.

To investigate possible neural mechanisms underlying the gender differences of temporomandibular disorder (TMD) pain, we have developed an animal model in male and female rats by using an electrophysiological method. Single neuronal activity was recorded extracellularly from Vc/C2 region, where the inflammation of TMJ produced a greater number of Fos-positive cells in female than male rats. Bradykinin (BK) and glutamate (GLU), inflammatory chemical agents, were injected into TMJ to mimick TMD. Most neurons (>80%) tested were excited by BK (0.1-10 $^{-6}$M) injection in a dose-dependent manner. The responses of female Vc/C2 neurons were significantly greater than those of males. GLU injection following BK repeated injections evoked greater responses in females than males. These findings indicated that female trigeminal neurons in Vc/C2 region were more susceptive to the inflammation of TMD than males.

PE2-130　末梢の侵害刺激に対する網様体細胞の応答様式について

渡辺　リサ[1]、北村　泰子[1]、山田　仁三[1]
[1]東京医大・第二解剖

脳幹網様体(RF)は延髄、橋、中脳にかけてよく発達しており、覚醒、呼吸、循環に関与し、さらに痛覚伝導路である脊髄視床路の中継核でもあることから痛覚情報の伝達に関連していると見られる。本研究では、麻酔下のラットにおいて、末梢の電気及び機械的侵害刺激に対する延髄網様体の細胞外単一神経活動(unit)をタングステン電極またはガラス管微小電極を用いて記録し、侵害刺激に対するunit応答を調べた。末梢の電気刺激に対して、単発のスパイクで応答するunitと、2発以上最大10発の複数のスパイク応答を持つunitが見られた。後者のunitは、スパイク発射様式からおもに3つのパターンに分類された。すなわち、スパイク数・潜時ともに不規則なもの、最初のスパイクの潜時は一定だが、2発目以降の潜時が不規則なもの、数発の潜時が一定であるものである。これら複数のスパイク応答はRF神経細胞に対する複数の入力経路を示しており、さらにRF各領域は相互に線維結合を有しているため、RF間での閉鎖回路が示唆される。このことは、RFが上行性・下行性線維を出すことをふまえると、RFにおいて痛覚発現機構を修飾しているように思われる。

PE2-131　末梢組織炎症後に起こる下降性制御系の可塑性

寺山　隆司[1]、Yun Guan[2]、Ronald Dubner[2]、Ke Ren[2]
[1]旭川医大・医・1解剖、[2]米国メリーランド州立大学歯学部

脳幹由来の下降性制御系は脊髄における侵害受容伝達を調節していることが知られている。本研究では浅麻酔下のラットを用い、後肢と尾の熱侵害刺激に対する引っ込め潜時を指標とし、後肢の持続的炎症による延髄縫線核への微小電気刺激の抑制効果の変化を経時的に計測した。延髄縫線核の電気刺激による抑制効果は炎症誘発後3時間で減少し、24時間後では増大した。これは炎症により下降性制御系が脊髄ニューロンに対して興奮および抑制的作用を示すようになることを意味する。この変化は炎症側後肢を侵害刺激した場合が最も顕著であったが非炎症側後肢、尾の侵害刺激でも同様の変化が認められた。下降性制御系の経路である背外側索を電気刺激した場合、同様に侵害刺激に対する抑制効果が得られたが、末梢の炎症による経時的変化は認められなかった。また炎症誘発後、延髄縫線核内の電気刺激部位へNMDAレセプターアンタゴニストを微量注入すると電気刺激による抑制効果が量依存的に阻害された。このことから炎症後の下降性制御系の変化はNMDAレセプター活性の変化により起こると考えられる。これらの結果は末梢組織の炎症により中枢の疼痛伝達調節経路が動的な可塑性を示し、この可塑性には延髄縫線核内のNMDAレセプターが関与していることを示している。

PE2-132　痛覚過敏モデルサルの温度刺激弁別行動に対するN型カルシウムチャンネルブロッカー（ONO2921）投与の効果

岩田　幸一[1]、松原　聡[2]、小川　明子[3]、森本　俊文[1]
[1]大阪大院・歯・高次脳口腔機能、[2]大阪大院・歯・顎口腔病因病態制御、[3]大阪大院・歯・高次脳口腔機能

熱刺激強度変化を弁別できるように訓練したサルにN型カルシウムチャンネルの特異的ブロッカー（ONO2921）を経口投与し、サルの熱刺激弁別行動に対する影響を検索した。サルがパネル上のボタンを押すと顔面皮膚上におかれたプローブを介して44℃（T1）の熱刺激が与えられる。4－8秒間ボタンを押し続けると、T1に加え0.2-0.8℃（T2）の温度上昇が与えられる。サルはT2温度変化を弁別してボタンを放す。このサルの顔面皮膚上にcapsaicinを塗布し痛覚過敏モデルを作成する。痛覚過敏を発症したサルにONO2921を経口投与し温度刺激弁別に対する影響を観察した。痛覚過敏サルはT1が44℃の時にT2弁別時間の有意な短縮を認めたが、ONO2921投与により、弁別時間は有意に延長した。さらに、痛覚過敏サルは44℃刺激に対し多くの逃避行動を誘発したが、ONO2921投与後に逃避行動の発現頻度は有意に減少した。以上の結果からONO2921は覚醒サルにおいて痛覚過敏を抑制する作用があることが明らかになった。

PE2-133　後索路伝導遮断による侵害受容薄束核ニューロンのbackground activityの変化

坪井　美行[1]、呉　軍[1]、角野　隆二[1]
[1]日本大学・歯・生理

神経損傷後，薄束核（GN）ニューロンのbackground activityの増加が末梢神経由来か，中枢性のものかを調べることを目的とした。実験には，SD系雄性ラットを用いた。ネンブタール麻酔（50mg/kg, i.p.）下で右側の坐骨神経を4糸緩く結紮すること（CCI）を神経損傷とした。C3レベルの後索（DC）にキシロカインまたはTTXをマイクロダイアリーシス用プローブを用いて灌流することにより伝導を遮断した。1．CCIを施す前の足掌への機械刺激に対する逃避閾値は40.6±23.5g（mean±sd，n=6）で，2週間後の逃避閾値は6.8±3.4gだった。今回用いたCCIを施した動物全てにおいて，有意に低下していた（$p<0.05$）。2．末梢からの入力遮断により，CCIと同側の侵害受容GNニューロンではbackground activityが4.5±4.9Hz（減少率74.5%）に有意に減少した（$p=0.045$）。しかし，どの例でも完全に消失することはなかった。3．sham群の手術側での侵害受容GNニューロンのbackground activityも，遮断によりに有意に減少した（0.26±0.34Hz，減少率97.1%，$p=0.046$）。また，半数の例で，background activityが完全に消失した。以上のことから，神経損傷によりGNから記録されたニューロンの高頻度のbackground activityは，中枢ニューロンに独自に起こった自発放電の増加が含まれていることが示唆された。

PE2-134　驚愕反応後にみられる熱刺激に対するひっこめ反射の抑制

鶴岡　正吉[1]、松谷　貴代[2]、井上　富雄[1]
[1]昭和大学・歯・口腔生理、[2]昭和大学・歯・冠橋義歯

エアーパフ（空気の吹き付け）刺激は驚愕反応（四肢のすばやい屈曲、時として伸展）を引き起こす。この反応の後、2-3秒続く防御姿勢様の不動期間が観察される。本研究は、この不動期間中に与えた熱刺激に対するひっこめ反射の潜時の変化と、それに対する青斑核の関与について検討した。

実験にはSDラット(280-300g、雄性)を用いた。実験一週間前に両側の青斑核を電気的に破壊した（n=12）。エアーパフ刺激はラットの顔面に与えた。エアーパフ刺激から1、5および10秒後に後肢足底に熱刺激を与え、後肢にひっこめ反射が起こるまでの潜時を測定した。

対照群（n=12）において、エアーパフ刺激と熱刺激とのインターバルが1秒の時に潜時の有意な延長がみられたが、5および10秒の時にはみられなかった。青斑核破壊群では、インターバルが1秒の時でさえ潜時の延長がみられなかった。これらのことから、（1）不動期間中は熱刺激に対するひっこめ反射が抑制されること、（2）この抑制には青斑核が関与することが示唆される。熱刺激によるひっこめ反射は痛覚測定に用いられることから、不動期間中に痛覚が抑制されている可能性が考えられる。

PE2-135　Altered nociception in mice lacking the histamine H2 receptors

IzadiMobarakeh Jalal[1]、柴　智子[1]、櫻田　忍[2]、折戸　融[2]、望月　秀紀[1]、渡辺　武[3]、渡邉　建彦[1]、谷内　一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北薬科大・薬・機能形態、[3]九州大・生体防御医学研・感染防御学

Nociceptive roles of histamine were examined using the histamine H2 receptor gene knockout mice (H2KO). Nociceptive responses were evoked by thermal, chemical and mechanical noxious stimuli. H2KO mice showed significantly fewer nociceptive responses to the hot-plate, tail-flick, paw-withdrawal, capsaicin and tail-pressure tests. Sensitivity to noxious stimuli in H2KO mice significantly decreased when compared to their wild-type mice. There are considerable evidences suggesting that the histaminergic neuron system is involved in nociception. In pharmacological experiments, the difference in the effect of a histamine H2 receptor antagonist, cimetidine and control (CSF) on ICR mice further supports the evidence for H2 receptor-mediated functions of pain perception when administered intracerebroventricularly. Here we have attempted to reveal the functional role for histamine H2 receptor mediated neurotransmission using a technology of gene targeting on pain.

PE2-136 ラット巨大細胞網様核における侵害性刺激下のmu-オピオイドペプチド受容体の内部移行

川原田 宗市[1]、山口 朋美[1]、野島 浩史[1]、金子 武嗣[2]、倉石 泰[1]
[1]富山医薬大・薬・薬品作用、[2]京都大・医・高次脳形態

延髄の巨大細胞網様核（NRGC）は，mu-オピオイドペプチド（MOP）受容体作動薬の鎮痛作用発現部位の一つであり，末梢組織の侵害性刺激によりNRGCからのMet-enkephalin遊離量が徐々に増加する。もし，遊離量が増大したオピオイドペプチドがMOP受容体に作用するならば，NRGCにおけるMOP受容体の内部移行が増加すると推測される。そこで，末梢組織に侵害性刺激を加え，NRGCにおけるMOP受容体の内部移行が増加するか調べた。ラットを用い，侵害刺激として，後肢足蹠にformalinを皮下注射した。脳を摘出後，NRGCを含む下位脳幹部の切片を作製し，MOP受容体を蛍光免疫染色した。共焦点レーザー顕微鏡を用い，各MOP受容体陽性細胞について0.6 μmおきに12枚の断面像を作製することにより，MOP受容体の細胞内分布を観察した。生理食塩水投与群でもNRGC内のMOP受容体陽性細胞の一部にMOP受容体内部移行が観察されたが，formalin投与群ではMOP受容体内部移行の認められる陽性細胞の割合が有意に増加した。以上の結果は，侵害刺激によりNRGCにおける内因性MOP受容体リガンドの遊離量が増加することを示唆する。本方法は，内因性MOP受容体リガンド遊離量の増加する部位を組織学的に解明するのに有用な方法であると考えられる。

PE2-137 新生ラットの呼吸運動出力パターンの形成におけるGABA$_A$受容体の役割

飯塚 眞喜人[1]
[1]茨城県立医療大学・医科学センター・生理学

新生ラットの脳幹ー脊髄ー胸郭摘出標本において灌流液のpHを約7.4（通常pH溶液）から7.1（低pH溶液）に減少させると、内肋間筋の呼息性活動が出現することをすでに報告した。本研究では呼息性活動の出現および吸息ー呼息間の協調した活動パターンの形成におけるGABA$_A$受容体の役割についてその阻害薬であるbicuculline(Bic)を用いて検討した。10 μM Bic存在下で標本を作成したところ持続時間の長い発作様の活動や左右交代性の活動が内肋間筋に出現し、呼吸性活動は乱された。そして第4頚髄前根と内肋間筋間で交代性の呼吸性活動が観察された例とバーストが互いに重なり合うようになった例があった。多くの例で標本作成後1時間以上にわたりBicを含む通常pH溶液下で内肋間筋の呼息性活動が観察された。一方、通常pH溶液下で作成した標本では内肋間筋呼息性活動は通常1時間以内に消失した。GABA$_A$受容体を介した呼息性運動出力の抑制の有無を調べるために通常pH溶液下で4 μM Bicを投与した。Bicの投与は内肋間筋の呼息性活動を出現させた。以上の結果より、摘出標本においてGABA作動性の神経機構がGABA$_A$受容体を介して呼息性運動出力の発現を抑えていることが分かった。また吸息ー呼息間の協調した運動出力パターン形成にGABA$_A$受容体が関与している可能性が示唆された。

PE2-138 嘔吐を誘発する中枢経路の免疫染色法による解析

福田 博之[1,3]、柳原 衛[2]、中村 恵美[1]、古川 直裕[1]、野口 純矢[3]、河野 友子[3]
[1]川崎医科大学生理学教室、[2]岡山県立大学短期大学部、[3]川崎医療福祉大学医療技術学部

【目的】我々は腹部の異常に起因する嘔吐運動が次の機構により誘発されると提唱している。即ち、腹部迷走神経の求心性活動はglutamateのnonNMDA受容体によって内側孤束核の二次neuronに伝達され、その出力はNK1受容体を介して疑核semicompact part背側の網様体neuronが構成する嘔吐前兆現象中枢に伝えられる。その過程で積分された出力は、後顔面神経核背内側の網様体neuronが構成する嘔吐運動のcentral pattern generatorを駆動して、嘔吐運動の周期的神経活動patternを形成する。もし、この想定が正しいならば、嘔吐を頻回に誘発した動物でc-fos, substance PおよびNK1受容体を免疫染色することにより、嘔吐を誘発する中枢経路と前兆現象中枢neuronを視覚的に同定できるものと考えられる。今回、その点を確かめた。
【成績】腹部迷走神経求心性刺激により嘔吐を頻回誘発した除脳イヌにおいて、上記の嘔吐誘発中枢経路のneuronが特異的にc-fos陽性反応を呈した。また、前兆現象中枢領域にNK1受容体陽性neuronおよびsubstance P陽性神経終末が認められた。
【結論】これらの結果は、我々が電気生理学的手法で明らかにした上記の嘔吐誘発の中枢機構を支持する。

PE2-139 橋排尿中枢ニューロンへの骨盤神経入力およびその膀胱収縮依存性

佐々木 光美[1]、蒙 輝[1]
[1]東京医科大・第二生理

骨盤神経膀胱枝の電気刺激で他の骨盤神経膀胱枝に誘発される反射、すなわち膀胱ー膀胱反射は橋排尿中枢を介する反射とされる。本研究は、両側橋排尿中枢への上行性入力特性、および入力の膀胱収縮依存性について調べた。（1）(a) 膀胱枝の単発電気刺激で、対側の橋排尿中枢ニューロンに誘発される発火は弱く、一回刺激あたりの誘発発火の回数（誘発発火効率）は0回-1.2回であった。誘発発火の潜時（33-53ms）の計測には１００回以上の加算が必要であった。誘発発火のタイミングも一定しておらず、長期間（24-144ms）にわたり間歇的に発火した。(b) 同側では、誘発される発火はさらに弱かった。潜時も不明瞭であり、潜時の測定には2-3発刺激が必要であった。(2) (a) 膀胱弛緩時に自発活動を示すニューロンにおいて、誘発発火の潜時、誘発発火効率は、膀胱弛緩時と排尿収縮時との間に有意な差はみられなかった。(b) 膀胱弛緩時に自発活動を示さないニューロンでは、膀胱弛緩時に誘発発火は見られず、排尿収縮時にのみ誘発発火が見られた。

PE2-140 ラット孤束核の嚥下関連ニューロンの分類

斎藤 義朗[1,2]、江連 和久[1]、田中 いく子[1]
[1]東京都神経研・病態神経生理、[2]東京女子医大小児科

除脳・筋弛緩下にラット(n=10)の上喉頭神経(SLN)を単発あるいは連続電気刺激し嚥下を誘発、SLN刺激に順向性に短潜時で応じる孤束核および周辺の網様体の140個の細胞外ニューロン活動を記録した。舌下神経・横隔神経活動をそれぞれ嚥下・呼吸の指標とし、下記の分類が可能だった。1.呼吸リズムを呈さないニューロン(n=53)：単発刺激直後から嚥下開始まで持続して発火する型(n=4)、嚥下開始とほぼ同期して発火する型(n=20)、嚥下開始から200ms以上遅れて発火する型(n=4)、嚥下時にSLN刺激に対する潜時延長/発火停止などの抑制を受ける型(n=25)。2.呼吸リズムを有するニューロン(n=48)：刺激直後から発火が持続する吸気(I)ニューロン(n=2)、嚥下前に群発し嚥下開始時に発火が止まるIニューロン(n=12)、嚥下中の発火消失のみ見られるIニューロン(n=8)、嚥下に同期して発火するIニューロン(n=19)、嚥下時興奮する呼気(E)ニューロン(n=4)、嚥下時に呼吸運動消失以外の変化を呈さないI(n=2)またはE(n=1)ニューロン。3. 嚥下・呼吸に関連しないニューロン(n=39)。以上は咽頭から食道に到る嚥下関連筋収縮のパターン形成や、吸気中の嚥下抑制・嚥下後の呼気相からの呼吸再開という嚥下・呼吸の相互調節が孤束核周辺の神経結合で営まれ得ることを示唆する。

PE2-141 胎生期ラットにおける呼吸性活動と中枢化学受容の機能的カップリングの発達

鬼丸 洋[1]、河合 章[1]、本間 生夫[1]
[1]昭和大学・医・第二生理

ラット胎児呼吸性活動は胎生16日（E16）くらいから確認されるが、今回我々は、胎生期ラット（E16-E21、なおE22で出生）から摘出した延髄ー脊髄標本を用いて、呼吸性活動と中枢化学受容の機能的カップリングの発達を検討した。第４頚髄前根（C4）から呼吸性活動をモニターし、潅流液の$NaHCO_3$濃度を一定に保って、CO_2濃度を変化させた時のC4活動に現れる反応を調べた。呼吸性活動の確認のため、一部の実験ではC4活動と横隔膜筋電図を同時記録した。E18における呼吸性活動は、多くの標本で、8%CO_2下 (pH 7.2)で促進され、2%CO_2下 (pH 7.8)で抑制された。一方、E17における呼吸性活動は、ほぼ半数の標本で8%CO_2で抑制され、2%CO_2で促進された。この時期（E16-19）の標本では、C4活動には呼吸性のほかに非呼吸性活動が含まれる。非呼吸性活動は、8%CO_2で抑制され2%CO_2では促進される傾向を示した。今回の結果は、中枢化学受容（CO_2感受性）と呼吸性活動との機能的カップリングが、胎生後期の呼吸性活動の出現から1-2日遅れて成立することを示唆する。

PE2-142　高体温および低酸素環境下の呼吸調節

岩瀬　みち子[1]、泉崎　雅彦[1]、金丸　みつ子[1]、本間　生夫[1]
[1]昭和大・医・第二生理

我々は既に高体温下では低酸素の吸入による換気亢進後の抑制が起こりにくく換気亢進が持続することを報告した．また高体温下では一過性の換気亢進の後gaspを引き起こす例も観察した．これらは視床下部の体温調節中枢から呼吸中枢への興奮性入力と低酸素による末梢化学受容器からの興奮性入力によっておこる現象であると考えられる．この機構を解明するために，体温調節の面からの呼吸調節と低酸素下の代謝との関連を調べる必要がある．高体温は乳幼児突然死症候群におけるリスクファクターの一つとされメカニズムの解明が待たれている．本研究ではマウスを用いてnormoxia，hypoxia時の酸素消費量（VO_2），二酸化炭素産生量（VCO_2）を調べ，高体温と低酸素が重なった時の代謝を検討した．雄性C57BL/6マウスをエーテルで麻酔，double chamber plethysmographに固定し，覚醒後チャンバーへの吸入気，排出気よりVO_2,VCO_2をOpen-circuit system(ARCO-1000, ARCO System)によって測定した．体温37°Cでの低酸素（7 %O_2）吸入はVO_2，VCO_2を減少させた．体温39°Cにおいて低酸素によるVO_2の減少は37°Cと同様であったが，VCO_2は37°Cと比べて有意に増大した．高体温下では低酸素吸入時VO_2が正常体温下と同様に制限されるが持続的な換気亢進によってVCO_2が増加したと考えられる．

PE2-143　スズキ型硬骨魚類テラピアの小脳弁外側核の線維連絡

楊　春英[1]、吉本　正美[1]、Haogang Xue[1]、山本　直之[1]、井村　幸介[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学第二解剖

硬骨魚類の小脳は小脳体と小脳弁に分けられる。小脳弁外側核（*nucleus lateralis valvulae*, NLV）は小脳弁の腹側にあるが、魚種によって、核の大きさや形状など形態上の違いがあり、その線維連絡はまだ不明な点が多い。　コイやモルミルスではNLVは小脳体と小脳弁に局所対応性に投射する。コイのNLVは浅視蓋前域核大細胞部と視床腹内側核から投射を受けることが明らかにされており、モルミルスでは終脳背側野からの投射を受けることが報告されている。スズキ型硬骨魚類のテラピアのNLVは小脳弁の腹外側に接するように位置しており、樹状突起をもたない多数の顆粒細胞と少数の中型の多極性細胞からなる。テラピアのNLVの線維連絡をトレーサー（biotinylated dextran amine と biocytin）を用いて検索した。NLVへトレーサーを注入すると、小脳体、小脳弁及び縦走堤に終末が見られた。逆行性に標識された細胞は終脳背側野の内側部と背側部、視蓋前域、下葉中心核、乳頭体、視床腹内側核、小脳の広樹状突起細胞、滑車神経核および前結節核に見られた。また終脳背側野内側部と背側部及び下葉中心核にそれぞれトレーサーを注入すると、NLVの顆粒細胞に終止するカップ状の終末と数珠玉状の終末が見られた。

PE2-144　スズキ型魚類テラピアの延髄一次一般臓性領域と上位中枢との線維連絡

吉本　正美[1]、山本　直之[1]、伊藤　博信[1]
[1]日本医科大学・解剖学第２

スズキ型硬骨魚類のテラピアについて，腹部内臓感覚の上行性の線維連絡と迷走神経背側核を支配する上位中枢からの下行性の線維連絡を biocytin とbiotinylated dextran amine を用いて検索した．腹部内臓からの感覚線維は延髄の一次一般臓性感覚領域と最後野に終止していた．これらの領域から起こる線維は二次味覚路の腹外側部を上行して菱脳峡部の二次一般臓性感覚核に終止していた．一部の線維は直接三次味覚路に入って上行し，下葉内側部，外側陥凹核，間脳の一般臓性感覚核に終止していた．さらに残りの一部は内側前脳束に入り，終脳腹側野（VdとVs）にも投射していた．間脳の一般臓性感覚核からは外側前脳束を経由して，終脳背側野内側部の背側部分（dDm）の尾側部に投射していた．一方，間脳の一般臓性感覚核は終脳背側野内側部の背側部分（dDm）の尾側部と下葉の外側堤から投射を受け，延髄の一次味覚領域，一次一般臓性感覚領域，最後野，および迷走神経背側核に投射していた．テラピアのこれらの線維連絡は哺乳類のものと類似していた．

PE2-145　Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip

和泉　博之[1]、刈田　啓史郎[1]
[1]東北大学院・歯・口腔免疫遺伝子

【Purpose】We examined whether the trigeminal spinal nucleus (Vsp) forms part of the central mechanism by which electrical stimulation of the central cut end of the lingual nerve (LN) evokes parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip in artificially ventilated, cervically vago-sympathectomized cats deeply anaesthetised with α-chloralose and urethane. 【Result】 Local anaesthesia of Vsp by microinjection of lidocaine (2 %; 1 ml/site) reversibly and significantly reduced the ipsilateral-LN-evoked parasympathetic reflex vasodilatation. Unilateral microinjection of kainic acid (10 mM/site; 1 ml) into Vsp ipsilateral to the stimulated LN led to an irreversible reduction in the reflex vasodilatation but had no effect on the vasodilatation elicited by stimulation of the contralateral LN. 【Conclusion】These results strongly suggest that Vsp is an important bulbar relay for LN-evoked parasympathetic reflex vasodilatation in the cat lower lip.

PE2-146　ゼノパス交感神経節における知覚神経線維の分布

中野　真人[1]、岸田　令次[1]、船越　健悟[1]、跡部　好敏[1]、Richard Goris[1]
[1]横浜市大・医．第二解剖

交感神経節への入力要素としては節前細胞からの入力が基本であるが，哺乳類の椎前交感神経節では，節後細胞は後根神経節や腸管神経系からの知覚線維も受ける．交感神経節の知覚神経支配が，非哺乳動物の交感神経系でも存在するかどうかをアフリカツメガエルの椎前・椎傍交感神経系でサブスタンスP（SP）に対する免疫組織化学染色とデキストラン神経標識法によって調査した．SP免疫陽性線維群は椎前・椎傍どちらの神経節においても観察され，これら線維群は複数の節後細胞に近接していた．SP抗体に対する免疫陽性細胞は，後根神経節と迷走交感神経節において観察されたが，椎前交感神経節へのデキストランの注入では，迷走交感神経節に標識細胞は認められなかった．デキストラン標識細胞は，更に交感性節前細胞柱と腸管神経系にも観察されたが，SP抗体と重標識されたのは後根神経節細胞のみであった．これらの結果は，アフリカツメガエルの椎前交感神経節が哺乳類類似の知覚神経支配を受けていることを示唆している．現在，椎傍交感神経節に分布するSP免疫陽性線維群の起源と神経節細胞の性質を検討中である．

PE2-147　視床下部前野刺激が延髄吻側腹外側部コリン作動性入力を増大する

萩原　幸彦[1]、福森　隆次[1]、久保　孝夫[1]
[1]昭和薬大・薬理

延髄吻側腹外側部(RVLM)は血圧の調節に重要な部位である。我々はすでにRVLMアセチルコリン系の機能が高血圧時に亢進していて、この亢進が高血圧の発症・維持に重要な役割を果していること、また、橋の結合腕傍核外側部(LPBN),視床下部室傍核が同アセチルコリン系の調節に関与していることを明らかにしてきた。今回は、視床下部前野(AHA)の関与を検討した。実験にはウイスター系ラットを使用した。AHAの電気刺激は再現性良く昇圧反応を示し、RVLM交感神経性ニューロン自発発火を増大した。本昇圧ならびに発火の増大はRVLMへのスコポラミン適用により抑制され、フィゾスチグミン適用により増強された。さらに同AHA刺激はRVLMでのアセチルコリンの遊離を増大した。LPBNへのGABA前適用は本昇圧を抑制した。以上の結果は、視床下部前野がRVLMアセチルコリン系の調節に関与している、その経路の一部は結合腕傍核を経由していることを示唆する。

PE2-148 辺縁下皮質に投射する延髄外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンの電気的活動と血圧反応

石川 晃教[1]、石田 佳幸[1]、中村 彰治[1]
[1]山口大学 医学部 高次神経科学講座

延髄の外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンは辺縁下皮質に直接投射していることが知られている。しかしそのニューロンの生理学的研究に関する報告はない。今回、ウレタン麻酔下のラットで辺縁下皮質に投射する外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンの細胞外記録を行い、その電気生理学的特性と血圧変化に対する反応を検討した。辺縁下皮質の刺激により逆行性応答する外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンは外側巨大細胞性網様体傍核の腹側に限局して分布していた。さらに自発放電のあるニューロンの大部分は血圧低下により抑制された。これらの結果から腹側部に限局した外側巨大細胞性網様体傍核ニューロンが血圧変化に応じて辺縁下皮質に影響を与えることが示唆された。

PE2-149 脳室内投与ＣＲＦによる中枢性交感神経－副腎髄質系賦活におけるアラキドン酸カスケード系の役割

横谷 邦彦[1]、岡田 尚志郎[1]、村上 義典[1]
[1]高知医大・薬理

ストレスに対する生体反応には脳内ＣＲＦが重要な役割を演じているが、このペプチドの交感神経－副腎髄質系の賦活機序は未だ明らかではない。 そこで今回、脳室内投与ＣＲＦの中枢性交感神経－副腎髄質系賦活をＣＲＦ受容体サブタイプおよびアラキドン酸カスケード系との関連で解析した。ウレタン麻酔したラット脳室内に種々の薬物を投与し、経時的に血中カテコールアミンを測定した。ＣＲＦおよびウロコルチンの脳内投与により、同程度の作用強度で、血中アドレナリン(AD)およびノルアドレナリン(NA)を増加させた。両ペプチドによるADおよびNAの増加は、 CRF-1受容体遮断薬であるCP-154,526の脳室内前処置により消失した。 ＣＲＦによるADおよびNA増加はインドメタシン（シクロオキシゲナーゼ阻害薬）の脳室内前処置により共に消失し、フレグレレイト（トロンボキサンA2合成酵素阻害薬）の脳室内前処置によりAD増加のみが消失した。これらの成績から、ＣＲＦは脳内CRF-1受容体に作用し、さらに脳内アラキドン酸カスカード系を介して中枢性に交感神経－副腎髄質系を賦活（トロンボキサンA2が副腎髄質系を賦活）することが明らかになった。

PE2-150 ラットの非ふるえ熱産生調節における視索前野からの遠心路

谷口 あき[1]、陳 小明[1]、永島 計[1]、彼末 一之[1]
[1]大阪大・医・保健

褐色脂肪組織(BAT)での非ふるえ熱産生調節において、視索前野(PO)は温度感受部位としてBATに抑制性の出力を送り、一方、視床下部腹内側核(VMH)はBATに促進性の出力を送っている。また最近、尾側中脳中心灰白質(cPAG)と延髄縫線核(Ra)もこの調節に重要なことが明らかになっている。本研究ではPOのBAT熱産生抑制におけるcPAG、Raの関与を解析した。Wistar系雄ラットのPOに温度刺激用の熱極を埋め、BAT温度(Tbat)を熱電対で測定した。VMHを刺激するとTbatは上昇し、この反応はPO加温により抑制された。この反応を確認した後、PO 加温の状態でcPAGあるいはRaにGABA$_A$ antagonistであるbicucullineを投与し、その後VMHを刺激した。cPAGへのbicuculline投与は、PO加温によるVMH刺激時のTbat上昇の抑制に影響しなかった。一方、Raにbicucullineを投与すると、POを加温してもVMH刺激でTbatが上昇した。以上の結果より、POからの抑制性の遠心性信号はcPAGではなく、Raに投射していることが示唆される。

PE2-151 中枢性血圧調節におけるInterleukin-1βおよびProstaglandin E2の役割

有海 秀人[1]、高橋 修市[1]、真角 あや[1]、平原 康寿[1]、本多 健治[1]、斎藤 亮[1]、高野 行夫[1]、神谷 大雄[1]
[1]福岡大学・薬・薬理

炎症物質のインターロイキン（IL-1β）などは、中枢神経系を介し、交感神経系を亢進させることが知られている．そのメディエーターの一つに、中枢のプロスタグランジン (PG)の関与が考えられている．そこで今回、私達は末梢のIL-1βによる循環器反応に対する中枢のPGE2受容体の関与について検討した．（1）麻酔下のラットにIL-1βを静脈内に投与すると、血圧の上昇および腎交感神経活動(RSNA)の増加が観察された．この反応は延髄の最後野破壊で抑制されなかった（2）無麻酔のラットにIL-1βを静脈内に投与すると、孤束核および視床下部の室傍核でc-fos陽性細胞が増加した．（3）麻酔下のラットにPGE2およびIL-1βを脳室内に投与すると、血圧の上昇およびRSNAの増加が観察された．また、17-phenyl-ω-trinor PGE2 (EP1/EP3 agonist) および、sulprostone (EP3/EP1 agonist) の脳室内投与でも同様の反応が観察された．以上の結果より、末梢のIL-1βは、視床下部のEP1あるいはEP3受容体を介して交感神経系を亢進させる可能性が示唆される．

PE2-152 ラット室傍核刺激によるあくび・覚醒反応とヒスタミンの効果

関 由成[1]、鈴木 郁子[1]、北 一郎[1]、小栗 貢[1]、有田 秀穂[1]
[1]東邦大学・医・第一生理

麻酔、自発呼吸下のラットの室傍核にヒスタミンを微量注入すると、大きな吸気、開口運動および脳波の低振幅速波化に特徴づけられるあくび反応が誘発されることを既に発表した。今回はヒスタミンのレセプターアゴニスト及びアンタゴニストの効果を検討した。ヒスタミンを室傍核のあくび誘発部位に微量注入したところ、あくび反応が誘発された。その反応様式は、あくび反応後に、長く遷延する血圧上昇、頻脈などの交感神経緊張と、脳波の賦活というものだった。ヒスタミンによるあくび反応は、H1レセプターアンタゴニストの前投与により誘発が抑制された。さらに、H1レセプターアゴニストをあくび誘発部位に注入しても、あくび反応と脳波の賦活化が観察された。一方、H2レセプターアゴニストをあくび誘発部位に注入した場合には、著明な心拍上昇を伴ったあくび反応が認められた。さらに、H3レセプターアンタゴニストをあくび誘発部位に注入すると、あくびが頻回に起こる現象が観察された。これらのことより、ヒスタミン神経は室傍核のH1レセプター又はH2レセプターを介して、あくび反応・覚醒作用を及ぼすことが示唆された。

PE2-153 視床下部性肥満の細胞増殖機構：カルバコール連続投与による擬似的迷走神経異常亢進ラットを用いた検討

吉村 亮一[1]、大森 大[1]、染川 真吾[1]、遠藤 泰久[1]
[1]京工繊大・繊・応用生物

視床下部性肥満のモデルである視床下部腹内側部（VMH）損傷動物は、満腹中枢とされるVMHの破壊により過食となり肥満に陥るとされてきた。しかし食餌を制限しても肥満は進行し、一方迷走神経切断によって体重増加や末梢組織のDNA合成が抑制されることから、過食よりも迷走神経の異常亢進が、肥満の進行に対しより深く関与することが示唆される。本研究では、迷走神経と末梢の細胞増殖との関連を明らかにするために、ムスカリン様アセチルコリン作動薬であるカルバコールの連続投与を行って、擬似的に迷走神経活動異常亢進状態を惹起したラットを作製し、膵・十二指腸・肝における細胞増殖を、細胞増殖核抗原PCNAの検出により検討した。3日間のカルバコール連続投与により、PCNAの発現は膵島β細胞と十二指腸および肝の実質細胞において増大した。次にこの動物の血清の細胞増殖促進効果を、培養細胞（HeLa細胞）へのBrdU取り込みにより検討した。カルバコール投与ラット血清区のBrdU陽性HeLa細胞の数は、正常ラット血清区に比べて有意に多かった。カルバコール自体には細胞増殖促進効果はみられなかった。以上より、迷走神経の亢進によって末梢組織における細胞増殖が促進され、これには何らかの血中液性因子が関与する可能性が示された。

PE2-154　パニック障害患者の自律神経機能

細木　俊宏[1]、小嶋　麻紀[1]、塩入　俊樹[1]、田中　明[2]、深作　貞文[1]、染矢　俊幸[1]、板東　武彦[1,3]
[1]新潟大院・医歯総合・感覚統合、[2]東北大院・工学研究科電気通信工学、[3]科学技術事業団、戦略基礎

パニック障害は予期なく突然に驚愕反応が出現する神経症の範疇（ＤＳＭ－３準拠）の疾患であり、自律神経機能の強い変化を伴う。ストレスによる自律神経機能変化の機構を研究する第1段階として、パニック患者8名（34+/-６歳）と年齢をマッチさせた健常被験者8名（35+/-７歳）に動きの激しいビデオ映像を15分間視聴させ、その前後で瞳孔、心電図、血圧等の測定を行った。瞳孔測定にはイリスコーダ（C7364、浜松ホトニクス）、血圧の持続測定にはトノメトリ（JENTOW770、日本コーリン）を用いた。負荷映像は80インチスクリーンに液晶プロジェクタから投影し、２ｍの距離から視聴した。室内照度は10ルックスであった。映像負荷前後で対光反射の規格化振幅（CR）が顕著に増加、対光反射潜時が延長し、血圧・心拍反射に遅れがみられた。不安障害の臨床尺度（シーハンの不安尺度）と映像負荷前後での対光反射CR比の間には有意の正の相関が認められた（R=0.8）。不安障害の患者で、軽快してシーハンの尺度が健常の範囲に戻った例では、CR比も健常の範囲にみられた。この結果は、不安障害の基礎に自律神経機能状態の変化があることを示唆した。

PE2-155　頚部交感神経刺激により誘発されるウサギ耳介動脈の周期的血管運動（vasomotion）

櫻井　照美[1]、照井　直人[1]
[1]筑波大学・基礎医学系・生理

微小循環系では、自然発生的で律動的な血管運動があることが知られており、これは血管運動（vasomotion）と呼ばれている。Vasomotionは血液－間質液間の酸素等の物質交換に重要であると考えられているがまだ実証されていない。Vasomotionの発生機構は*in vitro*標本で検討できるが、その生理学的意義は*in vivo*でないと検討できない。しかしながら*in vivo*ではvasomotionの発現をコントロールできないためその生理学的意義の解明ができなかったものと思われる。今回我々は*in vivo*でvasomotionの発現をコントロールできる手法を開発した。ウサギ耳介の血流をレーザードップラー血流計で測定し、頚部交感神経の刺激でvasomotionを誘発した。Vasomotionの温度依存性を調べたので報告する。

PE2-156　視床下部下垂体後葉神経系における形態学的可塑性；神経－グリアの形態変化と接着因子

宮田　清司[1]、高松　寛之[1]、松本　尚子[1]、清原　壽一[1]
[1]京都工芸繊維大学・応用生物

視床下部下垂体後葉系は、オキシトシンとバソプレッシンを合成放出している神経系である。この神経系は、脱水や授乳などの長期刺激により、可塑的な形態レベルの変化を生じる。本発表においては、長期刺激を与えた場合の下垂体後葉神経終末部の微細構造レベルの変化と接着因子などの発現を調べた。終末部のサイズは、刺激により血管系に接するものが大型化するのに対し、グリアに覆われたものが小型化することがわかった。このことは、グリア細胞に覆われている終末部が、刺激により放出部位である血管系へ移動したことを示す。このような刺激による変化は、微細構造レベルだけでなく、生化学レベルでも観察された。たとえば、免疫グロブリンスーパーファミリーに属す接着因子であるThy-1, F3は、長期刺激により著しくdown regulationされることがわかった．神経成長突起特的蛋白GAP-43, 小胞蛋白SynaptophysinやSNAP-25量には変化が認められなかったが、カルシウム結合蛋白calretininはdown regulationされた。このように、下垂体後葉においては、接着因子などの発現変化などにより、グリアー神経相互の組織再構築が生じ、ペプチドホルモンの放出が調節されている。

PE2-157　エストロゲンによるグルタミン酸作動性神経回路の強化

横幕　大作[1]、沼川　忠広[1,2]、西尾　チカ[1]、安達　直樹[1]、松本　知也[1]、山岸　覚[1]、畠中　寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]日本学術振興会特別研究員

生体内においてエストロゲンは性分化や生殖機能の維持に大きく関わっている。近年これらの作用以外に、エストロゲンがニューロンの生存やシナプス可塑性に関与しているという可能性が示唆されている。しかし、シナプス可塑性の調節についてのエストロゲンの生理的役割や、詳細なメカニズムはほとんど分かっていない。
培養ニューロンにおいて神経回路が成熟すると、細胞内カルシウムの自発的で同期的な振動運動が観察される。今回、我々は生後2日齢のラット脳から分散し、約1週間培養した海馬ニューロンに、17β-エストラジオール を添加すると、Ca^{2+}オシレーションが増強されることを見い出した。また、エストロゲンによって(1)グルタミン酸を合成する酵素であるグルタミナーゼの発現量が上昇する (2)脱分極刺激に伴うグルタミン酸の放出量が増加していることを見い出した。これらの結果から、エストロゲンが中枢神経系において、グルタミン酸作動性ニューロンに作用して興奮性シナプスを増強し、神経回路の強化を行っている可能性が示唆された。

PE2-158　成熟雄ラット海馬CA1、CA3、海馬台錐体細胞の樹状突起棘密度へのテストステロンの影響

中村　望[1]、謝　蔵霞[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖

アンドロゲンは海馬や大脳皮質を介して空間認知機能に影響を与えている。また海馬CA1錐体細胞の樹状突起棘密度は、認知・記憶機能を反映していると考えられているが、アンドロゲンの神経細胞への形態学的影響に関する知見はない。本研究では、アンドロゲン受容体(AR)が分布する海馬CA1を中心に、CA1への神経線維の入力をもつCA3、CA1の線維出力先である海馬台に注目し、３つの領域での錐体細胞にLucifer Yellowを用いて細胞内注入を行い、血中テストステロン濃度の変化と細胞形態を比較した。その結果、性腺摘除群におけるCA1錐体細胞の樹状突起棘密度は、Sham手術群や性腺摘除後テストステロン投与群と比較して減少していることが観察された。また細胞内注入を行った錐体細胞において、AR免疫反応性は海馬CA3や海馬台には認められずCA1のみで確認された。これらから、海馬の生理学的機能に関連する回路の神経形態へのアンドロゲンの作用について考察した。

PE2-159　ニューロメジンUのラット脳室内投与による下垂体後葉ホルモンの分泌

尾崎　由美[1]、斎藤　淳[1]、尾仲　達史[2]、中里　雅光[3]、上田　陽一[1]
[1]産業医科大学・医・第一生理学、[2]自治医科大学・第二生理学、[3]宮崎医科大学・第三内科

ニューロメジンU（NMU）はブタ脊髄から単離された23個のアミノ酸からなる神経ペプチドである。NMU1受容体は末梢に、NMU 2受容体は中枢内に、特に視床下部室傍核に豊富に存在する。中枢内に投与したNMUの神経分泌ニューロンに及ぼす影響を調べるために、神経活動の指標として汎用されている*c-fos*遺伝子の発現変化とバゾプレッシンおよびオキシトシンの血中への分泌変化について検討した。実験にはウイスター系成熟雄ラットを用い、覚醒下で左側脳室にNMUまたは生理食塩水を投与し、15、30、60および180分後に断頭し、採血および脳をすばやく取り出し凍結保存した。*In situ* ハイブリダイゼーション法を用いて室傍核および視索上核の*c-fos* mRNAの変動を調べたところ、いづれの核にもNMU 投与後30および60分後で著明な発現が見られた。血中バゾプレッシンおよびオキシトシン濃度は、NMU 投与後15および30分後に有意に増加した。以上よりラット脳室内に投与したNMUは神経分泌ニューロンの神経活動を亢進させ、下垂体後葉ホルモン分泌を促進させることが明らかとなった。

PE2-160 グルタミン酸が終神経GnRH細胞のco-transmitterである可能性について

山本 直之[1]、伊藤 博信[1]、岡 良隆[2]
[1]日本医科大学・第二解剖、[2]東京大院・理・三崎臨海実験所

ペプチドニューロンは必ず有芯小胞以外に通常の小型シナプス小胞をco-transmitterとして持っているが，各々の実際の機能や分泌調節については中枢では殆ど分かっていない。本研究では、神経修飾作用を持つ終神経GnRHペプチドニューロン（TN-GnRH細胞）が、co-transmitterとしてグルタミン酸を持つ可能性を硬骨魚類のドワーフグーラミーにおいて検討した。TN-GnRH細胞は、グルタミン酸抗体及び，グルタミン酸作動性ニューロンのより特異的マーカーであるリン酸活性化型グルタミナーゼ抗体（京都大・金子武嗣博士より供与）を用いた免疫組織化学において共に強陽性を示した。グルタミン酸はGABA前駆体にも成りうるので、GABA免疫組織化学を行ったところ、TN-GnRH細胞は陰性であった。従って、TN-GnRH細胞はco-transmitterとしてグルタミン酸を持つ可能性があると結論した。終脳や中脳のいくつかの部位からの感覚性入力がTN-GnRH細胞の発火頻度やパターンを変化させることにより、GnRHとグルタミン酸のいずれかが放出されるように制御されている可能性がある。

PE2-161 ゴナドトロピン放出抑制ホルモン

筒井 和義[1]、浮穴 和義[1]、西郷 恵津子[1]、寺西 仁志[1]、藤澤 祐子[2]、菊地 元史[3]、石居 進[3]、P.J. Sharp[4]
[1]広島大・総科・脳科学、[2]サントリー生有研、[3]早稲田大・教育・生物、[4]ロスリン研究所、エディンバラ

鳥類のウズラの脳からC-末端側にRFamide構造を持つ12アミノ酸残基からなる新規の視床下部ペプチドを単離・同定した。免疫組織化学的解析から、このペプチドは正中隆起外層に終末する視床下部の室傍核ニューロンに局在することがわかった。新規視床下部ペプチドの作用を培養下垂体を用い解析したところ、このペプチドは濃度依存的に黄体形成ホルモン(LH)の放出を抑制することが見いだされた。効果の閾値は生理的濃度である10^{-8} Mであった。このペプチドは濾胞刺激ホルモン(FSH)の放出も同様に抑制したが、プロラクチンの放出には効果はなかった。以上の一連の研究により、鳥類の視床下部ー下垂体系ニューロンである室傍核ニューロンには新規のペプチドが存在し、このペプチドは下垂体に作用してゴナドトロピンの放出を抑制することが明らかになった。ゴナドトロピンの放出を抑制する視床下部ペプチド (GnIH) は本研究により初めて見いだされた。

PE2-162 マウスの中枢神経系における新規RFamideペプチドの分布

浮穴 和義[1]、筒井 和義[1]
[1]広島大・総科・脳科学

最近、鳥類のウズラの脳からゴナドトロピンの放出を制御する新規の視床下部ペプチドを単離・同定した。C末端にRFamide構造を持つこのペプチドをゴナドトロピン放出抑制ホルモン(GnIH)と名付けた。一方、最近哺乳類の脳にもこのGnIHの同族体と思われるRFamideペプチドをコードしている遺伝子が存在していることが報告された。そこで本研究では、哺乳類の中枢神経系におけるGnIH様ペプチドの局在および分布を調べる目的で、マウスを用い免疫化学的手法により解析した。まず、抗GnIH抗体を用いたELISA法により中枢神経系のいくつかの領域の含量を定量したところ、GnIH様ペプチドは視床下部、橋、延髄および脊髄に高濃度に存在しており、大脳や小脳には少ないことが明らかになった。さらに、免疫組織化学的解析により、GnIH様免疫陽性反応を示す細胞体は視床下部の背内側核、橋の上オリーブ核、延髄の孤束核に局在していた。また、GnIH様免疫陽性反応を示す神経繊維は視床下部や扁桃体などに加え、延髄の孤束核、脚傍核、毛様体、三叉神経脊髄路核、脊髄背根の表層などに密に分布していることが明らかになった。

PE2-163 脳室内投与した一酸化窒素(NO)供与体SIN-1の副腎皮質系賦活作用ーNOと脳内ノルアドレナリン神経系との関連についてー

岡田 尚志郎[1]、村上 義典[1]、平田 雅一[1]、横谷 邦彦[1]
[1]高知医科大学・薬理

今日、NOが中枢神経系において神経伝達物質または遊離調節物質として働くことが次第に明らかになってきた。そこで今回、NOドナー(SIN-1)を用い、脳内NOの中枢性副腎皮質系賦活機構における役割を、脳内ノルアドレナリン（NA）神経系との関連で検討した。実験にはウレタン-αクロラロース麻酔したラットを用い、脳定位固定下に種々の薬物を脳室内に投与し、経時的に動脈血中のコルチコステロン(Cor)を測定した。視床下部室傍核のNA遊離はマイクロダイアリシス法を用い測定した。脳室内に投与したSIN-1は血中Corを増加し、この増加作用はアドレナリンα受容体遮断薬（フェントラミン）の脳室内前処置により消失したが、β受容体遮断薬（ソタロール）では影響されなかった。脳室内投与SIN-1は室傍核のNA遊離も増加させ、この遊離増加はTTXの室傍核局所投与により消失した。さらに脳室内投与SIN-1による室傍核NA遊離増加および血中Cor増加は、COX阻害薬(インドメタシン）の脳室内前処置により抑制された。これらの結果から、脳室内投与SIN-1は室傍核に分布するNA神経系を賦活し、室傍核内に遊離したNAはα受容体を介して血中Corを増加させること、さらにこのSIN-1による作用にCOX代謝物が関与することが示唆された。

PE2-164 ラット脳におけるRFamide-Related Peptide1(RFRP1)の発現、投射分布

飯島 典生[1]、矢野 孝彦[2]、日沼 州司[3]、田中 雅樹[1]、井端 泰彦[4]
[1]京都府立医科大学・医・第二解剖、[2]武田薬品工業株式会社 創薬研、[3]武田薬品工業株式会社 開拓一研、[4]京都府立医科大学

RFamide-related peptides (RFRPs)は、C末端にArginine-Phenylalanine-amide構造を有する新規生理活性ペプチド遺伝子として、データベースから検索され、ヒト胎児脳から全長がクローニングされた。ヒトでは前駆体蛋白質の配列解析から3種のペプチド(RFRP-1, RFRP-2, RFRP-3)が切出されることが示唆された。またRFRPsのレセプターとして新規7回膜貫通型レセプターOT7T022が同定された。RT-PCRによりRFRPは眼球と脳視床下部に特異的に発現しており、OT7T022も、脳、特に視床下部に高い発現が認められた。免疫組織化学、およびin situ hybridizationによりラット脳における組織化学的解析を進めたところ、RFRP-1産生ニューロンは視床下部室周囲核および腹内側核と背内側核の境界領域に分布していた。また、その含有線維終末は脳内に広く分布しており、下位脳幹の脚傍核、三叉神経脊髄路核、孤束核、前庭神経核。視床室傍核から背側第三脳室にかけて分布が認められ、視床下部においては弓状核、室傍核、室周囲核、視束前野。また脳室周囲としては最後野、終板器官に神経線維の投射が認められた。OT7T022は視床下部室傍核、室周囲核にのみ強い発現が認められた。

PE2-165 下垂体分泌細胞に対する重水(D_2O)置換効果

岸尾 正博[1]、池田 真行[2,3]、廣野 守俊[2]、杉山 崇[1]、松浦 純子[1]、Allen Charles N.[3]、吉岡 亨[1,2]
[1]早大・人間科学、[2]早大・理工総研、[3]オレゴン健康科学大

下垂体モデル細胞であるAtT20細胞に対するD_2O置換効果を、免疫二重染色法、Ca^{2+}イメージング法、パッチクランプ法、およびラジオイムノアッセイ法によって検討した。免疫染色法では、D_2O置換によって細胞突起内のactin filamentは減少するものの、細胞体内では逆に集積することが明らかとなった。一方で、同時に染色したβ-tubulinには大きな変化は認められなかった。K^+(30 mM)刺激による細胞内Ca^{2+}応答は、$H_2O \rightarrow D_2O$置換中には変化が認められなかったが、$D_2O \rightarrow H_2O$置換中には一過性の抑制が観察された。一方でK^+刺激による膜電位の脱分極応答には、$H_2O \rightarrow D_2O$置換・$D_2O \rightarrow H_2O$置換の何れによっても変化が認められなかった。K^+刺激によって誘発されるβ-endorphin分泌量は、D_2O中で増加し、$D_2O \rightarrow H_2O$置換中では逆に減少した。以上の結果は、D_2Oの分泌活動に対する双方向の効果、すなわち突起部actin filament再構成を介した分泌促進効果と電位依存性Ca^{2+}チャネル閉口作用を介した抑制効果があることを示唆している。

PE2-166　天然および合成ストレスホルモンが海馬神経細胞に与える急性作用の解析

高橋　泰城[1,2]、木本　哲也[1,2]、安松　信明[1,2]、田辺　伸聡[1,2]、川戸　佳[1,2]
[1]東京大学大学院・総合文化研究科・広域科学専攻、[2]CREST・科技団

コルチコステロン等のグルココルチコイドはストレスホルモンとして作用し、記憶学習能を低下させる事が知られている。従来、この作用は、不可逆的かつgenomicな効果であると考えられてきたが、近年、ストレスが可逆的かつ急性的な記憶学習能低下を引き起こすことが知られつつある。そのような作用を引き起こす神経細胞機構は知られていなかったため、海馬神経細胞におけるNMDA-induced Ca信号に対する天然グルココルチコイド（コルチコステロン、コルチゾール）や合成グルココルチコイド（デキサメサゾン、RU28362）の急性作用（２０分以内の前処理）をfura-2を用いて解析した。
単独のNMDA-induced Ca信号（1分以内のCa信号）と異なり、グルココルチコイド存在下ではNMDA-induced Ca信号は、5分以上の延長型Ca信号となり、神経活動が正常に行われないことが示唆された。ミトコンドリアの膜電位測定（ローダミン123を使用）や、LTP解析によっても、グルココルチコイド存在下では、神経活動が低下し、長期増強が阻害されることが確かめられた。さらに、この作用は、コルチコイドを洗い流すことによって、急速に消失することから、急性的、可逆的なものであることが明らかになった。

PE2-167　GFP変異体を用いたアンドロゲンおよびエストロゲンレセプターの細胞内分布の動態

落合　育雄[1]、松田　賢一[1]、西　真弓[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖学教室

アンドロゲンおよびエストロゲンは神経内分泌制御や、性行動、認知などの脳機能に強く関与し、これらのレセプターは脳の生殖機能に関わる領域において、同一の細胞に発現していることが報告されている。今回、yellow fluorescent protein(YFP)とアンドロゲンレセプター(AR)、cyan fluorescent protein(CFP)とエストロゲンレセプターαおよびβ (ERα,β)のキメラ蛋白を同時に培養神経系および非神経系細胞に発現させ、それぞれの細胞内分布の動態を調べた。いずれの細胞においても、リガンド非存在下ではYFP-ARは主に細胞質に、CFP-ERα/βは核に存在していた。アンドロゲン投与によってYFP-ARはすみやかに核に移行し、核内で斑点状構造になったが、CFP-ERα/βは変化せず、核内に均一に分布していた。一方、エストロゲン投与によってCFP-ERα/βは核内で斑点状になったが、YFP-ARも核に移行し、斑点状を呈し、しかも両者の分布はほぼ一致するようになった。これらの結果から、アンドロゲン、エストロゲンはおのおののレセプターに特異的に結合するだけではなく、より複雑に関わりあう可能性が示唆された。

PE2-168　成獣ラット海馬内type I、type IIグルココルチコイド受容体（GR-I、GR-II）に対する甲状腺ホルモンの影響

盛　子敬[1,2]、河野　純[1]、田中　満由美[1]、渡辺　義文[2]、篠田　晃[1]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）、[2]山口大・医・高次神経科学（精神医学）

グルココルチコイドの脳内受容体への結合が甲状腺ホルモン(T_3)により増大することが報告されており、臨床上もT_3がストレス反応に影響を与える可能性が指摘されている。今回我々は、海馬内typeI、typeIIグルココルチコイド受容体(GR-I、GR-II)に対するT_3の影響を知る目的で、正常群、甲状腺摘出群(TRX)、甲状腺及び副腎摘出群(TRX+ADX)の成獣ウィスターラットに量を変えてT_3を投与し、GR-IとGR-IIの免疫組織化学による染色像の変化を検討した。TRXにおいては正常群と比較してGR-I、GR-IIともに染色像に大きな変化は見られず、T_3投与による影響も明らかではなかった。TRX+ADXの両群ではGR-IとGR-IIで発現の減少が見られ、特にGR-IIでは核から細胞質への移行が見られた。TRX+ADXにT_3を投与した場合、GR-IIには明らかな変化はみられなかったが、少量のT_3投与を行なうとGR-Iの核内での発現が顕著に増大を示した。しかし多量のT_3投与を行なうとこの効果は減じられた。以上の結果から、甲状腺及び副腎摘出成獣ラットの海馬において、T_3は特異的にGR-Iの核内発現を用量依存性に増加させ、この増大したGR-Iを介してグルココルチコイドの脳内作用を増強する可能性が示唆された。

PE2-169　脳特異的甲状腺ホルモン受容体結合蛋白の同定と小脳発達に伴う発現変化

鯉淵　典之[1]、神宮　久香[1]、竹下　彰[2]
[1]群馬大学・医学部・生理学第一講座、[2]虎の門病院・冲中記念成人病研究所

甲状腺ホルモンは中枢神経発達に重要な役割を果たしている。中枢神経系における甲状腺ホルモン作用の特徴として、脳発達期におけるある特定の時期のみに効果が限定される点があげられる。このようなcritical period形成のメカニズムはまだ明らかではない。甲状腺ホルモン核受容体はホルモン存在下においてはcoactivatorとよばれる因子群と結合し、標的遺伝子の転写を促進する一方で、ホルモン非存在下ではcorepressorと呼ばれる因子群と結合し、転写を抑制する。そこで、我々はまずこれらの因子の発現がcritical period前後で変化しているのではないかと考え、新生仔ラット発達期小脳における発現変化を解析した。しかし、critical period（生後約2週間）前後において著明な発現変化は見られなかった。そこで次に、新規cofactorの検索のため、far Western法を用いて新生仔ラット小脳核蛋白中に含まれる甲状腺ホルモン受容体結合蛋白の同定を試みた。その結果、甲状腺ホルモン非存在下で90kDaの大きさの蛋白が同定された。現在迄、この大きさのcofactorは同定されておらず、新規cofactorである可能性が高いと思われる。

PE2-170　海馬における転写共役因子p300とSRC-1の血中グルココルチコイド環境変化に対する影響

小川　弘[1]、西　真弓[1]、小澤　一史[1]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第１解剖

ステロイドホルモンレセプターの転写活性に必須の共役因子であるp300やSRC-1をグルココルチコイドレセプター(GR)との相互作用について副腎摘除(ADX)による海馬領域における影響を昨年の本学会で報告した。今回血中グルココルチコイド濃度の変化によりこれらの共役因子の分布がどのように変化するかを調べるため、副腎摘出ラットに加え、コルチコステロン大量投与ラット(hiCORT)を用い、海馬におけるGRおよびp300およびSRC-1の変化を免疫組織化学法やWestern Blotting法によって解析した。p300, SRC-1, GRはおもに海馬神経細胞の核内に認められたが、ADX, hiCORTにおいてもp300, SRC-1の免疫反応に変化はなかった。GRとp300あるいはSRC-1との細胞内での相関性について、免疫電子顕微鏡法も駆使して検討を加えた。

PE2-171　新生仔及び成獣雄ラットの脳内アロマテース陽性ニューロンにおけるエストロゲン受容体βの発現

田中　満由美[1]、藤永　竜太郎[1]、盛　子敬[1]、篠田　晃[1]
[1]山口大・医・高次神経科学（神経解剖学）

性ステロイドは哺乳類の脳の性分化の誘導に決定的な役割を果たし、脳の雄性化においては脳内アロマテース(AROM)によりテストステロン(T)から変換されるエストラジオール(E_2)が鍵を握ると考えられている。しかし脳の性分化の臨界期において、雄ラットのAROMニューロンには従来のエストロゲン受容体αの発現はあまりみられず、むしろ最近見出されたエストロゲン受容体β(Erβ)が主に関与する可能性が疑われる。今回我々は、新生仔および成獣雄ウィスターラットにおける脳内AROM陽性(AROM-I)ニューロンとErβの発現について免疫組織化学的方法を用い、両者の共発現の関係について形態学的解析を試みた。新生仔においては、内側視索前野(MPO)、分界条床核(BST)、内側扁桃体核(Mam)、内側視索前野室周囲核、視床下部腹内側核において、多くのAROM-IニューロンがErβを発現することが明らかとなった。成獣においても、多くのMPO、BST、MamのAROM-IニューロンがErβとの共発現を示したが、外側中隔核や扁桃体中心核のAROM-Iニューロンにおいては共発現は見られなかった。以上の結果より、Tは、MPOからMamにおけるAROM-Iニューロン群によりE_2に変換され、同領域のErβを介して脳の雄性化に関わる可能性が示された。

PE2-172 ラット海馬に於ける神経ステロイドの合成と作用

木本 哲也[1,2]、北條 泰嗣[1,2]、榎並 太平[1,2]、田辺 伸聡[1,2]、安松 伸明[1,2]、小南 恩郎[3]、田村 悦臣[4]、川戸 佳[1,2]
[1]東大院・総合・広域・生命物理、[2]CREST・科技団、[3]広島大・総合科学、[4]共立薬大・衛生化学

神経ステロイドは海馬で記憶学習を急性的に制御するが、その合成と作用機序には不明の点が多く残されている。本研究で、成熟ラットの海馬で神経細胞にプレグネノロン(PREG)合成酵素が全て存在することを解明した。海馬神経細胞には、ステロイドを硫酸化してNMDA型グルタミン酸受容体(NMDA受容体)のCa流入を増強する硫酸PREG(PREGS)を生成する硫酸基転移酵素も存在した。PREGS合成は神経細胞に存在するNMDA受容体を介したCa流入によって亢進することも解明した。これにより、海馬ではグルタミン酸刺激に応答してPREGSが神経細胞で合成され、これが神経細胞自身の情報伝達を増強していることが示唆された。更に、海馬で神経保護作用や記憶増強作用を持つDHEAの合成を直接示すことに成功した。このDHEA合成はP45017αの特異的阻害剤SU-10603等により抑制されたので、海馬のDHEA合成がP45017αによることを始めて明らかにすることができた。当日は更に脳で女性ホルモンが合成される可能性、及びその作用に関しても議論する。併せて、内分泌撹乱物質ビスフェノールAによる脳内女性ホルモン作用の撹乱についても議論したい。 参考文献：Kimoto et al., Endocrinology, 142(8), 2001.

PE2-173 Tリンパ球におけるCD11aを介するコリン作動系の活性化

藤井 健志[1]、川島 紘一郎[1]
[1]共立薬大・薬理

我々は，神経系とは別個のリンパ球における独自のコリン作動システムの存在を提唱している．T細胞受容体・CD3複合体を介するTリンパ球の活性化は，コリン作動系の活性を上昇させ，アセチルコリン（ACh）合成酵素コリンアセチルトランスフェレース（ChAT），ACh分解酵素アセチルコリンエステレースおよびムスカリン受容体M_5サブタイプの遺伝子発現を増強することを報告した．細胞接着因子lymphocyte function-associated antigen-1（LFA-1）は，α鎖（CD11a）とβ鎖からなり，Tリンパ球活性化のセカンドシグナル，白血球相互間の接着などに関与している．そこで今回は，Tリンパ球におけるCD11aを介する細胞内情報伝達系のコリン作動系活性に及ぼす影響を検討した．抗ヒトCD11a抗体（20μ/ml）の存在下，ヒトT細胞系白血病細胞株CEMを48時間培養した．ChATおよびM_5受容体の遺伝子発現を半定量的RT-PCR法により検出した．CD11a刺激によりChATおよびM_5受容体の遺伝子発現が上昇した．以上のことから，LFA-1を介するシグナル伝達により，Tリンパ球のコリン作動系が活性化されることが明らかとなった．

PE2-174 レプチンによる脳内IL-1β産生および STAT3 活性化に及ぼすグルココルチコイドの役割

細井 徹[1]、大熊 康修[1]、野村 靖幸[1]
[1]北海道大院・薬・薬理

【目的】細菌内毒素により誘発される末梢性炎症反応は、中枢においてサイトカイン発現、発熱、睡眠、摂食抑制などを惹起する。最近、肥満遺伝子産物であるレプチンの血中濃度が炎症反応によって上昇することが報告された。私達は以前、末梢のレプチンが脳内においてIL-1βを誘導することを見い出した。そこで今回、炎症ストレスに対する負のフィードバック機構として誘導されるグルココルチコイドの、レプチンによる脳内 STAT3 活性化および IL-1β産生系に対する影響について検討した。【方法・結果】db/db マウス(Ob-Rb 受容体変異マウス) を用いた解析から、レプチンによる脳内IL-1βの産生はSTAT3 活性化非依存的に誘導されることが示唆された。デキサメタゾン (Dex) 前処置後、レプチンによる視床下部 でのIL-1β発現量を検討したところ、Dex の用量依存的にIL-1β産生が抑制された。次にレプチンによる視床下部での STAT3 リン酸化に対する Dex の影響を検討した結果、Dex はレプチンによるSTAT3 リン酸化を増強することが明らかになった。したがってDex は、レプチンによる脳内 IL-1βの産生に対しては抑制的に作用し、STAT3 のリン酸化に対しては増強作用を示すことが示唆された。

PE2-175 補体C5aの中枢作用

吉川 正明[1]、大日向 耕作[1]、高木 恭仁子[1]、Jinsmaa Yunden[1]
[1]京都大院・農・食品生理機能

【目的】補体C5aおよびC3aは補体系の活性化の際に、補体C5およびC3のN末端領域から遊離される75および77残基のペプチドである。C5aおよびC3aは炎症作用等免疫促進作用や平滑筋収縮作用を有することが知られている。一方、C5aRおよびC3aRは脳にも存在するが、その中枢作用は殆ど知られていない。我々はC3aが抗鎮痛作用、抗健忘作用および摂食抑制作用を有することを報告してきたが、今回はC5aの中枢作用について検討した。【成績】マウスへのC5aの脳室内投与によりモルヒネの鎮痛作用は抑制された。また、ステップスルー装置を用いた受動的回避実験において、C5aは学習促進作用を示した。一方、摂食に関してはC3aとは逆に、C5aは促進作用を示した。回腸収縮の際にC5aおよびC3aはヒスタミン、アセチルコリンおよびプロスタグランジン(PGs)の放出を促進することが知られている。両者の中枢作用の差異は放出されるPG分子種(PGE2およびPGD2)の差によると考えている。【結論】補体C5aおよびC3aは神経系と免疫系の新しい接点であることを示唆する結果が得られた。

PE2-176 深部体温上昇と疲労の同時古典的条件付け

近藤 哲哉[1]、片渕 俊彦[1]
[1]九州大・院・統合生理

ラットを用い、ウイルス感染モデルと考えられるPoly I:Cの腹腔内注射を無条件刺激、サッカリン水を条件刺激として、発熱の条件付けを試みその際の運動量にも注目した。さらに神経機構における脳内セロトニン系の関与について検討した。テレメトリーシステムで体温を測定しながら、1日30分間の制限飲水をしたラットに、水の代りにサッカリン水を与え、その直後にPoly I:C (1mg/kg)を腹腔内投与し、条件付け群のトレーニング日とした。unpaired対照群は通常通り水を与えてPoly I:Cを投与した。Poly I:C投与後、両群で体温の上昇と自発活動量の低下が観察された。トレーニング日の4日後（テスト日）にサッカリン水を与えると、条件付け群のみ有意に体温が上昇した。また、自発運動がほとんどなくじっとしている時間（Resting Time）を測定すると、条件付け群においてテスト日のResting Timeが前日およびその翌日より有意に増加していたことから、活動量の低下も条件付けされたと考えられた。さらに、セロトニン1Aアゴニストをテスト日に投与しておくと、条件付け群の発熱および活動量の低下が完全にブロックされた。本条件付けモデルは、心因性発熱および疲労のモデルにもなりうると考えられ、その神経メカニズムにおける脳内サイトカインおよびセロトニン系の関与について考察した。

PE2-177 黒質ドーパミン細胞破壊後の線条体セロトニン陽性線維の増加

前田 哲也[1]、神成 一哉[1]、須田 俊宏[1]、沈 活[2]、松永 宗雄[2]
[1]弘前大・医・三内、[2]弘前大・医・脳研・神経統御

ラット線条体のセロトニン神経終末にはドーパ脱炭酸酵素が存在することからセロトニンニューロンはドーパミン代謝に関与する可能性がある．また我々は，一側黒質ドーパミン細胞を6-hydroxydopamine（6-OHDA）で破壊したラットでは外因性レボドーパがセロトニンニューロンでドーパミンに代謝されていることを示した．幼若ラット黒質ドーパミン細胞を6-OHDAで破壊すると，線条体にはセロトニン陽性線維の経時的増加が認められる．消失したドーパミン終末におけるドーパミン代謝を代償している可能性が考えられるが，成熟ラットでは同様の検討が少なく一定の見解がえられていない．そこで成熟ラットでセロトニン陽性線維の増加の有無を免疫組織化学的に経時的に観察した．6-OHDAにて一側黒質ドーパミン細胞を破壊し対象とした．健側線条体に対して患側線条体では明らかなセロトニン陽性線維の増加が観察された．過去の報告ではセロトニン陽性線維の増加は8から16週に強いとされているが，今回の検討では2週目ですでにセロトニン陽性線維の増加が認められており，より速やかであることが示された．これは黒質ドーパミン細胞が変性脱落するパーキンソン病においても，セロトニンニューロンがドーパミン産生を代償している可能性を示している．

PE2-178　ドパミンアゴニストropiniroleが示す神経保護作用の分子機序

藤田　尚子[1]、田中　健一[1]、宮崎　育子[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報

Parkinson病の長期薬物療法を考える上で，治療薬の作用機序の詳細を明らかにすることは重要なことと考える．そこで，非麦角系ドパミンアゴニストropinirole (ROPI)の作用機序について，in vitroにおけるフリーラジカル消去活性と抗酸化作用，とin vivoにおける抗酸化作用と神経保護作用などについて，総合的に検討したので報告する．ROPI はin vitroでフリーラジカル消去活性と抗酸化作用を示したが，効果は著しく弱かった．それにもかかわらず，ROPI を１日１回７日間マウスに投与すると，マウス線条体におけるGSHおよび関連酵素, catalase, SODの活性は増加し，さらに 6-OHDAマウス脳室内投与によるドパミン神経傷害に対して保護効果を示した．したがって，in vitroで認められたROPIのフリーラジカル消去活性と抗酸化作用は，神経保護作用の基本的な機序とは考えにくく，ROPI連続投与によって惹起される抗酸化物質の誘導こそが神経保護作用の基盤と考えられた．さらに，ドパミンD2アンタゴニストであるsulprideをROPI投与の前に予め投与しておくと，ROPI投与によるGSH, catalase, SODの活性化は認められなくなり，神経保護作用も消失した．以上より，ROPIが示す神経保護作用は主にドパミンD2レセプター刺激を介する抗酸化増強作用に基づくことを示唆した．

PE2-179　免疫抑制性ならびに非免疫抑制性イムノフィリンリガンドが示す細胞保護効果と作用機序

田中　健一[1]、藤田　尚子[1]、宮崎　育子[1]、吉岡　真世[1]、東　洋一郎[1]、浅沼　幹人[1]、小川　紀雄[1]
[1]岡山大院・医歯・神経情報

最近，非免疫抑制性イムノフィリンリガンドは新しいタイプの神経保護修復薬として注目されているものの，相反する報告もあり，その有効性に関して充分なコンセンサスはまだ得られていない．我々は既に非免疫抑制性イムノフィリンリガンドGPI1046を用いた検討から，イムノフィリンリガンドの保護効果に免疫抑制作用は必要無く，保護効果の発現には細胞内グルタチオン増加作用が重要であることを報告した．そこで，同じFK506誘導体で非免疫抑制性イムノフィリンリガンドであるV10367についても検討したところ，培養細胞系，in vivoともに，有意なグルタチオン増加作用を示した．したがって，グルタチオン増加作用はFKBPを結合部位とするイムノフィリンリガンドに共通した作用である可能性が示された．一方，FK506の保護効果に神経栄養因子様作用の寄与が報告されているが，非免疫抑制性イムノフィリンリガンドについては明らかではない．そこで我々はGPI1046とV10367の神経栄養因子様作用について検討した結果，一部の神経栄養因子を増加させる作用を示すことを明らかにした．以上より，イムノフィリンリガンドはグルタチオン増加作用に加え，神経栄養因子増加作用を示すことで，細胞死を防ぐことが示唆された．

PE2-180　PC12細胞におけるnorsalsolinolのドパミン分泌に対する影響とその細胞内動態

丸山　豊[1]、鈴木　裕子[1]、小倉　優子[1]、綱田　丈二[1]、石塚　真由美[1]、数坂　昭夫[1]、藤田　正一[1]
[1]北大院・獣医・毒性

【目的】パーキンソン氏病 (PD)は黒質ドパミン神経細胞の選択的な変性・脱落によって発生する神経変性疾患である。その原因物質の一つとして内因性ドパミン神経毒6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline誘導体 (DHTIQs)が疑われている。しかし、DHTIQsの神経伝達物質分泌に対する影響はあまり明らかにされていない。そこで、DHTIQsの一種であるnorsalsolinol (NS)のドパミン分泌に与える影響を検討した。【結果】1. NS (1-100 μM)の前処置は、ATP (100 μM)およびK^+ (50mM)刺激によるドパミン分泌を濃度依存性に抑制した。2. NSはβ-escin処置により作成した高透過性細胞のCa^{2+}誘発性ドパミン分泌を抑制した。3. NS前処置後に分泌刺激を与えると、ドパミン分泌量に比例してNSの放出が認められた。4. 細胞ホモジネートのショ糖密度勾配遠心法により、ドパミンとNSは同一画分に局在していることが明かとなった。【考察】以上の成績はNSがドパミン作動性神経細胞の分泌を抑制することを示す。この抑制にはトランスポーター、および貯蔵部位におけるドパミンとNSの競合によるドパミンのホメオスタシスの異常が関与するのかもしれない。これらの知見はPDや薬剤性パーキンソニズムの発症メカニズムとの関連から興味が持たれる。

PE2-181　ニトロ化によるα-synucleinのポリマー形成

高橋　哲也[1]、永野　義人[1]、中村　毅[1]、山下　拓史[1]、中村　重信[1]
[1]広島大・医・第三内科

【目的】Lewy小体はα-synucleinの凝集により形成されると考えられているが、その凝集機序についてはまだ解析が進んでいない。われわれはα-synucleinに４つのチロシン残基があることに着目し、これらのチロシン残基のニトロ化とα-synucleinの重合の関連について検討した。
【方法】α-synucleinの４つのチロシン残基（チロシン39、125、133、136）のうち、1つあるいは複数をフェニルアラニンに置換したα-synuclein蛋白（計11種）をGST融合蛋白から切り出し精製した。peroxynitriteにより精製蛋白のチロシン残基をニトロ化し、重合の有無をWestern blotにより確認した。
【結果】いずれの精製したα-synuclein蛋白もニトロ化を受けた。ニトロ化後にα-synuclein蛋白はdimerを形成した。ニトロ化の程度は蛋白間で差はみられなかった。チロシン125に変異のある蛋白（計４種）ではいずれもdimerの量が比較的少ない傾向にあった。
【結論】α-synucleinのニトロ化はdimer形成促進の原因となる。ニトロ化によるdimer形成の効率は関与するチロシン残基により異なることが明らかになった。

PE2-182　α-Synucleinのチロシンリン酸化についての検討

中村　毅[1]、山下　拓史[1]、永野　義人[1]、高橋　哲也[1]、中村　重信[1]
[1]広島大・医・第三内科

【目的】:α-Synucleinは家族性パーキンソン病の発症に関与する蛋白として注目され、他の神経変性疾患における関与も考えられている。我々はsrc family tyrosine kinaseのFynが α-synucleinのtyrosine 125をリン酸化する事をin vitroで明らかにしている。今回in vivoにおける検討を加えると共に他のリン酸化酵素の関与についても検討をした。
【方法】:HEK293、COS7細胞にwild-type、A30P、A53T変異型やチロシン残基変異をもつ α-synuclein及びtyrosine kinaseを発現させWestern blotによりリン酸化状態を検討した。リン酸化解析にはdominant negative、inhibitorを加えて変化を観察した。刺激としてosmotic stressを用いた。
【結果】：α-Synucleinは細胞内においてもチロシンリン酸化を受けosmotic stressに反応してリン酸化された。Pyk2 tyrosine kinaseも細胞内ではリン酸化反応に関わっている可能性が示唆された。
【結論】：α-Synucleinはin vivoにおいてもosmotic stressに反応してsrc family tyrosine kinaseによりチロシンリン酸化を受けた。Wild-type、A30P、A53T変異型 α-synuclein間ではリン酸化状態に差は認められなかった。Pyk2 tyrosine kinaseもsrc family tyrosine kinaseと共に細胞内ではリン酸化反応に関わっている可能性が示唆された。

PE2-183　遺伝的糖尿病ラットのミエリンタンパク質mRNA

小嶋　久子[1]、川島　麗[1]、中村　和生[1]、荒幡　篤[2]、斉藤　豊和[3]、藤田　芳邦[4]、栗原　正[5]、玉井　洋一[6]
[1]北里大院・医療系、[2]北里大・医療衛生、[3]北里大・医・神内、[4]北里大・医・内科、[5]創価大・生命研、[6]人間総合科学大

糖尿病の合併症である末梢神経変性では、著明な神経繊維の脱落、軸索変性、ミエリン崩壊などが観察されるが、ミエリンの障害が一次性か、または軸索変性の結果として生じた二次性のものかは未だ明らかでない。糖尿病性神経障害の病因におけるミエリンおよびミエリン形成細胞の関与を解析する目的で、中枢と末梢神経組織のミエリンタンパク質mRNAの発現を検討した。モデル動物としてWBN/Kobラットを使用した。WBN/Kobは遺伝的に加齢とともに膵臓全体の繊維化が起こって、インシュリン分泌能がなくなり糖尿病を発症する系統であり、現在、原因遺伝子の検索が進められている。糖尿病発症前から発症後まで経時的に神経組織を採取した。神経障害の客観的評価として、一個体ごとに経時的に繰り返し測定を行うために、三好法でラット尾部の神経伝導度を測定した。ミエリンタンパク質の動態はmRNAのノーザンブロットで解析した。生後７週齢ですでに脳の2',3'-環状ヌクレオチド3'-リン酸水解酵素が有意に低下し、いまだ高血糖が認められない 26週齢で、脳のプロテオリピドタンパク質、ミエリン会合糖タンパク質、ミエリン塩基性タンパク質のmRNAの発現が低下した。

PE2-184 培養中脳黒質ドーパミン作動性ニューロンに対するBDNFの神経栄養因子効果におけるShp-2の役割

高井 里美[1]、山田 雅司[1]、小清水 久嗣[1]、荒木 敏行[2]、那波 宏之[2]、畠中 寛[1]
[1]阪大・蛋白研・生合成、[2]新潟大・脳研・分子神経生物学

脳由来神経栄養因子（BDNF）は、ニューロンの分化や生存等の制御に関わることが知られている。一方、Shp-2は細胞質型チロシンホスファターゼで、BDNFの細胞内シグナル伝達に関与していることは知られているものの、その生理的役割についてはよく分かっていない。我々はパーキンソン病の際に脱落することが知られている中脳黒質ドーパミン作動性ニューロン（THニューロン）に着目し、アデノウイルスベクターを用いてShp-2の機能解析を行った。その結果、Shp-2をTHニューロンに発現させるとBDNFの栄養因子効果が増強されること、即ち、Shp-2がBDNFの神経栄養因子効果を正に制御することを既に明らかにしている。今回我々は、Shp-2の恒常的活性型変異体をTHニューロンに発現させると、BDNFと同様な栄養因子効果がみられることをさらに見出した。また、Shp-2を介する栄養因子効果にはMAPキナーゼ経路とPI3キナーゼ経路の両方の活性化を必要とすることを見出している。現在、Shp-2がTHニューロンにおいて下流シグナルをどのように制御しているか解析中である。

PE2-185 実験糖尿病マウスの感覚神経節細胞の形態ならびにin vitroでの神経突起再生能の解析

三五 一憲[1]、安食 京子[1]、渡嘉敷 晶子[1]、川野 仁[1]、堀江 秀典[2]、石川 義弘[2]
[1]東京都神経研・発生形態、[2]横浜市大・医・第1生理

【目的】 ストレプトゾトシン（STZ）糖尿病マウスの脊髄後根神経節（DRG）及び迷走神経下神経節（NG）における形態異常（特に神経細胞死）の有無、及びin vitroでの神経突起再生能を検討した。【方法】STZ投与10週後の糖尿病マウス（DM）とその対照マウス(Control) のDRG及びNGの形態を、光顕（TUNEL法、Nissl染色）ならびに電顕で検討した。また、神経線維束を伴ったDRG及びNGをコラーゲンゲル内で培養し、線維束切断端からの再生神経突起数を経時的に計測し、DMとControlの間で比較検討した。【成績】Control及びDMのDRG及びNGにTUNEL陽性細胞は検出されず、電顕でも神経細胞内クロマチンの凝縮や核の断片化等の所見は得られなかった。また、器官培養したDRG及びNGからの再生突起数は、DMの方がControlに比し有意に多かった。【結論】DMのDRG及びNGにおいては神経細胞死や神経細胞数の減少はみられず、またin vitroにおいて神経突起再生能の亢進が明らかとなった。単離培養したDRG 神経細胞からの突起再生に関してはDMとControlの間に差がみられないことから、DMにおける神経突起再生能亢進の機序に、神経節内のシュワン細胞をはじめとした非神経細胞が関与している可能性が示唆された。

PE2-186 変異SOD-1の培養細胞内凝集体における構造の変動

豊島 至[1]、菅原 正伯[1]、和田 千鶴[1]
[1]秋田大・医・第一内科

目的：家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）の一部はsuperoxide dismutase-1（SOD-1）の変異が原因となる。変異SOD-1はニューロン内に凝集体を作るが、細胞死機構の詳細は明らかでない。今回は変異SOD-1を二重蛍光ラベルして細胞内発現を観察したので報告する。方法：A4T変異SOD-1のN末端に変異green fluorescent protein（ECFP）を、C末端にred fluorescent protein（DsRed）を融合し、COS 7 細胞に発現させ蛍光観察した。蛍光観察には、それぞれのband pass発光フィルターとECFP条件のlong pass発光フィルターを用いた。結果：COS 7 細胞内に発現した二重ラベル変異SOD-1は、主に核周囲に凝集体を形成した。凝集体の多くはlong pass フィルターでは青緑色を呈した。band pass フィルターではECFPが優位であるがDsRedも相当な強度で検出された。一部の凝集体では黄色から橙色を呈し変動が見られた。細胞死は両者で見られた。後者では、長波長でのDsRedの褪色により蛍光強度が増強された。結論：。多くの凝集体でシアンに偏ることはC末端側が失われたことを示唆するが、DsRedも検出されるので構造変化によるものと思われる。赤色に偏る凝集体の一部では蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）が生じる様な構造変化が示唆された。凝集体の構造変化が多様であることは、細胞死が複数経路で生じていることが示唆される。

PE2-187 脳内在性パーキンソニズム発症防御物質1MeTIQとその構造類似化合物の神経保護作用と神経毒性

奥田 勝博[1]、古武 弥一郎[1]、太田 茂[1]
[1]広島大院・医・生体機能分子動態

【目的】脳内在性アミン1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ)はパーキンソン病発症防御物質候補と考えられている。それに対して、1MeTIQの6位及び7位が水酸化されたsalsolinolは神経毒性を有しパーキンソニズムを発症することが知られている。この構造の差異による薬理効果の相違は大変興味深いものであると考え、1MeTIQの6位、7位置換体による構造活性相関を行った。
【方法】1MeTIQ、6-または7-hydroxy-1MeTIQ及びsalsolinolのパーキンソニズム発症物質による神経毒性からの保護作用または単独での神経毒性をヒト神経芽細胞腫由来細胞株NB69細胞を用いて検討した。
【結果】6,7-dihydroxy-1MeTIQであるsalsolinolは低濃度でも強い神経毒性を示したのに対し、1MeTIQ及び7-hydroxy-1MeTIQはほとんど毒性を示さず、6-hydroxy-1MeTIQは弱い毒性を示した。このことにより、6位の水酸基の有無が毒性発現、保護作用に影響を与えていることが示唆された。
【考察】今後更に1MeTIQの構造類似化合物についての神経毒性及び保護作用を調べ、構造活性相関を検討することによって低分子化合物によるパーキンソニズム発症または発症防御機構の解明の手がかりになるものと考えられる。

PE2-188 培養中脳ドパミンニューロンの維持における神経活動の役割

香月 博志[1]、竹中 千香子[1]、柴田 治樹[1]、久米 利明[1]、金子 周司[2]、赤池 昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析、[2]京都大院・薬・医療薬理

細胞構築を*in vivo*に近い状態に保持した切片培養系を用いて、中脳ドパミンニューロンの維持における自発的神経活動の役割について検討した。L型Ca^{2+}チャネル阻害薬のnicardipine (3 - 10 μM) あるいはverapamil (10 μM) の慢性処置（18日間）は、培養中脳切片内のドパミンニューロン数を顕著に減少させた。Tetrodotoxin (1 μM)、MK-801 (1 - 10 μM)、Mg^{2+} (+ 5 - 10 mM) もドパミンニューロン数の減少を引き起こしたが、hexamethonium (1 - 10 μM)およびmecamylamine (1 - 10 μM)は作用を示さなかった。Forskolin (20 μM)あるいはdibutyryl cyclic AMP (1 mM) 単独処置はドパミンニューロン数に有意な影響を及ぼさなかったが、nicardipine、tetrodotoxinあるいはMK-801慢性処置によるドパミンニューロン数の減少を顕著に抑制した。また、KCl誘発脱分極あるいはNMDA適用によって培養切片に細胞内Ca^{2+}濃度増大が観察されたが、dibutyryl cyclic AMPでは変化は観察されなかった。以上の結果から、培養切片内の神経回路における自発的な興奮性神経活動によってNMDA受容体チャネルおよびL型Ca^{2+}チャネルからのCa^{2+}流入が起こり、これがcyclic AMP産生を介してドパミンニューロンの維持に寄与していることが示唆された。

PE2-189 テトラハイドロイソキノリン類の神経毒性に関する構造活性相関

関谷 陽子[1]、古武 弥一郎[1]、太田 茂[1]
[1]広島大・医・総薬

【目的】1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (TIQ) 骨格を有する化合物群のうち一部は、パーキンソン病発症に関与している可能性のあるアミンであり、ミトコンドリア呼吸鎖Complex Iを阻害することが報告されている。本研究ではTIQ類がComplex Iに及す作用に注目し、その阻害活性を測定した。またヒト由来神経芽腫細胞SH-SY5Yに対する毒性を検討し、両者の相関性について検討した。
【方法】Wistar系ラット肝より調製したミトコンドリア画分に各TIQ類を加え、340nmにおけるNADHの吸光度減少率を測定し、Complex Iに対する阻害作用を調べた。またSH-SY5Y細胞を用い、各化合物添加48時間後にMTT法の改良法であるWST-1法によって生細胞数を計算し、毒性を検討した。
【結果】1位がベンジル基に置換された1BnTIQおよびその誘導体は強力なComplex I阻害活性を有し、またイソキノリン骨格の芳香化や3位への置換基の導入によっても阻害活性の増強が認められた。さらにComplex I阻害活性と細胞毒性の間には良好な正の相関が得られたことより、TIQ類の毒性発現においてComplex Iの阻害が重要なステップであると考えられる。

PE2-190　Proteasomeはドーパミンニューロン死を伝達し、その抑制はLewy小体様封入体を形成する

澤田　秀幸[1]、河野　隆一[1]、木原　武士[1]、作花　範子[2]、中溝　知樹[1]、赤池　昭紀[2]、柴崎　浩[1]、下濱　俊[1]
[1]京都大院・医・神経内科、[2]京都大院・薬・薬品作用解析

Parkinson病におけるドーパミンニューロン死と封入体との関係をMPP+誘発神経細胞死モデルで検討した。ラット中脳腹側由来の初代培養細胞を用いて、MPP+誘発ドーパミンニューロン死の過程におけるタンパクのユビキチン化およびα-synuclein凝集の有無を経時的に観察した。その結果、MPP+誘発神経細胞死は細胞質タンパクのユビキチン化とそれに続くα-synuclein凝集を伴っていた。MPP+にproteasome阻害薬を加えることにより、α-synuclein凝集は促進され、Lewy小体様封入体が形成された。一方、proteasome阻害薬は、MPP+誘発ドーパミンニューロン死を抑制した。これら結果は、proteasome活性の点からみると、ドーパミンニューロン死とLewy小体様封入体形成が対局をなしていることを示している。

PE2-191　変異ヒトSOD1の界面活性剤への不溶性と、運動ニューロン死との関連

漆谷　真[1]、月田　香代子[1]、高橋　良輔[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム

変異ヒトSOD1による運動ニューロン死の分子機構については不明な点が多いが、変異SOD1の凝集や局在変化と病態との関連を指摘する報告がある。我々は変異SOD1の界面活性剤に対する溶解性の異常に着目し、この現象と細胞死の関連について検討した。マウス神経芽細胞腫由来のNeuro2aに、ヒトSOD1を一過性に遺伝子導入した結果、48時間後に変異型で1% Triton x100溶性画分が減少し、不溶性画分が増加したが、同時点で変異型SOD1発現細胞で有意な細胞死は認めなかった。一方カルボキシ末端（C末端）にタグを付加したヒトSOD1遺伝子を導入すると、変異型に加え野生型で不溶性画分への移行が認められた。さらに、野生型、変異型ともコントロールに比し生存率が減少しており、変異型で著明であった。C末端タグ付加SOD1導入細胞において、プロテアソーム阻害薬を投与すると、変異SOD1の神経毒性は増強した。さらに変異ヒトSOD1トランスジェニックマウスの脊髄において、発症前から変異SOD1の不溶性画分への移行が見られた。以上の所見は変異SOD1が発現早期から構造異常による溶解性の変化をうけるが、病態、病理所見とは直結しないことを示しており、プロテアソーム分解系の関与、またC末端の何らかの修飾が細胞死と関わることを示唆している。

PE2-192　一酸化窒素 (NO)によるPC12細胞死におけるミトコンドリア電子伝達酵素の活性低下とMAPキナーゼの関与

湯山　耕平[1]、山本　秀子[2]、加藤　武[1]、曽良　一郎[2]、山本　敏文[1]
[1]横浜市大院・総合理学・分子認識、[2]都精神研・分子精神医学

我々はこれまでラット脳初代培養ならびにいくつかのクローン細胞を用いた実験から、一酸化窒素(NO)放出剤NOR3が、比較的低濃度(10-100μM)で、カテコールアミン産生細胞に選択的な細胞死を誘導することを報告してきた。さらに、PC12細胞を用いた実験から、抗酸化剤によってこの細胞死が抑制されること、NOR3処理によってROSの産生が上昇していることを示した。　今回の研究ではROS産生を詳細に検討するため、NOR3処理後のミトコンドリア電子伝達系酵素の活性を測定した結果、NOR3処理後1時間からCytochrome c oxidase(COX) の活性低下が観察された。また、ROSによってMAPキナーゼカスケードが活性化され、その活性化により細胞死が誘導されることが報告されていることから、NOR3毒性との関連を、MAPキナーゼ阻害剤を用いて調べた。p38 MAPキナーゼ阻害剤 SB208530(10,20μM)による前処理で、NOR3処理24時間後の細胞生存率は、無処理細胞と比較して有意に上昇した。これらの結果から、PC12細胞では、NOによるCOX活性阻害によって発生したROSが、酸化ストレスを引き起こしていることが示唆される。また、このNO毒性は、MAPキナーゼカスケードの活性化を一部介しているものと考えられる。

PE2-193　神経細胞の酸化ストレス耐性とプレセニリン1

中島　光業[1]、三浦　正巳[2]、青崎　敏彦[2]、白澤　卓二[1]
[1]都老人研・分子遺伝学、[2]都老人研・自律神経

神経細胞の酸化ストレス耐性におけるプレセニリン1の機能について検討した。プレセニリン1欠損マウスより調製した初代培養中枢神経細胞は、野生型マウス由来神経細胞と比べたところ、過酸化水素処理に対し高い脆弱性を示した。抗酸化剤はこの過酸化水素誘発神経細胞死を抑制した。細胞内カルシウムキレート剤BAPTA AMおよびL型電位差依存性カルシウムチャンネル阻害剤nifedipineもこの神経細胞死を抑制したが、N型電位差依存性カルシウムチャンネル阻害剤omega-conotoxinやERからのカルシウム放出阻害剤dantrolene・xestospongin Cはこの細胞死に対して何ら効果を示さなかった。細胞質内遊離カルシウム濃度に関しては、野生型神経細胞とプレセニリン1欠損神経細胞で同程度の上昇傾向が認められた。プレセニリン1欠損神経細胞は、グルタミン酸処理に対しても同様に高感受性を示した。以上の結果より、プレセニリン1は神経細胞に対して酸化ストレス耐性を付与する機能を有することが示唆された。

PE2-194　ヒトプレセニリン1を安定的に導入したPC12D細胞における神経突起成長とアルツハイマー突然変異の影響

亀谷　富由樹[1]、宇佐美　美穂子[1]、久米　秀明[1]、丸山　敬[2]、森　啓[2]
[1]東京都精神医学総合研究所・分子神経生物、[2]埼玉医科大学・薬理学、[3]大阪市立大学・医・老年医学

アルツハイマー病原因遺伝子産物プレセニリン1（PS1）はアミロイド前駆体タンパク質　(APP) 代謝に関与し、Aβ産生を制御していることが知られている。最近、PS1はγ分泌酵素そのものであるという報告なされているが、不明な点も多い。我々はこれまでPS1とAPP代謝との関連性を解析し、PC12D細胞に安定的に導入したヒトPS1および突然変異PS1がともに変異PS1として働き、γ分泌酵素活性を変化させ、Aβ42の割合を増加させることを見出した。本研究ではこれらのヒトPS1および突然変異PS1を安定的に発現するPC12D細胞および野生型PC12D細胞に5-100ng/mlのNGFを作用させ、継時的に神経突起の成長を計測し、導入したヒトPS1および突然変異PS1の影響を解析した。ヒトPS1および突然変異PS1を導入したPC12D細胞では未導入の野生型PC12D細胞に比べ、神経突起の伸展が減少する傾向が見られた。さらに、培養4日目くらいから突然変異PS1を導入したPC12D細胞では細胞の凝集が起こった。アルツハイマー突然変異の影響は細胞間接着において顕著に見られた。

PE2-195　プレセニリン1複合体の生化学的分析

荒木　亘[1]、武田　和也[1]、田平　武[1,2]
[1]国立精神・神経センター神経研究所　疾病研究第6部、[2]国立長寿医療研究センター

【目的】プレセニリン1（PS1）はアミロイド前駆体蛋白のγ-セクレターゼ切断やNotchの切断に必須な膜蛋白であるが，他の蛋白と複合体を形成して，その機能を発揮することが示唆されている．我々はPS1複合体の本態解明のための生化学的な解析を試みた．【方法】ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に野生型，変異型ヒトPS1 cDNAを導入し，安定的発現株を得た．これらの細胞の膜画分のCHAPS抽出液をグリセロール密度勾配遠心により分画し，その画分をPS1抗体による免疫共沈ーイムノブロット法で解析した．【結果】PS1のN末，C末断片は250 kDa以上の画分を中心に分布した．B-cateninはPS1のN末，C末断片と共沈した．従って，β-cateninがPS1の高分子量複合体に含まれていることが示唆された．現在，Nicastrinを含め，他のPS1複合体構成分子の有無，野生型と変異型PS1複合体の差異について検討中である．【結論】PS1複合体はβ-cateninを含む250 kDa以上の機能的複合体と考えられる．

PE2-196 孤発性アルツハイマー病患者脳内におけるプレセニリン-2遺伝子のスプライシング異常

眞部 孝幸[1,2]、片山 泰一[1,2]、佐藤 直也[1]、今泉 和則[3]、遠山 正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学講座プロセッシング機能形態分野（第二解剖）、[2]科学技術振興事業団、[3]奈良先端科学技術大学院大学

我々は孤発性アルツハイマー病(SAD)脳内で、Presenilin-2(PS2) のexon 5を欠くスプライシング(SP)変種(PS2V)が存在することを報告してきた。また、PS2Vがコードする蛋白質(PS2V)が実際にSAD脳に発現し、PS2V発現細胞は各種小胞体ストレスに脆弱であった。PS2V出現機構解明のため、PS2 pre-mRNAに結合しPS2の正常SP阻害因子の同定を試みた。PS2Vは低酸素刺激後の神経芽細胞腫SK-N-SH細胞(SK)においても誘導されることから、低酸素刺激したSKから細胞核抽出液を調製後、独自のpre-mRNA結合実験法において、PS2 pre-mRNAに結合する約20 kDa蛋白質を確認した。また、この結合はPS2 pre-mRNA中の特徴的な配列に特異的であった。この蛋白質を単離精製しアミノ酸分析を行ったところ、ある既知の蛋白質を得た(FX)。FXはPS2 pre-mRNAへ直接結合し、低酸素刺激で核内speckleでの発現やPS2 pre-mRNA結合能が上昇していた。また、FXを培養細胞に強制発現させるだけでPS2Vが発現した。さらに、FXはSAD脳内で有意に発現していた。これらの結果はFXの全く新しい機能で、SAD発症機構解明の足がかりとなる可能性を示唆する。

PE2-197 Cross-talk between PKN and Calcineurin on tau phosphorylation

谷口 泰造[1]、川又 敏男[1]、田中 千賀子[1]
[1]兵庫県立高齢者脳機能研究センター

アルツハイマー病を含む多くの痴呆疾患はTangleの存在を病理学的特徴とする。Tangleは、タウ蛋白を主要構成成分とする沈着アミロイドである。Tangle内のタウ蛋白はproline-directedタイプを中心とするリン酸化を受けており、タウ蛋白のリン酸化状態がタウ蛋白の機能さらには、Tangle形成に関与することが示唆されている。セリン・スレオニンキナーゼのひとつPKNは、タウ蛋白をリン酸化する。また、リン酸化を介して微小管の伸長を調節する。そのリン酸化は、non-proline-directedタイプであり、proline-directedタイプのリン酸化に対しては、PKNは抑制作用を示す。即ち、タウ蛋白を強発現させたCHO細胞では抗リン酸化タウ抗体AT8、AT180、AT270を指標とするproline-directedタイプのリン酸化が強く認められるが、これらのリン酸化は、同時に活性型PKNを発現させることにより抑制される。今回、PKNによりリン酸化されたタウ蛋白に対する抗体(HIA3)を作製しPKNによるタウのリン酸化機構を検討したところ、PKNによるタウ蛋白のリン酸化はFK506を中心とするCalcineurin Inhibitorにて増強し、PKNによりリン酸化されたタウ蛋白はCalcineurinの基質となった。このことは、PKNとCalcineurinが共役して、タウ蛋白のリン酸化状態を制御している可能性を示唆するものである。

PE2-198 Ca^{2+}/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼIIによるタウの燐酸化部位の同定

山本 秀幸[1]、山内 英美子[2]、谷口 寿章[2]、小野 常彦[1]、宮本 英七[1]
[1]熊本大・医・一薬理、[2]理化学研究所 播磨研究所 メンブレンダイナミクス研究グループ

アルツハイマー病脳（AD脳）に認められる神経原線維変化の主な構成成分は過剰に燐酸化を受けたタウであることが知られている。これまでに同定された過剰燐酸化部位の中で、チューブリン結合部位に存在する262番目と356番目のセリン残基の燐酸化は、タウの機能を強く阻害することが報告されている。私達は、タウがCa^{2+}/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼII（CaMキナーゼII）の良好な基質であり、燐酸化反応により、微小管重合が阻害されることを報告した。今回、CaMキナーゼIIによるタウの燐酸化部位を蛋白質化学的に同定した。ヒトの最長のタウ（hTau40）を、大腸菌で発現し、精製した。ラット脳のCaMキナーゼIIによりタウを燐酸化し、リジルエンドプロテアーゼで処理した後、LC/MS法により、22種のペプチドを回収し、アミノ酸配列を決定した。さらに、燐酸化ペプチドとして同定した5種のペプチドの中の2種のペプチドについて、LC/MS/MS法により、262番目と356番目のセリン残基の燐酸化が確認された。これらの結果は、AD脳におけるタウの過剰燐酸化反応に、CaMキナーゼIIが関与する可能性を示唆している。

PE2-199 エーテルストレスによるマウス脳タウの高リン酸化

池田 良子[1,2]、石黒 幸一[1]、藤田 忍[1,2]
[1]三菱化学生命科学研究所 藤田ユニット、[2]東京薬科大学大学院 生命科学研究科

タウ蛋白質高リン酸化は神経原線維変化をひき起こし、アルツハイマー病発症の重要なステップと考えられている。我々は先に、絶食ストレスや冷水ストレスにより正常マウスの脳のタウが高リン酸化されることを見い出した。今回、ストレスの種類によるタウリン酸化の異同を調べるために、エーテルストレス後の海馬タウのリン酸化亢進を定量的イムノブロット法で経時的に解析した。リン酸化特異的抗体により調べた9つのタウのリン酸化部位のうち微小管結合部位の上流の3つのリン酸化部位に、3回繰り返しエーテル曝露ストレス後0～10分でリン酸化の亢進が見られ、20～40分にわたって減衰した。またタウをリン酸化するプロテインキナーゼTPK1/GSK3β, AKT, MAPK, JNK, CaMKIIα各々の活性型特異的抗体で評価したところ、TPKI/GSK3βのSer9に最も顕著なリン酸化の亢進が見られた。これらの結果を絶食ストレス及び冷水ストレスでの結果と比較し、その意義を考察をする。

PE2-200 老齢犬脳におけるｸﾞﾘｱ細胞の変化とﾀｳﾘﾝ酸化に関する免疫組織化学的検討

伊藤 龍生[1]、佐藤 隆夫[1]、林 義之[1]、伊東 良太[1]、玉井 良尚[2]、橋本 重夫[1]
[1]近畿大学・医・第二病理、[2]近畿大学・医・第三内科

目的：犬脳においても加齢変化としてアミロイドβ蛋白(AB)の沈着が生じ臨床的にも老齢犬で痴呆症状を呈するものがあることが明らかにされてきた。我々は、犬脳の前頭葉に関してABの沈着のと加齢による記憶・学習の変化との相関を明らかにした。今回我々は犬脳でのグリア細胞（アストロ(AG)・マイクロ(MG)）の変化,神経線維のタウの異常リン酸化に関して検討した。方法：11から19歳の犬（13匹）の全脳を摘出し4% paraformaldehydeにて固定後,前頭葉より脳を切り出し,マイクロスライサーにて50μmの連続切片を作製した。AGに関しては抗GFAP抗体,MGに 関して抗CD11b抗体,タウリン酸化については抗AT8抗体を用いて免疫染色を行った。ABに関してチオフラビンT(TT)染色を行った。結果：AGの発現の年齢による変化は認められなかった。全ての脳でCD11b陽性のMGと神経線維のタウリン酸化は認められなかった。TT陽性のABは見られなかった。 考察：ABの沈着の程度は加齢による記憶・学習の変化と相関したが、今回行ったTT染色は陰性であった。犬のABはびまん型でヒトの初期沈着像であり、AG及びCD11b陽性のMGの発現とタウリン酸化も認められないことからも老齢犬脳はヒトアルツハイマー病の初期モデルに相当すると考えられた。

PE2-201 CDK5によるタウ蛋白質のリン酸化調節について

橋口 美津子[1]、斎藤 太郎[2]、久永 真市[2]、橋口 利雄[1]
[1]東京医科大学・医学部・生理学第一講座、[2]東京都立大学理学研究科生物科学専攻

アルツハイマー病(AD)における病理組織学的特徴の一つに繊維状構造物（PHF）が蓄積した神経原繊維性変化があげられる。PHFは主に過リン酸化されたタウ蛋白質から構成され、過リン酸化によりタウの微小管機能調節が損なわれることがADの要因であると考えられている。近年タウのリン酸化酵素としてAD脳においてその活性亢進が報告されたneuronal cdc2-like protein kinase(NCLK)別名cdk5が注目されている。NCLKは神経細胞で機能するプロリン指向性カイネースでcdk5と活性化因子p25の複合体(cdk5/p25)である。p25はカルパインによるp35の限定分解により生成され、cdk5の活性をより高めると考えられている。我々は*in vitro*においてcdk5によるタウのリン酸化がp35またはp25によりどのように制御されるか検討した。その結果cdk5/p25のみならずcdk5/p35もタウをリン酸化したが、p25への限定分解はcdk5によるタウのリン酸化の最大速度を増加させた。
以上の結果から、p35がp25に限定分解されることによりcdk5は速やかにタウをリン酸化するようになることが明らかとなった。p35を限定分解するカルパイン活性がAD脳で亢進していることを考慮すると、p35の限定分解はタウの過リン酸化をさらに増強し強いては神経細胞死を誘発する可能性が示唆された。

PE2-202　終末糖化産物（AGE）生成経路の総括と神経細胞毒性について

竹内　正義[1]、柳瀬　由紀子[1]、渡辺　典子[1]、渡井　孝幸[1]、亀田　幸彦[1]、山岸　昌一[2]、牧田　善二[2]
[1]北陸大・薬・生化、[2]久留米大・医・4内

【目的】AGEは糖尿病合併症やアルツハイマー病の発症・進展に関与していることが提唱されているが、その意義や主要な働きは十分解明されていない。今回我々は、糖尿病透析患者におけるAGE生成経路について総括的し、さらにAGEの神経細胞毒性について検討した。【方法】5種のAGE (AGE-1～-5) およびAGE特異抗体は、これまでの報告に準じて調製した。健常者および糖尿病透析患者血中AGEは、競合ELISA法により分析した。神経細胞毒性は常法により検討した。【結果】5種の抗体ともCML、pentosidine等の既存構造体は認識しなかった。5種の特異抗体を用いて透析患者血中におけるAGEを分析した結果、少なくとも2～4種類の分子種が存在することが明らかになった。次にこれらのAGEの神経細胞毒性を検討した結果、AGE-2に強力な細胞毒性が認められた。さらに、透析患者血中AGE画分を用いて検討した結果、2つのピーク（Peaks-1 & -3）において有意な細胞毒性が認められ、本毒性はAGE-2抗体の添加により特異的に中和された。また、毒性の発現と共にGAPDH活性の低下ならびにROS産生の増加が観察された。【結論】生体内では上記5種のAGEが生成されていること、またAGE-2が強力な神経細胞毒性を有することが明らかになった。

PE2-203　マウス脳におけるX11like/Mint2の発現プロファイリング

佐野　良威[1,2]、武田　志津[1]、高畠　愛子[4]、富田　進[4]、石　龍徳[5]、糸原　重美[1]、鈴木　利治[3]
[1]理研・脳科学・行動遺伝、[2]東邦・院薬・生化学、[3]北大・院薬・神経科学、[4]東大・院薬・神経、[5]順天堂大・医学部・第2解剖学教室

X11-like/Mint2は、アミロイド前駆体蛋白質(APP)の細胞質ドメインに結合する蛋白質として、単離・同定した脳特異的な発現を示す蛋白質である（Tomita et al., [1999] J. Biol. Chem. 274, 2243）。X11Lは中央部のPIドメインを介してAPPの細胞質ドメインと結合し、APPの代謝を調節している。X11LのN末側ドメインには、新規蛋白質XB51が結合しAPPとの相互作用を制御している。また、Munc18との結合部位も報告されており、神経伝達物質の放出に関与すると示唆されている。C末端側には2つのPDZドメインがあり、複数の蛋白質との相互作用が予想され、アダプター蛋白質として機能すると期待されるが、脳における生理機能については、あまり解明されていない。我々は、X11Lのマウスの脳内における生理機能を解明するため、マウス脳におけるX11Lの発現プロファイリングを行った。今回、発生時期におけるX11Lの発現パターン、アダルトでのX11Lの局在を報告する。また、X11Lのホモログであるx11に関しても同様の解析を行った。

PE2-204　鉄負荷による酸化ストレスに対するグリア細胞の神経保護作用

大城　聡[1]、張　純[1]、川村　憲一[3]、北嶋　繁孝[1]、中嶋　一行[2]
[1]東医歯大・難研・遺伝生化、[2]創価大・生命研・神経化学、[3]TKクラフト・研究開発

【目的】アルツハイマー病(AD)の鉄代謝に関して,NFTに於ける鉄の沈着(1,2),AD血清メラノトランスフェリン(Tf)p97の増加(3),AD海馬神経細胞の鉄濃度センサーIRP(Iron regulatory protein) 2の異常発現(4)などが最近報告されており,AD患者脳の鉄代謝異常が興味深い。最近,我々は鉄ストレスに対するグリア細胞の神経細胞保護作用を報告(5)したが,今回は鉄ストレスに対する神経細胞保護作用の各グリア細胞の寄与について調べた。【方法】常法に従ってラット胎児脳から95%以上の精製度でニューロン(N),ミクログリア(MG),アストロサイト(AS)を分画調製し,鉄ストレスに対する感受性,鉄輸送活性,IRPの発現について調べた。【結果】鉄ストレスに対する感受性はN>MG>ASであり,数百μMレベルで顕著な神経細胞死,MGでは増殖抑制,ASでは増殖促進作用を示した。非Tf鉄輸送活性はcell densityが低い場合はMG>AS>Nであり,高い場合はN>MG>ASであった。【結論】MG, ASの鉄ストレスに対する神経保護作用はそれぞれ異なる可能性が示唆された。文献:1)Goodら,Ann.Neurol.31, 286-,1992 2)Smithら,PNAS USA,94,9866-,1997 3)Kennardら,Nature Med.,2,1230-,1996 4)Smithら,Brain Res., 788,232-,1998 5)Oshiroら,BBA,1502,405-,2000

PE2-205　アルツハイマー患者大脳に特異的な抗原を認識しうるモノクローナル抗体作製（I）

太田　好美[1,2]、福山　隆一[1]、橋詰　良夫[3]、呉　暁華[1]、福居　顯二[2]、伏木　信次[1]
[1]京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター病態病理学部門、[2]京都府立医科大学精神医学教室、[3]愛知医科大学加齢医科学研究所

アルツハイマー病（AD）では、海馬を含む辺縁系が選択的に傷害される。われわれは同領域に特徴的な、ADの標的となる抗原物質を想定し、それを探索する試みの一つとして、神経病理学的変化を認めないヒト大脳海馬傍回～内嗅領野を抗原としたモノクローナル抗体作製を進めている。免疫法はin vitro免疫法、2通りのin vitro免疫法の改良法、従来の免疫抑制免疫法の計4通りを用いた。約4000クローンのハイブリドーマの生成が認められ、ハイブリドーマの培養上清を用いた免疫染色（ラット大脳凍結切片と、ADを含むヒト大脳パラフィン包埋切片の海馬～傍海馬領域について）によるスクリーニング、Igタイプの検討を行った。抗体の主なアイソタイプはIgMκであった。In vitro免疫法の改良法ではラット・ヒトに共通な抗原に対する抗体産生が抑制される事が示唆された。また、免疫染色の結果、ヒトAD脳において病変を染め出すものの他、正常脳においても興味深い染色パターンが観察され、これらについて抗原の解析とモノクローン化及びモノクローン化された抗体によるAD脳を用いたスクリーニングを実施している。

PE2-206　加齢に伴う空間認知機能低下機構における中脳辺縁ドパミン系の役割

渡邊　和子[1]、藤田　雅文[2]、藤嶋　吉宏[3]、外崎　肇一[3]、小野塚　実[2]
[1]岐阜大・医・第1生理、[2]岐阜大・医・第2解剖、[3]岐阜大・農・家畜生理

老齢期には海馬依存性空間認知能が低下するとともに、感情障害、自発性低下などの意欲障害を伴うことが多く、老齢期の海馬機能変化と情動系との関連性が強く示唆される。本研究では、海馬依存性空間認知機能の加齢変化における中脳辺縁ドーパミン（DA）系の役割を、老化促進マウス（SAMP8）を用いて行動学的および免疫組織化学的に検索した。モリス水迷路テストによる空間認知能と探索行動量は加齢に伴い減少し、特にaged 群で顕著であった。しかし、遊泳速度と移動速度には有意な差は認められなかった。腹側被蓋野（VTA）のDA細胞数とVTAから側坐核へ入力するDAergic fiberは、空間認知能と探索行動量の低下したマウスで明らかな減少が認められたが、黒質のDA細胞数には有意な差はなかった。さらに、探索行動が活発で空間認知能の良好なyoung-adult群とmiddle-aged群のマウスにDA_1/DA_5受容体阻害剤であるSCH23390を投与すると、探索行動量と空間認知能はmiddle-aged群で顕著に低下した。以上の結果より、VTAから海馬へのDA情報の減衰が老齢期の空間認知機能障害における危険因子の一つとなる可能性が示唆された。

PE2-207　咬合不全は海馬機能の加齢変化を促進する

小野塚　実[1]、藤田　雅文[1]、渡邊　和子[2]
[1]岐阜大・医・第2解剖、[2]岐阜大・医・第1生理

高齢入院患者の栄養給与を経口から点滴に移行すると痴呆症状の発現あるいは急速な進展をきたし，また軽度の痴呆患者では，装着義歯の調整あるいは齲歯や歯周病の治療により自力経口摂食が可能を可能にすると，痴呆症状の軽減や改善が認められることが臨床的に知られており、高齢者痴呆と咬合機能との関連性が強く示唆される。本研究では、記憶形成に関連し加齢変化の影響を強く受ける海馬の機能に咬合不全がどのように影響するかを、老化促進マウス（SAMP8）を用いて行動学的および免疫組織化学的に検索した。咬合不全処置は、上顎臼歯抜歯、上顎臼歯切削、および咬筋神経の片側切断によって咬筋運動を障害させることにより行った。その結果、老齢期マウスのモリス水迷路テストによる空間認知能は、いずれの咬合不全処置を施した場合にも無処置群と比較して有意に低下した。またモリス水迷路学習テストによる海馬体のFos発現量を比較すると、老齢期の咬合不全処置群のCA1領域の発現量が減少した。これらの変化は咬合改善を行うことで正常化したことから、老齢期の海馬機構において咬合機能が重要な役割を果たしていることが示唆された。

PE2-208 咀嚼運動が海馬の活動に及ぼす影響：fMRIによる解析

藤田 雅文[1]、平野 好幸[2]、丹羽 政美[3]、高橋 尚宏[3]、渡邊 和子[4]、外崎 肇一[2]、小野塚 実[1]
[1]岐阜大・医・第2解剖、[2]岐阜大・農・家畜生理、[3]養老中央病院、[4]岐阜大・医・第1生理

最近高齢者痴呆と咀嚼機能との関連性が強く指摘されていることから、今回fMRIを用いて、写真を使った記憶課題｛記銘（E）および想起（R）｝に対する海馬活動が、咀嚼運動（M）により、どのような影響を受けるかを調べた。被験者は青年期（18～25才）と高齢期（60～74才）の2グループに分け、EME-RMRのパラダイムで実験を行った。その結果、EおよびRの課題に対する海馬の賦活化は全被験者で認められ、その程度は青年期のグループが圧倒的に高かった。この海馬の賦活化を咀嚼運動の前後で比較すると、両グループとも咀嚼運動後に有意に増強されたが、増強率は高齢期グループの方が高値を示した。一方R課題に対するスコアは、青年期グループが高値であるのに対し高齢期グループは低かった。しかし両グループとも咀嚼運動後にスコアの上昇が見られ、しかも高齢期グループの上昇率は青年期グループに勝った。以上の結果から、高齢期の咀嚼運動が海馬活動を増強し、高齢者の記憶の形成や保持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

PE2-209 快・不快による海馬活動の変化：fMRIによる解析

平野 好幸[1]、藤田 雅文[2]、丹羽 政美[3]、高橋 尚宏[3]、渡邊 和子[4]、外崎 肇一[1]、小野塚 実[2]
[1]岐阜大・農・家畜生理、[2]岐阜大・医・第2解剖、[3]養老中央病院、[4]岐阜大・医・第1生理

記憶形成過程に情動が強く影響することは広く知られている。しかし海馬活動に及ぼす情動の影響はほとんど知られていない。本研究ではこのことを明らかにするために、健常な被験者（男性6人、女性12人、平均年齢22.8±1.3歳）を2群に分け、一方は快、もう一方は不快な映像を鑑賞させ、その直後に写真を用いたencoding時の海馬活性をfMRIを使って検索した。Controlとして静止画像（濃緑背景に黒の十印）を全被験者に鑑賞させた。また鑑賞した画像の快・不快度を評価するために心拍数と呼吸数の同時記録を行い、実験終了後に被検者に快・不快度（10段階方式）を確認した。その結果、不快映像後のencoding時の海馬の賦活化はcontrol後のものより小さかった。この変化は海馬の後方において両側性に認められた。一方快映像後のencoding時には逆に海馬の活性が上昇した。以上の結果から、encoding時の海馬の賦活化は情動によって影響されることが示唆された。

PE2-210 塩酸ドネペジル投与前後の脳内局所糖代謝と認知機能の変化について －FDG PET研究－

橋本 博史[1]、河邉 譲治[2]、甲斐 利弘[3]、東山 滋明[4]、岡村 光英[4]、森 啓[5]、切池 信夫[1]
[1]大阪市大院・医・神経精神医学、[2]大阪市大院・医・核医学、[3]大阪市立総合医療センター、[4]大阪市大院・医・放射線医学、[5]大阪市大院・医・老年医学脳・神経系

塩酸ドネペジルは軽症から中等症のアルツハイマー型痴呆(DAT)に使用されている。現在認知機能検査などにより治療効果の判定が行われているが、より客観的診断が可能な画像診断が望まれる。FDG-PETはDAT患者においては側頭葉後部など両側側頭・頭頂連合野を中心とする相対的糖代謝低下が明らかになっており、臨床診断に有用と考えられている。今回、塩酸ドネペジル投与前後においてFDG-PETを施行し、脳内局所糖代謝の変化を調べるとともに、認知機能検査結果との関連性について検討する。DSM-IVにてDATと診断された患者6例に対してFDG-PET検査および認知機能検査等を塩酸ドネペジル投与前と約3ヶ月後に行ない、治療前後で側頭葉後部と小脳半球における糖代謝の比を求め、その前後比と認知機能検査結果を比較した。認知機能検査において改善がみられた3例では側頭葉後部における糖代謝の前後比は1.42で、糖代謝の向上が認められた。また、改善がみられなかった3例では前後比は0.76と低下していた。局所糖代謝の前後比の測定は塩酸ドネペジルの治療効果判定に有用であると考えられた。

PE2-211 Tc-99m-ECD脳血流SPECTによる塩酸ドネペジルの治療反応性の予測の試み

河邉 譲治[1]、橋本 博史[2]、東山 滋明[3]、岡村 光英[3]、森 啓[4]、塩見 進[1]、越智 宏暢[1]、切池 信夫[2]
[1]大阪市大院・医・核医学、[2]大阪市大院・医・神経精神医学、[3]大阪市大院・医・放射線医学、[4]大阪市大院・医・老年医学脳・神経系

塩酸ドネペジルはアルツハイマー型痴呆(DAT)に使用されているがすべての症例に有効ではなく、また副作用の出現もあり投与開始前における治療反応性の予測が望まれている。脳血流SPECTは、DATの進行に対応する脳血流の低下を示し、画像的重症度診断に用いられる。今回、塩酸ドネペジル投与前後において、脳血流SPECTと認知機能検査を行い、両者の結果を比較し、治療反応性の予測を試みた。DSM-IVにてDATと診断された患者7例に対して脳血流SPECT検査および認知機能検査等を塩酸ドネペジル投与前と約3ヶ月後に行った。SPECTでは、定性的に頭頂葉のみの血流低下を示すものを軽度、さらに側頭、頭頂葉に血流低下が広がるものを中等度、側頭、頭頂葉のみならず前頭葉にも血流低下が広がるものを高度と定義した。認知機能検査において改善がみられた4例の画像的重症度はすべて軽度であった。改善がみられなかった3例の重症度はすべて中等度であった。また、治療前後における画像的重症度の変化を示す症例は認められなかった。脳血流SPECTによる画像的重症度は塩酸ドネペジルの治療反応性の予測に役立つ可能性が示唆された。

PE2-212 赤外線微分干渉顕微鏡によるスライス標本神経細胞損傷度の定量的評価

中島 龍一[1]、中村 健[1]、工藤 佳久[1]
[1]東京薬大・生命・生体高次機能

脳スライスは神経科学研究における最も重要な標本の一つである。しかし、スライス作成からの時間経過、温度条件、保存方法、個体の週齢などから生じると考えられている測定データのばらつきは常に問題になる。安定した実験系確立のためには、非侵襲的かつ簡便な手法でスライスの状態を評価することが重要な課題となる。赤外線微分干渉顕微鏡（IR-DIC）を用いることにより、通常の透過光では見ることの出来なかった比較的厚みのあるスライス標本内の神経細胞の形態を詳しく観察可能になった。特に海馬スライス中の神経細胞については、細胞体や樹状突起の形態まで鮮明に観察することが可能である。この鮮明さは神経細胞の生存度や損傷の度合いと非常に良く対応している。そこで、本研究ではIR-DIC画像をもとに、スライス標本内の神経細胞の状態を定量的に評価する方法を確立することを目的とした。IR-DIC画像の鮮明さを定量的に現す指標として、一定部位の赤外線透過光量の平均値とその標準偏差から求めた、コントラスト値を用いた。この方法によって長時間保存時、虚血時、薬物投与時のスライス標本における神経細胞の状態変化を評価した。この結果より、スライス標本を用いた実験条件の設定や薬物の作用の評価などにコントラスト値が有用であることを確かめた。

PE2-213 片側性頸動脈MPTP投与によるサル脳グルタミン酸、グルタミン代謝速度の変化：非侵襲的2T, ^{13}C-磁気共鳴スペクトロスコピー法による研究

金松 知幸[1]、大槻 泰介[2]、南部 篤[3]、高田 昌彦[3]、徳野 博信[3]、岡本 和也[4]、渡邉 英宏[4]、梅田 匡朗[4]、塚田 裕三[1]
[1]創価大学生命科学研究所、[2]国立精神・神経センター武蔵病院、[3]東京都神経科学総合研究所、[4]（株）東芝医用機器・システム開発センター

我々は、[1-^{13}C]glucoseを生体に投与し、非侵襲的に脳内グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) 代謝速度を、局所化された2ボクセルから同時に計測する方法を開発してきた。今回、この方法をパーキンソン病モデルサルに応用し、脳機能疾患に伴う、脳内アミノ酸代謝の変化について検討したので報告する。MPTP投与前の健常カニクイザル2匹にそれぞれ2回、[1-^{13}C]glucose (0.75g/kg)を2時間にわたり連続投与し、^{13}C-磁気共鳴スペクトロスコピー法 (^{13}C-MRS)でGlu、Glnの4位炭素の^{13}Cシグナルを2時間連続観測し、モデル式を用い、左右脳にGlu、Glnの代謝速度 (V_{glu}、V_{gln}) をそれぞれ求めた。その後、1) 0.5mg/kg（サル-1）、2) 0.9mg/kg（サル-2）のMPTPを左側頸動脈に投与し、サル-1は2ヶ月半、サル-2は4ヶ月わたり^{13}C-MRS測定を行った。各サルを剖検し抗チロジンハイドロキシラーゼ (TH) 血清による免疫染色を行った。各サルのパーキンソン病症状、左右脳のV_{glu}、V_{gln}及びTHに対する免疫組織染色の結果について報告する。

PE2-214　ラットくも膜下出血後のミオイノシトールコトランスポーターの発現

木村　知寛[1]、山田　和雄[1]、真砂　敦夫[1]、加藤　康二郎[1]、島田　昌一[2]
[1]名古屋市立大学・医・脳神経外科、[2]名古屋市立大学・医・第2解剖学

【目的】　オスモライトトランスポーターのひとつであるミオイノシトールコトランスポーター（SMIT）は脳浮腫による局所浸透圧変化により誘導されることが知られている。くも膜下出血（SAH）のSMITmRNA及び誘導される蛋白について検討し浸透圧ストレスの及ぼす影響を観察した。【方法】ハロセン麻酔下、Bedersonらの方法に従い、雄ウイスターラット（350g-400g)の右総頚動脈から3-0ナイロン糸を頭蓋内に挿入し、脳血管を内側から貫くことでSAHを作成した。経時的に灌流固定を行い、パラフィン切片を作成した。SMITの発現はcRNA probeを用いたin situ hybridization法とNeu Nの二重染色及び抗SMIT抗体による免疫染色で解析した。【結果】SMITmRNAはくも膜下血腫の多い頭蓋底部の脳組織、血管穿刺側の大脳皮質、海馬、歯状回等に発現し始め12h～24hをピークに発現が持続し以後減弱し、主に神経細胞に発現を認めた。蛋白は24h後に誘導され神経細胞に発現した。【考察】　大脳皮質、中脳水道、第三脳室、側脳室等のSAH急性期の血腫の広がりに応じて浸透圧ストレスがかかることが示された。SAH急性期の脳損傷は脳浮腫が重要な役割を示すと考えられ、発現部位より脳虚血以外の機序の存在も示唆された。

PE2-215　脳で高発現するアシルCoA水解酵素BACH：神経細胞への局在と遺伝子構造解析

山田　純司[1]、倉持　有[1]、坂口　玲子[1]、渡辺　隆史[1]、高木　充弘[1]、須賀　哲弥[1]
[1]東薬大・薬・臨床生化学

アシルCoA水解酵素は、脂肪酸-CoAチオエステルを遊離脂肪酸とCoA-SHに加水分解する酵素の総称である。その触媒活性から推測して細胞内アシルCoA濃度の調節に関与し、脂質代謝のみならず遺伝子発現や細胞内情報伝達など種々の細胞機能の調節に関与すると考えられるが、その生理機能は明らかでない。従来から哺乳動物の脳において長鎖アシルCoAに対する加水分解活性が著しく高いことが知られており、最近、我々はヒト脳から新規アシルCoA水解酵素（Brain acyl-CoA hydrolase, BACH）を単離し、その諸性質を明らかにした。今回、マウスを用いてBACHの組織分布と遺伝子構造について詳細に検討した。免疫組織化学的検討からBACHは中枢および末梢神経系で神経細胞に発現することが明らかになった。cDNAクローニングにより4種類のアイソフォームが確認されたが、脳ではBACHaの発現が唯一有意であり、ヒトBACHaとの間で96%の同一性が認められた。その遺伝子構造は基本的にヒトBACH遺伝子と同様であり、第一エクソンの選択的な使い分けによってアイソフォームを生成すると考えられた。一方、BACHa mRNAから43 kDaの主要翻訳産物に加えて50 kDaのアイソフォームが生成する可能性が示された。

PE2-216　過渡的磁界変動と脳内物質代謝

兵藤　行志[1]、本間　一弘[1]
[1]産総研・人間福祉医工学・医用計測

【目的】過渡的な磁界変動に対する中枢神経系の急性応答を、脳内物質の変化を指標に計測する。
【方法】麻酔下のラット頭部に、直径50mmの磁気刺激コイルにて2Hzの連続磁気刺激（最大磁束密度4T）を50-250パルス負荷した。刺激前後60分間の脳内物質の線条体等における変化を微小透析法にて計測した。
【結果・検討】指標とした代謝物質（ホモバリニン酸、5-ヒドロキインドール酢酸、グルタミン等）は、磁気刺激前後で通常の変動レベル内にあった。脳内微小透析法では、神経のシナプスでの神経伝達に関与するいわゆる神経伝達物質と、多くのアミノ酸のように神経伝達には直接関係していない脳の代謝成分とが検出される。パルス磁界負荷により神経の発火が誘発される領域ではシナプスで神経伝達物質が放出され、脳内微小透析法における計測限界量以上の物質の放出や変化があった場合その検出が可能である。また、パルス磁界負荷が脳内代謝へ影響を及ぼす状態も、代謝を反映する物質濃度の変動から把握できる。今回の負荷条件は、代謝成分であるアミン、アミノ酸濃度に、検出可能な急性的変動を誘発しないことを示している。しかしながら、パルス磁界負荷による神経活動の誘発は、通常の神経活動に比較して外因性で発火領域も異なることから、刺激領域、測定領域によって異なる物質応答が考えられ、さらなる解析を進めている。

PE2-217　ラット歩行時の海馬局所血流の増加とコリン作動性神経の関与およびその加齢変化

内田　さえ[1,2]、堀田　晴美[1]、中島　かおり[2]、會川　義寛[2]
[1]都老人研・自律神経、[2]お茶の水女子大学・人間文化研究科

【目的】中隔から海馬へ投射する頭蓋内コリン作動性神経は、海馬にアセチルコリン（ACh）を放出し，ニコチン性受容体を介して海馬血流を増加させる事実が知られているが（Sato & Sato, 1992），その生理的意味は充分に理解されていない．本研究は第一にラット歩行時に海馬血流が増加するかどうか，第二に海馬血流の変化に及ぼす頭蓋内コリン作動性神経の関与の有無，第三にその加齢変化を検討した。【方法】ラット海馬局所血流の測定にはレーザードップラー法を用いた．マイクロダイアリシス法で海馬灌流液を採取し電気化学検出器付の高速液体クロマトグラフィーで海馬細胞外ACh放出量を測定した．意識下ラットをトレッドミルで約4cm/秒の速度で30秒間歩行させた．【結果と考察】約4ヶ月齢の成熟ラットを歩行時に、海馬局所血流は約110%に増加し，ACh放出量が約200%に増加した。歩行による海馬血流増加反応はニコチン性受容体遮断薬（メカミルアミン）投与により減弱した．従って、歩行時には海馬に投射するコリン作動性神経が働いて海馬にAChを放出し、ニコチン性受容体を介して海馬血流を増加させると考えられる。歩行による海馬局所血流とACh放出の増加反応は、約2年齢の老齢ラットでも比較的良く維持されていた。

PE2-218　中枢神経組織酸化モデルにおける組織抗酸化能力およびモノアミン動態の変化

崔　翼龍[1,2]、片岡　洋祐[1,2]、野崎　聡[2]、田村　泰久[1]、林　要人[3]、宇都宮　一泰[1]、植田　勇人[3]、三山　吉夫[3]、山田　久夫[1]、渡辺　恭良[2]
[1]関西医大・第一解剖、[2]大阪市大大学院・医学研究科・システム神経科学、[3]宮崎医大・精神医学

脳内の広範な領域に投射し、さまざまな神経機能を調節するモノアミン作動性神経系の機能は、その神経伝達物質の代謝経路に活性酸素種を生ずる反応を含むことや、モノアミン自体がラジカルスカベンジャー作用を持っていることから、従来より生体内の酸化－還元状態との関連が注目されてきた。今回、われわれは光増感色素の局所投与と体外からの光照射を組み合わせた光酸化法を用いてラットの局所大脳皮質組織を酸化し、光酸化領域および大脳皮質内周辺領域の組織抗酸化能力の変化とモノアミン神経伝達物質動態を検討した。大脳皮質での局所組織酸化は大脳半球全般におよぶ神経細胞の異常興奮を引き起こし、光酸化領域・その周辺領域ともに、投与した外因性ラジカル(carbamoyl-PROXYL)の減衰時間を有意に延長させ、さらに細胞外のDOPAC, HVA, 5-HIAA等のモノアミン代謝物量を増加させた。これらの結果は、局所組織酸化に伴う大脳皮質での神経の異常興奮が周辺組織での抗酸化能力をも低下させ、更にモノアミン代謝も亢進させることを示唆している。

PE2-219　近赤外レーザー光照射による脳組織ATP含量の変化

小田-望月　紀子[1,2]、片岡　洋祐[2,3]、崔　翼龍[2,3]、田村　泰久[2]、山田　久夫[2]、粟津　邦男[1]
[1]阪大院・自由電子レーザー研、[2]関西医大・解剖、[3]大市大院・システム神経科学

近赤外レーザー光は生体に対し比較的高い透過性を持ち、組織酸化状態の非侵襲的計測に用いられる一方、種々の痛みの緩和治療にも用いられるが、その作用機序の詳細は明らかではない。われわれは、レーザー光が中枢神経組織エネルギー代謝へ与える影響を検討するため、ラット脳のATP含量に対する830nm及び652nmのレーザー光照射の効果を比較検討した。
ラットをハロセンで麻酔し、組織温度をモニターしながら、片側の終脳（大脳）皮質頭頂領域を、脳表から、強度4.8W/cm^2（直径2mmの円領域あたり150mW）のレーザー光で15分間連続照射した後、直ちに照射域及び、コントロールとして対側の脳組織を採取し、ATP及びADPを定量した。
830 nmのレーザー光の場合、非照射域のATP含量は17.6+4.4 nmol/mg protein であったのに対し、照射域では 20.4+3.5 nmol/mg proteinとなり、16 %の増加を示した($p<0.05$)。652 nm照射では、照射・非照射で有意差はなかった。一方、ADP含量はいずれの波長でも、照射・非照射で差はなかった。照射中の温度上昇は、波長によらず4.5～5℃であった。以上より、830 nmのレーザー光が波長特異的に脳のエネルギー代謝を変化させることが示唆された。*NEDO養成技術者

PE2-220　培養中枢ニューロンの静止膜電位および膜抵抗に対する近赤外レーザー光の作用

田村　泰久[1]、片岡　洋祐[1,2]、小田-望月　紀子[1,3]、崔　翼龍[1,2]、渡辺　恭良[2]、山田　久夫[1]
[1]関西医大・細胞科学、[2]大阪市大・医・システム神経科学、[3]大阪大・自由電子レーザー研

これまでに我々は近赤外低出力レーザー光照射（830nm, 1-5W/cm²）が、ラット大脳皮質および海馬の神経活動を可逆的に抑制することを報告してきた。しかし、近赤外レーザー光照射による神経活動抑制効果についての詳細なメカニズムはまだ明らかでない。そこで今回、本メカニズムを解明する目的で、ラット海馬ニューロンを培養し、パッチクランプ法を用いてレーザー照射前後での静止膜電位および細胞膜電気抵抗の変化について検討した。レーザー照射は、照射開始5〜7分後に約10mVの膜電位過分極変化を引き起こした。また、このとき同時に記録した細胞の膜抵抗は約30%低下した。以上より、近赤外レーザー光照射は神経細胞での活動電位発生効率およびシナプス伝達効率の低下を介して神経活動を抑制しているものと考えられた。また、細胞膜電位の過分極現象と膜抵抗の低下が同期して観察されたことから、本メカニズムにK^+の透過性の亢進が関与することが強く示唆された。なお、可視波長レーザー光（652nm）を同強度で照射したところ、静止膜電位のわずかな脱分極変化が観察された。このことから、神経機能に対するレーザー光照射の作用には波長特異性があるものと考えられた。

PE2-221　脳組織における細胞内pHとエネルギー代謝

西丸　直子[1]、北野　敬明[2]、中村　龍彦[2]、柴田　江里子[1]
[1]大分医科大学・生理学講座第一、[2]大分医科大学・麻酔科学講座

細胞内pHの恒常性は生体機能にとって重要である。脳エネルギー代謝とpH変化の関係を検討するため、リン核磁気共鳴法（^{31}P-NMR）を用い、25℃人工脳脊髄液中で刺激を与えない状態で、ラット脳スライスの高エネルギー燐酸の変化を調べた。炭酸緩衝還流液中の炭酸ガス濃度を正常の5%から40%まで変えることにより、細胞内pHを7.2から6.4まで任意に変化させた。その結果、pH6.9までは脳組織中のPCrおよびATP量は1時間後も比較的よく維持された。一方、pH6.9以下ではPCrはpH依存性に急速に減少しPiが増加した。これらの変化は、細胞外液のpHを7.4にもどすとほぼ回復した。このことはpH6.9附近で脳組織のエネルギー状態が大きく変化することを意味している。臨床的には、細胞外pHが6.9附近（PCO_2　100ｍｍHg）で意識障害が生ずることが知られているので、ニューロン活動がどのように変化するかは興味深い。更に、二酸化炭素によるアシドーシスに暴露した脳スライスでは、再度のアシドーシスに対してPCrの低下は初回にくらべ有意に抑制された。ｐＨ変化に対し脳組織は耐性を獲得すると考えられる。

PE2-222　ラット脳賦活時の局所血流増加量は神経活動の大きさに相関する

松浦　哲也[1]、菅野　巌[2]
[1]愛媛大学・理・生物地球圏科学、[2]秋田県立脳血管研究センター　放射線医学研究部

脳の機能マッピングでは、局所血流増加量が皮質活動の大きさを示す指標として用いられている。しかし、脳の神経活動とそれに伴う血流増加量（賦活血流量）の関係については詳細な研究が行われてこなかった。本研究では、賦活血流量と神経活動の関係を明らかにする目的で、ラット大脳皮質体性感覚野興奮時の賦活血流量をレーザードップラ血流計で、誘発電位を皮質内に挿入した金属電極で測定した。体性感覚野の興奮は、後肢への電気刺激（1.5 mA）により誘発した。様々な刺激頻度（0.2，1，5，10Hz、5秒）に対する賦活血流量は5 Hzで最大となり、その変化は誘発電位の大きさと有意に相関することが明らかとなった（$r=0.992$，$p<0.01$）。また、連続刺激（15秒）に対する賦活血流量を時間的に調査した結果、5Hz刺激では2相性の変化（initial peakとそれに続くplateau phase）を示したが、1Hzにおいてはinitial peakが確認されなかった。これは誘発電位の時間変化を反映しているが、神経活動と賦活血流量の間には時間的な遅延が存在することが判明した。以上のことは、脳賦活血流量が神経活動の大きさを反映しており、それは時間的に緩やかな調節メカニズムよって支配されていることを示唆している。

PE2-223　感覚刺激により誘発されるラット大脳皮質の局所血流変化

赤池　忠[1]、野田坂　佳伸[1]、根本　正史[2]、田村　守[2]
[1]北大・歯・口腔機能（生理）、[2]北大・電子研・超分子分光

顔面四肢領域刺激による大脳の局所血流変化、特にオキシヘモグロビン・デオキシヘモグロビンの変化を内因性光シグナルを記録することにより解析した。ラットはαクロラロースの持続静中で麻酔を維持し、自然呼吸又は人工呼吸下で頭蓋骨の一部（10ミリ四方）を削って血管が透けて見える状態で実験を行った。100Wハロゲンランプを光源とし、577、585或いは605±5 nmの干渉フィルターを光路に置き、脳表面からの光シグナルをデルタロン1700（フジフィルム）を用い各フレーム38−77ミリ秒で20−40秒間記録した。顔面、口腔領域や前後肢などを電気刺激した。頬ヒゲのうちＤ１を１回、或いは5〜10回機械的に動かすことで自然刺激した。頬ヒゲ自然刺激では605 nmのデオキシヘモグロビン優位波長では、初期吸収増大（約１−2秒間）、後期に減少（約5−7秒間）の2相性のシグナルが記録されたが、577 nmのオキシヘミグロビン優位波長では、１相性の吸収増大（約5−7秒間）が起こった。585 nm波長での記録から血流の増加によると考えられる。電気刺激では強い反応が同様な時間経過で記録できた。大脳皮質では神経活動に伴って直ちに局所での血流変化が起こり、デオキシヘモグロビンの一時的上昇に続いてオキシヘモロビンが増加する。

PE2-224　強制水泳による疲労時の脳内および体内でのエネルギー基質の変化

中村　夫左央[1]、田中　雅彰[1]、松村　昭[1]、溝川　滋一[1]、川畑　麻美[1]、笠原　恵美子[2]、山口　浩二[3]、倉恒　弘彦[3]、井上　正康[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市立大院・医・システム神経科学、[2]大阪市立大院・医・分子病態学、[3]大阪大院・医・血液腫瘍内科

エネルギー基質や神経伝達物質あるいはその代謝物質の脳内・脳脊髄液内での変化が個体の疲労に関与する一因と考えられている。ラット（SD,オス，7-8週齢）にワイヤーを懸垂したピペット洗浄器内での水位変化式強制水泳変法を行わせ、その後の行動距離や運動速度に低下がみられる疲労を誘発したところ、脳脊髄液中の5-HIAA，DOPAC，HVAが水泳後に上昇した。この疲労モデルラットの、脳内へのフルオロデオキシグルコース（FDG)の取り込みは、橋背側部、小脳で増加したが、線条体など低下する部位もみられた。FDGの取り込みが増加した臓器は肝・腎・筋で，脳全体や他の臓器での取り込みは低下した。水泳直後のグルコース、乳酸、ピルビン酸、脂肪酸、ケトン体などの血中濃度は上昇していたが、これらエネルギー基質を、多く取り込む臓器や脳内領域がある一方で、むしろ取り込みが低下する臓器・脳内領域があることが、疲労に関係する可能性が示唆された。

PE2-225　マイクロPET (positron emission tomography)を用いたイメージング

溝川　滋一[1]、松村　昭[1]、田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、重松　誠[2]、蔭山　勝弘[3]、越智　宏暢[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪市大院・医・核医学、[3]大阪市大院・医・放射性同位元素実験施設

ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を用いて、脳をはじめとする諸臓器 の機能的イメージングを行うことにより、生きている状態での物質代謝・情報伝達を 定量的に追跡することが可能で、遺伝子発現のイメージングについても多数の試みが なされており、ポストゲノムのテーラーメード医療における評価系の重要な方法論と して期待されている。ただ、現行のPET装置は、ヒトや霊長類を対象として作られて きたので、空間分解能がまだそれほど良くなく（約3-5 mm)、マウスやラットなどの 小動物に用いることが困難であった。近年、中小動物を対象としたPET装置作りが始まり、我々の研究施設では、このMicroPET を導入し、様々な負荷を与えたラット・ マウスのおもに脳イメージングを行っているので、そのパフォーマンスを含めて紹介 する。

PE2-226　ポジトロン脳スライスオートラジオグラフィー

松村　昭[1]、溝川　滋一[1]、田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学

Sokoloff以来の2-deoxy-[^{14}C]glucose (2-DG) 法やそれをヒトに適用するために開発された2-deoxy-2-fluoro-[^{18}F]glucose (FDG) 法を用いて、脳局所活動の変動部位を抽出することができる。2-DG法は、脳薄切切片を用いるので、空間分解能のいい画像が得られ定量性にも優れるが、多量のサンプルの評価に当たっては多大の時間を費やす。一方、ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を用いて行うFDG法は、ラットやマウスなどの小動物にも使えるようにMicroPETが開発されてきたが、まだ、空間分解能は満足の行くものではなく、時間軸画像や長期間のフォローを同一動物で行うことに意義を見出すことができる。この両者の間を埋める技術として、電気生理学的・代謝的に生きている脳スライスをポジトロン核種標識化合物とインキュベーションする方法（bioradiography）と、今回開発したex vivo autoradiographyによりFDG投与後20分という短時間で簡便に、解像度が高く、定量可能な画像を得ることができたので報告する。

PE2-227　Intervalタイミング及びInterceptiveタイミング課題遂行時の脳活動特性：fMRIによる検討

工藤　和俊[1]、宮崎　真[1]、木村　聡貴[1]、山中　健太郎[2]、門田　宏[1]、平島　雅也[1]、中島　八十一[3]、中澤　公孝[3]、大築　立志[1]
[1]東大・総合文化・生命環境・身体運動、[2]日本学術振興会特別研究員、[3]国立身体障害者リハビリテーションセンター

【目的】異なるタイミング課題遂行時の脳活動特性を検討する。【方法】被験者は健常成人8名。全員右利き。被験者はMRIガントリー内に仰臥し、Intervalタイミング(IV)課題では、一定時間間隔で同一位置に2度出現する光信号(LED)を見て3度目の出現時刻を予測し、LED点灯時刻に一致するように右手の母指と示指に装着したスイッチを接触させる屈指動作を行った。Interceptiveタイミング(IC)課題では、一定速度で一定距離を移動した後マスキングされた光点が一定距離離れた指定地点に到達する時刻に一致するようにスイッチ接触動作を行った。各課題(1分)と光刺激を見るだけで反応しない統制条件(30秒)を交互に12分行って1セットとし、被験者ごとに4～8セット繰り返した。この際の脳活動をfMRIにより測定し、SPM99によって分析した。【結果】パフォーマンスは、変動誤差および恒常誤差ともにIC課題において有意に大きな値を示した。各条件において優位に活動する部位を検討した結果、IV課題では左上側頭回(BA22)後部に、IC課題では右上部頭頂葉後部及び右下前頭回下部に顕著な活動が認められた。

PE2-228　手操作運動に関わる皮質領野活動の時系列的解析：event-related fMRIを用いて

村田　哲[1]、井上　健太郎[2]、野瀬　出[3]、稲瀬　政彦[1]、泰羅　雅登[2]
[1]近畿大・医・第一生理、[2]日本大・医・生理、[3]文教女子大・人間学

今回は頭頂葉のAIP野や腹側運動前野などの手操作運動に関連する領域の時系列による活動の変化を、event-related fMRIによって研究した。手操作課題では、被検者は3次元物体の写真を呈示され（呈示期）、数秒の遅延期をおいて、物体なしでその物体を右手でつかむ動作を遂行した（運動期）。コントロールとして物体をスクランブルした像が呈示され、遅延期間の後、指を伸ばす課題を設定しそれぞれの期間ごとに手操作課題と脳血流を比較した。その結果、手操作課題のどの期間においても、AIP野とBA6の活動が見られた。呈示期と遅延期においては両側帯状回、左頭頂後頭領域が活性化された。遅延期と運動期では右運動前野、左の上頭頂小葉とFEFが活性化された。　呈示期と運動期では右AIP野と両側V5/V5Aに活動が見られた。呈示期のみに活動が見られたのは、両側小脳と左BA46であった。遅延期だけの領域は左BA10、両側SMAと被殻であった。また、運動期にのみ活動する領域は右FEF、左運動野、両側BA44であった。以上のような時系列による活動領域の変化は、脳内ネットワークがいかに手の視覚的運動制御に関わっているか示すものである。

PE2-229　The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances - An event-related fMRI study

渡辺　丈夫[1]、杉浦　元亮[2]、佐藤　和則[1]、佐藤　優子[3]、前田　泰弘[3]、松江　克彦[3]、福田　寛[1]、川島　隆太[2]
[1]東北大学・加齢医学研究所・機能画像研究分野、[2]東北大学未来科学技術共同研究センター、[3]東北福祉大学感性福祉研究所

We applied event-related fMRI technique and observed changesof fMRI signals of whole brain during GO/NO-GO task to identifythe functional fields activated in relation to the NO-GOdecision. Eleven subjects were instructedto press a mouse button immediately after the GO signal waspresented. However, they were asked not to move when NO-GO signal waspresented. We detected the significant changes in MR signals in relation to preparation phases, GO responses, and NO-GO responses. The activation fields relatedto NO-GO responses were located in the bilateral middle frontalcortices, bilateral dorsal premotor area, left posterior intraparietalcortices, and right occipito-temporal area. The results indicate that the brain networksconsisted with the bilateral prefrontal, intraparietal, andoccipito-temporal cortices may play an important role in making a NO-GOresponse.

PE2-230　機能的MRIを用いた局所温・冷刺激による脳内賦活領域の検討

八木下　知子[1]、岡田　智久[2]、定藤　規弘[2]、永島　計[1]、細野　剛良[1]、米倉　義晴[3]、彼末　一之[1]
[1]大阪大学医学部保健学科、[2]岡崎国立共同研究機構生理学研究所、[3]福井医科大学高エネルギー医学研究センター

温度に関係した感覚は、外界に向かう客観的な温度感覚“temperature sensation”と内部条件に依存する主観的な温熱的快・不快感“thermal comfort and discomfort”の二つに分けられる。最近の研究で全身の冷却刺激時に、温熱的快・不快感による扁桃体の賦活が報告されている（Kanosue et al.,2000）。本研究では機能的MRIを用いて局所温度刺激により賦活される脳内領域を検討した。刺激は手掌全体を覆うチューブ内を還流する水によって、左手・右手別々に、冷刺激（25℃）と温刺激（39℃）の二種類を行った。対象は健常被検者8名とし、被検者には温度刺激の強度を1（very cold）から9（very hot）の9段階で申告させた。温度刺激による痛みを申告した者はいなかった。冷刺激では対側のS2（第二次体性感覚野）、温刺激では両側のS2に、被検者の温度感覚の申告値と相関した賦活がみられたが扁桃体ではみられなかった。

PE2-231　注意による痒み認知変化のPET研究

望月　秀紀[1]、田代　学[1]、鹿野　理子[1]、伊藤　正敏[2]、谷内　一彦[1]
[1]東北大院・医・病態薬理、[2]東北大学サイクロトロンセンター

本研究では3次元PETとH215Oを用いて注意による痒みの認知変化のイメージングを行った。インフォームドコンセントを得た健常男子8人の右足の甲にヒスタミン（0.001%と0.01%）を電気的（1mA）に皮下浸透させ痒みを発生させ、対照刺激として生食を用いた。痒みに対する注意を分散させるため、対側の同部位に弱冷刺激（20℃）と強冷刺激（5℃）を与えた。課題の順番はランダム化しsingle-blindで行い、PET脳画像はSPM99を用いて解析した。被験者の痒みと不快感は対照刺激に比べヒスタミン刺激により有意に上昇した。ヒスタミン刺激と同時に冷刺激を与えて注意を分散させると痒みと不快感は減少する傾向があった。画像解析の結果から、ヒスタミン刺激により、前帯状回、中脳、前頭側頭葉、大脳基底核で有意に脳血流が増加した。これらの部位の活動は冷刺激により活動が減少した。以上の結果から、冷刺激による注意の分散は痒みや痒みによる不快感の認知を低下させる傾向が認められ、痒み刺激時に活動した脳部位活動も痒みや不快感の認知変化とほぼ一致することが明らかとなった。

PE2-232 ユーモアの主観的情動体験に関係する脳領域: event-related fMRI

佐藤 輝幸[1,2,3]、杉浦 元亮[2,3]、渡辺 丈夫[2,3]、佐藤 優子[4]、前田 泰弘[4]、松江 克彦[4]、原田 淳[2,3]、佐藤 和則[2,3]、萩本 繁[1,3]、小林 奈津子[1,3]、堀野 智史[1,3]、福田 寛[3]、川島 隆太[2,3]
[1]東北大学医学部、[2]東北大学未来科学技術共同研究センター、[3]東北大学加齢医学研究所、[4]東北福祉大学感性福祉研究所

ユーモアは人が社会生活を送る上で重要な役割を占めている。今回我々はユーモアの主観的な情動体験に関係する脳領域を調べるため、右利き健常被験者21人を用いたevent-related fMRIを行った。視覚刺激として、一人の人物が様々な格好(8種)をして様々な場所(6種)にいる写真48枚を用いた。 fMRI実験は1試行16秒とし一枚の写真を試行開始から6秒間提示し、提示された写真の服装と場所の組み合わせが社会的に適当かどうかについて判断させた。撮像終了まで実験の目的（ユーモアの主観的情動体験）は明かさなかった。撮像終了後、撮像中に使用した写真について、撮像中に生じたユーモアの主観的情動体験の強さを5段階で評価させた。撮像はTR4秒で、各試行の撮像4回の内、始めの1枚を除いた3枚の平均画像を作成した。SPM99を使用し、ユーモアの主観的情動体験の強さと各試行の平均画像との相関解析をおこなった。有意な正相関を持つ領域が左のfrontal poleに見られた。ユーモアの主観的情動体験に左のfrontal poleが関わっていることが示唆された。

PE2-233 $H_2{}^{15}O$-PETによるヒトの笑いと随意顔面運動の比較

岩瀬 真生[1]、尾内 康臣[2]、岡田 裕之[3]、横山 ちひろ[4]、延澤 秀二[2]、吉川 悦次[3]、塚田 秀夫[3]、竹田 真己[4]、山下 仰[1]、武田 雅俊[1]、山口 浩二[5]、倉恒 弘彦[5]、志水 彰[6]、渡辺 恭良[7]
[1]大阪大院・医・神経機能医学、[2]浜松医療センター・先端医療技術センター、[3]浜松ホトニクス・中央研、[4]大阪バイオサイエンス研・神経科学、[5]大阪大院・医・血液腫瘍内科学、[6]関西福祉科学大、[7]大阪市立大院・医・システム神経科学

以前のPET studyで我々はヒトの笑いの表情が補足運動野と左被殻の活動と関連することを報告した。笑いにおける情動的認知と快の情動体験に関連する脳部位を明らかにし、情動的な表情と随意顔面運動の神経基盤の相違を示すことを目的として、6名の同一被験者において情動体験を伴わない随意顔面運動のPET studyを行い、笑いと比較した。随意運動と比較して、笑いでは視覚連合野、左前部側頭葉、左鉤、前頭眼窩野、内側前頭前野に賦活が見られた(P<0.05, corrected)。前三者は情動的認知に、後二者は情動体験に関与すると推測された。笑いと比較して、随意運動では左一次運動野顔面領域、補足運動野、頭頂葉、両側島皮質に賦活が見られた(P<0.05, corrected)。情動的な表情の生成に補足運動野と被殻を含む前頭基底ループが関与するのに対し、随意運動の生成には一次運動野などの錐体路系の関与が示された。これは情動顔面麻痺と随意顔面麻痺のlesion studyと一致する。

PE2-234 PET試行時の疲労評価

田島 世貴[1,8]、山本 茂幸[1]、岩瀬 真生[2]、梶本 修身[3]、吉川 悦次[4]、尾上 浩隆[5]、横山 ちひろ[1]、岡田 裕之[4]、中村 夫左央[1]、塚田 秀夫[4]、倉恒 弘彦[6]、志水 彰[7]、三池 輝久[8]、尾内 康臣[9]、渡辺 恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]大阪大院・医・精神神経医学、[3]大阪外大・保健管理センター、[4]浜松ホトニクス中央研、[5]東京都神経研・心理学、[6]大阪大院・医・血液腫瘍内科、[7]関西福祉科学大・社会福祉学、[8]熊本大・医・小児発達学、[9]県西部浜松医療センター・先端医療技術センター

疲労による前頭皮質機能の変化をポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いた脳賦活試験で明らかにするために、PETの作業空間の制限内での疲労負荷および疲労評価の方法論について検討した。精神疲労負荷には、Advanced Trail Making Test（ATMT）を用いた。ATMTはタッチパネル上の25個の数字を11から順に99までタッチしていく方式で行った。タッチされた数字は消去され新たな数字が一つ出現する。99まで進むと11まで戻って同様のことが繰り返される。PET計測では、提示された全数字の位置が不変で順に消去されるパターン1と、消去される毎に残りの数字が再配置されるパターン2の2種類を行い、それぞれ40分間の連続負荷を疲労負荷とし、約10分おきに計8スキャンを得るパラダイムを構築した。疲労の度合いは、反応時間を数字の提示順にプロットしその傾きで表した。この評価法とパフォーマンスについて報告する。

PE2-235 報酬に対する脳活動変化の文脈依存性：event-related fMRI

秋月 祐子[1,2,4]、杉浦 元亮[1,4]、渡辺 丈夫[1,4]、山下 圭一[3]、栗田 主一[2]、松岡 洋夫[2]、前田 泰弘[5]、松江 克彦[5]、福田 寛[4]、川島 隆太[1,4]
[1]東北大学未来科学技術共同研究センター、[2]東北大学医学系研究科精神神経学、[3]鳥取大学医学部脳神経外科、[4]東北大学加齢医学研究所、[5]東北福祉大学感性福祉研究所

同じ報酬に対しても、それを得る状況／文脈で体験される情動は異なる。我々は正常被検者に、各試行の正誤に応じて金銭的報酬とペナルティーを与える、二者択一のカードの色当て課題を課し、遂行中の脳活動をfMRIで測定した。各試行の長さは4.8sec 、撮像のTRを4000secとした。特殊な状況として、人為的に4回連続はずれた直後の当たり、および4回連続当たった直後のはずれを設定した。SPM99を用いて相関解析を行い、4回連続してはずれた直後の当たり（特殊な文脈での報酬）を、それ以外の通常の当りとを比較した結果、左のfrontal poleの関与が有意に大きかった。同じ報酬の事象に対しても、文脈に依存して脳活動変化が異なることが示唆された。

PE2-236 道具使用学習の両側性転移におけるサル小脳の役割

大林 茂[1,2]、須原 哲也[1]、岡内 隆[1]、前田 純[1]、入来 篤史[2]
[1]放医研・脳イメージングプロジェクト；JST(CREST)、[2]東京医歯大院・医歯総・顎顔面生理

ある運動技能を片方の手（初期訓練手）で習得した後では、もう一方の手（転移訓練手）で同一技能を習得するのは容易である。これまで我々はサルの初期訓練手による手の届かない餌を獲る熊手状道具操作を担う脳内機構を同定した(NeuroImage, in press)。2頭のニホンザルを用い転移訓練手による道具使用課題と対照課題（平棒弄玩）遂行中のそれぞれの局所脳血流をポジトロンCT(PET)により測定、SPM99で解析し、両課題中の局所脳血流の比較による脳賦活パターンを初期訓練手条件と転移訓練手条件間で比較した。転移訓練手による道具使用に特徴的な脳賦活部位は初期訓練手と同側小脳及び同側前頭前野の活動にあった。このパターンの差異から、運動技能の記憶は初期訓練手と同側の小脳に保持され同側前頭前野を経て初期学習が対側手に転移することが示唆される。

PE2-237 音程と音量認知の大脳メカニズム

山下 圭一[1]、杉浦 元亮[2,3]、渡辺 丈夫[2,3]、秋月 祐子[2,3,4]、渡辺 高志[1]、前田 泰弘[5]、松江 克彦[5]、福田 寛[2]、川島 隆太[2,3]
[1]鳥取大院・医・脳神経外科、[2]東北大学加齢医学研究所機能画像、[3]東北大学未来科学技術共同研究センター、[4]東北大学医学系研究科精神神経医学、[5]東北福祉大学感性福祉研究所

音の認知においてはその高さと、大きさを判別することは、非常に重要である。今回我々は機能的MRIを用いて、音の高さに注意しているときと、音の大きさに注意しているときの活動領域の違いを解析した。実験では、TR4000の撮像音の合間に音程音量の双方が異なる2発の刺激音を聞かせ、被験者は音程を判断する課題では音の高低を、音量を判断する課題では音の大小を判断した。また、ボタンを交互に押すだけの単純な対照課題も行った。3つの課題の間には安静課題をもうけ、シリーズを4回繰り返すblock design とした。3つの課題に対応した信号変化に対し、相関解析を行った。結果、音程判別課題では音量判別課題に比べてrt.lateral occipital region, rt.occipitotemporal regionで有意に活動が賦活された。 音程認知において右後頭、頭頂、側頭部が関与している可能性が示された。

PE2-238　個人的知合いと有名人の名前の認知に関与する脳領域:event related fMRI

杉浦　元亮[1,2]、渡辺　丈夫[1,2]、佐藤　輝幸[3]、佐藤　優子[4]、前田　泰弘[4]、松江　克彦[4]、原田　淳[1,2]、佐藤　和則[1,2]、福田　寛[2]、川島　隆太[1,2]
[1]東北大学・未来科学技術共同研究センター、[2]東北大学・加齢医学研究所、[3]東北大学・医学部、[4]東北福祉大学・感性福祉研究所

個人的知合いと有名人の名前の視覚的認知に関与する脳領域をevent-related fMRIを用いて調べた。12名の健常被験者に個人的知合い、有名人、未知の人物を含む160の名前をランダムいな順序で12秒に一回の速さで提示し、半分の試行では「知っている人物」の、残りの半分では「知らない人物」の名前であったらボタンを押すようにように指示して運動要素を相殺した。TR2000で全脳8mm厚16sliceのGE-EPIを撮像した。MRI撮像後に提示した名前について個人的知合い／有名人／未知の3カテゴリーに分類させ、SPM99を用いて各カテゴリーごとの予想される信号変化モデルとの相関解析を行った。有名人の名前認知には左の側頭頭頂連合野が関与し、個人的知合いの名前認知にはこれに加えて右の頭頂連合野及び前頭極が関与することが明らかとなった。

PE2-239　fMRIによる子供の脳賦活研究

川島　隆太[1]、泰羅　雅登[2]、野瀬　出[2]、沖田　克夫[3]、佐々木　丈夫[3]
[1]東北大・未来科学センター、[2]日大・医・第一生理、[3]公文公教育研究所

近年、非侵襲的脳機能検査法による脳マッピング研究が盛んに行われているが、研究の対象はほとんどが健常な成人であり、健常な幼少児の脳の発達や、高齢者の脳の老化の過程に伴う変化については、あまり検討されてはいない。今回、我々は、健常な大人6名、子供6名を対象として、fMRIを用いてさまざまな課題遂行中の脳活動を測定し比較検討を行った。大人子供ともに、同一の、視覚刺激に基づく右手開閉運動課題、視覚的に提示した指標の空間位置認知課題、視覚的に提示した物のnaming課題を行わせた。運動課題と空間認知課題では、大人のグループ、子供のグループとも、ほぼ同一の脳賦活パターンを示したが、naming課題では、子供で前頭前野の賦活が弱い傾向にあった。運動領野や頭頂葉の動作様式は幼児期から成人にかけての脳の発達により大きな変化はないが、前頭前野の活動は脳の発達の度合いにより変化する可能性が示唆された。

PA3-001 リルゾールによる海馬顆粒細胞のBDNF合成誘導は顆粒細胞の分裂を促進する

仙波 りつ子[1]、浅野 富子[1]、上田 浩[1]、加藤 兼房[1]
[1]愛知県コロニー・発達障害研究所

私達は、抗痙攣剤であるリルゾールを5-6週齢のラットに投与すると、海馬のBDNF合成が亢進し、ブロモデオキシウリジン(BrdU)で標識される細胞数が増加することを報告した。今回、リルゾールの連続投与によるBrdU陽性細胞数の増加についてさらに詳しく検討した。概して、BDNFは細胞の生存維持に作用するといわれるが、BrdU投与後にリルゾールを2週間連続投与してもBrdU陽性細胞数は対照群と変わらず、細胞の生存には影響のないことが示唆された。一方、リルゾール連続投与5日目にBrdU標識をすると、その16時間後および4週間後のBrdU陽性細胞数は2-3倍に増加しており、4週間後に調べた陽性細胞の約90%が神経細胞であった。この結果は、リルゾールの連続投与が海馬顆粒細胞の分裂を促進することを示している。海馬歯状回の長期増強誘発と顆粒細胞の分裂促進との関連が示唆されているが、リルゾールの連続投与が、海馬歯状回における長期増強を誘発することを示唆する結果も得られている。

PA3-002 黒質破壊側線条体に発現増加したpleiotrophinの生理活性

飛田 秀樹[1,2,3]、鄭 且均[1,3]、児玉 裕司[1]、呉 春珍[1]、金 へ亭[1]、西野 仁雄[1,2,3]
[1]名古屋市立大・医・第2生理学、[2]目標達成型脳科学研究、文部科学省、[3]未来開拓学術推進事業、学振

胎仔中脳ドパミンニューロンや中脳由来神経幹細胞は、正常の線条体中よりもドパミン(DA)入力の欠如した線条体（パーキンソン病モデルラットの線条体）に移植される方が分化・成長が格段に良い。黒質破壊3週後のDA入力の欠如した線条体に発現/増加する栄養因子をDNAマイクロアレイを用いて調べたところ、pleiotrophin(PTN)の発現が上昇していた。このPTNの発現上昇は、ノザンブロッティング法でも確認された。またPTN mRNA発現は黒質破壊後1週頃にピークを示し、6週後まで増加することが明らかになった。一方、PTNと同じファミリーに属するmidkineは、黒質破壊側線条体で発現が激減していた。胎仔(E15)中脳DAニューロンに対するPTNの生理作用をin vitroで調べたところ、PTNの作用は濃度依存的であり、50 ng/mlのPTN投与はGDNF(50 ng/ml)投与と同程度のDAニューロン生存促進作用を示すことが分かった。以上の結果から、DA入力の欠如した線条体に増加するDAニューロン栄養作用の一部は、PTNによるものと考えられる。

PA3-003 成体ラット運動ニューロン損傷に対する神経栄養因子組換えアデノウイルス・ベクターの保護効果

坂本 剛[1]、渡部 和彦[1]、川添 陽子[1]、武田 泰生[2]、荒川 義弘[3]、沈 勁松[4]、大橋 十也[4]、小柳 清光[5]、渡辺 和忠[2]、井上 聖啓[6]、衛藤 義勝[4]
[1]東京都神経研・分子神経病理、[2]東京都老人研・細胞認識、[3]東京大医附属病院分院・薬剤部、[4]慈恵医大・DNA医研、[5]東京都神経研・神経病理、[6]慈恵医大・神経内科

成体ラット運動ニューロン損傷に対するグリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)，脳由来神経栄養因子(BDNF)，毛様体神経栄養因子(CNTF)，カルジオトロフィン-1(CT1)組換えアデノウイルスの保護効果について検討した．12週齢ラット右顔面神経を引き抜き除去後，ヒトGDNF, マウスBDNF-Myc/IRES/EGFP，マウスNGF分泌シグナル-ラットCNTF，マウスNGF分泌シグナル-ラットCT1の各cDNA組換えアデノウイルス (AxGDNF, AxBDNF, AxCNTF, AxCT1) を茎乳突孔に注入した．組換えウイルス投与により傷害側運動ニューロンが各々GDNF, BDNF, CNTF, CT1免疫染色強陽性となった．AxGDNF, AxBDNF投与により同ニューロン死が顕著に抑制され，choline acetyltransferase免疫反応性が保存，一酸化窒素合成酵素活性が抑制され，両ウイルスの併用投与でさらに効果の改善をみた．一方，AxCNTF投与，AxCT1投与では効果を認めず，成体ラット運動ニューロン損傷に対する神経栄養因子の作用機序についてより詳細な検討が必要と考えられた．

PA3-004 骨格筋由来RNA性神経栄養因子の精製および脊髄運動神経に対する細胞死抑制作用の解析

高宮 正也[1]、山中 直岐[1]、東原 和成[1]、片岡 宏誌[1]
[1]東京大院・新領域・先端生命科学

【目的】脊髄運動神経細胞は標的骨格筋細胞とシナプス結合形成後、約半数は自然細胞死と呼ばれる機構により消滅する。これは標的骨格筋から分泌される生存因子を運動神経細胞が受け取ることができなかったためと考えられる。我々はこの未知因子の精製の過程で骨格筋由来のRNAが初代脊髄神経培養系において、顕著な神経細胞死抑制作用を持つことを発見した。今回は骨格筋由来RNAの精製および骨格筋由来RNAの生体内での神経細胞死抑制作用について明らかにする目的で実験を行った。【方法および結論】初代脊髄神経培養系を生物検定に用いて1kgのニワトリ胚後肢骨格筋を出発材料として精製を行った。その結果約10 μgのRNAが単一ピークに精製された。一方、生体内でのRNAの作用の検討のため、インオボで6日胚の前後両肢に部分精製した骨格筋由来RNAを微量注入し9日胚まで発達させた後、脊髄運動神経の細胞数および分化の指標としてアセチルコリンの定量をLC-MSで行った。脊髄運動神経細胞数は逆向性蛍光標識を用いてフローサイトメトリーにて解析した。その結果骨格筋由来RNAは生体内においても運動神経の細胞死を抑制する効果を持つことが明らかとなった。

PA3-005 BDNF遺伝子欠損マウス由来培養海馬神経細胞におけるBDNF応答性の低下

不破 正博[1]、新田 淳美[1]、古川 昭栄[1]
[1]岐阜薬大・分子生物

BDNF遺伝子欠損マウス(BDNF(-/-))ではBDNFによるシグナルが欠落しているにもかかわらず著明な脳構造の変化は起こらない。Trkファミリーのシグナルが代償的に働いている可能性もある。そこで本研究ではBDNF(-/-)胎仔(17日齢)から培養した海馬神経細胞を用いて神経栄養因子に対する応答性について検討した。培養5日後には野生型マウス(BDNF(+/+))由来の神経細胞の生存数は培養開始時の40%に減少したが、BDNF(-/-)のそれは12%にまで減少した。培養開始時からBDNF（500ng/ml）を添加すると、BDNF(+/+)由来神経細胞に対しては生存維持効果が見られ、無添加群の130%の生存率を示したが、BDNF(-/-)に対しては効果は見られなかった。すなわちBDNF(-/-)由来神経細胞ではBDNF応答性が低下していると推定された。しかしGDNFやNT-3は、BDNF(+/+)とBDNF(-/-)のいずれに対しても生存維持効果を示した。このことからこれらの神経栄養因子のシグナル伝達系はBDNF(-/-)由来神経細胞でも正常に機能していると考えられる。一方、BDNF(-/-)の海馬組織内TrkBの発現はTrkB(TK$^+$)が69%に減少していたが、TrkB(TK)やp75には変化が無かった。培養神経細胞でも同様の発現低下があると推定され、その結果BDNF応答性が低下すると考えられた。現在、培養細胞におけるMAPKやAktなどのBDNFシグナル伝達分子の発現や機能についても検討中である。

PA3-006 Nimodipineの培養運動神経細胞に対する生存作用 -運動神経細胞におけるカルシウム毒性の示唆-

荒川 義弘[1]、西嶋 千晶[1]、清水 奈穂[1]
[1]東京大学・医・分院薬剤部

ALSではglutamateやNOなど、カルシウムに係わるシグナルの異常が報告されている。そこで、純化したラット脊髄運動神経細胞の培養系を用いて、L型カルシウムチャネルアンタゴニストであるnimodipineの生存支持作用を調べたところ、顕著な生存作用がみられた。その最大活性は30 μMで得られ、培養3日後では、対照が約40%の生存であるのに対し、約80%の生存となり、運動神経神経に対する神経栄養因子として知られている脳由来神経栄養因子 (BDNF)の活性に匹敵するものであった。一方、脱分極刺激剤として用いられる高濃度 (30 mM)のカリウム は、上頸部交感神経細胞や小脳顆粒球細胞では顕著な生存作用を示すことが知られているが、この運動神経細胞の培養系では毒性を示すことを見いだした。そこで、この高カリウムによる毒性に対するnimodipineの作用を調べてみると、同濃度のnimodipineによって拮抗されることがわかった。一方、BDNFによっては拮抗されなかった。以上より、運動神経細胞はもともとカルシウム毒性を受けやすい細胞であることが示唆され、L型カルシウムチャネルアンタゴニストが保護的に作用することが明らかとなった。

PA3-007　網膜発達におけるShc・Trk関連遺伝子の発現変化、および視神経切断モデルにおけるBDNFを介するシグナル伝達

中澤　徹[1,2]、玉井　信[1]、森　望[2]
[1]東北大学・医・眼科、[2]国立長寿医療センター・分子遺伝学研究部

Shc (Src homology and collagen) 関連遺伝子の中で、ShcB, ShcCは神経特異的な局在を示す。しかし、そのfamily間での機能的差異はほとんど理解されていない。我々は、ラット網膜の発達過程で、胎生期にはShcAの発現が多く、生後からShcB, ShcCの発現が増加することを明らかにした。更に、網膜神経節細胞層では、分化に従ってShcA, ShcB, ShcCと発現変換することが明らかになった。Shc関連遺伝子からのシグナルは、Grb2/Sosを介して、主にRas/MAPKに伝えられることが知られている。そこで我々は、視神経切断BDNF投与モデルで、免疫沈降法によりShcA, ShcCのリン酸化を調べたところ、ShcAではなく、ShcCにリン酸化を認めた。また、BDNFにより、網膜内でMAPKとPKBのリン酸化を認めた。視神経切断における視神経節細胞の生存細胞数計測により、MAPKとPI3Kの神経保護作用における重要性を検討したところ、両経路が、ともに保護作用に寄与していることが示された。以上より、BDNF投与による、網膜神経節細胞保護作用の機序に、ShcCのリン酸化と、MAPKとPI3Kの活性化が関与していることが示唆された。

PA3-008　幼若期・成熟期フェレット大脳皮質視覚野における神経栄養因子タンパク質量の神経活動依存的変化

一坂　吏志[1,2]、仙波　りつ子[2,3]、畠　義郎[1,2]、大島　稔[1]、亀山　克朗[1,2]、津本　忠治[1,2]
[1]大阪大院・医・神経統合機能、[2]CREST・科学技術振興事業団、[3]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・周生期

大脳皮質視覚野における神経栄養因子タンパク質の発現が正常発達によってどのように変化し、また、入力依存的にも変化するのかを明らかにするため、神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、ニューロトロフィン-4 (NT-4)タンパク質量を2部位酵素免疫測定法を用いて幼若期・成熟期フェレットの視覚野、体性感覚野、海馬、小脳について測定した。視覚入力を遮断するため両眼球内にテトロドトキシン（TTX）を注入したところ、BDNF量は、体性感覚野、海馬、小脳では有意な変化がないのに対し、視覚野では幼若期・成熟期共に有意に減少した。また、片眼からの視覚入力のみを遮断したところ、BDNFの減少量は両眼からの視覚入力遮断時の約半分であった。一方、NGF、NT-3、NT-4はどの領域においても視覚入力遮断による有意な変化を示さなかった。次にBDNF発現に及ぼす皮質ニューロン活動の影響を調べるため、主にシナプス後で神経活動を抑制することが知られているmuscimolを視覚野内に注入したところ、BDNF量が著しく減少した。この減少はTTX眼球内注入による減少よりもはるかに顕著であった。

PA3-009　NGF及びGDNFファミリー受容体mRNAの一次知覚ニューロンにおける発現と共存

檀葉　均[1]、内田　靖之[1]、上田　至宏[1]、錦織　綾彦[1]、仙波　恵美子[2]
[1]関西鍼灸短大・生理、[2]和歌山医大・第二解剖

一次知覚ニューロンの神経栄養因子への依存性については不明な部分が多い。そこで我々は、ラットの後根神経節(DRG)及び迷走神経下神経節ニューロンにおいて、NGF及びGDNFファミリーの受容体(trkA/B/C、c-ret、GFRα1/2/3)mRNAの発現と共存についてin situ ハイブリダイゼーション法を用いて検討した。その結果、全てのDRGニューロンは、いずれかの受容体mRNAを発現していることがわかった。また、c-ret発現細胞(全体の約60%)のうち、GFRα2とGFRα3は同じ小型ニューロン群（全体の約20%）に発現しており、GFRα1発現細胞とは別のサブグループを形成していた。一方、全ての下神経節ニューロンは、trkBを発現しており、c-retとGFRα1が同じニューロン群（全体の30-40%）に発現していた。その他の受容体は発現していなかった。これらの結果から、DRGニューロンは少なくともNGF/GDNFファミリーのいずれかの栄養因子に依存性を示し、NeurturinとArteminに依存性を示すニューロンは、同じサブグループに属することが示唆された。また、下神経節ではBDNFのみに依存性を示すニューロンと、BDNFとGDNFの両者に依存性を示すニューロンが存在することが示唆された。

PA3-010　ストレスによる免疫機能抑制に対する脳内IL-10の作用

武　幸子[1]、片渕　俊彦[1]、堀　哲郎[1]
[1]九州大院・医・統合生理学

回避不可能なストレスである拘束ストレスは細胞性免疫機能の抑制を起こすことが知られている。この現象の機序として我々は、脳内炎症性サイトカインの関与、交感神経系の重要性について報告してきた。今回、炎症性サイトカインの産生を制御することが知られているインターロイキン-10（IL-10）の脳内投与がストレス性免疫機能抑制に及ぼす作用とその作用機序について検討した。拘束ストレスによっておこる脾臓ナチュラルキラー細胞障害活性（NK活性）の抑制は、IL-10の脳室内前投与によって抑制することができた。この時、拘束ストレスによって起こる下垂体副腎皮質系および交感神経系の機能亢進も抑制されていた。さらに脳内IL-10投与が脳内サイトカイン発現に及ぼす作用、拘束ストレス時の脳内でのIL-10の発現、c-Fos蛋白発現を指標としてみた神経細胞活動に及ぼす作用、末梢でのIL-10の動きについても検討を加えた。以上より、ストレスによる免疫能修飾の機序とその修飾の可能性について考察を加えたので報告する。

PA3-011　中脳黒質に特異的に発現する神経栄養因子（FGF-20）の作用機構について

大町　成樹[1]、三上　雅久[1]、衣斐　督和[2]、赤池　昭紀[2]、伊藤　信行[1]
[1]京都大院.・薬・遺伝子薬学、[2]京都大院・薬・薬理学

FGFは、線維芽細胞をはじめ様々な細胞に対して増殖活性を持つ生理活性ペプチドである。現在では構造上の類似性を持つ23種類のFGFが同定され、生体内において広範囲に発現しており、多様な生理的役割を果たしていると考えられている。これまでの研究結果から、ラット脳より同定したFGF-20は、成体において中脳黒質緻密部の神経細胞に特異的に発現し、ドーパミン作動性ニューロンに対し生存維持活性をもつ分泌タンパクであることが明らかになっている。今回はFGF-20のニューロンに対する生存維持活性が、中脳に存在するニューロンのうちGABA作動性ニューロンやセロトニン作動性ニューロンに対してではなく、ドパミン作動性ニューロンに特異的であることを明らかにした。またGABA作動性ニューロンやセロトニン作動性ニューロンと比べて、ドパミン作動性ニューロンには7種類のFGFRのうちFGFR-1cのみが高発現し、さらにFGF-20がFGFR-1cと高親和性を持つことが明らかとなった。以上のことから、FGF-20は直接ドパミン作動性ニューロンに発現するFGFR-1cを介して神経栄養活性を示し、その作用の特異性はニューロンに発現するFGFR-1cの発現量に依存することが示唆された。

PA3-012　GDNFの細胞増殖作用におけるp70 ^{S6K}の関与

平田　洋子[1,2]、木内　一壽[1,2]
[1]理化学研究所・バイオミメティックコントロール研究センター・運動遺伝子研究チーム、[2]岐阜大学・工学部・生命工学科

GDNFはドーパミン神経等様々な神経の維持および分化に必要であると供にMPTP、6-hydroxydopamineおよびaxotomyによる神経細胞死を抑制することが報告されている。GDNFは受容体型チロシンキナーゼのRetとリガンド結合部位のGFRa-1の受容体コンプレックスによりシグナルが細胞内に伝達されるが、細胞内シグナル伝達経路と生理作用の関係については不明な点が多い。我々はGDNFがヒト神経芽腫細胞SH-SY5Yに対して分化作用を示さず増殖作用を示すことを見い出した。この場合GDNFはAkt/p70^{S6K}経路とErk経路を活性化した。p70^{S6K}の特異的阻害剤rapamycinはGDNFの細胞増殖作用とp70^{S6K}の活性化を阻害したがErkの活性化には影響しなかった。これらの結果からGDNFの細胞増殖作用はp70^{S6K}の活性化を介することが明らかとなった。SH-SY5Y細胞をレチノイン酸(RA)で処理すると細胞が分化するとともにRetのmRNAが誘導されることが報告されている。ウエスタンブロットによりこのときRet蛋白も著しく誘導されることを確認した。GFRa-1の発現量は変化しなかった。このときGDNFによるErkの活性化は著明に増加したがAkt/p70^{S6K} 経路および細胞の増殖作用はRAで処理しても影響されなかった。Retの発現量と下流のシグナル伝達機構の関係について考察する

PA3-013 AmitriptylineによるC6細胞からのGDNF産生遊離機構の解明

久岡 一恵[1]、西田 朗[1]、甲田 徹三[1]、前正 秀宣[2]、岡本 泰昌[2]、加賀谷 有行[2]、森信 繁[2]、山脇 成人[2]
[1]国立病院呉医療センター・臨床研究部、[2]広島大学・医学部・神経精神医学教室

【目的】近年抗うつ薬を慢性投与したラットにおいて脳内の神経栄養因子の増加が報告され、抗うつ薬の新たな作用機序として神経栄養因子の増加を介する脳神経系への保護栄養効果が注目されている。以前我々はamitriptylineが[3]GDNF mRNAの発現を介してC6細胞からのGDNF遊離を増加させ、この作用はMEK阻害薬であるU0126によって抑制されることを報告した。今回はamitriptylineによるGDNF産生遊離機構を更に詳しく調べるために、チロシンキナーゼ阻害薬であるherbimycin AのGDNF遊離増加作用に対する影響とU0126、herbimycin AのGDNF mRNA発現に対する影響を検討した。
【方法】無血清培地下でC6細胞を薬物処置後、培養上清を採取し培養上清中に遊離されたGDNF量をELISA法で測定した。GDNF mRNAの発現はRT-PCR法で測定した。
【結果】AmitriptylineによるC6細胞からのGDNF遊離増加作用はherbimycin Aによって抑制され、細胞内GDNF mRNAの発現もU0126とherbimycin Aによって抑制された。
【考察】したがってamitriptylineはチロシンキナーゼ及びMEK/MAPKカスケードを介し、細胞内GDNF mRNAの発現を上昇させGDNFの細胞外への遊離を増加させている可能性が示唆された。

PA3-014 脊髄片側損傷に伴うラット脊髄内GDNF含量の変化

堀 琢弥[1]、丸山 慶子[1]、新田 淳美[1]、古川 昭栄[1]
[1]岐阜薬大院・薬・分子生物

脊髄など中枢神経系の神経再生は困難であることが知られており、その理由の一つとして神経栄養因子の供給不足が考えられる。グリア細胞株由来神経栄養因子（glial cell line-derived neurotrophic factor; GDNF）は運動神経に対し強い生存・機能維持作用を持ち、脊髄内で重要な生理機能を持つと推定されることから、脊髄損傷修復過程への関与を検討した。7週齢のラット脊髄第10胸椎の位置で片側（左側）を切断し、24時間後に切断側、非切断側脊髄をそれぞれ5mmずつのセグメントに9分割した。各々のGDNF含量は酵素免疫測定法により測定した。その結果、健常ラットの対応する脊髄部位に対して、切断側、非切断側いずれにおいても損傷部位より吻側方向の5セグメントで2～5倍のGDNF含量の上昇がみられた。しかし、尾側方向のセグメントには変化はみられなかった。GDNFの上昇が切断側、非切断側の両方で観察されたことから、GDNFレベルの上昇は軸索輸送中のGDNFの蓄積ではなく、吻側セグメントでの合成の亢進による可能性が考えられた。現在、GDNF mRNAの発現について検討中である。

PA3-015 末梢神経系での抗酸菌感染時におけるケモカイン類の役割

遠藤 真澄[1]
[1]国立感染症研究所・ハンセン病研究センター・生体防御部

ケモカインは特定の白血球の組織への浸潤を誘導することにより、炎症反応あるいは免疫反応のメディエーターとして作用することは良く知られている。また感染症の病態にも深く関与していると考えられており、特にHIV、*H. pylori*、マラリア感染におけるケモカインの関与は詳細な検討が成されている。一方近年、脳内において、膜結合型ケモカインであるfractalkineが種々の神経変成疾患の病態形成に関与していることが明らかにされつつある。しかしながら末梢神経疾患に関する知見は殆ど無い。そこで、抗酸菌感染による末梢神経障害の病態形成へのfractalkineの関与を探る目的で、まずラット後根神経節(dorsal root ganglia, DRG)由来神経細胞, ならびにシュワン細胞におけるfractalkine及びその受容体CX_3CR1 mRNAの発現について検討し、さらにSchwann細胞内寄生菌である*Mycobacterium leprae*(*M. leprae*)の感染に伴うfractalkine発現の変動を検討した。
fractalkineはDRGニューロン、シュワン細胞共に構成的発現を認めたが、CX_3CR1はシュワン細胞のみに発現を認めた。シュワン細胞への*M. leprae*の感染に伴い、fractalkine発現レベルのupregulateが見られた。学会では*M.avium, M.smegmatis*等の抗酸菌感染に伴う発現レベルの変動の結果と合わせて考察する。(厚生科学研究費新興・再興感染症)

PA3-016 網膜の再生過程におけるムスカリン性アセチルコリン受容体の発現と発達

桑田 治[1]、田 恩雨[2]、斎藤 建彦[1]
[1]筑波大・生物科学、[2]慶尚国立大・医・解剖

神経系の形態形成にも関与する可能性が示されているアセチルコリン(ACh)の役割を調べるため、イモリの網膜の再生における神経組織の形成過程を経時的に観察し、ACh受容体の発現と発達の様式を解析した。市販の抗ACh受容体抗体のイモリに対する特異性を免疫沈降法により確認してから、再生および発生途中のイモリ網膜の凍結切片に対する免疫組織化学的解析を行った。また受容体の遺伝子を単離して*in situ*ハイブリダイゼーションを実施した。その結果、ムスカリン性ACh受容体のうちM2サブタイプの免疫反応は、正常網膜においては主として神経節細胞および一部のアマクリン細胞に局在した。再生中の網膜においては、将来神経節細胞層になる部位の細胞での免疫反応が最初に検出された。他方M4受容体の最初の発現時期はM2受容体よりも遅く、シナプス層の形成が最初に認められる時期と同じであった。さらに、発生中の網膜でも受容体の発達する様式はM2およびM4受容体ともに再生網膜と同様の傾向をもっており、M2受容体の出現する時期はAChの合成酵素の出現時期よりも前であった。これらのことから、網膜の再生における受容体の発現と発達は発生と共通の機構を持つことが示唆される。また、早い段階で発現するM2受容体には神経伝達以外の役割がある可能性が考えられる。

PA3-017 成体イモリ網膜のCGZにおける細胞増殖と網膜再生

金子 優子[1]、松本 元[1]
[1]理研・脳総研・ブレインウェイ

成体イモリ網膜は、一生を通じて成長を続ける組織である。この成長過程において、新しいニューロンは、circumferential germinal zone (CGZ)と呼ばれる虹彩付け根に存在する網膜前駆細胞から供給される。また、成体イモリは網膜を完全に除去しても、主に、残った色素上皮細胞（RPE）が脱分化・増殖し新たな網膜を再構築する。今回我々は、CGZからの成長と、網膜再生との関係を調べるため、両目とも未手術（コントロール）、右目のみ網膜摘出（片目手術）したイモリにbromodeoxyuridine (BrdU)を腹腔注入して増殖細胞のラベル、検出実験を行った。その結果、コントロールと片目手術の正常左眼球のCGZの増殖細胞数に、統計的に差はみられなかった。そこで、同一眼球内での網膜再生の影響を見るために、網膜を摘出せずカミソリ刃で傷を付けるだけにし、同様な実験をおこなった。カミソリ刃で傷を付けると、傷近辺のRPEの脱分化・増殖と、傷側のCGZでの活発な細胞増殖が起こり網膜再生がおこった。傷の反対側のCGZの増殖細胞数は、コントロールでの増殖細胞数と比べ、統計的に差はみられず、網膜再生は、網膜の通常の成長を促進しないということが明らかになった。このことは、再生過程における細胞増殖に関わる因子等の働きが正常CGZの網膜前駆細胞で抑制されていることを示唆している。

PA3-018 galectin-1の脳内発現分布と顔面神経切断による発現制御

赤澤 智宏[1]、中村 泰子[1]、三五 一憲[2]、門屋 利彦[3]、堀江 秀典[4]、高坂 新一[1]
[1]国立精神・神経センター・神経研究所・代謝研究部、[2]東京都神経科学総合研究所、[3]キリンビール医薬探索研究所、[4]早稲田大学先端バイオ研究所

galectin-1は還元状態でβ-ガラクトシドと特異的に結合するレクチンの一つであるが、その酸化型galectin-1は末梢神経系において軸索伸展を促進することが報告され注目を集めている。しかしながら、中枢神経系におけるgalectin-1の発現は十分に明らかにされていない。我々は*in situ*ハイブリダイゼーション、ノーザンブロットを用いてラット中枢神経系におけるgalectin-1 mRNAの分布を詳細に解析した。その結果、脳神経核（III、IV、V、VI、VII、XII)、赤核、青斑核、小脳核のニューロンおよび松果体にgalectin-1 mRNAの高い発現が認められた。更に顔面神経切断によって、顔面神経核運動ニューロンでのgalectin-1の発現が上昇することが明らかになった。galectin-1が中枢神経系においても損傷・修復・再生過程に際して重要な役割を果たしていることが示唆される。

PA3-019　神経損傷応答遺伝子DINEの後根神経節での発現制御

加藤　隆一[1]、瀬尾（桐生）　寿美子[1]、木山　博資[1]
[1]大阪市大・医・第一解剖

神経損傷関連遺伝子として単離されたDINE (Damage induced neuronal endopeptidase)は膜一回貫通型のメタロプロテアーゼで、中枢・末梢神経系の損傷に対し鋭敏に応答する遺伝子である。我々は坐骨神経損傷モデルでの後根神経節におけるDINEの発現分布に着目し、詳細な検討を行った。その結果、DINEはtrkA陽性小型ニューロンの極一部に発現しており、坐骨神経損傷後にはtrkA陽性細胞に加えその他の小型細胞、一部の中型細胞においても顕著に発現増加することが明らかになった。これは神経損傷関連遺伝子として知られているニューロペプチド、ガラニンの発現と80%程度一致していた。DINEの基質はニューロペプチドであると考えられているが、この結果よりガラニンは基質候補である可能性が示唆された。さらに我々はDINEの発現制御を調べる目的で、DINE遺伝子3' 領域にルシフェラーゼ遺伝子を結合させたアデノウイルスを作製し、後根神経節器官培養を用いてプロモーターアッセイを行った。DINEプロモーター活性は、神経損傷後に放出される因子の中でもLIFやCNTF、IL6などgp130経由のシグナル伝達を行うサイトカインに対し、極めて有意に上昇した。逆にgp130の中和抗体でプロモーター活性が抑制されることからも、これらがDINEの神経損傷後発現応答する一つのメカニズムであると考えられる。

PA3-020　金魚視神経再生の分子機構

荒井　國三[1]、金田　学[2]、杉谷　加代[2]、松川　通[2]、菅原　清[2]、加藤　聖[2]
[1]金沢大・薬・分子細胞生理、[2]金沢大・医・脳情報分子学

魚類の網膜視神経節細胞は哺乳類とは異なり，視神経を切断しても生存し再生する．我々のグループでは，金魚の視神経切断後の行動および細胞形態の経時的解析から，切断後，網膜神経節細胞はアポトーシスに陥ることなく生存し，約１ヶ月で視神経が視蓋に到達し視覚機能の回復が起き，4ヶ月後にはニューロンの再配列が行われ空間的位置情報を正しく認識できることを明らかにした．我々は視神経再生におけるretino-tectal topographyの再形成過程の解析を行う上で魚類を用いることは極めて有利と考えている．さて，この再生の分子機構を明らかにするため、再生過程の各段階に遺伝子の発現を経時的に解析し，再生初期にNa,K-ATPaseが視神経伸長に，中期にはNOSが神経節細胞生存に関与していることを報告してきた．一方、再生後期の視蓋に到達した視神経のリファインメントに関与すると考えられる分子として，哺乳類の神経発生の時に神経回路形成に関与するセマフォリン，ネトリン，スリットやEphファミリーなどのガイダンス分子が考えられる．そこで今回，金魚の視神経再生時におけるガイダンス分子のセマフォリン，ネトリン，エフリンについて遺伝子の発現を検討した結果を報告する．

PA3-021　ネコ網膜神経節細胞の軸索再生時におけるプロテオグリカンの発現

渡部　眞三[1]、時田　義人[2]、青野　幸子[2]、大平　敦彦[2]
[1]発達障害研究所・生理、[2]周生期

【目的】Neuroglycan C(NGC)は，我々がラット脳から単離した，神経組織に特異的なコンドロイチン硫酸プロテオグリカンである。網膜を含む幼若期の中枢神経系において，NGCが神経細胞体と線維に，一過性に発現することをこれまでに報告している。哺乳動物中枢神経系における軸索再生の分子機構を解明するために，視神経再生時におけるNGCの発現を調べた。【方法】成ネコの視神経軸索の切断端に末梢神経を自家移植し，網膜神経節細胞(RGCs)の軸索の再生を促した。移植8週後，移植末梢神経にdextran-蛍光色素を注入し，軸索を再生したRGCsを標識した。3日後に潅流固定して網膜と移植神経を剖出した。網膜および移植神経の凍結切片と網膜伸展標本を，NGC コアたんぱく質に対する抗体で免疫染色した。【結果】軸索を再生したRGCsおよび再生軸索線維に，NGCの発現が特異的に認められた。これまでのところNGC発現RGCsの細胞体の大きさの分布に特に傾向は認められず，軸索切断によりNGCの発現誘導を受けるRGCsのタイプを特定できなかった。【結論】軸索再生時にもNGCが発現され，そのたんぱく分子が再生軸索に輸送されることが明らかになった。NGCが発達初期に伸長している神経線維に誘導されることから，NGCが軸索再生に何らかの役割を果たしていることが示唆される。

PA3-022　Spatio-temporal properties of action potentials induced by extracellular current stimuli in the frog retina.

Liming Li[1]、八木　哲也[1,2]
[1]九州工業大学、[2]大阪大学

Extracellular currrent stimuli are expected to be used to interface artificial devices and a neuronal tissue. For the retinal degeneration deseases, an artificial retina implant is designed to stimulate electrically the survived neurons to restore a partial vision in the patients. In the present study, spatio-temporal effects of external current stimuli to ganglion cells were elucidated in the frog retina. Two typical classes of response were induced by the stimuli. One class showed relatively constant latency of 1.5 to 4.5 msec, which was thought to be excited directly in ganglion cells. Another class showed a variable latency ranging from 3.5 to 72 msec. The responses with relatively long latency in this class were thought to be initiated by neurotransmitters released by the presynaptic neurons. About 10% of the responses were suggested to be initiated in axon. About 90% of the responses were initiated in ganglion cells within 300 microns from the stimulating site when the current stimuli were around the threshold.

PA3-023　神経幹細胞へのチロシン水酸化酵素 (TH) 遺伝子とGTP cyclohydrolase (GCH1) 遺伝子の導入によるパーキンソン病モデルラットへの移植ドナー細胞の開発

丸玉　裕司[1]、馬場　広子[2]、飛田　秀樹[1]、鄭　且均[1]、西野　仁雄[1]
[1]名古屋市大・医・第２生理、[2]東京薬大・薬・機能形態

パーキンソン病の移植治療に用いるドナー細胞の開発を目的とし、レトロウイルスベクター(RV) を用いてチロシン水酸化酵素 (TH) 遺伝子の神経幹細胞への遺伝子導入を行った。神経幹細胞はE12.5ラット中脳腹側部より調整した。TH / LacZ遺伝子を組み込んだRVを作成し、RV産生細胞のFACSを用いた選別と低温培養、培養上清の低温低速遠心濃縮法により10^6cfu/mlの高力価RVを調整した。RVが感染した神経幹細胞はTH免疫染色法によりin vitroでTHを発現していたが、パーキンソン病モデルラットへ移植したところ、移植５週後に細胞が生着しているにもかかわらず機能回復しないラットが多くみられた。HPLC法により、RVが感染した神経幹細胞の培養上清のl-dopa産生量を測定したところ産生量はわずかであり、THの補酵素であるtetrahydrobiopterine (BH_4) 存在下で濃度依存性に増加し、産生されたTHはBH_4存在下で機能することがわかった。このためBH_4の補酵素であるGTP cyclohydrolase (GCH1) 遺伝子を組み込んだRVを作成し、THとともに NIH3T3細胞へ遺伝子導入したところ、l-dopaの産生量の増加を確認した。神経幹細胞へのTH、GCH1両遺伝子の導入を目指している。

PA3-024　筋内神経再生過程におけるガレクチン-1とリン酸化Akt蛋白の発現変化

上　勝也[1]、仙波　恵美子[2]
[1]大阪体育大学・健康科学、[2]和歌山県立医科大学・第二解剖学

筋挫傷により筋内神経シュワン細胞には神経栄養因子やサイトカインの発現が認められ、これらの発現は筋内神経の再生に重要であると思われる。本研究は筋挫傷による筋内神経の再生反応を明らかにするため、筋内神経再生過程におけるニューロフィラメント (NF200)、ガレクチン-1 (GAL-1)、リン酸化細胞内シグナル伝達分子（STAT3, p38, JNK/SAPK, ERK1/2, Akt）の発現変化を検討した。筋内神経におけるNF200陽性反応は筋挫傷1日後にはその消失および低下が認められ、挫傷7日後には正常状態への回復を示した。軸索伸展・再生を促進すると考えられているGAL-1は筋挫傷1日後から筋内神経軸索に出現して3日後には最も強い陽性反応が認められ、挫傷7日後には消失した。筋内神経で活性化される細胞内シグナル伝達分子についてはリン酸化Akt蛋白の陽性反応だけが挫傷3時間後から3日後まで筋内神経シュワン細胞核に認められた。これらの結果は、Aktは軸策再生反応(GALの出現）に先行するシュワン細胞の活性化に対して重要な役割を果たしている細胞内シグナル伝達分子であることが示唆された。

PA3-025 ベータアミロイドタンパクによる培養細胞系でのラジカル発生

林 要人[1]、植田 勇人[1]、中島 暉[2]、横山 秀克[3]、大矢 博昭[3]、鎌田 仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

緒言；アルツハイマー病(AD)の原因として老人斑に蓄積するβアミロイド(βA)の細胞毒性が注目されている。その機序としてβAにより発生するフリーラジカルが重要視され、主に一酸化窒素(NO)の研究が盛んである。しかし、NO自体の神経細胞膜との反応性が低いため、ADの広範な神経細胞脱落病変を説明するには至らない。そこでPC12細胞を用いてβAによる細胞障害に関与するラジカルの発生について検討した。方法；PC12細胞はDMEMに7.5% FBS, 7.5% horse serumを加えた培地で37度, 10%CO2にて培養、DMEM中に懸濁させた後使用した。βA(25-35)刺激群(DMEM-A)とcontrol 群(DMEM-B)を作成した。βA刺激群ではβAの最終濃度が200μM となるように調整した。control群ではβA無添加のDMEMを使用した。培養皿に100μlずつ蒔き24時間培養した。βA刺激により発生するラジカルを捕捉するためDMPO, POBNを用いた。両群24時間培養後、各100μlのトラッピング剤を添加し混和後、EPR測定した。結果；活性の強いOHの発生とそれに伴う酸化障害としての脂肪酸ラジカルを確認することができた。考察；βAの細胞障害の解釈として何らかの機序で発生するOHとそれに伴う膜の過酸化障害の重要性が示唆された。

PA3-026 βアミロイドによる神経細胞死の機序におけるJNKおよびFasリガンドの役割

森島 義行[1,2]、後藤 由季子[2,3]、高野 博通[1]、Davis, Roger J.[4]、白崎 康文[1]、Greenberg, Michael E.[2]
[1]第一製薬・創薬第2研、[2]ボストン小児病院、[3]東京大学・分生研、[4]マサチューセッツ大学

【目的】βアミロイド（Aβ）はアルツハイマー病（AD）の原因物質と考えられている。Aβによって誘導される神経細胞死の機序について検討した。【成績】ラット胎仔大脳皮質より調製した初代培養神経細胞をAβで処理すると、24時間後から神経細胞死が認められた。神経細胞死の機序に関与することが知られているc-Jun N末キナーゼ(JNK)のAβ誘導の神経細胞死における役割を検討した。Aβ処理4時間後からJNKの活性化とc-Junのリン酸化が検出された。JNK-c-Jun経路を阻害する遺伝子（DN-SEK1、JBD-JIP1、DN-c-Jun）を神経細胞に導入するとAβによる細胞死が抑制された。JNK3ノックアウト(KO)マウス由来の神経細胞はAβ毒性に対して抵抗性を示した。次に、JNK-c-Jun経路の下流の因子としてFasリガンド（FasL）の役割を検討した。Aβ処理によって神経細胞におけるFasLの発現が増加した。しかし、JNK3 KO神経細胞ではFasLの発現増加は見られなかった。FasLあるいはFasの機能欠失マウス由来の神経細胞ではAβ毒性が低下した。【結論】Aβによって惹起される神経細胞死の機序において、JNKの活性化とその後のFasLの発現が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

PA3-027 APPによる脊髄後根神経節ニューロンの細胞死保護作用

西村 伊三男[1]、桑子 賢一郎[1]、植月 太一[1]、榎戸 靖[2]、吉川 和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御、[2]生合成

アポトーシスを誘導する様々な刺激により，ニューロン内APPの発現が増加する．また，アルツハイマー病脳にはAPPの異常に蓄積したニューロンが観察される．我々はこれまでに，APPの過剰発現によりニューロンがカスパーゼ-3の活性化を介したアポトーシスを起こすことを報告した．また昨年の本学会で，マウス胎仔脊髄後根神経節(DRG)にAPPとカスパーゼにより切断されたAPP断片 (APΔC31)の蓄積したニューロンが存在し，これらはカスパーゼ-3の活性化を伴うアポトーシスを起こしていることを報告した．そこで今回，胎生12日目のDRGニューロンを用いて，培地からのNGF除去によるアポトーシスへのAPPの関与を免疫細胞化学的に検討した．NGF除去の24時間後に約40%のニューロンでアポトーシスに特徴的な核がみられ，活性型カスパーゼ-3及びAPΔC31特異抗体に対して免疫陽性を示した．APPに対するアンチセンスオリゴを添加したところ，APPの発現は抑制され，NGF除去によりアポトーシスを起こすニューロン数が70%以上に増加した．これに対して，センスオリゴ添加群ではアポトーシスの増加はみられなかった．したがって，APPはNGF除去の際にDRGニューロンに保護的に機能するが，細胞内に異常に蓄積するとカスパーゼ-3を介したアポトーシスを引き起こすことが推定される．

PA3-028 アポトーシスに関連した簡便な細胞内カルシウム濃度測定方法

吉田 一郎[1]、門司 晃[1]、橋岡 禎征[1]、田代 謙一郎[1]、田代 信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学

細胞生理機能の多くは細胞内遊離カルシウムイオン濃度（$[Ca^{2+}]_i$）により調節されており、その測定は重要である。蛍光色素フラ2は感度、特異性の高さ、および生細胞に導入できるため、$[Ca^{2+}]_i$の測定に繁用されている。しかしながら、フラ2色素は陰イオン排出機転阻害剤を使用しない場合、速やかに細胞内から排出されるため、培養液中で蛍光を発し測定誤差を生じさせる欠点がある事が知られている。我々はフラPE色素とフラ2色素とを比較した結果、フラPE色素はフラ2色素と比較して、陰イオン排出機転阻害剤を使用しなくても色素の細胞外漏出は低いことを実証した。そして、コラーゲン被覆されたポリスチレン培養皿を用いて細胞を接着させた状態での培養を継続しつつ$[Ca^{2+}]_i$を測定できるように応用した。漏出性の少ないフラPE色素とコラーゲン被覆96穴培養皿を用いた培養条件で、蛍光マルチプレートリーダによって、アポトーシス誘導の初期応答における$[Ca^{2+}]_i$を簡便で正確に測定できる方法を確立したので報告する。

PA3-029 ニンニク由来の神経栄養因子S-allyl-L-cysteineのラット海馬培養神経細胞死に対する効果

小菅 康弘[1]、石毛 久美子[1]、枝川 義邦[1]、齋藤 洋[1]、伊藤 芳久[1]
[1]日本大・薬・薬理

成熟ニンニク抽出液中に含まれる有機イオウ化合物の1つであるS-allyl-L-cysteine (SAC)は、神経栄養因子作用や抗酸化作用などの様々な生理活性を持つことが報告されている。我々はラット海馬初代培養神経細胞を用いて、amyloid β-protein (Aβ)、脂質過酸化反応で生じるアルデヒド生成物の1つである4-hydroxynonenal (HNE)および小胞体での蛋白質の糖鎖修飾阻害薬であるTunicamycin (Tm)により誘発される神経細胞死に及ぼすSACの効果を比較検討した。小胞体ストレスや小胞体の機能低下が関与することが示唆されているAβ(5μM)誘発細胞死に対して、SACは10^{9} - 10^{6}Mで濃度依存的な保護効果を示した。また、Aβの暴露は細胞内の活性酸素種 (ROS)レベルを増加させたが、SAC (1μM)の添加により、このROSレベルの増加は抑制された。しかし、このSACの保護効果と細胞内グルタチオンレベルは関係がなかった。Tm (10 mg/mL)により誘発された細胞死においても、SACは10^{9}-10^{6}Mで濃度依存的な保護効果を示した。これに対して、HNE (25および50μM)により誘発された細胞死では、SACによる保護効果は全く認められなかった。以上の結果から、SACは小胞体ストレスが関与する細胞死に対して選択的に保護効果を示すことが示唆された。

PA3-030 ラット脳におけるCaspase familyおよびApaf-1の加齢による変動

藤本 貞毅[1]、谷野 浩子[1]、楠田 敏博[1]、下濱 俊[2]
[1]京都薬大・衛生化学、[2]京都大・医・神経内科

アルツハイマー病を含む神経変性疾患で起る神経細胞死には、少なくともアポトーシスによる細胞死の存在が示唆されており、また、このアポトーシス関連分子としてCaspase (Cas) familyやApaf-1(Ap)などが認識されている。しかし、これらのタンパク質について、脳での発現や、正常に経過する加齢情況での脳内変動に関する情報は乏しい。今回、Cas familyとApについて、ラットの加齢に伴う脳内の変動ならびに、細胞内局在性を調べた。

Wistar雄性ラットを用い、胎仔期から96 週齢までの大脳皮質を試料とした。Cas familyおよびApはそれぞれの特異抗体を用いたWestern-blot法により解析した。

Cas-3,-7,-8,-10はE-19で高発現しており、出生後急激に低下した。一方、Cas-2 は出生直後までほとんど発現せず、4週齢以降に高発現していた。また、Cas-6,-9,およびApは発生初期から96週齢にかけてほぼ同レベルの発現が認められた。さらに、8週齢ラット脳を用いて、細胞内局在性を調べたところ、Cas-2,-3,-6,-9とApは可溶性画分のみならず、神経終末画分にも高発現していることを認めた。これらの結果は、脳のCasとAp は発生と加齢において別々に制御されていることや、CasとApは神経細胞死の制御のみならずシナプスの可塑性にも関与していることを示唆する。

PA3-031　小胞体ストレスにより引き起こされる細胞死メカニズム

人見　淳一[1,3]、片山　泰一[1,3]、谷口　学[1,3]、今泉　和則[2]、遠山　正彌[1,3]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・細胞構造学、[3]科学技術振興事業団

最近、アルツハイマー病や脳虚血で観察されるような神経細胞死が小胞体(ER)を起源とする細胞死であると指摘され始めた。ERは糖鎖修飾や立体構造形成を通して蛋白質の正常な折り畳みを行う場である。TunicamycinやThapsigarginのようなER機能を撹乱する刺激によってER内に折り畳みの異常な蛋白質が蓄積する状態をERストレスと呼ぶ。この状態が長く続くと細胞はアポトーシス様の細胞死を引き起こす。しかしその詳細なメカニズムは明らかではない。　我々はERストレスを負荷した際の細胞死シグナル伝達機構について神経芽細胞腫SK-N-SH細胞を用いて、ERストレス負荷後、経時的に細胞を回収あるいは固定し、遠心分離による細胞内オルガネラ分画、免疫沈降法、免疫組織化学的解析等により検討を行った。ERに局在することが知られているCaspase-12がERストレス負荷時にERから細胞質に放出されることを見出した。また、それに同調するかたちでCaspase-3活性の上昇とその後に核の断片化を伴うアポトーシス様の形態変化を観察した。本学会ではCaspase-12の細胞質への遊離がERストレス後の細胞死シグナルの活性化にどのように結びつくかを考察したい。

PA3-032　ラット脳NO合成酵素陽性細胞に対するテトラヒドロビオプテリン枯渇の効果

越村　邦夫[1]、川口　美喜子[1]、村上　宜男[1]、加藤　譲[1]
[1]島根医科大学・医・第一内科

一酸化窒素(NO)は細胞毒性を有するが、NO産生神経細胞はNO毒性に対して抵抗性を有することから、NO毒性に対する自己防御因子の存在が示唆されている。近年、NO合成酵素(NOS)の補酵素であるテトラヒドロビオプテリン(BH_4)がNOを分解することが報告され、NO毒性に対する自己防御因子の可能性が示唆された。本研究ではBH_4が脳内においてNO毒性に対する自己防御因子として働くかどうか検討するために、2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine (DAHP)の持続投与後にラット海馬ならびに大脳皮質のNOS陽性細胞数を検討した。浸透圧ポンプを用いてDAHPを14日間末梢に投与後、海馬ならびに大脳皮質においてHPLCによるBH_4の測定とbNOS抗体による免疫染色を行った。また、脳透析法により海馬、大脳皮質のNO代謝物(NOx)を測定した。DAHP投与により、海馬ならびに大脳皮質のBH_4含有量は減少した。しかし、海馬、大脳皮質におけるNOxレベルは変化しなかった。この結果は、DAHP投与によりBH_4含有量は低下したが、NOSの補酵素活性は保たれたことを示唆する。海馬、大脳皮質におけるNOS陽性細胞数はDAHP投与により減少した。この減少の程度はBH_4の減少の程度と近似した。この結果はラット海馬ならびに大脳皮質におけるBH_4含有量の低下がNOS陽性細胞数の減少を誘導することを示唆する。

PA3-033　一酸化炭素(CO)による脳神経障害における酸化ストレスの関与

上村　公一[1]、星野　純尚[1]、工藤　利彩[2]、足立　順子[2]、上野　易弘[2]、前川　剛志[3]、吉田　謙一[1]
[1]東京大院・医・法医、[2]神戸大院・医・法医、[3]山口大・医・救急

COによる障害はヘモグロビンCO形成によるhypoxiaで説明されてきたが、COは直接の細胞障害作用や酸化ストレス生成傾向もあると考えられている。人工呼吸下、sham、hypoxia、CO32℃、CO37℃、CO39℃の各群のラットに90分間ガスを吸入させた後、回復の2日後、脳を固定した。HE・4-hydroxy-2-nonenal（HNE）・TUNEL染色及び過酸化脂質（7-hydroperoxycholesterol、7β-hydroxycholesterol、7-ketocholesterol）の定量を行い、遅発性神経細胞障害について評価した。大脳皮質の神経細胞は、核の濃染（pyknosis）や細胞質の好酸性変化を示したが、TUNEL染色は陰性であり、necrosis と考えられた。CO37℃群はhypoxia 群と比べ、pyknosis 陽性率は高いが、血中PaO_2は高く、細胞障害はhypoxiaだけでは説明できない。CO32℃群では、細胞障害、HNE染色、脂質過酸化物のいずれもCO37℃、39℃群より低く、低体温療法の効果に酸化ストレス生成の抑制が関与することが示された。以上より、COによる障害はhypoxia のみでは説明できず、酸化ストレスが神経細胞障害に関与すること、酸化ストレス生成及び神経細胞障害の程度の間に温度依存性があることが示された。

PA3-034　プロスタグランジンE_2による神経細胞のアポトーシス

高寺　恒雄[1]、湯本　浩司[1]、戸塚　佳子[1]、大屋敷　孝雄[1]
[1]北陸大・薬・臨床化学

種々の生理作用を有するプロスタグランジンは脳においても多くの機能を発揮していると考えられる。今回、脳障害への関与を明らかにするため、プロスタグランジンE_2 (PGE_2)の神経細胞に対する細胞毒性の有無を調べた。

PGE_2 (5～25 μM) はラット胎仔(E18-19)より調製した大脳皮質培養細胞(培養10～11日目)に対して48時間処理すると、濃度依存的に細胞の萎縮や、核の凝集・断片化を示すアポトーシスを引き起こした。アポトーシスであることはアガロース電気泳動法によるDNA断片化でも確認した。どのPGE_2受容体サブタイプがアポトーシスに関与するかを調べるため、EPサブタイプEP1、EP2、EP3に選択的なリガンドとして、17-phenyl trinor PGE_2, ButaprostおよびSulprostoneをそれぞれ用いたところ、EP2に選択的なリガンドのButaprostによって著しくアポトーシスが誘導された。

一方、PGE_2処理によってカスパーゼ-3の著しい活性化が24時間まで見られた。また、カスパーゼ-3阻害剤はPGE_2によるアポトーシスを抑制した。EP2受容体の細胞内情報伝達物質であるcAMPによってもアポトーシスが誘導された。以上のことから、PGE_2はEP2受容体サブタイプを介してラット大脳皮質培養細胞に対し、カスパーゼの活性化を伴うアポトーシスを引き起こすことが示唆された。

PA3-035　有機スズ投与ラット海馬における神経細胞死と細胞新生に及ぼすグルココルチコイドの影響について

定松　美幸[1]、今井　秀樹[2]、加藤　進昌[3]
[1]東大・保健センター・精神、[2]国立環境研究所、[3]東大院・精神医学

有機スズの1種であるトリメチルスズ(TMT)は、ラットに経口投与した際、海馬CA3領域に選択的な神経細胞死を引き起こす。われわれは、TMT投与後、一過性に血中コルチコステロン(CORT)が上昇すること、両側副腎摘徐術(ADX)を施した上でTMTラットでは、細胞死は増悪することを既に確認した。今回、TMTラット海馬における細胞死と細胞新生の経時的、空間的変化について詳細に調べ、ついでADXを施したTMTラットについて同様に行い、CORTの果たす役割を検討した。雄性Sprague-Dawleyラットを用い、対照群、TMT群、TMT＋ADX群、ADX群の4群について、屠殺24時間前にBromodeoxyuridine(BrdU)を投与し、TMT投与後1,2,5,7,14日のラット海馬標本を作成した。
TMT群で、投与後1日目から海馬CA1,3の錐体細胞層,歯状回顆粒細胞層に著明な神経細胞死を認め、5日目に最大となり、以降減少した。細胞新生は投与後2日目から門部、顆粒細胞層の内外に点在していたが、細胞層そのものには認められなかった。ADXは単独では若干の細胞死を認めるのみであったが、TMT投与による細胞死、細胞新生いずれの変化も増大させた。細胞新生の一部はニューロンであることが確認された。

PA3-036　ドモイン酸誘発発作による神経細胞損傷のマッピング：細胞膜破損マーカーを用いて。

神山　暢夫[1]、張　日輝[1]、売野　智之[2]、川上　順子[1]
[1]東京女子医科大学・医・第一生理、[2]東京女子医科大学・医・脳神経外科

ドモイン酸（DA）はAMPA/KA受容体アゴニストであり、辺縁系に注入すると、カイニン酸と類似の興奮毒性による再帰性発作を誘発し、辺縁系の各所において神経細胞損傷を引き起こすことが知られている。この神経細胞損傷と発作の発生機序の関連を調査するために、細胞膜の破損した細胞を標識できるethidium homodimer (EHD)を用いて、ラット脳における損傷細胞の分布を追跡した。DAを扁桃核に注入後、１日から８日後にEHDを脳室内に投与し、浸透を待ってから潅流固定し、スライス標本で観察した。海馬CA領域、視床mediodorsal核、reuniens核、parietal皮質などに EHD でラベルされた核を持つ細胞が見られ、これらの部位で細胞膜の損傷を伴うネクロティックな変化が起きていることが示された。DAを投与した扁桃核そのものでは、組織像や、変性ニューロンの細胞質を標識できるfluoro Jade Bのラベルにより明らかに組織の損傷が起きている場合でも、EHDによる標識が起こらない場合と、ほぼ全域が標識される場合があり、複数の損傷機構が関与している可能性を示唆している。

PA3-037 若齢ニホンサルの身体成長と運動学習に伴う起立姿勢維持と二足歩行運動能力の獲得過程

橘 篤導[1,2]、森 大志[1]、中溝 克己[1]、高須 千慈子[1]、森 将浩[1]、森 茂美[1,2]
[1]生理研・生体システム、[2]総研大・生命科学

報酬条件付け運動学習によって若齢雄ニホンサル（*M. Fuscata*、n=2、体重：3.3、3.8kg）がどのように起立姿勢の維持，二足歩行運動能力を身体成長に伴い獲得するのかをそれらの姿勢と歩容の変化に着目して運動力学的に解析した．サルの身長・体重は解析期間（16-18ヶ月）を通して増加した．サルの起立姿勢および歩容は高速ビデオ録画装置等を用いて撮影した．体表上の定点（目，耳珠，股・膝・足・中足指節関節、爪先）からスティックフィギュアを作成し，これから体幹軸の動揺度，体幹軸・各下肢関節角度を求めた．サルは運動学習開始直後には自立的な起立姿勢の維持は困難であったが，1-3週間の内に不安定ながら可能となり，低速度トレッドミル上で二足歩行運動を実行した．運動学習を継続するとサルの体幹軸はより直立位となり，体幹と下肢運動を協調させて一定の空間位置で律動的な歩行周期を繰り返した．下肢の隣接する二関節は各歩行周期で協調した周期運動を繰り返した．以上の成績はサルが身体成長および運動学習により筋骨格系を発達させるとともに，起立姿勢維持と下肢関節運動の制御に関わる新しい神経機序を獲得し，それらを機能統合することによって安定した直立二足歩行を実行したと考えられる．

PA3-038 歩行運動により賦活される脳領域：サル直立二足歩行モデルを用いた糖代謝PETによる研究

森 大志[1]、橘 篤導[1]、中溝 克己[1]、高須 千慈子[1]、達本 徹[2]、塚田 秀夫[3]、森 茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム研究部門、[2]生理学研究所・脳機能計測センター、[3]浜松ホトニクス・中央研究所

ニホンサル（*M. Fuscata*）は長期間の報酬条件付け運動学習により，トレッドミル上での直立二足歩行運動を実行する能力を獲得し，その歩容にはヒトの歩容と共通する運動力学的特徴がみられる．本研究ではこの動物モデルを用い，糖代謝PET（Positron Emission Tomography）法によりサル高次脳内で直立二足歩行および四足歩行運動の実行に伴って賦活される脳領域の同定を試みた．このためトレッドミル上での直立二足および四足歩行運動をすでに学習したサルに[18F]FDG（fluoro-deoxyglucose）を投与し，その直後からトレッドミル上での直立二足または四足歩行運動課題を約30分間実行させた．モンキーチェアでの約30分間の座位の維持を対照課題とした．各歩行運動課題または対照課題の実行後にPETスキャンを行い，各々の歩行運動課題と対照課題とを比較して糖代謝が亢進している脳領域を同定した．二足および四足歩行運動課題ともに対照課題に比べ，小脳虫部，視覚関連領野，運動野に優位な糖代謝の亢進が観察された．以上より，複数の運動分節の機能統合を要する歩行運動は高次脳内の様々な制御機構を動員して実行されていることが示唆された．

PA3-039 Level、Downslopeトレッドミル歩行における体幹筋の運動学的、筋電図学的研究

和田 直己[1]、赤谷 順子[2]、志柿 則子[2]、宮嶋 倫子[1]、藤井 喜信[1]
[1]山口大学・農・獣医生理学、[2]山口大学大学院連合獣医学研究科

我々はネコの体幹の姿勢、運動の神経制御について研究を行っている。体幹は体の最も大きな部分を占めており、体のあらゆる部位からのさまざまな感覚入力が統合される部分であり、あらゆる運動を行う際、また異なる姿勢を維持する時にはまず体幹の安定が要求される。体幹の神経制御の重要性は明らかであるが、研究報告は少なく、不十分である。陸棲哺乳類の四足歩行動物の歩行運動における体幹の運動は主に四肢によって発生し、体幹の回りの体幹筋はその運動の調節を行っている。平坦な床歩行における体幹軸上筋は両側性に1完歩に2度の筋放電を示し、この放電は体軸の弯曲を抑制し、体軸の安定をはかっている。体幹筋のリズミカルな筋放電は基本的には脊髄に存在するリズム発生器によって発生していることが示唆されているが、実際の筋活動とは異なる。これらは末梢入力、また脊髄下行路の重要性を示唆する。我々はネコのトレッドミル登り歩行においては体幹筋の筋放電パタンが平坦歩行と異なることを示し、体幹筋の歩行運動における神経制御に対する末梢入力、また脊髄下行路の重要性を示した（Wada & Kanda, 2001）。今回は下り歩行における体軸の運動と体幹筋の神経制御について検討を行った。

PA3-040 ネコ小脳歩行誘発野の微小破壊と歩行運動時における運動分節の協調障害

中溝 克己[1]、森 大志[1]、奥村 哲[1]、橘 篤導[1]、森 将浩[1]、高須 千慈子[1]、森 茂美[1]
[1]生理学研究所・生体システム

左右の小脳室頂核からは同側性および交叉性の室頂核遠心路が始まる。この交叉性遠心性線維は小脳白質正中部で交叉してフック束を形成する。フック束には左右の脳幹および上部頚髄へ下行性に投射する室頂核網様体路、室頂核前庭路、室頂核・上丘・網様体路、室頂核脊髄路と、左右の視床へ上行性に投射する室頂核視床路が含まれる。除脳ネコにおいてフック束の正中部（小脳歩行誘発野 cerebellar locomotor region, CLR）を連続微小電気刺激すると、流れベルト上で制御歩行が誘発できる。本研究ではCLRの機能的意義を解明するため、正常ネコのCLR（P7.0, LR0, H0）を電気的に微小破壊した。破壊部位は実験終了後に組織学的に確認した。破壊後2日目から実験室内で無拘束のネコの行動をビデオカメラで撮影するとともに観察した。CLRを破壊されたネコは体幹と頭部の位置を低く保ちながら注意深く歩いた。前後肢の協調運動は阻害され、ネコが方向転換を試みるとバランスを崩してしばしば転倒した。以上の結果は室頂核からの交叉性遠心路を下行または上行する運動指令情報が、姿勢および歩行運動の制御に際して頭部・頚部・体幹および前・後肢運動分節の動きを時間的・空間的に協調している可能性を示唆する。

PA3-041 歩行運動の発現・制御に関わる腰髄介在細胞回路の構築

松山 清治[1]、青木 藩[1]
[1]札幌医大・医・第二生理

【目的】歩行運動の発現・制御に関わる脊髄神経機構の構築を明らかにするため、後肢筋運動ニューロン層（MN層）および腰髄前角交連細胞層（VIII層）を支配する腰髄介在細胞群の分布と形態について逆行性神経標識法を用いて解析した。
【方法】麻酔ネコの腰髄前角に記録用と神経トレーサー注入用の2連ガラスピペットを刺入し、後肢伸筋（大腿四頭筋・腓腹筋）支配神経刺激で誘発されるフィールド電位記録からMN層とVIII層を同定した後、各部位にトレーサー（BDA, 20%）をナノリッターポンプを用いて微量（10nl）圧注入した。2週間後に動物を灌流固定し、腰仙髄L3-S2の50 μm連続切片を作製した。これらの切片をABC/DAB法により反応しBDA逆行性標識細胞を可視化した。
【成績】MN層とVIII層注入例の両者ともBDA標識細胞はL3-S2髄節を通して両側性に分布し、その分布密度はBDA注入部位の近傍ほど高かった。標識細胞の左右分布の比較ではMN層注入例では注入側優位であったが、VIII層注入例では両側ほぼ同程度であった。また両者の例とも注入側標識細胞の多くはVII層介在細胞であるのに対し、反対側ではVIII層交連細胞が主であった。これら標識細胞の多くは小-中型の多極細胞であったが、VIII層には紡錘細胞も多く認められた。以上の成績をもとに歩行運動の発現・制御に関わる腰髄介在細胞機構の構築について考察する。

PA3-042 ネコ上丘深層ニューロンの単一軸索の上行性投射様式

佐藤 二美[1]、佐々木 誠一[2]、本多 祥子[1]、早川 亨[1]、川島 友和[1]、佐々木 宏[1]
[1]東京女子医大・医・解剖、[2]茨城県立医療大・医科学センター・生理

上丘深層には様々な感覚入力が入り、下行性に脳幹の核や、脳幹網様体、脊髄に投射していることは、よく知られている。しかしながら、その上行性の投射様式については、いまだ不明である。そこでネンブタール麻酔下のネコを用い、上丘深層に biotin dextran amine を微量注入して、標識された単一軸索の走行を解析した。主軸索は中心灰白質を迂回するようにして腹側に走り、動眼神経核レベルの中心被蓋野で反対側に向かう下行枝と、同側を吻側に向かう上行枝とに分岐する。上行枝はそこからほぼ位置を変えずに上行し、中心灰白質や 中心被蓋野に分布する数本の側副枝を出した後に、間脳に入る。間脳での軸索の分岐様式には以下の3タイプあった。1) 腹側に向かって走り、Forel野、不確帯に分布するもの、2) 背側に向かい、束傍核、正中中心核を主とする髄板内核群、背内側核などに分布するもの、3) 背腹両者に分布するものである。このことから、上丘深層ニューロンが、下行性に運動関連の核に投射すると同時に、Forel野を介して、あるいは 束傍核、正中中心核からの線条体投射を介して、運動発現調節に関わっていることなどが示唆された。

PA3-043　サッカード課題における確率的予測: 心理物理実験および神経回路モデルによる解析

角田　吉昭[1]、中村　清彦[1]
[1]東京工業大学大学院総合理工学研究科

環境の確率的変化に対する予測に基づいてサッカードを生成する神経機構を，心理物理実験と神経回路モデルによる解析から調べた．Carpenter等(1995)は確率的変化に対する予測をサッカード眼球運動の反応時間で調べた．本研究では，感覚入力に基づいて予測を修正してサッカードを決定する過程とその結果をサッカードの実行に移すまでの過程の２つを明確に分離して調べられる心理物理実験を考案した．本サッカード課題では目標が呈示されることに遅れてサッカードの開始を指示する信号を呈示した．この遅延時間に予測が修正され，反応時間に予測がどの程度修正されたが反映されると考えた．
実験結果：(1) 遅延期間が長くなるほど反応時間は短くなった．(2) 遅延期間がある時間を超えると反応時間が短くならず一定となった．(3) 一定となった反応時間は目標の呈示確率に依存して変化した．
解析結果：(1) 上記の活動レベルの傾きは行動開始指示信号の呈示により変化することが示された．これは予測に基づいて行動を実現する神経機構は，予測により行動を促進する経路と行動開始信号により行動を起動する経路が並列に働いていることを示唆する．さらに，この並列神経機構は電気生理学データに基づいて提案されているサッカードの神経機構とも一致する．

PA3-044　ネコ咀嚼時舌運動の大脳皮質運動野制御

平場　久雄[1]、佐藤　貴子[2]、鴨川　紘征[1]
[1]日本大・歯・生理、[2]日本大・歯・口腔外科I講座

覚醒したネコを用い，咀嚼運動の大脳皮質制御機構を調べている。我々は，咀嚼運動に関連した領野として知られている，運動野のM，PとC領野，咀嚼野(MA)そして第一次体性感覚野(Orofacial SI)で咀嚼運動時の単一ニューロン活動（咀嚼運動関連ニューロン，MRN）を記録し，さらに各領野を破壊し咀嚼運動への影響を検索している。今回は，P領野のMRNs活動様式，顔面口腔領域に受容野を持つニューロンの性質と分布，さらにP領野の局所的破壊後（0.1％カイニン酸，2 μl）の顔面口腔行動および咀嚼運動の変化を検索した。　その結果，1）MRNsは，顎や舌運動に先行し活動が変化するものが多く記録できた。2）顔面領域や口腔領域に受容野を持つニューロンは，P領野では混在していた。3）破壊後咀嚼運動時の食物摂取のための舌出しが顕著に変化した（破壊前と比較し，舌出し率170%，オトガイ舌筋筋活動120%および顎最大開口量136%に増加）。一方，餌をスプーン上から摂取する際、口へ運ぶ途中でこぼし，食物摂取率は破壊後約80%まで減少した。　以上より，P領野のMRNs活動は舌運動に関連したものが多く，またP領野の破壊で舌の運動に関連した障害が認められたため，この領野は咀嚼運動時の舌運動の制御に関連していることが推察された。

PA3-045　経頭蓋磁気刺激法によるヒトのbimanual coordinationの解析

渋谷　賢[1,2]、大木　紫[1]
[1]杏林大学医学部第一生理、[2]東京学芸大学

経頭蓋磁気刺激法により，ヒトの両手協調運動中の一次運動野への刺激効果を調べた．健常被験者に左右の示指を用い，水平位置に置かれた1対のプレートを一定位置に保持するよう指示した．それぞれのプレートにサーボモーターでdistal 方向へ負荷をかけ，指がプレートを押す力を増す反応を誘発した．運動中，プレートへの垂直方向の力と，左右の第一背側骨間筋および浅指屈筋から表面筋電図を記録した．プレートへの負荷は (1) 左のみ負荷，(2) 右のみ負荷，(3) 両方に同時負荷がランダムな順序で起こるが，(3)の出現確率を最も高く設定した．このような設定下では，(1),(2)の負荷条件中に，加重を受けない反対側の指にも一過性の反応（response coupling）が見られた（cf. Ohki & Johansson, 1999）．プレートへの負荷前，反応中および一定負荷に対する保持期間中に，時々左一次運動野の磁気刺激を行った．この結果右指のresponse coupling に伴い，左一次運動野の一過性の活動上昇が観察された．また，左運動野刺激は左指の反応を促通した．従って両手協調運動を準備しているときには，左右の感覚運動情報処理間の機能的連絡が存在する可能性が示唆された．

PA3-046　アカゲザルにおける顔面動作の条件付けの試み

倉岡　康治[1]、泉　明宏[1]、中村　克樹[1]
[1]京都大・霊長類研究所・行動神経

二頭のアカゲザルを、異なる視覚刺激に対応させて異なる顔面動作(口を開ける、舌を出すなど）を行うように訓練した。いずれのサルも、異なる手の形あるいは異なる色に対して二種類の顔面動作を行うことができた。正答率は各個体において９０％を超えていた。サルは社会的な状況に置かれていなくても条件づけられた視覚刺激に従って顔面動作を行えることが示された。これらの結果は、サルの顔面動作は実験室での研究対象となるのに十分柔軟性を持ったものであることを示唆する。例えば、顔面動作の表出に関与する神経機構の研究などが考えられる。

PA3-047　覚醒サルにおける自発的摂食行動時の顎運動および咀嚼筋活動

橘　吉寿[1,2]、増田　裕次[1]、キム　ソカン[1,3]、岩田　幸一[1]、野首　孝祠[1]、森本　俊文[1]
[1]大阪大院・歯・高次脳口腔機能学、[2]大阪大院・歯・顎口腔機能再建学、[3]大阪大院・歯・顎口腔病因病態制御学

本実験では、サルの捕食から嚥下にいたるまでの一連の摂食行動を分析することを目的とした。サルにボタン押し課題を習熟させ、予測された飼料を自発的に摂食できるよう訓練した。ボタン押し課題では、まずスタートランプを一定時間サルが押した後、Delay Periodを経て飼料が給餌器から提示される。この際、ボタン押し直後に手がかりランプが点滅（バナナは黄、リンゴは赤）して、提示される飼料を予測できる課題とした。また、手がかり刺激無しで飼料を予測できない課題も用いた。サルにおける一連の摂食行動は、顎運動および筋電図パターンから、４つのステージに分類することができた。給餌器から飼料を捕食するために舌を突出する舌突出期、捕食してから臼歯部に飼料を運ぶ移送期、リズミカルな顎運動パターンを呈し、臼歯部にて粉砕・臼磨する臼磨期、粉砕された試料を咽頭部に輸送する嚥下準備期に分類した。飼料の予測に関わらず、同様の４つのステージが認められた。さらに、給餌器から試料が提示されてから舌突出が始まるまでの反応時間は、手がかり刺激有りに比べ、手がかり刺激無しの場合には反応時間のばらつきが大きくなる傾向にあった。

PA3-048　不随意性注視運動時の眼球と頭部運動系の解離

鈴木　貴美[1]、平井　直樹[1]
[1]杏林大・医・第一生理

視覚誘導性注視運動には多くの場合随意性の要素が含まれている。今回、視覚刺激に向かう不随意性注視運動を解析することにより、注視運動時に眼球運動と頭部運動がどのように統合されているかを解析した。健常被験者に暗室で、まず正中に設置した注視点を固視させた。注視点消灯200ms後に、水平10度の位置に設置したLEDを左右ランダムに点灯した。被験者に、その刺激と反対方向に視線を向けさせるように指示した。このときの水平性眼球運動と頭部運動を記録した。正しく光刺激と反対に視線を向けることの出来た施行は83%で、このときの眼の反応時間は188ms、頭の反応時間は200msで両者間には有意な相関が見られた。残りの施行では、眼と頭が誤って光刺激に向いてしまう応答（6%）も見られた。しかし、頭は正しく反対に向くが眼が誤って刺激方向に向く（6%)、逆に眼は正しく反対に向くが頭が刺激方向に向く（5%）という両運動系が解離する場合がみられた。誤って視覚刺激方向に向く眼と頭の応答時間はそれぞれ平均128msと142msで、正しく逆方向に向く応答時の反応時間よりともに有意に早かった。特に眼球運動は正しく応答したときにはほとんど出現しなかったエクスプレスサッカード群であった。

PA3-049 高速ビデオ法によるマウス急速眼球運動計測システムの開発

坂谷 智也[1,2]、伊佐 正[1,2]
[1]総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻、[2]生理学研究所・統合生理研究施設・高次脳機能研究プロジェクト

急速眼球運動（サッカード）とは動物が視覚外界を探索する時に観察される速い眼球運動である。サッカードに関わる神経機構を、分子遺伝学的手法と電気生理学的手法を組み合わせて行動レベルおよび分子レベルから解明し、さらにはマウスを用いた眼球運動を指標とする新たな認知・学習課題を開発することを目的として、我々はマウスのサッカードをビデオ映像からリアルタイムで計測するシステムを開発した。本計測システムは高速ビデオカメラ（２４０ヘルツ）と、ＩＢＭ互換ＰＣ（OSとしてWindows2000を使用）上で動作する自作の画像処理ソフトから構成される。近赤外光照射下のマウスの眼球瞳孔画像を円で近似し、円中心座標と眼球半径から眼球角度座標を計算、眼球位置と眼球移動速度ならびに瞳孔面積をリアルタイムで出力する。さらに瞳孔面積変化率をもとにした瞬きの検出も可能である。本システムを用いて頭部固定・覚醒状態における、マウスの自発的なサッカードおよび中脳上丘の電気刺激によって誘発されるサッカードを定量的に測定することができたのでその結果も併せて報告する。

PA3-050 視標の目立ち易さがサルの追跡眼球運動に及ぼす影響

長谷川 健[1,3]、小高 泰[2,3]、三浦 健一郎[3]、河野 憲二[2,3]
[1]九工大院・高次脳機能、[2]産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門、[3]CREST/JST

視標の目立ち易さが、サルの追跡眼球運動に及ぼす影響を調べる目的で、追跡眼球運動のオープンループ期間（視標の動き始め後、50-110msの間）の眼球位置の変化を調べた。スクリーン（70x40度）に、視標と背景を呈示した。視標（3x3度）は、14個の緑あるいは赤の同一色のドット（各0.5x0.5度）で、背景も同じ密度の緑あるいは赤のドットで構成した。視標の色を背景と同色、あるいは異色に操作し、目立ち易さの効果を検証した。視野中央に呈示した注視点（0.5x0.5度）が消えると同時に、視標を一定速度で動かし、サルにその動きを追跡させた。視標が中心窩から離れる方向に動いた場合、視標の目立ち易さによる眼球運動の違いは認められなかったが、視標が中心窩に向かって動く場合、視標が目立つ条件で、眼球運動は優位に大きかった。次に、はじめは背景と同色とした視標の色を、さまざまなタイミングで異色に変化させ、目立ち易さの時間的な影響を検討した。視標が動き出す100ms前に色を変えても、眼球運動に変化が見られた。この結果は、視覚的注意が、中心窩に向かう視標の視覚情報処理の効率を特異的に上昇させることを示唆している。このメカニズムは、自分に向かって動いてくる物体の効果的な追跡に寄与すると考えられる。

PA3-051 ヒト左右眼の独立した運動による滑動性眼球運動と輻輳運動

武市 紀人[1]、Sergei Kurkin[1]、赤尾 鉄平[1]、佐藤 史江[1]、福島 順子[1]、福島 菊郎[1]
[1]北海道大院・医・統合生理

滑動性眼球運動と輻輳運動は、いずれもゆっくり動く視覚対象の追跡に必須である が、前者は網膜slip（速度）情報を、後者は両眼視差（位置）情報を使い、いずれも 左右眼に対しconjugate、あるいはdisjunctiveの同じ大きさの指令を出し、非対称性 の運動は、輻輳運動と他のシステム（例、サッカード）との干渉により生ずると説明 されている。私どもは滑動性眼球運動と輻輳運動が両眼球に対し同一指令を送るかど うかを検証するために、コンピューター画面上の仮想空間で正弦波状に奥行き方向に 動く仮想視標を、LCDシャッターを通して左右眼に個別に与えた。さらに左右眼に提 示するスポットを異なる周波数（例、0.2Hzと0.5Hz)で与えると、被験者は単一視標が奥行きと前額面方向に複雑に動くように知覚した。このようなスポット刺激に対し 左右眼は、それぞれの網膜に与えられた視標運動に対して独立に応答しながら滑動性 眼球運動と輻輳運動を行った。以上の結果は、ヒトの両眼球は左右独立して両眼球運 動を行うことが出来ることを示す。

PA3-052 脛骨神経への高頻度電気刺激によって誘発される持続的なヒラメ筋の不随意活動

野崎 大地[1]、河島 則天[1]、中澤 公孝[1]
[1]国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所・運動機能系障害研究部

従来、脊髄運動ニューロンの活動の有無は高位中枢・末梢からの神経的入力に応じて決定すると考えられてきた。ところが近年、主に動物実験によって、脊髄の運動ニューロンに一過性の興奮性入力を加えると、入力停止後もなおニューロンの持続的な発火活動が観察され、しかもこの持続的な発火がニューロン自体の内在的な性質に起因する、ということが明らかにされてきた。本研究は、若年健常者を対象に、Ia求心性神経線維への電気刺激をトリガとして、持続的な運動ニューロンの活動を誘発することができるかどうかを検証することを目的とした。膝窩部の脛骨神経にH反射が誘発される閾値以上の強度の電気刺激を50Hzで1秒間程度加えると、刺激を停止した後も数分にも及ぶ持続的なヒラメ筋の不随意活動が生じた。また、ヒラメ筋運動ニューロンと抑制性結合をもつ総腓骨神経への電気刺激によってこの持続的筋活動を停止させることができた。一方、持続的筋活動は、その最中に単発のH反射を誘発しても停止しなかった。これらの結果は、本研究で観察された持続的筋活動が、筋線維自体の持続的発火や筋紡錘の影響とは無関係であり、運動ニューロン自体の持続的な発火に起因することを示唆している。

PA3-053 GABA受容体を欠損した線虫(unc-49)の運動の特徴

新貝 鋤蔵[1]、星 勝徳[1]、若林 篤光[1]、小栗栖 太郎[1]
[1]岩手大学・工・福祉システム

線虫C. elegansの行動を量的に計測して、運動機能に関連するタンパクの欠損が行動にどのように影響するかを調べたい。unc-49はGABA受容体の一種が欠損した変異種である。この線虫が寒天プレート上を自由に移動運動する様子をVTRに記録した。再生画像を計算機の援助の下に解析して、虫の状態を前進運動、後退運動、停止の３状態に識別し、各状態への滞在時間、およびターン（進行方向の鋭角的変化）間隔を求めた。平均滞在時間は各状態240、15、32秒、平均ターン間隔は114秒であった。Unc-49GABA受容体は主に筋肉に発現しているが、少量は神経細胞にも発現している。野生種、unc-25（GABA合成酵素欠損種）、unc-47（シナプス小胞上GABAトランスポーター欠損種）に比べて、unc-49では後退時間の長さと頻度が大きい。その可能性のある理由について議論したい。また、これら変異種の移動運動中の形についても報告したい。

PA3-054 ミミズ這行運動に関わるモーターパターンの解析

水谷 賢史[1]、小川 宏人[2]、斎藤 淳一[1]、岡 浩太郎[1]
[1]慶應義塾大学院・基礎理工・生命理工学、[2]埼玉医科大学医学基礎部門医学生物学教室

ミミズ這行はcentral pattern generator(CPG)により形成されていると考えられるが，仮想運動条件が明らかでないため研究が遅れている．そこで我々はミミズ這行運動に伴うモーターパターンを解析し，仮想運動条件を明らかにすることを試みた．オクトパミン(OA)はミミズ神経中に広く分布する神経伝達物質であり，他の動物でモーターパターンへの影響が報告されている．そこでOAを投与し，仮想這行を誘導する条件を求めた．まずOAにより誘導される環状筋収縮を記録したところ，10^{4} Mで周期的に反復される収縮が起きた．腹髄神経節を体壁から切除すると環状筋収縮は起こらなかった．これよりOAは腹髄神経節に直接働きかけていることが分かった．第１側神経束から電気活動を測定したところ，バースト頻度はOA濃度に伴い上昇し，10^{4} Mにおいて一定周期になった．このことから10^{4} MのOAにより仮想運動が誘導されることが分かった．またバーストは頭から尾へと伝播し，このバースト伝播速度はOA濃度により60〜110 mm/secで変化し，これはIntactな個体における筋電位の伝播速度とオーダーで一致した．

PA3-055　指尖の移動距離で調べた手指各関節の最小運動

小林　宣泰[1]、荒川　尚子[2]、山根　貴子[3]
[1]金沢大・医・保健学科・作業療法学専攻、[2]倉吉市民病院、[3]石川整肢学園

手指を構成する各関節の最小運動を指尖の移動距離で調べた。対象は手指機能に損傷のない大学生10名（女子8,男子2，平均年齢22歳)）で，指尖の移動測定にはビデオカメラを用い，指先皮膚につけた小ランドマークの移動を撮影しVTR に記録した。記録画像を1/60秒毎に再生し，初期位置と最終移動位置の画面をビデオプリンタで記録，最終的に実距離を７倍に拡大し測定した。
示指で測定した指尖部最小移動距離は，遠位関節になるに従って小となり，手関節で平均 9.0mm，中手指節関節で 4.9mm，近位指節間関節で4.3mm，遠位指節間関節で2.7mmであった。最小移動距離は示指から小指で大きな違いがなかった。右利き者と左利き者で比較すると，利き手の方が一般に最小距離が小となった。筋電図記録をめやすとし，最小運動を起こす原因となる筋活動を調べた。

PA3-056　走運動による海馬神経活動の活性化：In-Vivoマイクロダイアリシスによる乳酸モニターからの検討

西島　壮[1]、川越　隆[4]、大下　耕治[3]、瀧田　正寿[5]、征矢　英昭[2]
[1]筑波大院・人間総合科学、[2]筑波大・体育科学系・運動生化学、[3]筑波大院・体育研究科、[4]富山医薬大院・医学部、[5]産業技術研究所・ニューロバイオニクスG

脳内グルタミン酸作動性神経は周囲のアストロサイトから細胞間質液中に放出された乳酸もエネルギー基質として利用しており、この乳酸値の変動は周囲の神経活動を示す指標とされている。本研究は、走運動が海馬の神経活動に与える影響を、海馬細胞間質液中の乳酸動態をモニターすることにより検討した。実験にはWistar系雄性ラットを用い、マイクロダイアリシスにより海馬内乳酸値をリアルタイムモニターした。漸増負荷走行の結果、走速度依存的な乳酸値の増加が見られ、この増加反応はテトロドトキシンの灌流により完全に消失した。次に、海馬内と血中乳酸動態を同じ漸増負荷走行で比較した。海馬内乳酸値は走行開始と同時に上昇し、走行開始9分で有意な増加（$p<0.05$, vs. 0分）を示し、これは血中乳酸値の増加（12.2分）に先行した。さらに、乳酸性作業閾値以下の低強度固定負荷走行においても海馬内乳酸値は上昇した。本研究により、走運動中の海馬内乳酸値の上昇が初めて確認され、この乳酸値の上昇が海馬の神経活動に由来すること、さらに低強度走運動でもその神経活動を活性化しうることが示唆された。

PA3-057　肋間神経移行後の呼吸性出力の解析

作田　直記[1]、佐々木　誠一[2]、落合　直之[1]
[1]筑波大院・医・形態系、[2]茨城県立医療大学医科学センター

臨床的に腕神経損傷受傷患者に肋間神経を筋皮神経に移行することがある。再神経支配された上腕二頭筋は呼吸性の筋活動が認められるが、次第に肘関節の随意的な屈曲機能が回復してくる。この回復過程で神経系に可塑的な変化が起こっていることが示唆されている。しかし、中枢神経系の可塑的変化については不明な点が多く、動物モデルを用いた研究はほとんどなされていない。本研究では肋間神経移行動物モデルを作成し、神経系にどのような可塑的変化が生じているかを解析することを目的とする。実験はネンブタール麻酔下の成ネコを用い、無菌下に左第２、第3肋間神経を肋間筋より剥離し、腕神経叢分岐部付近より切離した筋皮神経へ移行術をおこなった。肋間神経を移行した10例のうち６例からは術後3ヵ月目に上腕二頭筋から吸息相に一致する筋電図が記録された。筋活動は吸気の二酸化炭素濃度を上昇させると増強した。移行が確認された標本を用いて、上腕二頭筋に針電極を刺入し単一神経筋単位の電気的活動をトリガーとして支配神経の神経電位を平均加算し末梢神経伝導速度を求めた。単一神経筋単位が吸息相で出現する時期と伝導速度との関連を検討した。

PA3-058　ラット橋排尿中枢に対する頻尿治療薬と仙骨部鍼刺激の効果について

田中　善之[1]、小山　純正[1]、香山　雪彦[1]、河内　明宏[2]、三木　恒治[2]
[1]福島県立医科大学・第2生理、[2]京都府立医科大学・泌尿器科

【目的】過活動性膀胱の治療には抗コリン剤や三環系抗うつ剤が一般用いられている。薬剤で充分な効果がない例には仙骨部の鍼刺激や電気刺激が行われるようになっている。これらの治療は末梢では膀胱収縮を抑制するが、橋排尿中枢への作用についてはほとんど知られていない。【対象・方法】ラットを用いウレタン麻酔下で膀胱にカニューレを挿入し膀胱内圧を測定、生理食塩水（約0.4ml）を注入して膀胱に自律収縮を起こさせた。脳幹部にガラス管電極を刺入し、膀胱収縮に先行して発火するニューロンを記録した。抗コリン剤(塩酸オキシブチニン)、抗うつ剤（塩酸クロミプラミン）を頸静脈より投与した場合、仙骨部骨膜を鍼灸針で1分間刺激した場合、膀胱収縮とニューロンの発火に及ぼす影響を検討した。【結果】塩酸クロミプラミン（1mg/kg）で膀胱収縮を抑制するとニューロンの発火は減少した。塩酸オキシブチニン（3mg/kg）では膀胱収縮を抑制するがニューロンの発火は増加した。さらに多量（10mg/kg）を投与すると発火は減少した。鍼刺激によって膀胱収縮を抑制した場合ニューロンの発火は全て減少した。以上より抗うつ剤、鍼刺激は橋排尿中枢にも抑制に作用するが、抗コリン剤は投与量によって作用が異なることがわかった。

PA3-059　三次元位置解析システムによるイヌ末梢神経再生過程の運動機能評価

藤川　孝満[1,2,4,5]、山崎　敦[2]、木村　智子[2]、田里　博[2]、清水　慶彦[4]、野村　泰伸[2]、佐藤　俊輔[3]、中田　泰司[1]、遠藤　克昭[1,3]
[1]京都神経再生科学研究所、[2]滋賀医療技術専門学校、[3]京都大学大学院医学研究科、[4]京都大学再生医科学研究所、[5]大阪大学大学院基礎工学科

イヌの腓骨神経再生標本に対して三次元位置解析システムを用いて、術後再生過程における機能評価を行った。三次元位置解析システムは、空間上に存在する物体の位置を空間座標値X, Y, Zで数値化するシステムであり、人工神経再生過程における歩行運動機能の定量化が可能である。本研究においては、我々が独自に開発した赤外線センサーによる解析システムを使用し、トレッドミル上を歩行あるいは走行中のイヌ後肢の運動解析を専用のソフトを用いて行った。5-10kgのビーグル犬を、フラクトール麻酔下で腓骨神経を切除し80mmの欠損部をラミニンファイバー含有PGA-コラーゲンチューブにより接続し神経を再生させた。この計測システムは構造上4種類に大別され、各々の計測システムは固有の特徴を持っており、また共通の問題点も持っている。今後、複合したシステムとしてデータを確立し、臨床に役立つパラメータの構築が期待される。

PA3-060　サル側頭葉顔細胞集団の混合正規分布解析によるクラスタリング

松本　有央[1,2]、岡田　真人[2,3]、銅谷　賢治[4,5]、菅生　康子[6]、山根　茂[6]、河野　憲二[6]
[1]埼玉大院・理工、[2]理化学研究所　脳科学総合研究センター、[3]科学技術振興事業団　ERATO、[4]ATR、[5]科学技術振興事業団 CREST、[6]産業技術総合研究所

サル側頭葉に存在する顔細胞集団の活動パターンから視覚刺激画像の階層的な構造を抽出できるかどうかを検証するために，Sugase らの実験データを解析した．45 個のニューロンの活動から 38 枚の刺激画像に対する 38 個の応答ベクトルを生成し，そのベクトルを変分法的ベイズの手法を用いた混合正規分布解析でクラスタリングした．その結果，異なった画像に対応するニューロン集団を表すベクトルは，応答の開始時 (90-140ms) において``顔か単純図形''などの大分類情報に対応する 3 つのクラスターを形成した．それに遅れて (140-190ms) それぞれのクラスターは分離し，``人の個体分類''などの詳細な分類情報に対応するサブクラスターを形成することを発見した．さらに詳細な分類について相互情報量を計算した結果，ヒトは個体，サルは表情，図形は形の方が相互情報量が高いことが分かった．

PA3-061 Prefrontal cortical projections (PFC) to visual-related areas in macaque monkey

一戸 紀孝[1]、ロックランド キャサリン[1]
[1]RIKEN, BSI, 脳皮質機能構造

Connections from PFC to posterior visual-related cortical areas have frequently been discussed in the framework of "top-down" influences. To further investigate anatomical organization of these connections, we injected BDA in ventrolateral PFC. Consistent with previous studies, labeled terminals were found in several visual areas: inferotemporal cortex (TE and TEO), the ventral bank of the STS (TEa), and parietal areas (LIP and area 7). Intra- and inter-areal differences in termination patterns were noted. In posterior TE and TEO, terminations were densest in layer I, but in anterior TE, were densest in layers IV and V. TEa and LIP received a denser projection than TE, in layer I, and also had moderate terminations in layer III. Area 7, mainly in its anterior portions near the lateral fissure, received the densest connections. These terminated in a columnar pattern with widest extent in layer I. These areal differences in PFC terminations may reflect differential ways of "top-down" modulation in each area.

PA3-062 光計測法により調べた麻酔マカクザルの下側頭葉皮質における顔の表現

福田 光洋[1]、佐藤 多加之[1]、内田 豪[1]、谷藤 学[1]
[1]理化学研究所 脳科学総合研究センター 脳統合機能研究チーム

サル下側頭葉皮質には顔に選択的に応答する細胞が多数存在する。最近Wangら（1996、1998）は、1）顔選択的な細胞がカラム状に集まっており、顔の向きに対してカラムが連続的に配置していること（顔カラム）、2）顔画像の呈示は、顔カラム以外にも下側頭葉皮質内の複数の小領域（スポット）を活性化することを報告した。本研究は、顔カラム以外のスポットが顔の表現にどのように関与しているのかを明らかにする目的で行った。まず初めに麻酔したサルの下側頭葉皮質表面から、顔（人、動物）、目や鼻の位置をくずした顔、顔以外の物体の画像呈示に対して誘発される内因性信号を記録した。次に画像呈示により活性化されたスポットを同定した後、そこから細胞外スパイク活動記録を行い、スポット内の細胞の反応特性を決めた。その結果以下のことが明らかになった。1）顔画像の呈示は複数のスポットを活性化した。2）これらのスポットは、オリジナルの顔だけでなく、目や鼻の位置関係をくずした顔、顔の部分特徴あるいは、顔以外の物体のいずれかでも活性化された。これらの結果は、物体の部分特徴を表現しているスポットが顔の表現にも関与していること示唆しており、これらのスポットは異なる顔の区別に使われている可能性がある。

PA3-063 下側頭葉皮質細胞の両眼視差応答の定量的解析

熊野 弘紀[1]、田中 宏喜[1]、宇賀 貴紀[1]、藤田 一郎[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物

両眼視差情報が、一次視覚野（V1）や頭頂葉経路の領野のみならず、側頭葉経路のV4や下側頭葉皮質（IT）においても処理されていることが近年判明したが、両眼視差感受性細胞の性質と機能的意義の領野間の相違は不明である。本研究では、ダイナミックランダムドットステレオグラム（dRDS）を視覚刺激として用いて、IT細胞の「両眼視差のみを反映した応答変動」を分離し、V1細胞との比較を行った。注視課題遂行中のサルのITから細胞外活動電位を記録した85個の細胞のうち、31個（36%）の細胞が、dRDS中の両眼視差に応じて反応を変動した。このうち23個(31%)の細胞の両眼視差応答曲線にGabor曲線をフィットすることができた。これらの細胞において、0.2度以内に反応ピークをもつ細胞の数と、0.2度以上にピークをもつ細胞の数には差はなく、43%の細胞は0.4度以上の大きな視差に反応ピークを示した。大部分の細胞（23/24）でGabor曲線の周波数は1 cpd以下であった。以上の結果は、V1細胞と異なり、IT細胞は全体として両眼融合可能な小さな視差から両眼融合域を越えた大きな視差までの広い範囲の視差をコードしていることと、個々のIT細胞はV1細胞ほど鋭い選択性をもっていないことを示している。

PA3-064 下側頭葉皮質における機能的カラム間の解剖学的結合

谷藤 学[1]、李 紅彬[1]、山根 ゆか子[1]、ロックランド キャサリン[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センター

Optical imaging shows that visual features produce discrete activity spots in the inferotemporal (IT) cortex (Wang, et al. 1996, 1998). The physiological substrate of these assemblages, as suggested by extracellular recording, is that neurons with similar stimulus selectivity cluster together to form functional columns. To investigate the anatomical substrates, we placed tracer injections of BDA within previously identified activity spots, after optical imaging and extracellular recording (n=3). Histological processing revealed a dense pattern of intrinsic connections, in confirmation of previous reports. Preliminary analysis further demonstrates direct connections from the injected spot to another spot activated by the same feature. Detailed reconstructions of two axons so far show that they can converge after taking different trajectories. The results suggest that these specific patterns of intrinsic connection may carry an attribute common among the spots and help in shaping visual features represented by the spots.

PA3-065 サル下側頭葉視覚連合野における複雑な物体像の分散的表現

山根 ゆか子[1]、角田 和繁[1]、松元 まどか[1]、フィリップス アダム[1]、谷藤 学[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター

物体像が下側頭葉皮質TE野でどのように表現されているのかを調べるため、麻酔下のサルで内因性信号のイメージングと細胞外記録を組み合わせた実験を行った。複雑な物体像を部分に分割し、複雑な物体像そのものやその一部分を取り除いたもの、あるいは部分の空間配置をかえたものを視覚刺激として用いた。まず、内因性信号のイメージングによりこれらの刺激が活動を引き起こす複数のパッチを可視化した。元の物体像と修飾された視覚刺激で活動に違いのみられたパッチに注目し、その部位の神経細胞の刺激選択性を細胞外記録法によって詳細に調べた。元の物体像には反応するが一部分を除くと反応しなくなるパッチは、パッチ内の細胞の反応性の違いによって二つのタイプに分けられた。第一のタイプは、除かれた部分に含まれる図形特徴が最適刺激になっている細胞から成るパッチである。第二のタイプは、除かれた部分と残された部分に含まれている図形特徴がある特定の空間配置にあると応答する細胞から成るパッチである。前者が物体像の持つ部分の表現に関係すると考えられるのに対し、後者は物体像の部分と部分の空間的関係を表現するために必要なパッチであることが示唆される。これらのパッチの性質について詳しい解析を行ったので報告する。

PA3-066 膜電位感受性色素を用いたサルTE野における神経活動の実時間イメージング

本間 良太[1]、谷藤 学[1]
[1]理研・BSI・脳統合機能

内因性光信号のイメージングによりサルTE野では物体像の提示によって複数のスポット（カラム）が活性化されることが分かってきた。しかし、内因性光信号は神経活動に付随した2次信号であり時間的な情報に乏しい。そこで本研究では高速応答型の膜電位感受性色素を用いて膜電位変化の実時間イメージングを行なった。麻酔下にあるサルのTE野を露出し膜電位感受性色素で1時間染色した後、視覚刺激を提示した時の色素の蛍光強度変化を皮質の4 mm×3 mmの領域について5ミリ秒、90×60画素の分解能で高速CCDカメラにより記録した。視覚刺激としては、サル・ヒトの顔、動物、果物などの画像を用いた。いくつかの視覚刺激に対して選択的に脱分極を示す蛍光強度の変化が観測され、その反応潜時は180-200ミリ秒であった。脱分極性応答の空間パターンはカラムサイズの領域には局在せずより広範囲に分布したが、その分布には刺激依存性がみられた。膜電位感受性色素の信号が主としてシナプス電位を反映しているとすると、観測された広範囲の脱分極は、TE野への入力が局所的でないこと、あるいは領野内結合によって局所的な入力が素早く周囲に伝播することを示唆していると考えられる。これらの入力はカラムに局在する個々の神経細胞における刺激選択性の形成に重要な役割を果たしている可能性がある。

PA3-067　頭頂間溝尾側領域で記録された平面方位選択性ニューロンの遅延活動とマッチ効果

筒井　健一郎[1,3]、酒田　英夫[2]、泰羅　雅登[1]
[1]日本大・医・生理、[2]聖徳栄養短期大学、[3]日本学術振興会

最近我々はサルの頭頂間溝尾側領域(CIP野)で平面の方位に選択的に反応するニューロン(SOSニューロン)を見つけてその性質を調べてきた。その結果、それらの多くが両眼視差とともに遠近法や肌理の勾配などの絵画的手がかりも採り入れて平面方位の識別を行っており、CIP野が平面方位の知覚に関与していることがわかってきた。本研究では、複雑な三次元視覚情報処理にとって不可欠な、平面方位の短期記憶や異同判断にCIP野が関係しているかどうかを調べた。平面方位の異同を判断する遅延見本合わせ課題において、ほとんど全てのSOSニューロンは刺激の呈示期間中に最も高い発火頻度を示したが、そのうち約半数は遅延期間中にも優位な活動の上昇を示し、さらにその半数は直前に呈示されたサンプル刺激の平面方位によって異なる活動を示した。この遅延期間の活動の選択性は、刺激呈示期のものと一致していたので、平面方位の短期記憶に関係していると考えられた。また、テスト刺激に対する反応を、テスト刺激がサンプル刺激と一致した試行としなかった試行で比較したところ、約半数のニューロンでは方位選択性を保ちながらも反応強度が変化していることが明らかになり、傾きの異同の判断に関わっている可能性が示唆された。

PA3-068　マカクザル外側頭頂間溝野から前頭頂間溝野への投射

中村　浩幸[1,2]、黒田　竜也[1,3]、脇田　真清[4]、三上　章允[4]、酒田　英夫[5]、伊藤　和夫[1]
[1]岐阜大学・医・解剖二／MEDC、[2]岐阜大学医学部医学教育開発研究センター、[3]岐阜大学医学部脳外科、[4]京都大学霊長類研究所行動神経部門、[5]日本大学医学部生理学

Neurons in the lateral intraparietal area (LIP) respond to three-dimensional visual stimuli, whereas those in the anterior intraparietal area (AIP) respond to hand grasping movements. Following an injection of WGA-HRP into the three-dimensional visually responsive region of LIP, retrogradely labeled neurons were located in V3A and orthogradely labeled terminals were found in AIP. Following injections of several tracers into V3A and AIP, the terminals orthogradely labeled from the V3A injection were found in the vicinity of the LIP neurons retrogradely labeled from the AIP injection. The results suggest that the cortical connections of V3A-LIP-AIP in the lateral bank of the intraparietal sulcus plays an important role in the visuomotor transformation for prehensile hand movements. (Supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan Grants-in-Aids C12680729 to H.N. and A12710038 to M.W.)

PA3-069　Neuronal responses of the macaque anterior superior temporal sulcus: face-gaze interactions.

Wania C. de Souza[1]、永福　智志[1]、田村　了以[1]、西条　寿夫[2]、小野　武年[1]
[1]富山医科薬科大学・医・第二生理、[2]富山医科薬科大学・医・第一生理

Face neurons in the anterior part of the superior temporal sulcus(STS) of macaques are sensitive to directions of faces and/or gaze. In the present study we investigated interactions of face and gaze directions in the responses of the face neurons during a sequential delayed matching-to-sample task that required identification of familiar individuals by faces. In one set of face stimuli, the gaze direction was identical to the face direction. In another set, gaze was fixed and always projected toward the monkey (eye-contact gaze). More than 80 face neurons were recorded from the anterior STS. As the results show, 1) Many face neurons were tuned to 45-degree and other oblique views. 2) Some of the oblique view-optimal neurons showed mirror-image responses to the opposite oblique view. 3) The oblique view-optimal responses were often synergistically enhanced by eye-contact gaze. The results suggest interactions of face and gaze directions in the neuronal responses of the anterior STS.

PA3-070　Shape-from-motionの認知に関わるアカゲザル上側頭溝前部ニューロンの活動

海野　俊平[1]、長坂　泰勇[2]、井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現、[2]立教大・文・心理

上側頭溝前部は、運動視に関わるMSTやFST、形態視に関わる下部側頭皮質の双方から入力を受けており、運動視と形態視の情報統合の場の有力な候補と考えられる。本研究では、運動視と形態視の情報の統合を必要とする認知過程における上側頭溝前部の役割を明らかにするために、運動視の手がかりによって図形が定義されるShape-from-motion (SFM)を用いた図形弁別課題を行うサルの上側頭溝前部上壁及び下壁から課題遂行中のニューロン活動を記録した。背景との明るさの違いによって図形を定義した課題において図形選択性を示したニューロンの約70%が、SFMを用いた課題においても選択性を維持した。これらのニューロンをさらに、ランダムドットの密度を変化させたSFM課題を用いてテストしたところ、密度の変化に伴う最適図形への応答の変化が観察された。このニューロン活動の変化は、サルによる課題遂行の成績の変化の傾向と一致するものであった。これらの結果は、上側頭溝前部がSFMの認知過程に重要な役割を担っていることを示唆している。

PA3-071　視覚・体性感覚入力に対して眼球・手指運動をおこなう時の空間情報の変換に関連して大脳皮質頭頂領域は機能的に分けられる：fMRIによる研究

田邊　宏樹[1]、宮内　哲[2]、加藤　誠[2]、林　茂[2]、柳田　敏雄[1,3]
[1]通総研・関西先端研・柳田グループ、[2]通総研・関西先端研・脳機能、[3]阪大院・医・情報生理

【目的】大脳皮質の前頭眼野には視覚マップが、運動野には体性感覚マップが存在し、感覚-運動マップが直接的に運動制御をおこなっている。しかし、視覚に基づく手指運動、体性感覚に基づく眼球運動も可能で、このような感覚-運動マップの変換に関わる脳領域は明らかでない。本研究では、指につけた光点（視覚）とエアパフ（体性感覚）、指の屈曲（手指運動）とサッケード（眼球運動）を用い、4つの組み合わせによる感覚-運動マップの空間の異/同による脳活動の違いをfMRIにより調べた。
【結果】感覚-運動変換に関わる脳領域として頭頂領域が機能的に異なる次の4領域に分けられた。(1)頭頂間溝と後中心溝の交点：体性感覚と手指運動の制御、(2)頭頂間溝前部：視覚と体性感覚の間の情報変換、(3)頭頂間溝後部：視覚情報、(4)上頭頂小葉：眼球運動の制御。
【考察】感覚-運動の組み合わせの違いにより上記の頭頂領域群が協同/独立して活動し、特に頭頂間溝前部は、従来報告されている多様な入力ー視・聴・体性感覚を受けるだけでなく、異空間マップ間の“クロスモーダル”な情報変換もおこなっていることが示唆された。

PA3-072　fMRIによるヒト視覚野の受容野特性の解析

山本　洋紀[1]、福永　雅喜[2]、高橋　成子[3]、田中　忠蔵[4]、恵飛須　俊彦[4]、梅田　雅宏[2]、江島　義道[1]
[1]京都大学大学院 人間・環境学研究科、[2]明治鍼灸大学 医療情報学、[3]京都市立芸術大学、[4]明治鍼灸大学 脳神経外科

ヒト視覚皮質は線条野及び多数の前線条野で構成されているが、各視覚野の受容野特性には不明な点が多い。本研究では、fMRIを用いて、視覚野V1, V2, V3, VP, V3A, V4vの皮質拡大率、受容野サイズ、点拡散を視野偏心度の関数として推定した。視野角位置のマッピングにはゆっくりと回転する扇形チェッカー刺激を、偏心度のマッピングにはゆっくりと拡大するリング形チェッカー刺激を用いた。角位置のマッピングに基づいて視覚野の境界を決定した後、偏心度実験のfMRI応答に受容野の位置とサイズを変数とする応答モデルをあてはめた。皮質拡大率は視野周辺部になるほど減少した。一方、受容野サイズは周辺部になるほど増加した。両者の積、皮質点拡散は偏心度には依存せず一定となった。皮質拡大率は視覚野間で大差はなかったが、受容野サイズ、皮質点拡散は高次視覚野になるほど増加する傾向が認められた。推定したV1の受容野サイズは半径約2 deg (偏心度2 deg)、皮質点拡散は約9 mmであった。この数値はマカクザルのV1の光計測による結果と良く一致しており、ここで推定した受容野サイズ・点拡散は水平神経結合を反映していると推察される。

PA3-073 ヒト視覚野応答における方位依存的な空間相互作用：fMRI解析

郷田 直一[1]、福永 雅喜[2]、山本 洋紀[3]、田中 忠蔵[4]、恵飛須 俊彦[4]、梅田 雅宏[2]、高橋 成子[5]、江島 義道[3]
[1]ATR-I・ISD、[2]明治鍼灸大・医療情報、[3]京都大院・人間環境、[4]明治鍼灸大・脳神経外科、[5]京都芸大

局所刺激の見かけのコントラストはその周囲の刺激との方位、空間周波数、及びコントラストの関係に依存して変化する。この知覚的効果には、皮質神経機構間の空間相互作用が関わっている可能性がある。本研究では、ヒト視覚野 V1, V2, V3, VPにおいて、ある局所刺激に対するfMRI応答に異なる方位の周辺刺激が及ぼす効果について解析した。視覚刺激には、テストグレーティング（T、右上及び左下視野内偏心度2-10度、コントラスト40%）とそれを囲む周辺グレーティング（S、偏心度0-15度、コントラスト80%）を使用し、T・Sの方位差が90度及び0度のブロック（１６秒）を交互に呈示した。各ブロック内では、方位差一定でT・Sの方位を1秒毎に変化させた。測定されたfMRI応答を、別実験によって定めた視覚野の境界及び偏心度対応に基づいて、各視覚野・偏心度毎にサンプリングした結果、各視覚野において刺激の視野位置と対応したfMRI応答の変調が観察された。Tに対する局所的応答は、同方位の周辺刺激によってより強く抑制されると考えられる。またこの変調は、T・Sの空間周波数が異なる場合には非常に弱くなる。これらの結果は知覚的効果の特性とも対応する。

PA3-074 ヒト視覚野の最尤確率分布マップ

福永 雅喜[1]、山本 洋紀[2]、高橋 成子[3]、田中 忠蔵[4]、恵飛須 俊彦[4]、梅田 雅宏[4]、江島 義道[2]
[1]明治鍼灸大学 医療情報学、[2]京都大学大学院 人間・環境学研究科、[3]京都市立芸術大学、[4]明治鍼灸大学 脳神経外科

目的：ヒト視覚野を同定し、個人間変動を考慮した各視覚野の存在確率分布図を作成する。
方法： 1) MR構造画像から大脳皮質表面を復元 (5人10半球)。2) fMRIによるレチノトピー実験に基づいて、線条野および前線条野 (V1v,V1d,V2v, V2d, V3, V3A, VP, V4v, V8, MT) を同定。 3) 各視覚野表面を3mmの厚さに膨張し、灰白質モデルを生成。4) 灰白質モデルをタライラッハ標準座標系に写像 。4) 各視覚野について、5名の灰白質モデルのうち何名が重なっているかをタライラッハ空間各点で評価し、各視覚野の面積、位置を計測。
結果：各脳位置での最大の存在確率を持つ視覚野を同定し、その視覚野を彩色で、確率の大小を明暗で表現し、タライラッハの大脳地図に重ね合わせた。その結果、各被験者の領野構成の相対的な位置、大きさは非常に類似した、存在確率分布図を得ることができた。それぞれの視覚野の面積は、V1：1253mm^2、V2：937mm^2、V3：408mm^2、V3A：383mm^2、VP：445mm^2、V4v：387mm^2、V8：231mm^2、MT：356mm^{2}であった。
結論：作成した存在確率地図は、視覚野分布の標準地図として、視覚に関する基礎的研究だけでなく、傷害脳研究にも非常に有用であると考えられた。

PA3-075 アルファ波に同期させた視覚誘発反応

下山 一郎[1]、笠置 泰史[1]、中島 祥夫[1]、岡 信男[2]、ロペス アレックス[1]、中澤 健[1]
[1]千葉大院・医・神経情報統合生理、[2]自動車事故対策センター附属千葉療護センター

非侵襲的脳機能解析において誘発脳波はf-MRIに比し空間解像度は劣っているが時間解像度はすぐれている。しかしS／N比改善のためには一定以上の加算時間を要し、高次機能解析においては脳機能レベル維持の観点から記録時間の問題がのこる。記録時間短縮を目的としα波の山と谷を交互に同期させた視覚誘発反応を正常被験者で試みた。頭部外規準で19 部位（国際１０／２０式）から、0.5～100Hzの帯域濾過をもちいて1 KHzでサンプルし検討した。トリガー用脳波は10 Hzの帯域濾過を用いて300 Hzでサンプルし、閾値を越えたピーク（山）を検出し、α波のピークの漸増漸減に同期させてトリガーとし、次のトリガーは谷ピークを利用して検出しこれを交互に用いた。刺激ごとの誘発脳波を記録し、オフラインで刺激ごと観察し、アーティファクト混入脳波を除去し、山ピークトリガー誘発脳波の平均加算と谷ピークトリガー誘発脳波の平均加算と、山・谷ピークトリガー誘発脳波同数の平均加算誘発脳波を求めた。１）記録部位によりα波の位相が異なる。２）α 波の漸増漸減が一定でない。等の問題が残るが、誘発反応の記録時間短縮の一法として今後さらにトリガー検出のアルゴリズムに改善を加えて行きたい。

PA3-076 脳波と脳磁図を用いた”Face inversion effect”の研究

渡辺 昌子[1]、柿木 隆介[1]
[1]岡崎国立生理学研究所・統合生理研究施設

【目的】倒立顔認知時には正立顔認知時と異なる情報処理が行われていると報告されている。脳波と脳磁図を用いて倒立顔認知の時間的空間的情報処理過程を検討した。【方法】被験者は健常成人10名。(1)正立顔(2)倒立顔(3)蝶(4)無意味図形、の４種類の刺激を用いた。刺激は半視野に提示し、刺激提示視野の対側半球後側頭部から脳磁図を記録した。脳波は頭頂部及び左右後側頭部の3箇所から記録した。【結果及び考察】脳磁図では1M、2M、3Mの３つの誘発成分、脳波では一つの誘発成分が認められた。1Mは第一次視覚野での一次反応、2M、3M及び脳波反応は側頭葉後部での顔認知反応と考えられた。倒立顔刺激に対する誘発反応の潜時は、左半視野刺激右半球では正立顔刺激よりも延長していたが右半視野刺激左半球では逆に短くなった。正立顔認知は右半球、倒立顔認知は左半球優位であることを示唆する所見であった。蝶に対する反応と正立顔及び倒立顔に対する反応には明瞭な相違があり「倒立顔は『object』として認識されるため正立顔と反応が異なる」という可能性は否定的であった。顔認知反応に関与する活動源は側頭葉下面（紡錘状回）と外側（上側頭溝）の2箇所に存在し、その向き及び大きさによって脳波・脳磁図の波形に個人差が現れると考察した。

PA3-077 マッカロー効果による錯覚色知覚ーfMRIによる研究ー

守田 知代[1]、河内山 隆紀[1]、松村 道一[1]、米倉 義晴[2]、岡田 知久[3]、定藤 規弘[3]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科、[2]福井医科大学高エネルギー医学研究センター、[3]生理学研究所

マッカロー効果とは，色と方向の組み合わせ刺激に数分間順応したのち，白黒の縞模様が方向によって順応時の補色に薄く色づいて見える錯覚現象である。この現象は色処理と方位処理の相互作用によるものと考えられているが，神経機構については不明である。本研究では，被験者に順応刺激の前後に全く同じ白黒の縞模様刺激を呈示し，前後における脳活動をfMRIを用いて測定した。色に注意を向けるよう指示するForced-Attention群と指示しないFree-Attention群を設けた。マッカロー効果が生じたFree-Attention群の被験者のうち約半数は，実験中に錯覚の色に気づかなかった。残りの半数とForced-Attention群は全員色に気づいていた。全被験者において，順応前の賦活領域の中で順応後に活動が増加したのはV4後部領域のみであった。また実験中色に気づいた被験者において，順応後にのみV4前部領域(V4α)と注意関連領域の活動が認められた。この結果によりV4後部領域の色処理と方向処理の相互作用に関連する領域である一方，V4αはトップダウンの注意機構を伴った色の知覚に関与することが示唆された。

PA3-078 運動順応のランダムドット運動刺激の動き検出と脳磁図活動に対する効果

谷川 昌司[1]、外山 敬介[2]、荒川 彰[2]、吉田 圭一[2]、梶原 茂樹[2]、江島 義道[1]
[1]京都大学人間・環境学研究科、[2](株)島津製作所 基盤技術研究所

ヒトの動きの手がかりによる輪郭認知（Contour from motion, CFM）のとMEGの同時計測により、運動適応後にCFMとV2/3とV５の活動が平行して低下し、V5からV2/3へのtop-down信号も低下することを前回の神経科学会で報告した。このことはCFMの情報処理がV5からのtop-down信号に基づいてV2/3で行われることを示唆している。本研究では、coherencyを変数とするランダムドット運動刺激の運動検出の精神物理学とMEGの同時計測を運動順応の前後に行い、運動検出と運動適応の座がV5であることを証明することを試みた。MEG計測には島津製作所製SBI200全頭脳磁計を用い、空間フィルタ法によって電流推定を行った。テスト刺激として順応刺激に対し、0,90,180,270度の4種類を用いた。0度のテスト刺激で運動検出は著名に低下した（対照の20%）が90、180、270度では減少はわずか（90%）であった。同様にMEGによるV5の活動の低下も0度で大きくた（76%)、90－270度では（90%以上）であった。V1,V2/3ではこのような運動適応による運動方向特異的な活動の低下は生じなかった。この所見は運動順応の座がV5であることを示している。

PA3-079　テトラヒドロビオプテリンによるチロシン水酸化酵素タンパク質量の調節

一瀬　千穂[1]、浦野　扶美[2]、黒田　理佐[1]、大江　瑞恵[2]、小島　雅代[2]、白石　弘章[1]、萩野　泰道[1]、永津　俊治[2]、野村　隆英[1]、一瀬　宏[2]
[1]藤田保衛大・医・薬理、[2]藤田保衛大・総医研・分子遺伝

【緒言】テトラヒドロビオプテリン(BH4)は、チロシン水酸化酵素(TH)およびトリプトファン水酸化酵素(TPH)に必須の補酵素である。我々はBH4生合成酵素ノックアウトマウスの解析から、BH4によるカテコールアミン制御の新たなメカニズムを見いだした。【方法】BH4生合成の第2段階を触媒する6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素の遺伝子を相同組換えによって破壊し、BH4欠損マウスを作成した。【結果】ホモ接合体マウスはほぼメンデル則に従って出生したが、生後2日以内に死亡した。ホモ接合体マウスの脳内ビオプテリン量は、野生型の約6%に低下しており、カテコールアミン、セロトニン含量も極度に低下していた。ホモ接合体マウスの脳のTPH活性には変化が見られなかったが、THの酵素活性は野生型の10%以下に低下していた。ホモ接合体マウスの脳を抗TH抗体で染めたところ、神経終末が存在する線条体でTHの免疫活性が大きく低下していた。【結論】BH4の欠乏により、THのタンパク量が大きく減少することが示された。一方TPH活性には変化がなかったことから、カテコールアミンとセロトニンとではBH4代謝の変化に対する応答性が異なることが示された。

PA3-080　脳卒中モデル動物における筋および中枢神経系の免疫組織化学的検討

山野　眞利子[1]
[1]大阪府立看護大・医療短大・理学療法

【目的】脳卒中モデル動物を作成し、運動負荷をかけることにより回復過程で重要な働きをする神経細胞や筋細胞を見いだし、効果的なリハビリ施行の一助とする。【方法】マウスの片側錐体路を電気的に破壊し、術後4日～2ヶ月後にトレッドミル走行をさせ90分後にzamboni液でかん流固定した。切片は各種抗体で免疫組織化学的に観察した。【結果】*c-fos*免疫陽性構造は術後4日から7日までの損傷側前脳で大幅に減少した。逆にGFAP陽性構造はこの減少した部で大幅に増加していた。筋では*c-fos*陽性構造が術後早期の非麻痺側の筋核に多数出現した。【結論】錐体路を破壊されると術後1週間は脳内の広い範囲で活性化アストロサイトが出現し、神経細胞の活動を抑制している可能性が示唆された。筋では非麻痺側の筋で早期から筋細胞の代償性肥大を起こしていることが考えられる。

PA3-081　カテプシンD欠損培養小脳顆粒細胞の解析

和栗　聡[1]、小池　正人[1]、内山　安男[1]
[1]大阪大学院・医・機能形態(A1)

カテプシンD(CD)欠損マウスは神経性セロイドリポフスチノーシス(NCL)の病態に類似し、本症のモデルマウスとなり得る。本研究ではNCL病態を細胞レベルで解析するため、同マウスの神経細胞を培養し形態学的解析を行った。生後9日齢のマウスより得られる小脳顆粒細胞を培養系に移し光学顕微鏡レベルで観察したところ、神経突起の伸展やネットワーク形成に関しては正常細胞との差は認められなかった。しかし電子顕微鏡観察では、CD欠損神経細胞に高電子密度の未消化物質を含むリソゾーム／エンドゾーム様構造物が細胞体および神経突起に蓄積しており、さらに蛍光免疫法による解析の結果、正常細胞には見られないsubunit c (ミトコンドリアF1F0ATPase)の蓄積が認められ、リソゾーム膜蛋白であるlamp1およびlamp2の免疫反応も増加していた。これら所見は培養神経細胞においてもNCL様病態を模倣できることを示唆する。

PA3-082　神経系由来ミトコンドリアＤＮＡ欠失細胞の樹立と特性の解析

鳥羽　裕恵[1]、福山　隆一[1]、中瀬　泰然[1]、太田　好美[1]、才脇　卓也[1]、伏木　信次[1]
[1]京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター・病態病理学部門

ミトコンドリア異常が関与する神経疾患の細胞モデル作製のため、神経系由来のミトコンドリアＤＮＡ欠失（ρ０）細胞の樹立を試みた。ヒト神経芽細胞腫由来ＳＩＬＡとマウスシュワン細胞由来ＩＭＳ３２をエチジウムブロマイド存在下で培養後、クローニングし、各々Ｓρ０、Ｉρ０と名付けた。これらではミトコンドリアＤＮＡと呼吸能は検出されず、ミトトラッカーによる染色性は減弱していた。電子顕微鏡にて異常な形態のミトコンドリアが観察された。親細胞に比べρ０細胞ではＬＤＨ活性、乳酸産生量ともに上昇しており、親細胞間ではＩＭＳ３２よりＳＩＬＡの方が両者とも高かった。それぞれの親細胞に比べＡＴＰ量はＩρ０では低く、Ｓρ０では同等かそれ以上であった。親細胞よりもρ０細胞はH_2O_2に対する感受性が高く、その細胞死は親細胞と異なり、鉄・銅等のキレート剤により抑制されなかったので、これらの遷移金属の蓄積が一つの理由として考えられた。ウェスタンブロット及びＲＴ－ＰＣＲにより、ρ０細胞で、アルツハイマー病などの病態に関連した分子の発現変化が観察された。これらの結果より、新規に作製された神経系のρ０細胞は、神経疾患の病態解明に有用なモデルになりうると考えられる。

PA3-083　プロテアソーム活性阻害が引き起こす神経変性疾患様変化にJNKsは直接関係するのか。

大谷ー金子　律子[1]、安間　忠弘[1]、正木　ルナ[2]、小林　俊介[3]、山下佳代子[1]、平田　和明[1]
[1]聖マリアンナ医大・解剖、[2]聖マリアンナ医大・外科、[3]北里大学・理・生物科学

神経変性疾患の進行過程を理解する上で、神経変性疾患と類似の変化を起こす細胞モデルを作製し、そのメカニズムを解析することは有用である。神経変性疾患では細胞内にユビキチン化蛋白質が蓄積することはよく知られており、細胞内で蛋白分解系のバランスが崩れていることが予想される。そこでプロテアソーム阻害剤をPC12h細胞に添加したところ、細胞内でのユビキチン化蛋白質の蓄積や細胞体内での燐酸化ニューロフィラメントの蓄積、apoptosis specific proteinの増加、及びアポトーシスの増加など神経変性様変化を生じた。また、c-Jun N-terminal Kinases (JNKs)の活性が著しく増加しており、JNKsがこれらの変化に介在することが強く示唆された。一方、JNKsは神経細胞死やニューフィラメントの燐酸化に関与するという報告がこれまでに出されているキナーゼである。
そこで今回は、JNKが神経変性様変化の進行を引き起こすかを検討した。方法としては、JNKs mRNAに対するアンチセンスオリゴ鎖を用いてJNKsの産生を抑えた後にプロテアソーム阻害剤を添加し、プロテアソーム阻害剤が誘導する神経変性様変化が抑えられるかを調べた。

PA3-084　高温耐性近交系ラットの血中不飽和脂肪酸に対する寒冷環境下絶食の影響

古山　富士弥[1]、池本　敦[2]、水野　公美[1]、奥山　治美[2]、大岩　隆則[1]、西野　仁雄[1]
[1]名古屋市大、医、第二生理、[2]名古屋市大、薬、生物薬品化学

遺伝的高温耐性適応FOKラットは、寒冷耐性であることが最近わかった。他方、寒冷適応特有の不飽和脂肪酸像があることが知られている。今回は、FOKを0℃で3日半絶食して、血中の脂肪酸(FA)像の変化を対照系WKAHラットと比較した。遊離脂肪酸(FFA)値は、triglyceride(TG)やphospholipids (PL)中のFAより約一桁少ない。FFA中のpalmitoleic acidはFOKで多く、linoleic acidはWKAHで著しく多く、ともに0℃絶食で減少した。TG値はFOKで著しく低く、0℃絶食によって両系統でさらに減少した。TG中のoleic acidは、0℃絶食によって両系統で減少した。linoleic acidはFOKで低く、0℃絶食によって減少した。arachidonic acid (AA)とdocosahexaenoic acid (DHA)はFOKで多く、0℃絶食によって両系統で増加した。n-3型FAが両系統とも0℃絶食によって増加した。PLはFFAよりも一桁多く、TGに近かった。PL中のlinoleic acidはWKAHの方が多く、0℃絶食によって減少した。DHA値はFOKで高く、0℃絶食でさらに増加した。n-3型FAはFOKで高く、0℃絶食によって両系統で上昇した。以上の結果により、遺伝的高温耐性適応FOKラットの血中脂質像は、寒冷適応の特性と一部同じであることが示唆された。

PA3-085　血圧上昇に伴う高血圧症ラットの下垂体血管鋳型像の変化

千葉　惇[1]、太田　善夫[2]、生塩　研一[1]、村田　哲[1]、稲瀬　正彦[1]
[1]近畿大・医・生理学１、[2]近畿大学・医・奈良病院臨床検査科

高血圧症による下垂体の血管網の変化を調べるために、高血圧症モデルラット(WKY、SHR、SHRSP、M-SHRSP)の下垂体の血管鋳型を作製した。さらにM-SHRSPに降圧剤（マニジピン）を投与し、血圧低下による下垂体の血管網の影響も調べた。麻酔後にメルコックを注入し、重合反応したのちに組織を融解しSEMにて観察した。下垂体前葉は正中隆起に進入した上下垂体動脈から毛細血管網を介して血流を受け、後葉は上下垂体動脈からとともに尾側では下下垂体動脈から血流を受けていた。１５週齢のSHR、SHRSP、M-SHRSPにおいて血圧が高くなるにつれて下垂体の末端部より血管網が消失し、前葉及び後葉における毛細血管網密度の減少、断絶、血管ループ形成の減少や拡張した静脈性血管の出現が観察された。M-SHRSPに降圧剤を投与すると、血管網の分布形態はSHRのそれに近づいた。

PA3-086　XPA, CSB両遺伝子欠損マウスにおける小脳形態形成異常

村井　真知子[1]、榎戸　靖[1]、吉野　雅文[2]、中津　可道[2]、Gijsbertus T. J. van der Horst[3]、Jan H. J. Hoeijmakers[3]、田中　亀代次[2]、畠中　寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]大阪大・細胞生体工学センター・細胞機能、[3]Medical Genetics Center, Erasmus University

色素性乾皮症およびコケイン症候群は、日光過敏による皮膚症状を特徴とするDNA修復酵素異常疾患であり、患者の多くが重度の神経症状を伴発する。これらの原因遺伝子XPA、CSBを欠損したマウスを疾患モデルとし、生後の小脳形成の解析を行った。その結果、*XPA*、*CSB*両欠損マウスで著しい発育不良と運動失調が生後早期から観察され、生後約3週齢で致死となった。この時小脳に著しい発達異常が生じていたことから、*XPA*、*CSB*両欠損マウスで観察された行動異常は、外顆粒層中の神経前駆体細胞の減少とアポトーシスの増加による小脳形成異常と深く関わったものと考えられた。これらの原因としてDNA損傷の蓄積が考えられたため、酸化ストレスの指標（8-OHdG）に対する抗体を用いた免疫組織化学染色を行ったが、*XPA*、*CSB*両欠損マウスとコントロールにおいて顕著な差は観察されなかった。

以上の結果は、*XPA*、*CSB*がマウス中枢神経形成において重要な役割を担っていることを示している。現在、脱ミエリン化、及びXPA、CSB蛋白質の脳内局在と形態形成異常との関係について解析を行っている。

PA3-087　ローリングマウス小脳におけるCRF陽性神経線維の分布－TH陽性プルキンエ細胞との関係－

澤田　和彦[1]、坂田　ひろみ[1]、福井　義浩[1]
[1]徳島大学・医・第2解剖

ローリングマウス(RMN)は運動失調を呈するミュータントである。CRF(corticotropin-releasing factor)は、小脳では平衡感覚の調節に働く神経線維に存在し、プルキンエ細胞や顆粒細胞のグルタミン酸への感受性を高めたり、平行線維・プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率の長期抑制(LTD)を誘導する。今回は、RMN小脳でCRF陽性神経線維終末の分布を調べ、CRFの運動失調への関与を検討した。

RMN小脳では、CRF陽性の登上線維と苔状線維の分布に異常は認められなかった。CRF陽性登上線維は全ての小葉にみられ、帯状の分布を呈した。CRF陽性苔状線維終末は、虫部(I-X)、単小葉、係蹄小葉第II脚、copula pyramidis、片葉で観察されたが、帯状の分布はみられなかった。小脳におけるCRF染色性は対照マウスに比べてRMNで高かった。CRFとチロシン水酸化酵素(TH)の免疫二重染色により、RMN小脳ではCRF陽性登上線維が投射するプルキンエ細胞でTH発現異常が起きていることが明らかになった。以上よりRMN小脳では、一部の登上線維と苔状線維の終末でCRF含量が高く、CRFによってプルキンエ細胞や顆粒細胞の興奮性が高まったり、LTDが発現して運動失調が引き起こされると考えられる。また、登上線維終末でのCRF量の増加がRMN小脳のプルキンエ細胞でTH発現異常を起こすと考えられる。

PA3-088　胎生期アルコール曝露によるラット脳の重度組織構築異常

坂田　ひろみ[1]、澤田　和彦[1]、福井　義浩[1]
[1]徳島大・医・第二解剖

胎児性アルコール症候群（FAS）では、大脳表面に異所性細胞塊が認められることがある。このような異常はFASラット脳でも認められ、glia limitansの形成障害に起因すると思われる。今回、さらに重度な脳組織構築異常を認めたので報告する。SDラットに2.5-5%エタノールを含む液体飼料を妊娠10日から20日まで与えた。妊娠21日に帝王切開して胎仔を取り出し、浸漬固定した。一部の母獣は出産させ、仔を7週齢で灌流固定した。大脳のパラフィン切片を作製し、HE染色および免疫染色を行った。胎生21日のFASラットでは、大脳皮質の表層から深部にまで及ぶ溝が認められた。溝の周囲では MAP1b陽性神経線維の走行が乱れていた。頭頂部や帯状皮質では脳回様構造、層構造の異常、I層の部分的欠如などを認めた。組織構築異常の周囲ではnestin陽性の放射状グリア線維の分布が希薄で走行も乱れていた。側脳室に突出した大きな異所性細胞塊も認められた。7週齢FASラットでは、水頭症も認めた。水頭ラットは側脳室が著しく拡張し、脳梁と中隔が解離していた。第３脳室はほぼ正常であったが、室間孔の閉鎖は確認されなかった。脳梁は薄く、一部でほつれていた。髄膜内や側脳室表面では異所性細胞塊が認められた。このような重度の脳組織構築異常は、ヒトFASでの学習障害や精神障害に深く関与していると考えられる。

PA3-089　コリン作動性神経特異的遺伝子発現制御システムの確立

井上　治久[1]、岩里　琢治[2]、三澤　日出巳[3]、宇佐美　智子[1]、七田　瑞枝[1]、舘野　美成子[1]、糸原　重美[2]、高橋　良輔[1]
[1]理化学研究所・脳研・運動系神経変性研究チーム、[2]理化学研究所・脳研・行動遺伝学研究チーム、[3]東京都神経科学総合研究所

（目的）コリン作動性神経は，運動ニューロン疾患やアルツハイマー病で変性し，障害される．本研究は、発生工学的手法を用い，コリン作動性神経特異的に遺伝子発現を制御するシステムを確立することによって，上記疾患における分子レベルでの病態の解析や治療法の開発を行なうことを目的とする．（方法）コリン作動性神経特異的プロモーターの制御下にP1ファージの部位特異的組換え酵素Creリコンビナーゼを発現するChAT-Creマウスを作製した．さらに，loxP遺伝子を持つLacZレポーターマウスとの交配をおこない，両遺伝子を有するマウスを作製し，そのマウスにおけるLacZの発現パターンを解析した．（結果）LacZの発現は，脊髄運動ニューロン，脳幹諸核，大脳基底部や線条体のコリン作動性神経に強くみられ，小脳や視床ではほとんどみられなかった．（結論）コリン作動性神経特異的にCreリコンビナーゼを発現するマウスを作製した．様々なloxPマウスとの交配により，コリン作動性神経特異的遺伝子発現制御が可能になった．

PA3-090　線条体c-fos発現の抑制に伴う大脳基底核神経活性の変化

石田　康[1]、橋口　浩志[1]、石塚　雄太[1]、三山　吉夫[1]、西森　利數[2]、H.A. Robertson[3]
[1]宮崎医科大学・精神、[2]宮崎医科大学・生物、[3]ダルハウジー大学・医・薬理

amphetamine腹腔内投与時のラット線条体c-fos発現を，c-fosに対するアンチセンスオリゴ（ASF）の線条体内への投与により抑制した際の，行動（amphetamine誘起回転運動）及び組織学的（２重染色を交えた免疫組織化学法による）変化を観察した。ASFを一側の線条体に注入投与することにより，投与側へのamphetamine誘起回転運動が生じるとともに，投与反対側線条体においてみられるFos発現がASF注入部周囲線条体では消退した。また，大脳基底核内の淡蒼球（GP）・脚内核（EP）においてASF投与側優位のFos発現が認められ，それら多くが[3]GABA細胞上に発現していることが確認できた。結果より，これら２つの基底核領域（GP・EP）からの抑制性出力線維の活性化が，線条体の神経活性により規定され得ることが示唆された。これらの結果から，ハンチントン舞踏病などの病態や治療を考えるうえで何らかの示唆が得られるものと考えた。

PA3-091　興奮性アミノ酸誘発神経細胞死に対するbeta-amyloidの傷害増強作用

村山　宣人[1]、野下　敬史[1]、荻野　涼子[1]、岡　哲志[1]、中村　静雄[1]、大野　知親[1]
[1]サントリー生物医学研究所

AD患者脳ではすでにAβの凝集は起こっており、これに何らかの要因が加わり、細胞外glutamate濃度が上昇して神経細胞死が進展していく可能性が考えられる。そこで、ラット大脳皮質初代培養神経細胞を用い、興奮性アミノ酸誘発神経細胞死に対するAβの傷害亢進作用について検討した。無毒性量のAβ 25-35 (1 μM)は、神経細胞におけるミトコンドリアのMTT還元能を経時的に低下させ、glutamateによる神経細胞内カルシウム濃度の上昇および神経細胞傷害惹起作用をAβ 25-35の前処置時間に依存して増大および増悪した。また、凝集させたAβ 1-40 (4 μg)をラット海馬内に注入し、同部位にイボテン酸0.3 μgを注入して神経細胞の脱落を検討した。イボテン酸、或いはAβ 1-40の単独注入では海馬CA1領域の神経細胞脱落は認められず、イボテン酸とAβ 1-40の同時注入でも、僅かな神経細胞脱落しか認められなかった。これに対して、Aβ 1-40注入48時間後にイボテン酸を注入したラットでは、顕著な神経細胞脱落が認められた。これらの結果より、Aβは神経細胞に作用して経時的にミトコンドリア機能を低下させ、glutamateなどの興奮性アミノ酸による傷害に対して脆弱化させる可能性が示唆された。

PA3-092　ショ糖を慢性投与されたラットの拘束ストレス負荷中に脳内に発現するHSP mRNAとNOの関係

鈴木　映二[1]、影山　晴秋[1]、中木　敏夫[1]、井上　修二[1]、宮岡　等[1]
[1]北里大学・医・精神科

ショ糖を含む食事を与えられていたラットに拘束ストレスを負荷した場合、脳内で熱ショック蛋白70（HSP70）のmRNA濃度と一酸化窒素（NO）の代謝産物である硝酸イオンの濃度が上昇する。今回の研究では、HSP70 mRNAの発現とNOの関連を調べた。

雄性Wistarラットを用い、ショ糖群には60%のショ糖を含む餌を1週間与えた。ストレスを負荷する1時間前にNO合成酵素阻害剤であるNG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) あるいはその不活性型であるNG-nitro-D-arginine methyl ester (D-NAME)を投与した。拘束ストレス負荷終了後にラットを断頭し、素早く脳を取り出した。各サンプル中のHSP70 mRNAを競合的PCRにて半定量した。ラットの取り扱いは、北里大学医学部実験動物系利用の手引きに従った。

ショ糖群のうちL-NAMEを前投与されたラットでは、HSP70 mRNAの増加がD-NAMEを前投与されたラットに比べて有意に低かった。対照群では両薬物による有意差は見られなかった。したがって、ショ糖を投与されたラットに拘束ストレスを曝露した場合に見られるHSP70遺伝子の誘導にはNOが関与していることが示唆された。

PA3-093　脊髄局所低体温療法のための装置開発

尾形　直則[1]、森野　忠夫[1]、竹葉　淳[1]、堀内　秀樹[1]、Miao Chuai[1]、山本　晴康[1]
[1]愛媛大学・医・整形外科学

【目的】我々はラット脊髄損傷モデルを作成し、33℃程度の軽度低体温が障害を軽減することを報告してきた。この低体温療法を更に効率的、安全に行うために、脊髄を局所的に低温に保つための装置の開発を手がけてきた。今回その装置（小動物用）が完成し、その機能を検証した。【方法】局所低体温装置は、電気的に温度勾配を作成するペルチエ素子を椎弓切除を行った部分の硬膜近傍に、低温部分を留置し、高温部分を体外で冷却するというシステムで、脊髄近傍に留置した温度センサーで、指定した温度に冷却維持されるようになっている。この装置を用いると脊髄周辺のみを指定した温度に冷却することができる。ラット脊髄損傷は20gの重錘で脊髄を硬膜上から圧迫する事によって行った。低温処理群では損傷の1時間後よりこの装置で損傷脊髄近傍が28℃になるように48時間冷却し、その24時間後に運動機能、感覚機能を評価した。【結果と考察】ラットの運動機能として、1時間当たりの平面上での移動量をモニターしたが、低温処置ラットでは対照動物より明らかに優れていた。脊髄損傷ラットでは損傷後、下肢足底部に温度感覚の知覚過敏が出現するが、低温処置ラットではこの知覚過敏が抑制されていた。今後は低温の程度や、処理の時間を変えて至適条件を探る検討が必要である。

PA3-094　phencyclidine (PCP)は直接的に内側前頭前皮質ニューロンを興奮させない

浄土　英一[1]、鈴木　喜明[2]、香山　雪彦[1]
[1]福島県立医大・医・第2生理、[2]神経精神科

最近、我々は自由行動下のラットにおいて、PCPの腹腔内投与により内側前頭前皮質（mPFC）ニューロンの発火活動が著しく亢進することを示した。本研究では、このようなmPFCニューロン活動の亢進が、PCPのmPFCニューロンに対する直接的薬理作用によるものなのかという点について、麻酔下のラットを用いて検討した。多連ガラス管電極を用いてmPFCニューロンの単一ユニット活動を記録し、微小電気泳動法によりPCPを局所投与した。また、無麻酔ラットにおいて観察されたmPFCニューロン活動の亢進が、本麻酔下でも認められることを確認するため、各実験日の最後のユニット記録時にPCPを腹腔内投与した。この結果、記録されたmPFCニューロンの大多数（82.8%）がPCPの局所投与により有意な発火活動の変化を示さなかった。一方、PCPの腹腔内投与により、無麻酔下のラットで観察されたのと同様の顕著な発火活動の亢進が認められた。以上の結果から、PCPの全身投与によるmPFCニューロン活動の亢進はlocomotion活動がまったく生じない麻酔下でも再現可能であること、また、この発火活動の亢進がPCPのmPFCニューロンに対する直接的作用によるものではないことが示唆された。

PA3-095　ラット欠神てんかんの発達脳における脳波、転写因子活性の変容

田中　聖之[1]、滝沢　昇[2]、加藤　聖[2]、島田　洋一[1]
[1]金沢工業大・工・人間情報工学科、[2]金沢大・医・脳情報分子学

ヒト欠神てんかんは特徴的な発作型、脳波型をもち小児期に限って発現するという年齢依存性をもつ。動物モデルはGABA$_B$ agonistであるγ-butyrolactone（GBL）による薬物誘起が知られ、視床一皮質連絡路の異常興奮が原因である。既にGBLによるyoung adultのラットモデルでは脳波上の棘波出現、Activator protein-1（AP-1）結合活性の上昇が報告されている。一方ではGBLの作用時間が幼弱ラットでは長い、またCa拮抗剤など一部治療薬剤が幼弱ラットでは無効であるなど週齢によって発作の発現、抑制様式が異なっている。これは発達脳の1.GABA$_B$の作用機序の変化、2.視床一皮質連絡路の未成熟性、3.Caチャンネルの発現の差などが考えられる。今回ラットの発作持続時間、脳波変化、転写因子であるAP-1結合活性の週齢による変化をGBL単独群、GABA$_B$ antagonistであるCGP-52432前投与群、Caチャンネルblockerであるethosuximide前投与群で比較した。生後10日目にはGBLにより発作を誘導でき、また拮抗薬による抑制もみられ、視床一皮質連絡路は完成していると思われたが、必ずしもAP-1結合活性とはparallelではなかった。また出生3週齢までではethosuximideは無効で脳波上も変化しなかった。

PA3-096　疲労動物モデルの作成とその評価

田中　雅彰[1]、中村　夫左央[1]、野崎　聡[1]、片岡　洋祐[2]、渡辺　恭良[1]
[1]大阪市大院・医・システム神経科学、[2]関西医大・第一解剖学

ラットを休息不能な状態で飼育することで複合疲労動物モデルの作成を試み、同時に疲労評価系の確立および疲労状態における種々の変化を検討した。

7週齢の雄SDラットを床敷きの代わりに水温23℃の1.5 cm水深ケージにて飼育することにより疲労負荷を行い、重り負荷強制水泳テストを用いて行動の評価を行った。

体重の8%の重りを負荷させた状態で遊泳させ10秒以上鼻が水没してしまうまでの時間を測定した重り負荷強制水泳テストでは、1日飼育群で変化は見られなかったが、2日、5日飼育群では重りに抗った遊泳が充分にはできなくなり、より短時間で水没した。5日飼育の後1日および5日通常床敷きにて飼育した群ではコントロール群と比べて水没時間は差がなかった。また、（5日飼育群とほぼ同じ体重変化した）1日7.5 gに餌制限し通常床敷きで5日飼育した群の水没時間もコントロール群と比べて差がなかった。なお、5日飼育群で胃潰瘍または感染を有したラットはいなかった。

以上よりこの動物は疲労モデルと考えられ、疲労度の評価に重り負荷強制水泳テストが有効であることが示唆された。

また、疲労状態での脳のモノアミン、アミノ酸、テトラハイドロバイオプテリン、グルコース代謝の変化及び脳切片で*c-fos*蛋白発現について検討した結果を報告する。

PA3-097 甲状腺ホルモンはラット大脳皮質ニューロンのシナプス形成を促進する

細田 律子[1,3]、中山 憲司[2]、村本 和世[1]、川原 正博[1,3]、黒田 洋一郎[1,3]
[1]東京都神経研・分子神経生物、[2]道衛研・臨床病理、[3]CREST 科技団

脳の機能発達に甲状腺ホルモンが関与することは重度の甲状腺ホルモン欠乏がクレチン病のような精神遅滞や知能低下を引き起こすことからも明らかである。我々は甲状腺ホルモンが中枢シナプス形成に与える影響を検討するために、ラット大脳皮質初代培養神経細胞間シナプス形成を定量するためのin vitroアッセイ系を用いた。培養神経細胞が突起を伸展して多数のシナプスを形成すると、回路中の細胞間には同期したバースト発火が起こり、それに伴う細胞内カルシウムレベルの変化、即ちカルシウムオシレーションが観察される。Calcium oscillationの頻度と形成されたシナプス数は相関するので、簡便にシナプス形成を定量的に推定できる。この系に無血清状態下甲状腺ホルモン（3,3',5-triiodothyronine：T3、thyroxine：T4）を添加し培養後、calcium imaging systemで観察した。1～1000 pMのT3又はT4添加によりcalcium oscillationの頻度が濃度依存的に増加した。このことは甲状腺ホルモンのシナプス形成促進作用を示すものと考えられる。これにより、甲状腺ホルモンによるcalcium oscillationの頻度増加を指標に、甲状腺ホルモン系を撹乱し神経回路機能発達に影響を与える化学物質の一次スクリーニングが可能になった。

PA3-098 自閉症モデルラット作成の試み

加藤 美智子[1]、成田 奈緒子[1]、成田 正明[1]、岡戸 信男[1]
[1]筑波大・基礎医学系・解剖

【目的】自閉症は脳の先天的な発達障害であり、患者は、認知、情緒、コミュニケーション能力全般の障害をもつ。この自閉症の病態にセロトニン(5-HT)による何らかの関与が以前より指摘されてきたが、その詳細な機序は不明である。一方、サリドマイドやバルプロ酸等の薬剤を妊娠初期に内服した母から生まれた児に、高率に自閉症が発症することが知られており、今回私達はこの事実をもとに自閉症病態モデルラットの作成を試みた。
【方法及び結果】サリドマイド(500mg/kg)とバルプロ酸(800mg/kg)を、様々な時期の妊娠ラット(妊娠1,3,6,8,10日)に投与し、仔ラット脳内モノアミン濃度等を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定したところ、妊娠6日目投与群でNAが低下し(446.63+/-50.25vs619.96+/-45.27ng/g wet weight,$p<0.05$)、妊娠8日目投与群で5-HTが上昇していた(574.2+/-27.3vs714.9+/-20.0ng/g wet weight,$p<0.001$)。また、このようなラットで水迷路を用いた行動実験を行ったところ、対照群に比し、新環境への適応能力の低下及び作業記憶の低下がみられた。
【考察】本実験で作成したモデルラットは、自閉症の病態を一部再現していると考えられ、今後モノアミン系の関与を含め、自閉症の生化学的発症機序の解明に有用であると考えられた。

PA3-099 新生仔期セロトニン神経破壊による脳発達への影響

水間 広[1]、中田 梨香[1]、野崎 聡[2]、飯塚 洋人[1]、遠山 日出男[1]、西村 伸大[1]、渡辺 恭良[2]、小橋 隆一郎[1]
[1]杏林大・保健・臨床病理、[2]大阪市大院・医・システム神経科学

セロトニン（5-HT）神経系は脳発達過程において重要な役割を果たしている。生後早期にこの5-HT系が障害されると発達障害が起こる。我々は小児自閉症など発達障害の病因基礎研究の一環として統合的な研究に着手した。本研究では、新生仔期に選択的5-HT神経破壊を行い、幼若期を中心にモノアミン量の変化と自発行動量の変化について検討を行った。Wistar系ラットの出生3、6日目に5,7-dihydroxytryptamine（5,7-DHT）25 microg, 100 microgを側脳室内投与した。出生後8、14、28日目に脳を摘出・分画し、モノアミン系物質の測定を行った。また、円形オープンフィールドを用いて行動観察を行った。海馬、線条体、大脳皮質での5-HT、5-HIAA量は5,7-DHTにより著明な低下を示したが、脳幹部では5-HT量は発達に伴い増加傾向がみられた。一方、行動では出生22日目では変化はみられなかったが、28日目では用量依存性の低下が認められた。新生仔期に選択的な5-HT神経破壊を行うと、終末部と起始部での発達に伴う変化が異なること、また、発達に伴い活動量が変化することも確認された。

PA3-100 セロトニン神経破壊ラットに対するテトラヒドロビオプテリン連続投与の行動薬理学的検討

西村 伸大[1]、中田 梨香[1]、野崎 聡[2]、水間 広[1]、飯塚 洋人[1]、遠山 日出男[1]、渡辺 恭良[2]、小橋 隆一郎[1]
[1]杏林大・保健・臨床病理、[2]大阪市大院・医・システム神経科学

テトラヒドロビオプテリン（6R-BH_4）はセロトニン（5-HT）およびドパミン（DA）生合成の律促段階における水酸化酵素の補酵素として働く。6R-BH_4投与によってパーキンソン病、小児自閉症などの神経精神疾患で症状の改善が報告されてきたが、作用機序については未だ明らかにされていない。今回はその一環として5-HT神経破壊ラットの異常行動に対する6R-BH_4の投与効果について検索した。Wistar系ラット出生3、6日目に、5,7-dihydroxytryptamine（5,7-DHT）を100microg側脳室内投与した。6R-BH_4は出生22～28日目まで腹腔内投与し、もう一方では出生28日目に1回腹腔内投与した。出生28日目に円形オープンフィールドによる行動観察の結果、6R-BH_4連続投与により5,7-DHT誘発性の行動低下が回復し用量依存的な増加を示したが、単回投与ではこの改善が認められなかった。、6R-BH_4連続投与による回復効果は5-HT神経破壊ラット脳内5-HTあるいはDA受容体の感受性を変化させた可能性が推測された。さらに、この結果は、小児自閉症やその他5-HT異常に基づく発達障害に対する6R-BH_4治療を支持するものである。

PA3-101 視床の振戦関連およびβ帯域リズム活動からみた本態性振戦とパーキンソン病の比較病理

宮下 暢夫[1,2]、楢林 洋介[2,3]、大島 知一[2]、楢林 博太郎[2]
[1]順天堂大・浦安病院・脳神経内科、[2]楢林記念神経学ラボラトリー、[3]埼玉精神神経センター神経内科

本態性振戦（ET）とパーキンソン病（PD）の病態生理を比較検討するため，各5症例の視床定位脳手術中に楢林・大江型双極同芯電極を用いて視床から局所電場電位（LFPs）と多元ユニットスパイク（MUSs）を導出し，上下肢筋電図活動との同期性を解析し，以下の所見を得た．（1）振戦と同期，かつ並行して消長するリズム活動を示す視床中間腹側核（VIM）のLFPsとMUSsが，PDの安静時振戦の場合と同じく，ETで上肢の姿勢保持または運動時振戦の場合にも記録された．この所見に基づき全例について最適手術標的が決定された．（2）視床前腹側核/外側腹側核（VA/VL）から大脳基底核の病理を示唆するβ帯域リズム活動がPDの場合には頻繁に記録されたが，ETでは僅少であった．このことを定量的に確認するために，電極のトラッキング中約1 mmおきに記録したLFPsから簡便な周波数計測を行った．以上の知見は，線条体/淡蒼球系からVA/VLに至る経路の病理はPDに存在するがETには欠如または僅少であること，しかし小脳皮質/小脳核系からVIMに至る経路の病理は少なくとも部分的にはPDとETに通底することを示唆する．

PA3-102 新線条体の刺激は舌突出筋に活動を起こすが、舌後退筋と顔面筋には起こさない

天野 仁一朗[1]、増田 義子[1]、河岸 重則[1]、吉野 賢一[1]
[1]九州歯科大学・口腔科学

ラットの前交連レベルの限局した線条体中央部に開口筋のみに活動を引き起こす線条体顎領域striatal jaw region; SJRが報告されている(Neurosci. Lett., 253, 1998)。浅麻酔ラットのSJRの微小電気および微小化学刺激が顎筋以外に舌筋または顔面筋にも活動を誘発するか否かを検討した。SJRの微小電気刺激は開口筋（顎二腹筋前腹）と舌突出筋（オトガイ舌筋）に顕著なEMG活動を誘発したが、閉口筋（側頭筋または咬筋）、舌後退筋（舌骨舌筋）と顔面筋（上唇挙筋または広頸筋）には何の活動も誘発しなかった。これらの活動は新皮質の除去後も出現し、SJRへの50 mMカイニン酸微量注入によって再現された。薬物性パーキンソン病に特発する遅発性ジスキネジアは最初口の周辺に口舌ジスキネジアorolingual dyskinesiaとして出現する。口舌ジスキネジアの症状の詳細については不明な点が多く、障害をこうむる咀嚼筋は開口筋なのか閉口筋か、あるいは両方共なのか、また咀嚼筋以外に舌筋、顔面筋も含まれるのかについては報告が見当たらない。本研究結果は遅発性ジスキネジアにおける口舌ジスキネジアの線条体メカニズムの解明に役立つと考えられる。

PA3-103　カロチノイド系色素が運動ニューロン変性疾患（*Mnd*）モデルマウスの脊髄組織および大脳皮質のエネルギー産生系および抗酸化酵素活性におよぼす活性化効果

芳本　信子[1]、藤田　公和[1]、柴山　健三[1]、加藤　寿章[1]、菅沼　大行[2]、稲熊　隆博[2]、永田　豊[1]、宮地　栄一[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理、[2]カゴメ・総研

［目的］運動神経変性疾患モデル（*Mnd*）マウスは生後6か月頃から下肢の麻痺が出現し、以後上行性に運動障害が進行して10か月前後で死亡する遺伝的変異動物である。このマウスの中枢神経では、生後3か月頃からCO,SOD,t-TGase酵素活性の著明な変動が観察されている。本研究では、抗酸化物質の一種であるカロチノイド系色素リコピンを経口投与した*Mnd*マウスの脳・脊髄組織内のCOとSOD酵素活性値を測定し、その変動と運動麻痺の出現時期との関連性を検討した。［方法］リコピン5mg/100gを含む固形飼料で一定期間飼育した*Mnd*マウスと、通常の飼料のみで飼育した*Mnd*マウスの脳・脊髄内CO活性値はWhartonの方法、SOD活性値はMcCordとFridovichの方法で測定した。肝臓内のリコピン濃度は有機溶媒で抽出した後、HPLCで分析した。［結果と考察］リコピン含有飼料で飼育した*Mnd*マウスの脳・脊髄では、対照と比較してCO活性値は神経変性に伴う低下が認められず、SOD活性値はその上昇時期が遅延する傾向が認められた。従って、*Mnd*マウスへのリコピンの経口投与は運動神経の変性過程の出現時期を遅延させる効果があると考えられる。

PA3-104　Alpha-tocopherol転送タンパク(αTTP)遺伝子ノックアウトによるビタミンE欠乏マウスの検討

横田　隆徳[1]、五十嵐　啓二[2]、内原　俊記[3]、寺社下　浩一[4]、稲葉　彰[1]、李　一[1]、鈴木　宏志[4]、水澤　英洋[1]、新井　洋由[2]
[1]医科歯科院・医・脳神経機能病態、[2]東大院・薬・衛生化学、[3]都神経研・神経病理、[4]中外製薬・創薬資源研

aTTPは肝臓にてビタミンEをVLDLに転送してその血中濃度を維持するタンパクでその遺伝子変異は特発性ビタミンE欠乏性運動失調症（AVED）のい原因と考えられている。目的：aTTPの遺伝子をノックアウトすることによる神経障害を検討する。方法：aTTP遺伝子のexon 1にneo遺伝子を挿入してノックアウトマウスを作成、そのphenotypeを生理、病理、生物学的に検索した。さらにビタミンE補充療法の効果を判定する。結果：ノックアウトマウスでは血中、脳からほとんどビタミンEは検出されず、生後約1年より運動失調、振戦を示した。体性感覚誘発電位で大脳電位は著明に減少し病理上後索病変を認めた。aTTPは脳にも発現しており血中のビタミンEを脳内に転送する機能をもつことが明らかとなったが、大量のビタミンE経口投与にて血中ビタミンE濃度を上昇させると正常の約10%は脳内に移行し、神経症状、生理学的、病理学的所見いずれも著明に改善した。結語：aTTP遺伝子ノックアウトにより脳内ビタミンEが欠乏し後索性失調が出現するが、ビタミンE投与で治療可能であった。

PA3-105　ユビキチンC末端水解酵素1型の機能と神経変性

小坂　仁[1]、王　玉来[1]、滝沢　修一[1]、櫻井　省花子[1]、青木　俊介[1]、李　航[1]、原　洋子[1,2]、佐藤　野衣[1]、西川　香理[1]、竹田　礼子[1]、木村一郎[2]、高田　耕司[3]、野田　百美[4]、和田　圭司[1]
[1]国立精神・神経センター神経研究所・疾病研究第4部、[2]早稲田大学・人間科学部、[3]慈恵会医科大学・第1生化学、[4]九州大学・大学院・薬学研究院

Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1（UCH-L1）は、神経系および精巣・卵巣に豊富な酵素であり、その機能喪失型変異で軸索変性症(gracile axonal dystrophy; *gad*)を、点突然変異(I93M)により家族性パーキンソン病をきたす。
UCH-L1の培養細胞への導入では、細胞内のユビキチン量およびユビキチン化蛋白は増加する。*gad* mouseでは、生直後よりフリーユビキチンレベルが減少しており、低酸素刺激でのフリーユビキチン量の増加および蛋白ユビキチン化が低下していた。
大腸菌により精製した天然型UCH L1とI93M UCH L1の2次構造をCD法により検討したところ、I93M UCH L1は変性刺激に対し天然型よりもベータシート、ランダムコイル構造を取りやすかった。以上よりUCH L1によるユビキチン量および蛋白ユビキチン化能の破綻が軸索変性症を、神経細胞内に豊富に存在するUCH L1自身の不溶性獲得がパーキンソン病の発症と結びつく可能性が示された。

PA3-106　L-DOPAの間欠反復投与によって6-OHDAラットに生じる病変側淡蒼球内節の肥大

冨山　誠彦[1,2]、木村　珠喜[2]、田中　洋康[1,2]、古澤　健一[2]、神成　一哉[1,2]、松永　宗雄[2]、若林　孝一[3]
[1]弘前大・医・3内、[2]弘前大・医・脳研神経統御、[3]弘前大・医・脳研分子病態

6-OHDAラットにL-DOPAの投与によって起こる病変側と反対方向への回転運動は，L-DOPAの間欠反復投与によって増強し，L-DOPA誘発ジスキネジア（LID）のモデルと考えられている．淡蒼球破壊術がLIDに有効であるということは，LIDを呈するParkinson病患者の淡蒼球内節（GPi）に可塑的変化が生じていることを示唆する．【目的】L-DOPAを間欠反復投与し運動感作を生じさせた6-OHDAラットGPiの病理学的変化を検討する．【方法】6-OHDAラットに(1)L-DOPA，(2)L-DOPA+8-OH-DPAT，(3)生食，を1日2回14日間腹腔内投与後屠殺した．Gpiを通る切片を作成し，Kluver-Barrera染色を行い，Gpi面積，Gpiの神経網面積，Gpi内の有髄神経線維束面積を計測した．【結果】L-DOPAによって生じた運動感作は8-OH-DPAT投与により部分的に抑制された．病変側Gpi面積はL-DOPA群で生食群に比べ有意に増大したが，この肥大は8-OH-DPATの投与によって部分的に抑制された．Gpiの肥大は神経網の拡大によるものであった．【結論】Gpi神経網の肥大は病理学的に初めて示された運動感作に伴って生じる可塑的変化であり，LIDの発現機序およびその治療の観点から重要な所見と考えられる．

PA3-107　MDEG1イオンチャネルの点変異によって引き起こされる細胞死の解析

髙橋　絵里[1]、鵜川　眞也[1]、植田　高史[1]、島田　昌一[1]
[1]名古屋市立大・医・2解剖

線虫のdegenerin 1遺伝子は、その遺伝子の異常（点変異）によって神経変性症が発症することが知られている。一方、線虫のdegenerin 1と高い相同性を示す哺乳類のMDEG1（mammalian degenerin 1）遺伝子が近年同定された。しかし、このMDEG遺伝子の異常が哺乳類に於いても実際に神経変性症の原因となりうるのかは、明かではない。そこで我々はMDEG1遺伝子に人工的に点変異を加えその機能的変化と細胞毒性を検討した。MDEG1は陽イオンチャネルであるが、430番目のグリシンに変異を加えることにより、このチャネルが開いたままの状態で閉じなくなることが分かった。また、このMDEG1ミュータントを細胞に強制発現させると細胞死が引き起こされることを明らかにした。現在我々は実際に、MDEG1ミュータントを導入したマウスを作成中で、in vivoでの神経変性の可能性を検討中である。

PA3-108　神経変性疾患におけるミトコンドリア依存性細胞死シグナルとその制御機構

丸山　和佳子[1]、赤尾　幸博[2]、直井　信[3]
[1]長寿医療研究センター・老化機構・生化学代謝、[2]岐阜国際バイオ研究所・遺伝子診断研究部、[3]応用生化学研究所・脳科学研究部門

パーキンソン病患者死後脳の検討で、アポトーシスに特徴的な形態を示す神経細胞が観察されている。また、黒質においては活性化カスパーゼ陽性細胞の増加、アポトーシスシグナルへの関与が示唆されているglyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の核内移行、TNF-alpha やinterleukin等のcytokineの増加が報告されている。ヒト脳内に存在するドパミン由来の神経毒であるN-methyl(R)salsolinol [NM(R)Sal]は(R)型の光学異性体に選択的にミトコンドリアに作用しpermeability transition pore (PT pore) を開口させることによりアポトーシスを惹起した。さらにミトコンドリアの下流シグナルとしてカスパーゼ3の活性化、GAPDHの核内移行、cytokineおよびそのreceptor の発現増加が認められた。一方bcl-2 の過剰発現によりPT pore 開口を抑制することにより、NM(R)Salによるアポトーシスだけでなく GAPDHの核内移行が抑制された。これらの結果は単離ミトコンドリアにおいても再現された。以上の結果はパーキンソン病の細胞死がミトコンドリア特にPT pore の制御に関わる分子により引き起こされる可能性を示している。この分子が神経保護の新たなtarget となる可能性がある。

PA3-109 ハンチントン病モデルマウスにおけるポリグルタミン凝集体の形成

澤田 浩秀[1]、西井 一宏[1]、山田 晃司[1]、後藤 順[2]、金澤 一郎[2]、永津 俊治[1]、石黒 啓司[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・難病治療、[2]東京大院・医・神経内科

ハンチントン病 (HD) では、線条体を中心とした神経細胞核内にポリグルタミン凝集体が観察される。我々は CAG77 および CAG100 リピートをもつ HD ノックインマウスを作製し、神経細胞核内凝集体 (NII) 形成について解析を行った。CAG77 リピート HD マウスでは60週齢から抗ポリグルタミン抗体陽性の NII が認められた。100 週齢まで観察したところ凝集体をもつ細胞数は加齢にしたがって増加していた。NII は、線条体、側座核、嗅結節、腹側淡蒼球に限局して観察された。また、ハンチンチン蛋白質のN末端を認識する抗体による染色においても NII が陽性であり、さらにその約半数は抗ユビキチン抗体に対しても陽性であった。CAG100 リピートマウスでは 45週齢から NII が認められた。今回の結果から、HD ノックインマウスは線条体領域に特異的に NII を認め、週齢依存的に増加し、また CAG リピートが長いほど早期に凝集体の形成が観察された。

PA3-110 培養細胞におけるDRPLA蛋白のプロセッシングの検討

小倉 香織[1]、下畑 光輝[1]、佐藤 晶[1]、成瀬 聡[1]、辻 省次[1]
[1]新潟大学・脳研究所・神経内科

ポリグルタミン病において、神経細胞核内封入体や神経細胞特異的な細胞障害機構のメカニズムの全貌は未だ解明されていない。今回我々は、アデノウイルスベクターを用いて野生型、変異型DRPLA蛋白を感染させた系、及び野生型、変異型DRPLA安定形質転換細胞を用いて、変異DRPLA蛋白のプロセッシングを解析した。まず、PC12細胞に、DRPLA c DNAの全長を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、野生型DRPLAと変異型DRPLAを発現させ、感染後14日目まで3日毎に経時的に細胞を回収し、N末及びC末の抗DRPLA抗体を用いてWestern blotにて解析した。その結果、14日までに異常なプロセッシングを受けた産物は確認されなかった。さらに、Neuro2a細胞を用いて、野生型DRPLAと変異型DRPLAの安定形質転換細胞株を確立し、同様にDRPLA蛋白の発現を確認した。その結果も異常なプロセッシング産物は確認されなかった。これらの結果から変異DRPLA蛋白は、1)全長のまま核内に入り神経細胞障害を起こすか、2)Western blotでは検出できない少量の断端が核内に入り細胞障害を起こすかのいずれかの可能性が考えられた。現在、細胞分画法により細胞を分離しWestern blotで解析すると同時に免疫細胞化学にてもDRPLAの各種の抗体を用いて解析を進めている。

PA3-111 伸長ポリグルタミン鎖（部分DRPLA蛋白）による培養細胞内CREB応答性即時反応遺伝子群発現への影響

下畑 光輝[1]、下畑 享良[1]、佐藤 晶[1]、成瀬 聡[1]、辻 省次[1]
[1]新潟大院・脳研・神経内科

目的：DRPLAにおけるTAF130と伸長ポリグルタミン鎖の結合が、CREB応答性遺伝子群の転写を抑制し機能障害を来すとの観点から、培養細胞にアデノウイルスベクターを用いてDRPLA cDNAを導入した一過性発現系において、リン酸化CREBおよびCREB応答性遺伝子群の発現の変化を検討した。
方法：COS-TPC法にて作成したアデノウイルスベクターにより部分DRPLA(Q19,Q82)およびLacZ（対照群）をPC12細胞に導入し、これをNGFにて刺激し、リン酸化CREBおよび即時反応遺伝子群であるc-Fos, Egr-1の発現をWestern blot法で比較検討した。
結果：各群間でアデノウイルスベクターによるPC12細胞の生存率に有意な差は認めなかった。リン酸化CREBの発現は各群に差異を認めなかったが、Q19、Q82導入群ではLacZ導入群に比べ、c-Fos、Egr-1の発現低下を,さらにQ82では発現遅延を認めた。
結論：PC12細胞への部分DRPLA蛋白の発現により、CREB応答性遺伝子群の発現抑制および発現遅延を認め、伸長ポリグルタミン鎖による機能障害と考えられた。

PA3-112 DRPLAモデルマウスによるポリグルタミン病の病態生理の解明

三浦 正巳[1]、佐藤 俊哉[2]、鈴木 健雄[1,3]、辛 龍文[1]、青崎 敏彦[1]、辻 省次[2]
[1]東京都老人総合研究所・自律神経部門、[2]新潟大学脳研究所・臨床神経科学部門・神経内科学分野、[3]順天堂大学・医学部・麻酔科学講座

歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)の病因は、患者のDRPLA遺伝子のCAGリピート(ポリグルタミンをコード)の異常伸長が、異常蛋白の核内集積、転写障害から機能異常をもたらすことと考えられてきた。そのため機能異常の研究は、発症機構の解明と治療法の開発に重要といえる。今回、伸長した変異DRPLA遺伝子(129リピート)を導入したトランスジェニックマウス(Q129)を用いて、DRPLAの病態生理を検討した。Q129がてんかんを示すことから、最初に海馬のシナプス伝達機能を調べた。12-14週齢のマウスからを得た海馬スライスを用い、CA1野錐体細胞からwhole-cellpatch-clamp法により電気記録を行った。記録後にbiocytinで染色した神経細胞の形態では、spineの減少によると思われる樹状突起の狭小化が見られた。興奮性シナプス電流(epsc)も減弱していた。しかしながら、epscのNMDA/AMPA比やpaired pulseratioは増大しており、神経細胞の興奮性は増していた。この異常がDRPLAの症状の一因と考えられた。

PA3-113 ポリグルタミン病治療法開発に向けて－Polyglutamine Binding Peptide 1 (QBP1)によるポリグルタミン凝集体阻害と神経細胞死救済

永井 義隆[1,2,3]、James R. Burke[2]、Warren J. Strittmatter[2]、藤掛 伸宏[3]、東山 浩之[3]、山口 政光[4]、戸田 達史[1]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学・ゲノム機能、[2]デューク大・医・神経内科、[3]大阪バイオ研・4部、[4]愛知がんセンター研・発がん制御・増殖制御

ポリグルタミン（polyQ）病では、原因蛋白質内のpolyQ鎖の異常伸長によりコンフォメーションの変化、新たな蛋白質相互作用の獲得、あるいは難溶性凝集体の形成などの性質を獲得し、神経変性を引き起こすという共通の発症分子機構が想定されている。我々は治療法開発という視点から、異常伸長polyQ鎖の病的作用を阻害する目的で、ファージディスプレイ法を用いて異常伸長polyQ鎖選択的に結合するペプチドQBP1の単離に成功した。QBP1は*in vitro*において濃度依存的にpolyQ凝集体形成を阻害し、培養細胞モデルにおいてもpolyQ凝集体形成を阻害し、細胞死を抑制した。さらにpolyQ病ショウジョウバエモデルにおいても神経変性を抑制し、*in vivo*での有効性を認めた。現時点で有効な治療法のないこれらの神経難病に対して、治療法開発へ向けた基盤となる可能性がある。

PA3-114 セロトニン-2受容体アゴニストDOIのラット前頭前野皮質グルタミン酸ニューロン活動への影響：最初期遺伝子発現と脳内微小透析法による検討

黒木 俊秀[1]、梶畑 俊雄[1]、本村 啓介[1]、植木 裕司[2]、本藤 久雄[2]、中原 辰雄[3]、田代 信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学、[2]国立肥前療養所・臨床研究部、[3]九州大学院・理・化学

幻覚作用を有するセロトニン（5-HT）$_2$受容体アゴニスト、DOIは、前頭前野皮質のグルタミン酸（Glu）ニューロン系機能に変調を生じる可能性が指摘されているが、in vioの実験系においてこの仮説を検証した研究は少ない。今回の研究では、DOIのラット前頭前野皮質Gluニューロン活動に対する影響を、RT-PCR法による最初期遺伝子*arc* mRNAの測定と脳内微小透析法による細胞外Gluレベルのモニタリングの二つの方法を用いて、検討した。DOI投与3時間後にラット前頭前野皮質の*arc* mRNAレベルは有意に増加していた。Arc蛋白は刺激を受けた受容体の近傍に選択的に誘導されるので、この所見はGluニューロン活動の亢進を示唆する。一方、脳内微小透析法を用いた実験では、DOIは高濃度K刺激による細胞外Gluレベルの増加を有意に抑制し、この効果は5-HT$_2$受容体アンタゴニスト、リタンセリンの処置によって拮抗されたことから、5-HT$_{2A/2C}$受容体の刺激はGluニューロン活動を抑制することが示唆された。以上のように、異なる実験方法によって、DOIのGluニューロン活動に対する影響に関して乖離する結果が得られた。

PA3-115　Rolipramの慢性投与による成熟マウス海馬における新生細胞の増加

中川　伸[1]、Ji-Eun Kim[2]、小山　司[1]、Ronald S. Duman[2]
[1]北海道大院・医・神経機能学・精神医学、[2]Yale大学・精神科

近年ストレスにより引き起こされる海馬領域の体積減少、機能異常がうつ病病態の一因と考えられてきている。海馬歯状回の神経細胞新生は中枢神経の成熟段階でも引き続いて起こり、抗うつ薬の慢性投与により、その数は増加する(J. Neurosci. 20: 9104-10, 2000)。今回私達は抗うつ薬作用機序の一つと考えられているcAMP-CREB pathwayと神経細胞新生の関連を、細胞内cAMPを増加させる目的で選択的cAMP phosphodiesterase-4阻害薬のrolipramを使用し、新生細胞をBrdU incorporation assayにより可視化することにより検討した。その結果、rolipram(1.25mg/kg i.p.)慢性投与群において歯状回顆粒細胞におけるCREBリン酸化と新生細胞数の有意な増加を認めた。これらの増加した細胞における神経細胞とグリア細胞の比率はコントロール群と変わりはなかった。また、inducible CaMKII/dominant negative CREB transgenic miceにおいてBrdU陽性細胞数の有意な減少が見られた。以上の結果は成熟海馬における神経細胞増殖の調節機構に歯状回顆粒細胞におけるcAMP-CREB pathwayが関与していることを示唆している。

PA3-116　拘束ストレスによって賦活される視床正中核への入力源

大竹　一嘉[1]、金　憲徳[1]、中村　泰尚[1]
[1]東京医歯大院・医歯総・中枢神経解剖

視床室傍核(PVT)は、様々のストレス刺激によって強く賦活されることが知られており、ストレスに関連する情報を腹性・辺縁系領域に伝える中継点としての役割が示唆されている。しかしながら、PVTは視床下部-下垂体系の中核である視床下部室傍核との直接的な線維連絡はなく、ストレス情報がいかなる経路でPVTに伝えられるのかは明らかにされていない。本研究ではPVTへの求心性入力のうちでストレス刺激によって活性化されるニューロン群を、逆行性標識法とFosタンパクに対する免疫組織化学とを組み合わせて解析した。逆行性トレーサーとしてコレラトキシンBサブユニット(CT-b)を視床室傍核に注入し、1週間の生存期間の後、2時間の拘束ストレスを与えたSD系ラットの脳とストレスを与えていない対照群の脳についてFosおよびCT-bに対する二重免疫組織化学を行い、実験群と対照群を比較することによってストレスによって賦活されたPVTへの入力源について解析した。二重標識細胞は、大脳皮質では主として腹側海馬台に観察され、内側前頭前皮質には少数しか観察されなかった。海馬台以外で二重標識細胞が多数分布していた領域は、中脳の背側縫線核、延髄の孤束核、腹外側網様体などであった。間脳の不確帯、橋の結合腕傍核、Barrington核、青斑核にも少数の二重標識細胞が観察された。

PA3-117　健常者における急性ストレスの指標としての血小板末梢性ベンゾジアゼピン受容体

中本　百合江[1]、福西　勇夫[2]、中村　和彦[2]、堀川　直史[3]、麦島　剛[4]
[1]東京都精神医学総合研究所・神経可塑性研究部門、[2]東京都精神医学総合研究所・リエゾン精神医学心身医学研究部門、[3]東京女子医科大学・神経精神科、[4]早稲田大学・文学部・心理学科

末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)はストレスにより変動し、急性ストレスで増加、慢性ストレスで減少することが知られている。マウスでは隔離飼育により血小板PBRのBmaxが有意に増加することを先に報告した（Nakamoto et al., Soc. Neurosci. Abstr. 26, 1052, 2000)。今回、ヒト（健常者）血小板のPBRとストレスとの関連をState-Trait Anxiety Inventry (STAI)による不安の評価軟度で検討した。PBRの放射性リガンドとして[^{3}H]PK11195を用いた血小板の受容体結合実験では、STAIにおける高得点群がPBRのBmaxの顕著な増加を示した。以上の結果より、血小板中PBRは健常者において不安の生物学的指標として有用であることが示唆された。

PA3-118　抗アセチルコリン受容体抗体陰性の重症筋無力症患者血中に含まれる抗MuSK自己抗体の検索

重本　和宏[1]、太田　光熙[2]、太田　潔江[3]、阿部　康人[4]、植田　規史[4]、久保　幸穂[5]、丸山　直記[5]
[1]愛媛大・医・衛生学、[2]神戸薬大・臨床化学、[3]国療・宇多野病院・臨床研究部、[4]愛媛大・医・第一病理、[5]都老人研・分子病理

神経筋シナプスの後膜側に発現しているMuSKリセプター型タイロシンカイネースは、運動神経終末から産生しシナプス間隙に分泌されるアグリン（ヘパリン硫酸プロテオグリカン）によって活性化され、シナプスの形成、維持、再生に重要な役割を果たしている。最近Werner Hoch（Nature Medicine vol.7, no.3, p365、2001)らは、重症筋無力症患者で血中の抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の患者の中に、抗MuSK自己抗体を保有している患者群が存在していることを発見し、さらにこの自己抗体がMuSKの機能を抑制することにより、神経筋シナプスでのアセチルコリン受容体の凝集を抑制することにより発病すると提唱した。我々は日本人の抗アセチルコリン受容体抗体陰性の重症筋無力症患者に抗MuSK自己抗体陽性が存在するかどうかELISA法によりスクリーニングを行ったところ、MuSK自己抗体価が正常コントロールよりも高い患者が存在することを13例中4例の頻度で見いだした。さらに我々はこの患者血清が実際にアセチルコリン受容体の凝集を抑制するかどうか今回検討を行ったので報告する。

PA3-119　ラット廃用萎縮ヒラメ筋で、神経支配依存的に誘導される低分子量分子シャペロンの応答

加藤　兼房[1]、稲熊　裕[1]、伊東　秀記[1]、岩本　郁子[1]、亀井　慶子[1]
[1]愛知県コロニー・研・生化

低分子量分子シャペロンであるαBクリスタリンとHsp27は心筋と骨格筋、とくにヒラメ筋のような赤筋（抗重力筋）に多量発現していて、中間系フィラメントの安定化に関与しているとされている。その詳細を知るために、後肢懸垂により廃用萎縮を誘導したヒラメ筋中のαBクリスタリンとHsp27のリン酸化を含む早期の応答を、特異抗体を用いたウエスターンブロット法で解析したところ：1) 両蛋白質の発現が、懸垂早期に促進され、不溶性分画に蓄積する。2) 両蛋白質のリン酸化（αBクリスタリンのSer-59とSer-45、Hsp27のSer-85）が促進する。3) 懸垂を中止すると5日以内に正常に戻る。4) p44/42 MAPKおよびp38 MAPKカスケードが高進している。5) ユビキチン化された不溶性の蛋白質が増加している。など、培養細胞系においてプロテアゾーム阻害剤で誘発される応答と同じ現象が観察された。体重負荷がなくなり、不要となった機能蛋白質が筋細胞内で大量に処理されている状況を反映していると思われる。さらに興味あることは、6) この応答に神経刺激が関与していることで、後肢懸垂中に片側の座骨神経を切断すると、切断側のヒラメ筋では上記の応答が消滅した。

PA3-120　Na^+/Ca^{2+} チャネルブロッカー NS-7 による虚血障害の程度に依存した神経保護作用について

岡　美智子[1]、廣内　雅明[1]、伊藤　善規[1]、鵜飼　洋司郎[1]
[1]日本新薬・創薬研究所

ラット大脳皮質スライスを用い、程度の異なる2種の虚血/再灌流障害モデルを作成し、これに及ぼすNS-7の影響について検討した。脳スライスを低酸素および低濃度もしくは無グルコース液に一過性に曝露すると、細胞外へのLDH漏出が見られ、その程度は無グルコース条件下でより顕著であった(severe および mild injury)。いずれの障害もNOS阻害剤で抑制されたこと、虚血処置時にNO産生が障害の程度に依存して増加したことから、本障害の発現にはNOが深く関わると考えられた。NS-7はsevere injuryおよび本条件下でのNO産生を顕著に抑制したが、mild injuryに対しては有意な作用を示さなかった。一方、MK-801およびω-conotoxin GVIAはmild injuryのみを有意に抑制した。次に、NS-7のCa^{2+}チャネル遮断様式について検討した。KCl刺激により、脳スライスでのNO産生は濃度依存的に亢進し、この反応は主にN-型およびP/Q-型Ca^{2+}チャネル活性化に基づくものであった。NS-7は高濃度KClによるNO産生のみを抑制した。さらに、NS-7の作用はKCl刺激を繰り返す毎に増強された。以上、NS-7は虚血性障害の程度に依存した神経保護作用を有し、この作用にはCa^{2+}チャネルの活性化状態に依存した遮断作用が寄与すると考えられた。

PA3-121 ペントバルビタール麻酔がラット海馬抗酸化能に及ぼす影響; EPRを用いた解析

植田 勇人[1]、徳丸 潤[1]、土井 拓[1]、林 要人[1]、横山 秀克[2]、中島 暉[3]、大矢 博昭[2]、鎌田 仁[2]、三山 吉夫[1]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]山形生物ラジカル研究所、[3]宮崎医科大学・化学

緒言；バルビタール系薬物の神経保護作用が脳虚血－再潅流モデルなどにおいて確認されているが、その背景機序は依然不明である。バルビタール系薬物投与群と非投与群における脳内抗酸化能力比較検討はL-band ESR法では不可能である。今回、X-band ESRと脳内微小透析法(MD)を用い、in vivo状態下、麻酔下並びに非麻酔下におけるラットの海馬における抗酸化能力の違いを調べた。方法；ラットに対しペントバルビタール(PBT)37.5mg/kg i.p.を行い麻酔下にて昨年本学会で発表したMDを用いた脳内抗酸化能力のオンライン計測を用いて、6mM carbamoyl-PROXYLリンゲル溶液を1時間ラット左側海馬腹側部に潅流、その後リンゲル溶液潅流へ切り替え、carbamoyl-PROXYLの信号強度の減衰を観察した。PBT投与量と同量の生理食塩水を投与し（対照群)、同様な方法でcarbamoyl-PROXYLの信号強度減衰を観察した。結果；PBT群並びに対照群のcarbamoyl-PROXYL半減期は麻酔下で半減期が有意に短縮していた。PBTの神経保護作用の背景機序の要因として何らかの機序で抗酸化能力を高め、虚血－再潅流時などに神経細胞保護作用を発揮していることが本研究結果から示唆される。

PA3-122 実験的進行性神経細胞死に対するプロサポシン由来ペプチドの保護効果

秦 龍二[1]、温 同春[2]、森田 文雄[2]、出崎 順三[2]、田中 潤也[1]、阪中 雅広[2]
[1]愛媛大学・医・第一生理、[2]愛媛大学・医・第2解剖

【目的】従来用いられている5分間より更に短い3分間の前脳虚血負荷を砂ネズミに与えた時の海馬CA1錐体神経細胞の変化を検討した。また末梢神経保護効果の知られている18アミノ酸残基のプロサポシン由来ペプチド(18MP)が中枢神経保護効果を有するかどうかを検討した。【方法・成績】 成熟雄性砂ネズミを用い、脳温を37.0±0.2℃に保ち3分間の前脳虚血負荷を加えた。虚血負荷後1週間,1,3,6,12ヶ月目に断頭屠殺し海馬CA1領域の神経細胞密度を計測した(各群n=4-15)。その結果1週間目にはsham群の約半分に、また1ヶ月目には約3分の1に減少していた。また虚血負荷後3日目より18MP(vehicle,. 4ng/day, 20ng/day: 各群n=7)を脳室内に持続投与した所、虚血負荷1週間と1ヶ月目で有意に神経細胞死を抑制した(P<0.05)。更に初代培養神経細胞に18MPを投与した所、抗アポトーシス作用を持つbcl-xlのmRNAと蛋白の発現が増大した。【結論】砂ネズミ3分間前脳虚血モデルでは従来の遅発性神経細胞死より更に進行の遅い細胞死が認められた。この進行性神経細胞死に対して18MPを虚血後3日目から開始しても有意な保護効果が認められた。更にbcl-xlの発現亢進を認めた事より、この細胞死にアポトーシス機構の関与が示唆された。

PA3-123 Vitamin B6 protects monkey retinal neurons from ischemic injury

XiangDi Wang[1]、柏井 聡[3]、Liang Zhao[1]、Anton Tonchev[1]、香月 博志[2]、赤池 昭紀[2]、本田 孔士[3]、山下 純宏[1]、山嶋 哲盛[1]
[1]金沢大院・医・脳病態医学脳機能制御学、[2]京都大院・薬・薬品作用解析学分野、[3]京都大院・医・視覚病態学

We aimed to determine whether whole brain transient ischemia causes retinal neuronal injury, and whether pyridoxal 5'-phosphate (PLP) and/or pyridoxal hydrochloride (pydoxal) may have protective effects on postischemic retinal neurons. We used a model of 20-min global brain ischemia in adult Japanese monkeys. Daily intravenous injections (15 mg/kg) of PLP and pydoxal were performed for consecutive 10 days. On the sixth day, the ischemia was produced. The monkeys were sacrificed 5 days after the ischemic insult and the retinas were processed for histological analysis. The ischemia induced a marked ganglion cell loss and thickness reduction of the ganglion cell, inner plexiform and inner nuclear layers. These effects were significantly prevented by PLP and pydoxal. We propose vitaminB6 derivatives as a novel approach in the treatment of retinal ischemia. Furthermore, these drugs are widely and immediately available for administration.

PA3-124 脳虚血時のグルタミン酸トランスポーターGLT-1の機能変化

三谷 章[1]、田中 光一[2]
[1]京都大学・医療技術短期大学部、[2]東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子神経科学

【目的】脳虚血中の細胞外グルタミン酸濃度上昇過程にはグルタミン酸トランスポーターの関与が考えられるが、その機構は明確ではない。本研究では、細胞外グルタミン酸濃度調節の機能分子であるグリア細胞グルタミン酸トランスポーター（GLT-1）が欠損したマウスを用いて虚血中のGLT-1の動態と発生するニューロン死を観察し、虚血性細胞外グルタミン酸濃度上昇およびニューロン死発生におけるGLT-1の機能を検索した。【方法】ダイアリシスプローブをGLT-1欠損および野生型マウスの海馬CA1野に挿入し、脳虚血を負荷した。虚血中の細胞外グルタミン酸を透析回収し、酵素的サイクリング法にて測定した。さらに、ニューロン死を組織学的に検索した。【結果】虚血初期においてはGLT-1欠損マウスでは野生型よりも有意に高い虚血性グルタミン酸上昇が観察され、一過性脳虚血後に顕著な遅発性ニューロン死が観察された。虚血が延長すると逆に野生型において有意に高い虚血性グルタミン酸上昇が観察され、両グループで急性ニューロン死が観察された。【考察】GLT-1は虚血初期においてはグルタミン酸を細胞内に取り込みニューロン保護的に作用しているが、虚血が延長するとグルタミン酸を細胞外へ逆輸送しニューロン増悪的に作用していると考えられる。

PA3-125 異所性頭部移植法を用いた長時間虚血モデルによるラット脳の組織学的、電気生理学的研究

丹生 淳史[1]、島崎 久仁子[2]、菅原 康志[1]、水井 利幸[2]、川合 述史[2]
[1]自治医大・外科、[2]自治医大・第1生理

短時間虚血後の脳に起こる病態については様々な面から研究されてきたが、従来の実験モデルにおいては長時間の全脳虚血負荷後は生存が難しく、脳の機能を検討することは極めて困難であった。今回我々は生後約12日の幼若ルイスラット頭部を成熟ラット鼠頸部に移植し顕微鏡下に血管吻合することで血行再建し生着させた。この異所性頭部移植モデルを用い、幼若ラットに時間及び温度の条件を変えて全脳虚血負荷を与え、手術後数日から数週間後に海馬と小脳に関して組織学的及び電気生理学的検討を行った。19℃の低体温下では2時間に及ぶ全脳虚血後においても移植ラットの海馬及び小脳で神経細胞死を認めず、また海馬interneuron及び小脳皮質の発達もほぼ正常であることが認められた。またin vivo実験において海馬CA1野のシナプス後電位は層解析、2発刺激後の増強、さらに長期増強（LTP）を含め正常とほぼ同様の特徴を示した。虚血時の体温を29℃に上げると虚血後の海馬錐体細胞や小脳Purkinje細胞の脱落が認められ、生後発達の遅れを示した。この異所性頭部移植モデルは成熟ラットの血流供給を受けた幼若ラット脳が19℃の条件下では長時間の虚血後も正常に近い発達と機能を示すことを初めて明らかにしたものである。

PA3-126 虚血性神経細胞死に対するsodium orthovanadateの神経保護効果

河野 隆幸[1,2]、福永 浩司[1]、生塩 之敬[2]、宮本 英七[1]
[1]熊本大学・医・第一薬理、[2]熊本大学・医・脳神経外科

【目的】Sodium orthovanadate（vanadate）はprotein tyrosine phosphatase inhibitorとしての作用を持ち、培養系においてAktを活性化することが知られている。Aktは、細胞増殖因子の刺激などにより活性化され、anti-apoptosis 作用を持つ蛋白質リン酸化酵素である。vanadate を砂ネズミ脳室内に投与する事で虚血性神経細胞死を抑制しうると考え実験を行った。【方法】adult Mongolian gerbilに全身麻酔下でvanadateを脳室内に投与し、その後両側総頚動脈を露出し、5分間の一過性前脳虚血を施行した。虚血前、虚血再灌流直後、2、6時間後1、2日後に海馬CA1、CA3領域を採取した。これらのサンプルを用いAkt 活性化に必要とされるSer473のリン酸化の状態を、抗リン酸化抗体を用いたイムノブロットにより解析した。【結果】CA1領域のAktリン酸化反応は虚血再灌流直後に低下した。vanadateを脳室内に投与するとCA1領域のAkt活性は15分後に有意に上昇し、虚血再環流直後のリン酸化反応の低下は認められなかった。またvanadate投与により、CA1領域の遅発性神経細胞死は抑制された。【結論】虚血再灌流直後のAkt活性低下は一過性前脳虚血後のCA1領域の遅発性神経細胞死に関与し、vanadateはAktを活性化することにより神経保護作用を持つことが示された。

PA3-127　脳虚血耐性獲得におけるAkt活性の関与

矢野　茂敏[1]、森岡　基浩[1]、福永　浩司[2]、原　毅[1]、河野　隆幸[1,2]、宮本　英七[2]、甲斐　豊[1]、濱田　潤一郎[1]、生塩　之敬[1]
[1]熊本大・医・脳神経外科、[2]熊本大・医・一薬理

(目的) 海馬CA1錐体細胞の虚血耐性現象は、神経細胞の生存メカニズムを知る上で注目されている現象である。遅発性神経細胞死のメカニズムとして、神経細胞のアポトーシスが報告されている。Aktは神経細胞のアポトーシス抑制に関与していることが知られているため、虚血耐性獲得においてどのような関与を示すか検討した。(方法) 砂ネズミの両側総頚動脈を5分間クリップし、一過性前脳虚血モデルを作成した。虚血耐性モデルは、5分虚血を施す3日前に同様に2分間の虚血を行うことで作成した。再還流後、経時的に海馬CA1領域の組織を採取し、Akt-Ser473リン酸化抗体で免疫ブロットを行った。次に砂ネズミ脳室内にAkt活性化の阻害薬であるwortmanninを投与し、虚血耐性が獲得されるか検討した。(結果) 2分虚血後、Akt-Ser473のリン酸化は少なくとも6時間後より上昇し3日後には約２００%に上昇し7日後まで継続した。2分虚血30分前にwortmanninを脳室内に投与すると、Akt-Ser473のリン酸化上昇は認められなかった。この状態で3日後に5分虚血を行ったが、遅発性神経細胞死は抑制できなかった。(結論) 2分虚血後のAkt活性の上昇が、虚血耐性獲得に関与していることが示唆された。

PA3-128　実験的脳虚血に対するカイニン酸前処置の効果

山本　悟史[1]、東　英穂[1]
[1]久留米大学・医・第一生理

ラットにカイニン酸を高用量(10mg/kg以上)腹腔内投与すると、海馬CA1領域に遅発性神経細胞死が発生するが、低用量のカイニン酸(5mg/kg)で前処置しておくと、その後の高用量カイニン酸投与による細胞死が抑制されることが知られている。今回、我々は実験的脳虚血（急性ネクローシスモデル）に対するカイニン酸前処置の効果を調べる為、ラットに生理食塩水または低用量カイニン酸(5mg/kg)を腹腔内投与し、その３日後に海馬スライス標本を作製、細胞内記録法を用いて、実験的虚血負荷（酸素・グルコース欠乏液灌流）に対するCA1錐体細胞の膜電位変化について観察した。生理食塩水投与群では虚血負荷開始約６分後に膜は急峻に脱分極し（急峻脱分極電位)、この時点で酸素・グルコースを再灌流しても脱分極は持続し(持続性脱分極電位)、膜電位は消失した。カイニン酸投与群でも急峻脱分極電位は発生したが、そのスロープ(dv/dt)は緩やかで、発生潜時も延長していた。さらに急峻脱分極電位発生後の酸素・グルコースの再投与で、膜電位が回復し、死を免れる細胞が観察された。以上、カイニン酸前処置による神経細胞保護効果が示唆されたため、その機序について検討を加え報告する。

PA3-129　脳硬塞におけるORP150のTherapeutic Potential

松山　知弘[1]、北野　英人[1]、中島　八束[1]、西村　裕之[1]、滝本　裕[1]、飯尾　元彦[1]、杉田　實[1]
[1]兵庫医大・医・内科

[目的] ORP150(150kDa oxygen-regulated protein)は、低酸素下培養アストロサイトで発現亢進する小胞体ストレス蛋白である。ORP150TGマウスとORP150KOマウスを用い、ORP150の神経細胞過剰発現による小胞体ストレスの軽減が脳硬塞における血流再開療法を行う際のtherapeutic windowを広げるか否かを評価した。[方法] カテーテル法で左中大脳動脈を閉塞し、一過性虚血後(1時間モデル、3時間モデル)に血流を再灌流した。脳切片は、MAP2とORP150染色にて脳硬塞範囲及びORP150発現を評価した。[成績] 虚血再灌流24時間後の梗塞体積比率は3時間モデルではTGとKO間に有意差はなかったが、1時間モデルの再灌流24時間後の梗塞体積比率はTGが17.80% 、KOが23.99% と両群間で有意差を認めた。TGでは特に虚血中心の皮質神経が生存していた。[結論] ORP150の過剰発現は虚血再灌流に伴う神経細胞死を抑制する事が明らかとなった。この事により、ORP150の過剰発現が脳硬塞の血流再開療法開始時期を遅らせる手段として有効である事が示唆された。

PA3-130　NMDA受容体活性化に伴う樹状突起の自己防御的な形態変化

池谷　裕二[1]、金　貞娥[1]、山田　麻紀[1]、西山　信好[1]、松木　則夫[1]
[1]東京大院・薬学・薬品作用学

神経細胞の樹状突起は過剰なシナプス活動に反応して機能的・形態的変化をおこす。とりわけ樹状突起の局所的な膨張(varicosity)は多くの神経疾患・退行性神経異常において共通して観察される初期的な所見であり、実験的にも培養神経細胞に興奮毒を曝露することで同様な病的変化を再現することができる。こうした形態上の病理変性は神経細胞が死にいたる過程の前段階として考えられていた。今回の研究で我々はラット由来の培養海馬切片を用いvaricosityと細胞死の関係を調べた結果、細胞死を惹起しない１～10 μMの低濃度のNMDAでも速やか（5分以内）にvaricosityが形成されることを明らかにした。しかも、varicosityの形成はナトリウムイオンの流入に依存しており、カルシウムイオンの流入には依存していなかった。また、varicosity形成は樹状突起上のAMPA受容体の細胞内への移行とシナプス伝達の抑圧を伴っていた。低ナトリウム溶液中ではvaricosity形成が効果的に抑えられたが、逆に遅延性の神経細胞死は増悪した。したがって、varicosityは過剰な神経伝達を抑制する効果があり、結果として興奮毒性に対して保護的な効果を発揮していると考えられた。

PA3-131　虚血耐性獲得期ラット海馬におけるアポトーシス関連遺伝子群の発現変動

島崎　久仁子[1]、野本　達也[2]、岡田　尚巳[2]、水井　利幸[1]、小澤　敬也[2]、川合　述史[1]
[1]自治医大・生理、[2]自治医大・分子病態治療センター・遺伝子治療研究部

非致死的な短期虚血負荷により、その後に加わる本来致死的な虚血侵襲に対する抵抗性を獲得する現象が海馬などで報告されている。我々は以前に虚血耐性獲得期のスナネズミ海馬でアポトーシス関連遺伝子bcl-2の発現増加を報告した。今回は更にラット海馬における虚血耐性期の遺伝子発現変化を検討するため、３分間の総頚動脈結紮により虚血耐性獲得モデルを作成した。虚血耐性の指標としてbcl-2発現増加についてラット海馬で免疫組織化学的検討をおこなったところ、３分間虚血負荷２日後にCA1錐体細胞層を中心としたbcl-2発現増加が認められた。現在、３分虚血負荷２日後のラット海馬をオリゴヌクレオチドプローブアレイを用いてスクリーニングし、虚血耐性獲得期海馬のアポトーシス関連遺伝子およびサイトカイン関連遺伝子の発現変化を検討中である。

PA3-132　各種のラット局所脳虚血再灌流モデルにおける梗塞巣形成とMK-801の作用

武藤　厚[1]、鈴木　昌幸[1]、細井　陽介[1]、杉山　昌一[1]、九島　洋一[1]、池田　幸弥[1]
[1]中外製薬・創薬第一研究所

ラットを用いた局所脳虚血再灌流モデルには幾つかの方法があり、各法の特徴を把握することは虚血病態を解明する上で重要である。本研究では汎用な二つの方法（中大脳動脈の直接クリップ法及び頸動脈への栓子挿入法）に関して梗塞巣形成を調べ、更にMK-801の作用を検討し、各法を比較した。クリップ法・栓子法共に総頸動脈の血流遮断の有無によって虚血負荷の程度を変え、各条件で虚血（1時間又は3時間）再灌流（24時間）後の梗塞巣を測定した。この内、大脳皮質の梗塞巣が広範に見られる条件においてMK-801の作用を検討した。クリップ法では中大脳動脈と同時に両側総頸動脈も一時的遮断した場合にのみ充分な梗塞巣が見られたが、この条件ではMK-801の作用は認められなかった。栓子法では栓子の内頸動脈への挿入に加えて同側総頸動脈からの血流を永久又は一時的（3時間）に遮断することにより大脳皮質に広範な梗塞巣が見られた。この場合に同側総頸動脈の永久遮断ではMK-801の作用が見られなかったのに対し、一時的遮断では有意な抑制作用が認められた。再灌流24時間後の傷害が同程度であってもMK-801の作用が異なることは、梗塞巣形成過程における薬理学的なペナンブラ領域が異なることを示唆しており、各法の利用にあたっては考慮を要する。

PA3-133 GDNF搭載センダイウイルスベクターによる脳虚血後の遅発性神経細胞死防御

白倉 雅之[1,2]、福村 正之[1]、井上 誠[1]、前田 光代[3]、渡部 和彦[4]、藤川 哲[1]、駒場 伸太郎[1]、鷲澤 賢太郎[1]、山本 武夫[1]、吉川 泰弘[2]、長谷川 護[1]
[1]DNAVEC研究所、[2]東大・農・実験動物、[3]大阪市立大学・医・第一解剖、[4]都立神経研・分子神経病理

センダイウイルス（SeV）を利用した遺伝子治療用ベクターが新たに開発されており、スナネズミの一過性脳虚血モデルを用いてその有用性の検討を行った。SeVベクターは中枢神経系における遺伝子導入効率が良く、脳室内投与によって上衣細胞への高効率感染が観察される。また搭載遺伝子の発現量も高いことが明らかになっている。スナネズミの両側総頸動脈を5分間結紮し作製する一過性前脳虚血モデル系において、グリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）を搭載したSeV（GDNF/SeV）を虚血実施4日前に左側側脳室に投与し評価を行った。その結果、投与側、投与反対側ともに、海馬CA1領域の錐体細胞の遅発性神経細胞死を約70～80%抑制した。さらに、虚血再灌流30分後に投与を行った評価系においても同程度の保護効果が観察された。これらの結果から、GDNF/SeVは脳虚血後の神経細胞保護効果があり、脳虚血の遺伝子治療に有用である可能性が示唆された。また、他の栄養因子を搭載したSeVベクターに関しても同様に比較評価を行ったので併せて報告する。

PA3-134 化学的虚血誘発ニューロン死およびグルタミン酸神経毒性に対するシグマ受容体リガンドの作用

久米 利明[1]、西川 弘之[1]、田口 良太[1]、香月 博志[1]、金子 周司[2]、赤池 昭紀[1]
[1]京都大院・薬・薬品作用解析学、[2]京都大院・薬・医療薬理

脳虚血時の低酸素-低血糖状態に対してニューロンは非常に脆弱であることが知られており、特に、大脳皮質系のニューロンは短時間の虚血により致命的な障害を受ける。そこで本研究ではラット胎仔由来初代培養大脳皮質ニューロンを用い、in vitro化学的虚血およびグルタミン酸神経毒性に対するシグマ受容体リガンドの作用を検討した。培養大脳皮質ニューロンに3 mMアジ化ナトリウムおよび10 mMの2-デオキシグルコースを15分間処置後、24時間インキュベートすることによりニューロン死が誘発された。シグマ受容体リガンドのうち、NMDA受容体に親和性を持つ(+)-SKF10,047およびhaloperidolは化学的虚血およびグルタミン酸によるニューロン死を抑制したが、NMDA受容体に親和性を持たないcarbetapentaneおよび(+)-3-PPPはニューロン死を抑制しなかった。(+)-SKF10,047およびhaloperidolによる神経保護作用はシグマ受容体拮抗薬により抑制されなかった。以上の結果より、in vitro化学的虚血およびグルタミン酸神経毒性に対して、NMDA受容体に親和性を持つシグマ受容体リガンドが保護作用を示すことが明らかとなった。

PA3-135 シナプス応答とSuperoxide発生を指標にしたラット海馬スライス無酸素・無グルコース負荷に対するメラトニンの作用

内田 勝久[1]、岡部 明仁[1]、鮫島 道和[1]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医科大学・生理学第一講座

虚血再還流により生じる神経細胞障害は活性酸素などのフリーラジカルの発生が関与していると考えられている。松果体ホルモン「メラトニン」はラジカル除去物質の一種と考えられ、虚血再還流後に誘導される細胞障害を抑制する効果を有する可能性がある。今回メラトニンの虚血に対する細胞保護作用について検討するため、海馬スライスを用いて無酸素・無グルコース負荷に対するCA1領域における錐体細胞のシナプス応答を対象に電気生理学的に検討し、また負荷時に発生するSuperoxideの発生量変化をイメージング法を用いて観察した。その結果、無酸素・無グルコース負荷によりシナプス応答が消失するまでの時間及び減弱の程度については、メラトニン投与によっても変化が見られなかったが、負荷後のシナプス応答の回復等においては対照群と比べ有意に改善が見られた。またSuperoxideの発生も、対照群に比べ有意に抑えられていた。代表的ラジカル除去物質であるアスコルビン酸でも同様な効果が見られた。以上の結果はメラトニンが虚血再還流後に誘導される細胞障害を抑制する効果を持ち、それは虚血により生ずるラジカルがメラトニンにより除去されることによっていることを強く示唆する。

PA3-136 Fe(II) histochemistry in anoxic/ischemic brains

正村 和彦[1]
[1]弘前大学・医・解剖

In vivo perfusion Turnbull' s reaction for the visualization of non-heme Fe(II) supplimented with DAB intensification demonstrated the following two important findings. 1) Cytoplasmic Fe(III) was reduced to Fe(II) in oligodendroglias in anoxic/ischemic brains. 2) Fe(II) was concentrated in the neuronal and glial nuclei regradless of the presence or absence of blood supply impairment.

PA3-137 前脳基底部マイネルト核の電気刺激が大脳皮質における血管閉塞時の血流とニューロン死に及ぼす影響

堀田 晴美[1]、内田 さえ[1]
[1]東京都老人総合研究所・自律神経部門

【目的】前脳基底部マイネルト核に起始し、大脳皮質へ広く投射するコリン作動性血管拡張神経の賦活が，大脳皮質における血管閉塞時の血流低下を改善し，ニューロン死を軽減する可能性を検討した．【方法】ハロセン麻酔ラットの中大脳動脈皮質枝（MCA）の連続的結紮あるいは総頸動脈（CCA）の断続的結紮を一側性に1時間行い，血管支配領域の大脳皮質における血流とニューロン死を調べた．血流はレーザードップラー法で測定し，ニューロン死は脳のパラフィン切片を作成し，組織学的に調べた．マイネルト核を電気刺激し，血管結紮による血流低下とニューロン死に及ぼす影響を調べた．【成績】マイネルト核非刺激群では，MCA結紮による大脳皮質血流低下は安静時血流の約70%で，結紮直後に大脳皮質ニューロンの約1割で形態的損傷が見られた．CCA断続的結紮では血流低下は約40%で，わずかな損傷ニューロンが見られた．マイネルト核を刺激しながらMCAあるいはCCAを結紮した場合には，血流低下の程度が軽減され，損傷ニューロン数が減少した．【結論】マイネルト核に起始するコリン作動性血管拡張神経の賦活は，大脳皮質の虚血に対して防御的に働くことが明らかとなった．

PA3-138 The effect of rhubarb extracts on the excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA1 area *in vitro*

Jian-Wen Gu[1]、蓮尾 博[1]、赤須 崇[1]
[1]久大・医・第二生理

Clinic research showed that extracts of rhubarb, a traditional Chinese medicine evidently mitigate severe coma due to cerebral injury. We investigated the effect of rhubarb extracts, including water-soluble rhein and fat-soluble emodin, on the excitatory postsynaptic potential (EPSP) of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons induced by stimulation of Schaffer collateral. The amplitude of EPSP was decreased by rhein (0.3-30 μM) and emodin (0.3-30 μM). Rhein did not affect the monosynaptic inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs), recorded in the presence of AP-5 and CNQX. Rhein increased the ratio of paired-pulse facilitation. Rhein inhibited the frequency of miniature EPSP. We conclude that rhein and emodin presynaptically suppress the EPSP by decreasing the release of excitatory aminoacid. Rhubarb extracts possibly debase the excitability of CNS after brain injury and mitigate secondary cerebral edema and complications.

PA3-139　転写調節因子OASISが神経伸長に及ぼす影響

伊関　憲[1,2]、萩野　精太[1]、森　徹自[1]、張　玉想[1,2]、樋掛　剛志[1]、横屋　幸彦[1]、高木　裕美[1]、竹内　真由美[1]、村川　雅洋[2]、和中　明生[1]
[1]福島医大・生体情報伝達研・細胞科学、[2]福島医大・医・麻酔科

遺伝子OASISはgliosisのモデルである長期培養したAstrocyteより単離したCREB familyの転写調節因子であり、中枢神経損傷部位に発現する。組織学的検討によりOASIS mRNA陽性細胞は中枢神経損傷部位においてproximal reactive astrocyteに発現を認めた。OASISの発現部位が神経再生を阻害するとされるプロテオグリカン類（PG）との関係を検討したところ、多くのPGが時間的、空間的にOASISと共発現していることが観察された。そこでOASISの神経伸張に及ぼす影響を検定する目的でC6細胞を用いてOASISのStable transformantを作成し、この細胞が神経軸索の伸長を阻害するかを検討した。Stable lineの膜分画を分別遠心分離法により抽出、培養皿上にコーティングし、NG108-15細胞を10mM cAMPを加えた培地で神経突起を伸長させたところ、OASIS発現細胞の膜分画上ではC6細胞やベクターのみをtransfectionした細胞の膜分画上に比べて有意に突起伸長が抑制されていた。この結果はOASISが直接或いは間接的に神経伸長阻害に働く分子の発現誘導に関わることを示唆している。現在コンドロイチン硫酸基との関係を調べるためchodroitinase処理を行った膜分画を用いて神経伸長に及ぼす影響を検討中である。

PA3-140　成体マウス脳凍結損傷モデルにおけるslitの発現

萩野　精太[1,2]、伊関　憲[2]、森　徹自[2]、張　玉想[2]、樋掛　剛志[2]、高木　裕美[2]、竹内　真由美[2]、横屋　幸彦[2]、菊地　臣一[1]、和中　明生[2]
[1]福島県立医大・医・整形外科、[2]福島県立医大・生体情報伝達研究所・細胞科学

Slitは正中線グリア細胞に発現する分泌型タンパクで神経回路形成において軸索ガイダンス分子の1つとして知られている。その作用は感覚ニューロンの伸長・分枝を促進するが、またその一方でRoboのリガンドとなり正中線交差での軸索反発因子として作用している。今回、我々はslitの軸索反発活性に着目し、脳損傷後の軸索再生においてslitが損傷部位への軸索伸展を阻害している可能性について検討した。

【方法】成体マウス脳凍結損傷モデルを用いた。損傷7日目の脳切片でin situ hybridizationを行いslit mRNA（slit 1～3）の発現を組織学的に観察した。

【結果】凍結損傷部位周囲および海馬にslit 1の発現が認められた。Slit 2およびslit 3に関しては損傷部位での発現は認められなかった。したがってslit 1について脳損傷部位においての軸索伸展を阻害している可能性が示唆される。今後slitが発現している細胞を同定する予定である。

PA3-141　神経細胞死誘導におけるMMP-2の関与

井上　敬一[1,2]、伊藤　剛[3]、神吉　浩明[1]、糸原　重美[1]
[1]理研・脳科学センター・行動遺伝学、[2]東大院農・応用動物、[3]塩野義製薬中央研究所

脳を含む様々な疾患において、Matrix Metalloproteinase (MMP)の発現・活性上昇が報告されているが、その個々の病態におけるMMPの機能については未だ明らかにされていない。我々は、脳病態時におけるMMP-2ならびにMMP-9の役割を解明することを目的として解析を行なった。マウス大脳皮質に凍結損傷を施し、経時的にゼラチンザイモグラフィーを行なったところ、MMP-2は傷害直後から1日後まで、MMP-9は傷害直後から3日後まで、その活性が上昇した。そこでMMP-2ならびにMMP-9遺伝子欠損マウスを用い、その損傷の程度を野生型と比較したところ、MMP-2 KOマウスでは、野生型における損傷の70%まで、有意に減少していた。さらに野生型マウスを用い、経時的にIn Situにおけるゼラチン分解活性とTUNEL陽性細胞の分布を調べたところ、ゼラチン分解活性はTUNEL陽性細胞に先立つかたちで分布することが明らかになった。以上の結果はMMP-2酵素活性とアポトーシスシグナリングとの関係を示唆するものである。現在、MMP-2とFas L、TNF-αシグナリングとの関係について検討中である。

PA3-142　ラット脊髄損傷モデルにおけるCOX-2の局在

足立　香代[1]、于　一民[2]、木内　一壽[1,3]
[1]理化学研究所・BMC研究センター・運動遺伝子、[2]名古屋大・医・整形外科、[3]岐阜大・工・生命工学

【目的】急性脊髄損傷の過程には、出血や壊死などの一次的損傷に続いてcavitationやgliosisのような二次損傷がおこるが、その進行には、炎症性のサイトカインなどで誘導されるCOX-2の上昇によるプロスタグランジンの増加が関わっていると報告されているが、その局在は明らかでない。本研究では、ラット急性脊髄損傷モデルにおいて、損傷部組織内での局在をCOX-2抗体を用いて免疫染色法で調べた。

【方法】ラットを用い、第8胸椎で椎弓切除を行い、weight drop technique(10g x10cm）で急性不全損傷モデルを作製した。損傷30分から1週間後まで経時的に損傷部位の組織のtotal RNAを抽出してRT-PCRを行うとともに、凍結切片を用いて、COX-2抗体とED-2, OX42, NSE, GFAP抗体との二重染色を蛍光抗体法で行った。【成績】RT-PCRでは、COX-2の発現量は損傷後30分で上昇が見られ、3時間でピークに達し、その後減少し1週間後にもとのレベルに戻った。免疫染色では、損傷後6時間でCOX-2陽性細胞が出現しており、灰白質血管周囲に多く散在し、OX-42が共発現していた。【結論】COX-2は、損傷後6時間の早期では、血管周囲のOX-42陽性細胞で発現していることから、マクロファージまたはマイクログリアで発現している可能性が高いと考えられる。

PA3-143　外傷後早期における海馬内興奮伝播の解析

村岡　範裕[1,2]、蓮尾　博[1]、赤須　崇[1]、徳富　孝志[2]、重森　稔[2]
[1]久留米大学　医学部　第2生理学教室、[2]久留米大学　医学部　脳神経外科

頭部外傷による海馬障害が記憶障害や側頭葉てんかんに関連していることはよく知られている。今回我々は、実験的頭部外傷（Fluid Percussion Injury: Lateral FPI）による海馬の機能障害について検討した。正常群、sham手術群、injury群の3群(wistar系rat 250-300g)で、海馬スライス標本(horizontal slice400μmでBregma-5.6から-6.4mm)を作製した。これらの標本に対して、膜電位感受性色素(RH482)を用いた光学的測定法(Fuji Deltaron 1700 system)で電気刺激による光学的興奮伝播の変化を記録した。正常群とsham手術群では、貫通路刺激(perforant path stimulation)の際には、歯状回(DG)領域に光学的信号の伝播を認めた。CA3領域からの刺激では刺激部位周辺のみ光学的信号を認めた。またschaffer側枝の刺激では、CA1領域に伝播する光学的信号を認めた。これら2群では、左右の同海馬スライス標本の光学的興奮伝播を比較すると有意な差は認められなかった。injury群では、DGとCA1領域で衝撃側が非衝撃側に比べ光学的興奮伝播の増強を認めた。これらの結果から、lateral FPIによる頭部外傷が海馬領域の興奮性回路の興奮性増大をもたらすことが考えられた。

PA3-144　超高圧電子顕微鏡を用いた老化ラットの海馬および大脳皮質領域における神経細胞の超微細構造観察

小澤　一史[1]、謝　蔵霞[1]、落合　育雄[1]、秋山　魁一[2]、有井　達夫[3]、河田　光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖、[2]東京都老人総合研究所生物活性制御部門、[3]国立生理学研究所

我々はこれまでに、老化に伴う神経細胞の変化について観察し、種々のステロイドホルモン受容体蛋白の発現低下や、多くの神経伝達物質の発現低下を認め、老化による神経細胞の機能低下を形態学的観点から報告してきた。今回、24ヶ月齢の老齢ラットにおいて、ステロイドホルモン受容体や神経伝達物質の発現の低下が観察された海馬や大脳皮質での微細構造について、通常の透過型電子顕微鏡を用いて解析した。多くの神経細胞において、細胞体の萎縮、核の不整化、リポスチン顆粒の増加、分泌小胞の減少等が観察された。さらに、超高圧電子顕微鏡を用いてこれらの神経組織を観察したところ、通常では認められない神経線維の錯綜や糸球体状の交錯構造の増加、核のクロマチン凝集像も認められた。神経線維の微細構造変化を三次元的に捉える目的で、ゴルジ渡銀法によって染色した切片を用いて神経細胞の突起を超高圧電子顕微鏡でステレオ観察したところ、樹状突起における棘の大きさや数の減少が観察された。これらのことから、老化に伴い、神経細胞の機能低下を思わせる構造変化が認められ、老化に伴った行動や記憶の変化を解析する上で、重要な所見と考えられた。

PA3-145　SAMマウスの加齢性大脳萎縮に伴うシナプスの減少とニューロン樹状突起の変性

島田　厚良[1]、慶野　裕美[1]、続木　雅子[1]、岸川　正大[1]
[1]愛知県コロニー・発達障害研・形態学部

老化促進モデルマウスSAMP10では、加齢に伴って大脳皮質と辺縁系が萎縮し、痴呆様症状を発症する。ここでは、SAMP10の脳のニューロピルにおける変性の程度を部域別に評価するため、シナプトフィジン(SYN)とPSD95に対する抗体を用いてウェスタンブロットを行い、タンパク量を定量化した。次いで、ゴルジ染色を行い、cingulate cortex第２層錐体細胞の樹状突起の変性を定量的に検討した。マウスはSAMP10と正常対照としてSAMR1を用い、３カ月から１７カ月齢にわたる変化を検討した。その結果、老齢SAMP10では、前頭皮質におけるSYNとPSD95のタンパク量は、それぞれ若齢群の48%と45%に減少していた。前頭皮質以外ではSYNとPSD95の加齢変化は有意ではなかった。尖端側樹状突起の全長は老齢SAMP10では若齢群の45%に短縮していた。セグメント総数と細胞体終端間距離も加齢に伴って減少し、細胞体は萎縮していた。樹状突起の変化は尖端側に限られていた。SAMR1では何れの部域においてもSYNとPSD95の量に加齢変化は認められず、樹状突起の変化も有意ではなかった。従って、SAMP10マウスでは、加齢に伴う萎縮が最も著しい前頭前野において、錐体細胞の尖端側樹状突起が退縮することによってシナプスが著明に減少することが明らかとなった。

PA3-146　ビオチン投与による老齢ラット神経機能の変化

千田　廉[1]、猪股　智夫[2]、前橋　賢[3]
[1]神戸大・農・形態機能、[2]麻布大・獣医・実験動物、[3]国立療養所秋田病院

前橋らはヒト初期痴呆患者の血中ビオチン濃度が低いことから、ビオチン投与よる治験を行い痴呆の改善効果を得た。ビオチン（ビタミンH）はカルボキシラーゼの補酵素として糖新生、アミノ酸代謝及び脂肪酸合成などに関与しているが、脳での機能的役割は明らかではない。本研究は老齢ラットへのビオチン投与による影響を海馬長期増強（LTP)、大脳皮質視覚野での誘発反応（ＥＰ）および運動機能を計測し検討した。Wistar系老齢雄ラット（２２月齢）に２ヶ月間、ビオチン（200 μg/day, *i.p.*）を投与（ビオチン群、N=4）し、対照群には生理的食塩水を投与（生食群、N=4）した。運動機能検査では生食群よりビオチン群で金網棒の昇降時間が有意に延長した。貫通路刺激による集合EPSP反応閾値の測定では、生食投与群よりビオチン投与群で感度が有意に高かった。テタヌス刺激後の集合EPSPでは、ビオチン投与群で高振幅が維持されたが、生食群では持続されなかった。また、外側膝状体電気刺激による視覚野ＥＰはビオチン群のほうが生食群より振幅増加、潜時短縮していた。以上の結果から、ビオチン投与により老齢ラットの運動機能や記憶機能に改善が見られた。

PA3-147　老化過程における脊髄アスパラギン結合型糖鎖構造変化の解析

佐藤　雄治[1]、遠藤　玉夫[1]
[1]都老人研・糖鎖生物

脊髄は脳と末梢神経を結ぶ重要な器官であり、老化過程における変化は生体の機能に様々な影響をおよぼすと考えられる。一方神経回路形成に関わる細胞接着因子は糖タンパク質でその機能に糖鎖が重要な役割を果たすことが知られている。そこで今回ラット脊髄糖タンパク質のアスパラギン結合型糖鎖を解析し、若齢（9週齢）と老齢(29月齢）で比較検討した。
若齢、老齢ラットの脊髄糖タンパク質からヒドラジン分解法によってアスパラギン結合型糖鎖を遊離した。遊離した糖鎖を*N*-アセチル化後2-aminobenzamideによって還元末端を蛍光標識した。これら蛍光標識糖鎖の混合物を各種クロマトグラフィーによって分離精製した。
解析の結果、中性の糖鎖では老齢と若齢で変化は認められなかったが、シアル酸の結合した酸性糖鎖は、老齢ラットでは若齢に比べて増加していることが明らかになった。更に、この画分ではα結合のフコースを持つ分子が老齢で増加していることが分かった。一方、シアル酸以外の酸性糖を持つ糖鎖は老齢ラットで減少していた。
今回の結果から、老化の過程で、脊髄糖タンパク質のアスパラギン結合型糖鎖の構造が変化していることが明らかになった。この変化は糖転移酵素などの変化による可能性が考えられる。今後この変化に関わる因子を明らかにする予定である。

PA3-148　脳由来神経栄養因子(BDNF)の青斑核ニューロン軸索末端に対する影響

松永　渉[1]、城川　哲也[1]、磯部　健一[1]
[1]国立療養所中部病院　長寿医療研究センター　老化機構研究部

青斑核由来のノルアドレナリン性神経は大脳皮質と海馬に投射しており、加齢の特定の時期において、大脳皮質と海馬回での青斑核ニューロンの軸索末端の分枝が増加していることを示唆する結果が得られている。しかし、この変化の機序や生理的な意義は明らかではない。BDNFは軸索再生やシナプス伝達の調節に関与しているとされていることから、加齢に伴う青斑核ニューロン軸索末端の分枝の増加へのBDNFの関与を、電気生理学的及び組織学的手法で検討している。青斑核ニューロン軸索末端の分枝が始まる前の、１３月齢のF344ラットの前頭葉にカニウレを埋め込み、浸透圧ミニポンプでBDNFおよびポリクローナルanti-BDNF抗体を二週間、持続的に灌流して、それぞれの効果を検討した。電気生理学的手法による解析で、軸索末端での分枝を示す指標としてM-index(複数の逆行性スパイクを示すニューロン数／逆行性応答を示したニューロン数*100)を求めたところ、BDNF 投与群のM-indexは、対照群に対して顕著に増加していたが、反対にanti-BDNFを投与した群では減少していた。また、分枝の増加を形態レベルで証明するため、ドーパミンヒドロキシラーゼ免疫反応を指標として形態定量も行った。

PA3-149　マウスSirのクローニングとその発現分布

堀尾　嘉幸[1]、坂本　淳[1]、久原　真[1]、長岡　由修[1]、宮本　篤[1]
[1]札幌医大・医・薬理

Sir (Silent Information Regulator)は酵母ヘテロクロマチンの構成蛋白質で、性決定に関与するsilent mating type loci (HM loci)やテロメア領域、rDNA領域の転写抑制をおこなっている。Sir2はNAD依存性のヒストン脱アセチル化酵素である。出芽酵母においてSir2を欠損させると寿命が50%短くなり、１コピー余分に持たせると寿命が30%延長する。Sir2はそのホモログが高等動物にも存在する。そこで、高等動物のSirの構造と機能を調べるため、マウス脳cDNAライブラリーよりそのホモログであるSir2α, Sir3を単離した。Sir2αは肝臓と胸腺に強い発現が見られ、脳、心臓にも発現していた。一方、Sir3にはdifferential splicingによると考えられるsubformがあり、新規２つを含む計4種類のサブフォームが単離された。Sir3は脳の他に腎臓、精巣、卵巣、心臓等に強い発現が見られたが、胸腺と肝臓には発現が見られなかった。Sir2α, 3はともにZn binding domain、核移行シグナル様配列を持っていた。現在、細胞内局在について調べるとともにこれらのSirの脳での分布を検討している。

PA3-150　βアミロイド前駆体蛋白質のカスパーゼ切断とβアミロイド蛋白質生成との関連性

武田　和也[1]、荒木　亘[1]、田平　武[1,2]
[1]国立精神・神経センター神経研究所　疾病研究第六部、[2]国立療養所中部病院　長寿医療研究センター

【目的】アルツハイマー病の神経細胞死にアポトーシスの関与が示唆されており、またβアミロイド前駆体蛋白質（APP）のカスパーゼによる切断が報告されている。今回我々は、APPのカスパーゼ切断がβアミロイド蛋白質（Aβ）生成に及ぼす効果について調べた。
【方法】ヒトAPP695、またはカスパーゼ切断により生じるC末端31残基を欠くAPP695ΔC31のcDNAを神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞へトランスフェクトし、安定発現株（SH-APPおよびSH-APPΔC）を得た。培養上清中のAβ40およびAβ42は、それぞれに対する特異抗体を用いたサンドイッチELISA法で測定した。
【結果】APPの発現量がほぼ等しいクローンを用いて比較した場合、SH-APPΔCの培養上清中のAβ40、Aβ42のレベルはいずれもSH-APPと比べて同程度であり、Aβ42/40比にも差は見られなかった。現在、細胞内Aβや分泌型APPの変化についても検討中である。
【結論】アポトーシス過程で生じるAPP695ΔC31は、Aβ生成に寄与しうるが、Aβ総生成量には変化を及ぼさない。

PA3-151　APPの蓄積によるカルパイン依存的カスパーゼ3活性化機構

桑子　賢一郎[1]、西村　伊三男[1]、植月　太一[1]、西道　隆臣[2]、吉川　和明[1]
[1]阪大・蛋白研・機能制御、[2]理研・脳科学センター・神経蛋白制御

アミロイド前駆体蛋白質（APP）は，アルツハイマー病患者脳に特徴的な老人斑の主成分Aβペプチドの前駆体であるが，ヒト培養ニューロンに過剰発現させるとカスパーゼ3の活性化を介したアポトーシスを引き起こす．また，ラット海馬初代培養ニューロンにAPPを過剰発現させるとグルタミン酸濃度に依存した細胞内Ca^{2+}濃度の上昇が起こる．そこで，今回我々はヒト胚性ガン細胞（NT2）由来の分裂終了ニューロンにアデノウイルスベクターを用いてAPPを過剰発現させ，カスパーゼ3の活性化とCa^{2+}との関連を解析した．APP導入ニューロンの細胞内Ca^{2+}量を測定したところ，カスパーゼ3の活性化がピークとなる前に増加していた．また，細胞内Ca^{2+}キレーターによってカスパーゼ3の活性化が強く抑制された．さらに，Ca^{2+}濃度依存的に活性化するプロテアーゼであるカルパインがAPP導入ニューロンで活性化されていることが明らかになった．カルパイン阻害剤は，カスパーゼ3の活性化を強く抑制し，細胞死も有意に抑制した．これらの結果から，APPの細胞内蓄積によって細胞内Ca^{2+}濃度が上昇し，それによって活性化されたカルパインを介してカスパーゼ3が活性化されるというニューロン死機構の存在が示唆された．

PA3-152　βアミロイドによるフリーラジカル発生はβアミロイドの構造変化の程度に強く影響を受ける。

門司　晃[1]、吉田　一郎[1]、橋岡　禎征[1]、田代　謙一郎[1]、田代　信維[1]
[1]九州大院・医・精神病態医学

アルツハイマー病の最も特徴的な神経病理所見は老人斑であり、その主要構成成分はβアミロイドである。βアミロイドの細胞毒性発現の原因には、カルシウムイオンホメオスタシスの障害やフリーラジカルの関与が想定されているが、未だ十分には解明されていない。βアミロイドによるcell freeの状態下でのフリーラジカル発生の有無に関してはElectron Spin Resonance spectroscopy (ESR) を使っていくつかの報告がなされてきたが、その結果は必ずしも一致していない。今回、われわれは、これまでの報告を詳細に検討した上で、ESRを使ったβアミロイドによるcell freeの状態下でのフリーラジカル検出実験を行い、同時にチオフラビンT蛍光強度法やCircular dichroism spectroscopyにより、βアミロイドの構造変化を解析した。その結果、βアミロイドによるcell freeの条件下でのフリーラジカル発生は確かにありうるが、それは溶媒の種類によって強く影響を受けることを明らかにした。すなわち溶媒の種類によってβアミロイドの構造変化の程度が異なり、そのことがフリーラジカル発生に強い影響を与えることがわかった。

PA3-153　βアミロイドにより誘導される胎児性遺伝子の解析

内田　洋子[1]
[1]都老人研・神経病理

アルツハイマー病では、Aβの沈着とtangle形成を経て、神経細胞が変性脱落する。しかし、痴呆の程度と相関するのは、Aβの沈着ではなく、tangle形成の程度である。このことは、Aβがdirectに神経細胞死を引き起こすのではなく、Aβが、神経細胞にtangle形成させるように、細胞内の環境を変させること、そしてそれが細胞死につながることを示唆する。Tangleのminor componentとして、MAP1BやCRMP-2など、突起の伸長に関与する分子が同定されていることから、tangle形成に神経の発芽が関与する可能性がある。そこで、Aβが発芽を誘導するよう神経細胞内の環境を変化させるのか、そしてそれはどのような機構なのかを明らかにする目的で、Aβがどのような胎児性遺伝子を誘導させるのかを、既知cDNAがスポットされたマクロアレイを用いて解析した。培養大脳ニューロンにAβ1-42を添加後、3時間または16時間で誘導される遺伝子(それぞれ、53個または31個)のうち、それぞれ、25個と23個が、成熟期よりも胎児期(E20)の大脳でより多く発現している遺伝子であった。この中には、微小管関連蛋白であるMAP1Bが含まれていたが、それ以外にも、神経突起の伸展に関与する分子が多く、これらが異常発芽やtangle形成に関与している可能性がある。

PA3-154　コレステロールに依存したGM1結合型アミロイドβ蛋白の形成

垣尾　敦子[1]、西本　清一[1]、柳澤　勝彦[2]、小堤　保則[3]、松崎　勝巳[3]
[1]京都大院・工、[2]長寿医療研セ、[3]京都大院・生命

【目的】凝集したアミロイドβ蛋白(Aβ)による神経細胞傷害がアルツハイマー病(AD)発症の中核をなすと考えられているが、可溶性Aβが凝集Aβに至る分子機構は不明である。最近、AD初期脳でGM1ガングリオシドに結合したAβ(GM1/Aβ)が検出され、またGM1、コレステロール(CH)、スフィンゴミエリン(SM)を主要構成成分とするDIGにAβが豊富に存在することが見いだされた。本研究では、GM1/Aβの形成機構を明らかにする目的で、DIG模倣膜に対するAβの結合性を系統的に評価した。
【方法】N末端を蛍光色素で標識したhuman Aβ(1-40) (DAC-Aβ)を用い、種々のGM1/CH/SM組成比からなる脂質二分子膜への結合性を蛍光法で測定した。GM1のクラスター形成はBODIPY標識GM1のエキサイマー発光を利用した。
【結果と考察】DAC-AβのDIG模倣膜に対する結合定数は脂質組成によらず約2×10^6 M^{-1}であった。一方、結合サイト数はGM1とCH含量の増大に伴って増加した。BODIPY-GM1のクラスター形成能も結合サイト数にほぼ対応していた。これらは、AβがGM1からなるクラスターを認識し、その形成がCHにより制御されていることを示唆している。
【結論】膜中のCH含量の増加がGM1のクラスター形成を惹きおこしGM1/Aβ形成が促進される。

PA3-155　コレステロール代謝異常と小胞体ストレス応答との関連

本田　章子[1,2,3]、片山　泰一[1,2]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学、[2]科学技術振興事業団、[3]田辺製薬（株）　創薬研究所

私達はこれまでに、家族性アルツハイマー病(AD)にリンクした変異型プレセニリン1を発現している細胞は、小胞体(ER)ストレスに対して脆弱であること、これは、Ire1、PERK、ATF6の活性化障害が関与していることを報告している。一方、コレステロール代謝に関わるリポタンパクApoEの遺伝子型の1つε4 (ApoE4) がAD発症の最大の危険因子であることから、AD発症とコレステロール代謝との関連が注目されている。今回の研究では、このコレステロール代謝に着目し、コレステロール代謝異常が、家族性ADの場合と同様にERストレス応答に関連しているか検討した。神経芽細胞腫SK-N-SH細胞を用い、細胞内コレステロール含量を増加あるいは減少させ、さらにERストレスを負荷した時のERストレス応答を検出した。また逆に、ERストレス負荷時に、コレステロール代謝に関わる酵素群の発現を検出した。その結果、コレステロール代謝とERストレス応答との間に、何らかの関連があることを示唆する結果が得られた。これは、AD発症機構において、コレステロール代謝異常とERストレス応答異常とが密接に関連していることを示唆するものである。現在、その詳細なメカニズムについてさらに検討を行っている。

PA3-156　アルツハイマー・βアミロイド蛋白によるチャネル形成と毒性阻害物質の探索

川原　正博[1]、黒田　洋一郎[1]
[1]東京都神経研・分子神経生物

アルツハイマー病の発症に重要な役割を果たしていると考えられているβアミロイド蛋白の神経毒性メカニズムとして、βアミロイド蛋白が細胞膜上でイオンチャネルを形成し、これを介した細胞内カルシウムのイオンバランスの異常が神経細胞死を引き起こすという仮説が提唱されている。演者等は、βアミロイド蛋白がGT1-7細胞あるいはラット海馬初代培養神経細胞に対してチャネル形成を行い、細胞内カルシウムイオンの異常流入を伴う神経細胞死を引き起こすことを既に明らかにしており、またプリオン蛋白断片ペプチド(PrP106-126)やヒト膵臓アミロイドペプチドも同様のチャネルを形成することを報告している。今回、その性質についてより詳細に検討した。また、βアミロイド蛋白による細胞内カルシウム流入に影響する因子はアルツハイマー病の予防・治療に有効である可能性がある。そこで様々な膜結合性薬物を探索した結果、neurosteroidの1種であるDHEA-S (dehydroepiandrosterone sulphate)の前投与がβアミロイド蛋白の作用を抑制することを見出した。本法によりβアミロイド蛋白の毒性阻害物質のスクリーニングが出来る可能性が示唆された。

PA3-157 Aβクリアランスにおけるアポアイソフォームの効果

金光 兵衛[1]、富山 貴美[1]、詫間 浩[1]、森 啓[1]
[1]大阪市大院・医・脳神経科学

【目的】アポE4は晩発性アルツハイマー病の遺伝的危険因子であり、脳においてアポEは細胞外のAβと複合体を形成し、レセプターを介した取り込みなどによりAβの除去に関与していると考えられている。今回我々は、アポEアイソフォーム間でAβクリアランス能力に差があるかどうかを調べた。【方法・結果】アポEはCOS細胞で発現・分泌されたものを用いた。まず、アポEとAβをインキュベートした後、電気泳動を行い、両者の結合を調べた。非還元条件ではE2、E3はAβとSDS耐性の複合体を形成したが、E4は形成しなかった。還元条件にするとこの複合体は消失した。アポEはおそらくCys残基を介してAβとSDS耐性複合体を形成すると考えられるが、その病理学的意義は不明である。次に、アポEとAβをヒト神経芽細胞腫IMR-32の培養に加え、取り込みを観察した。24 hr後、アポE、Aβともに細胞のホモジネートに検出され、かつTriton-X100不溶性画分に回収された。細胞回収時に細胞をトリプシン処理すると、両者は検出されなくなった。アポE/ Aβ複合体は細胞のカベオラまたはラフト画分に結合し、しばらくの間、そこにとどまっていることが示唆された。細胞でのAβ代謝におけるアポEアイソフォームの効果については現在検討中である。

PA3-158 ウイルスベクターを用いたネプリライシンによるアミロイドβタンパク質の分解除去

濱 江美[1]、城谷 圭朗[1]、益本 創[1]、関根・藍澤 陽子[1,2]、藍澤 広行[1,2]、西道 隆臣[1]
[1]理研・脳科学・神経蛋白制御研究チーム、[2]Dept. of Neuroscience,Johns Hopkins University School of Medicine

我々はアルツハイマー病の脳に沈着するアミロイドβタンパク質（Aβ）の主要な生理的分解酵素としてネプリライシン（NEP）を同定してきた。本研究ではウイルスベクターを用いてNEPによるAβの分解除去を解析した。ベクターは神経細胞へ効率良く発現可能なシンドビスウイルスを用い、NEP及び酵素活性を欠損させた変異体（NEPmut）をマウス初代神経培養細胞へ発現させた。NEPの発現はウエスタン法及び免疫細胞化学法にて、Aβ定量はELISA法にて行った。NEP及びNEPmutはウイルスを細胞に感染後8時間で発現し、72時間まで持続した。細胞外Aβ量を測定したところ、NEP感染細胞のみでNEPタンパク量と感染後の時間に依存してAβX-40及びAβX-42共に減少していた。また細胞内Aβ量も同様にNEP感染細胞のみで減少していた。以上の結果から、NEPは細胞内外でAβを分解除去しうることがわかった。NEPを用いたアルツハイマー病治療への有効性が示唆された。

PA3-159 β-セクレターゼ(BACE)の細胞内局在化機構の解析

亀高 諭[1]、柴田 昌宏[1]、諸江 君保[1]、和栗 聡[1]、内山 安男[1]
[1]大阪大院・医・機能形態学A1

アルツハイマー病における老人斑の主要な構成因子であるAβペプチドは、アミロイド前駆体蛋白質（APP）のβ-及びγ-サイトにおける部位特異的切断により生成される。これまでにβサイトでの切断を担うプロテアーゼ（β-セクリターゼ）として、BACEが同定された。BACEは約75kDaの1回膜貫通型のアスパラギン酸プロテアーゼで、そのmRNAレベルでの発現は脳及び膵臓で高い。BACEは細胞内においてトランスゴルジネットワーク、エンドソーム、細胞膜における局在を示すが、細胞内局在化の分子メカニズムは不明な点が多い。そこで本大会においてはβ-セクレターゼの細胞内輸送機構を明らかにする目的で、BACEのソーティングシグナルの解析、及び結合タンパク質の同定を試みたので得られた結果について報告する。

PA3-160 新規スクリーニング法によるγーセクレターゼ活性調節因子cDNAの同定について

駒野 宏人[1]、川村 勇樹[2]、蔡 暁蕊[1]、川市 正史[3]、北村 俊雄[4]、柳澤 勝彦[1]
[1]国立長寿研・痴呆疾患研究部、[2]科学技術特別研究員、[3]奈良先端大、動物遺伝子機能学、[4]東京大学医科研、造血因子探索研究部

アルツハイマー病（AD）では、アミロイドβ蛋白（Aβ)の脳内蓄積機構の解明が重要な課題である。Aβは、アミロイド前駆体蛋白(APP)が、β-セクレターゼとγ-セクレターゼと呼ばれるプロテアーゼによって切断を受けて産生される。β-セクレターゼは、すでにアスパラギン酸プロテアーゼとして同定されている。一方、γ-セクレターゼについては、家族性アルツハイマー病原因遺伝子産物であるプレセニリンを含む複数の因子による複合体が担っていることが明らかとなりつつあるが、この複合体がプレセニリン以外にどのような分子よりなっているのか明らかにされていない。我々は、これらγ-セクレターゼ活性を調節する因子を同定するため、γ-セクレターゼ活性により細胞がピューロマイシン耐性になるという独自の系を構築し、これを用いた新規スクリーニング法を確立した。実際、この方法によりγ-セクレターゼ活性調節因子の同定に成功している(当学会別演題参照)。本大会では、我々の確立したγ-セクレターゼ活性調節因子同定のための新規スクリーニング法について報告する。

PA3-161 γ-セクレターゼ活性を促進する因子

Xiaorei Sai[1]、川村 勇樹[1,2]、小亀 浩市[3]、宮田 敏行[3]、柳澤 勝彦[1]、駒野 宏人[1]
[1]国立長寿医療研究センター・痴呆疾患研究部、[2]科学技術特別研究員、[3]国立循環器研究センター

アミロイド蛋白（Aβ）はアミロイド前駆体蛋白APPからβ-セクレターゼとγ-セクレターゼによって生成される。Γ-セクレターゼは、家族性アルツハイマー病原因遺伝子産物プレセニリン(PS)を含む複合体がになっていることが示唆されているが、その複合体の実体は不明である。我々はγ-セクレターゼ活性を調節する因子を解明するため、これら因子を同定するための新しいスクリーニング方法を確立した<当学会別演題参照>。この方法により得られたcDNAのひとつとして、ＥＲストレスによってその発現が誘導される機能不明な膜タンパク質をコードするものが同定された。本研究は、この蛋白についての解析結果を報告する。ＡＰＰとＰＳ１を安定的に遺伝子導入したＨＥＫ２９３細胞に、同定されたcDNAを細胞内に強制発現させたところ、Aβ４０と４２の産生がほぼ２倍増加した。次に、免疫沈降実験により、この蛋白とPSの結合性を解析した。その結果、全長ＰＳ１および全長ＰＳ２と結合していることが明らかとなった。以上の結果から、この蛋白は、PSに作用しγ-セクレターゼ活性を上昇させるγ-セクレターゼ活性調節因子としての機能をもつことが考えられた。

PA3-162 培養ラット側坐核切片の自発性集合スパイクに及ぼすドパミンの影響

前田 武彦[1]、岸岡 史郎[1]、清水 典史[1]、深澤 洋滋[1]、范 新田[1]、山本 博之[1]
[1]和歌山県立医大・薬理

中脳辺縁ドパミン神経系の活性化によるドパミン遊離の亢進とその側坐核への作用は、覚醒剤や麻薬の報酬効果についての精神依存の形成に重要であると考えられている。培養脳切片は長期維持が可能な標本であり、分散培養神経細胞に比べてin vivoの神経回路を保持していることから、薬物の慢性効果の研究に適した標本である。今回、我々は多電極培養皿（MED）を用いて側坐核を含む培養脳切片から非侵襲的に細胞外記録し、これに及ぼすドパミンの影響を検討した。2−3日齢のWistar系ラットから厚さ350μmの側坐核を含む脳切片を作製した。コラーゲンコーティングを施し、培地を満たしたMED内にて切片を培養した。側坐核の領域内にある電極より自発性集合スパイク(sPS)を記録した。sPSの発生頻度は培養日数に依存して上昇し、NMDA受容体拮抗薬のD-AP5（30 μM）および非NMDA受容体拮抗薬のCNQX（30 μM）の適用により消失した。ドパミン（100 μM）の適用によりsPSの頻度が上昇した切片(11例中5例)と減少した切片(11例中6例)が観察された。以上の結果より、培養側坐核切片においてドパミン受容体が電気生理学的に機能していることが明らかとなった。

PA3-163　VMAT2に対する抗精神病薬の作用

唐沢　淳一[1,2]、山本　秀子[2]、高橋　真司[1]、堀込　和利[1]、山本　敏文[2,3]、池田　和隆[2]、曽良　一郎[2]
[1]（株）日本シエーリング・創薬研究所、[2]（財）東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究部門、[3]横浜市立大学大学院・総合理・分子認識

VMAT2（vesicular monoamine transporter 2）は神経シナプス小胞膜に存在し、小胞内へモノアミンを取り込むtransporterである。MAPやMDMAなどの覚醒剤は、神経終末の細胞膜transporterを阻害すると共に、VMAT2も阻害し、monoamineの放出を促進しており、その薬理作用と深く関連している。これまでVMAT2の機能は薬物による影響を受けにくいとされてきたが、近年、MAPやCocaine投与でVMAT2の機能が変化することが報告されている。今回我々は、抗精神病薬であるHPDおよびMS-377のVMAT2に対する作用を検討した。ラット脳線条体よりvesicleを調製し、[^{3}H]DA取り込みに対する作用を検討したところ、HPD, MS-377共にDA取り込みを抑制した。選択的D_2 antagonistであるSultoprideはDA取り込みに影響を与えなかったことから、HPDの作用はD_2受容体を介していないと考えられた。また、HPD, MS-377投与後に調製したvesicleでは、DA取り込み能に変化が認められた。MS-377は選択的シグマ-1リガンドであり、HPDもシグマ受容体に強い親和性を有する。これらの結果から、VMAT2は抗精神病薬の標的分子である可能性が考えられ、シグマ-1受容体による調節機構の存在が示唆された。

PA3-164　Bisphenol A の妊娠期および授乳期曝露による dopamine 関連行動に及ぼす影響

水尾　圭祐[1]、成田　年[1]、坂田　守[1]、鈴木　勉[1]
[1]星薬大・薬品毒性

近年、内分泌かく乱化学物質の生体に対する影響が深刻な社会問題となっている。そこで本研究では、bisphenol A を妊娠期および授乳期に曝露したマウスにおける行動影響を検討した。実験には ddY 系マウスを用い、bisphenol A をそれぞれ 0.002, 0.5 および 2 mg/g of food の濃度に混入した飼料で妊娠期および授乳期に処置した親から生まれたマウスを離乳後 4 週間以上普通飼料で飼育して使用した。比較的高用量の bisphenol A 処置マウスは異常行動を用量依存的に示し、また、これらのマウスにおいては methamphetamine 誘発報酬効果および自発運動促進作用の有意な増強が認められた。また、bisphenol A 処置マウスにおいて、精神依存発現に重要な役割を担っている脳内 dopamine D_1受容体の mRNA レベルの有意な up-regulation が認められた。本研究の結果、bisphenol A の妊娠期および授乳期の曝露により依存性薬物、特に methamphetamine の依存形成が増強されることが明らかとなった。また、このようなbisphenol A の曝露により脳内 dopamine 神経系に変化が生じるものと推察される。

PA3-165　μオピオイド受容体と G 蛋白質の脱共役過程におけるプロテインキナーゼ C アイソフォームの関与

成田　年[1]、鈴木　勉[1]
[1]星薬大・薬品毒性

近年、著者らの一連の研究によりオピオイドによる耐性形成にプロテインキナーゼC (PKC) が重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。本研究では、選択的μ受容体作動薬である DAMGO のマウス脊髄内慢性投与により誘導されるμ受容体と G 蛋白質の脱共役における PKC アイソフォームの関与について検討した。DAMGO のマウス脊髄内への慢性投与により DAMGO による G 蛋白質活性化作用は著しく抑制された。また、この条件下において脊髄後角の II 層に局在するPKCγ アイソフォームの特異的かつ著明な増加が認められた。一方、DAMGO の慢性投与によるこの DAMGO 誘発 G 蛋白質活性化作用の著明な減弱は、PKCγ 欠損マウスから得られた組織においては全く認められなかった。以上の結果より、μ受容体作動薬による持続的な PKCγ アイソフォームの活性化がμ受容体と G 蛋白質の脱共役を引き起こすことが明らかとなった。

PA3-166　ラット扁桃体中心核内グルタミン酸受容体のナロキソン誘発モルヒネ禁断症候発現への関与

渡辺　豪[1]、中川　貴之[1]、山本　梨絵[1]、前田　哲史[1]、南　雅文[1]、佐藤　公道[1]
[1]京都大院・薬・生体機能解析

本研究では、ナロキソン誘発モルヒネ禁断症候、主として精神的症状（嫌悪反応）の発現における扁桃体内亜核の役割を明らかにするため、条件付け場所嫌悪試験法を用いた検討を行った。モルヒネ依存ラットにおいてナロキソンにより誘発される場所嫌悪反応は、中心核（CeA）を予め興奮性神経毒によって選択的に損傷させておくことにより有意に減弱されたが、基底外側核（BLA）の選択的な損傷群においては有意な変化は認められなかった。次に、各種グルタミン酸受容体拮抗薬（30 nmol/side）を両側の CeA に微量投与し、嫌悪反応および禁断症状に対する効果を検討した結果、CNQX により嫌悪反応およびいくつかの禁断症状が有意に抑制された。一方、MK-801 は、禁断症状には影響を与えず、嫌悪反応を有意に減弱させたが、プラセボペレット処置ラットにおいて、有意ではないものの報酬効果を示した。また、AP-5 および AP-3 は、嫌悪反応に有意な影響を与えなかった。これらの結果から、モルヒネ依存ラットにおけるナロキソン誘発場所嫌悪反応には、扁桃体中心核が関与していること、その役割の一部に AMPA/kainate 型グルタミン酸受容体が関与していることが示唆される。

PA3-167　Addicsinの脳内分布と細胞内局在解析

秋月　さおり[1]、井上　武大[2]、大富　美智子[2]、大杉　武[3]、今村　亨[1]、池本　光志[1]
[1]産業技術総合研究所・ジーンディスカバリー研究センター、[2]東邦大学・理学部・生物分子科学科、[3]日本ベーリンガーインゲルハイム・川西医薬研究所・薬理学部

脳の可塑性との関連が示唆されるAddicsinは、推定分子量22kDaの２カ所のPKCリン酸化部位を持つ蛋白質である。その脳内分布と細胞内局在を解析することを目的とし、本研究を行った。AddicsinのN末端付近ペプチドに対する抗体を作製して、マウス脳ホモジネートのウェスタンブロット解析を行った結果、Addicsin蛋白質は約25kDaのバンドとして検出され、脳内に広く分布していた。また、小胞体マーカーであるCalnexinと同様の分布パターンを示した。さらに、AddicsinのN末端およびC末端にEGFPをキメラ化した蛋白質をNG108-15細胞内に強制発現させてその局在を蛍光像により調べた結果、小胞体に局在することが確認された。これらの細胞をサポニン処理により細胞膜透過性を高めた後に抗EGFP抗体で染色を行った結果、AddicsinのN末端とC末端が共に染色されたことから、Addicsinの両末端は細胞質側を向いていることが示唆された。現在、本蛋白質の生化学的解析をさらに進めている。

PA3-168　モルヒネ反復投与時に発現が増加する遺伝子addicsinのcDNAクローニング

池本　光志[1]、井上　浩太郎[2]、秋月　さおり[1]、今村　亨[1]、大富　美智子[3]
[1]産業技術総合研究所・ジーンディスカバリー研究センター、[2]筑波大学・バイオシステム研究科、[3]東邦大学・理学部・生物分子科学科

我々は既に、マウス扁桃体においてモルヒネ反復投与時に発現量が増加する遺伝子としてSPARC遺伝子を見出し、その発現が逆耐性現象と深く関連することを報告している。今回、SPARC遺伝子と類似の発現変化をする遺伝子を見い出すことを目的として本研究を行った。その結果、*addicsin*と名付けた遺伝子を見出した。*addicsin*のcDNAがコードする蛋白質は188アミノ酸からなる推定分子量22 kDa、２カ所の疎水性領域と２カ所の推定ＰＫＣリン酸化部位を含む蛋白質であり、既知の遺伝子とは相同性を認めなかった。*addicsin* mRNAの発現は、扁桃体内側基底核においては、モルヒネ反復投与により増加したが、この増加はナロキソン同時投与により抑制された。また成熟脳内におけるその発現は、海馬、辺縁系、小脳などの神経様細胞において一様であったが、発生期脳ではシナプス形成期において顕著に発現が増加していた。これらの結果から、*addicsin* は、脳形成過程、モルヒネ耐性依存形成や脳の可塑性に関連することが示唆される。

PA3-169 覚醒剤による逆耐性現象と海馬α_2-アドレナリン受容体変動との関連について

西尾 昌洋[1]、黒木 康富[1]、諫田 泰成[1]、水野 勝重[1]、渡辺 康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

【目的】メタンフェタミン（MAP）をマウスに反復投与することにより逆耐性現象が生じる事が知られている。しかし、逆耐性現象の発現機構は未だ明らかになっていない。我々は、マウスに対するMAP反復投与による逆耐性現象発現時におけるα_2-アドレナリン受容体（α_2-AR）の発現変動を検討した。さらに、海馬損傷の逆耐性現象に与える影響を検討した。
【方法】ddYマウスに対し3日毎にMAP（2 mg/kg, s.c.）を投与し、移所運動活性を測定して逆耐性現象の発現を確認した。また、MAP各回投与24時間後に海馬を摘出した。α_2-ARの発現変化は免疫組織学的検討とwestern blot, northern blotにより検討した。海馬損傷モデルマウスはキノリン酸（100 nmol）を海馬CA2領域へ注入し作製した。
【結果と考察】免疫組織学的検討よりMAP反復投与によりα_2-ARは海馬において発現亢進が見られた。蛋白質・mRNA共に逆耐性発現時期（3回投与）とほぼ同時期に発現量が増加した。海馬損傷モデルマウス（キノリン酸; 100 nmol）では、MAPを投与により移所運動活性はコントロールに比し増強し、かつ持続した。さらに、α_2-ARのantisense処理を行いMAP反復投与による逆耐性現象における、海馬でのα_2-ARを介する細胞内情報伝達系の関与を検討している。

PA3-170 フェンシクリジン慢性投与後のドーパミン起始部でのGDNFとその受容体mRNA発現の変化

仙波 純一[1]、和久田 真紀[1]、田中 紀子[1]
[1]放送大・教養

フェンシクリジン(PCP)慢性投与ラットは精神分裂病のモデルラットとして広く使われている。PCPはNMDA受容体を介して、中脳辺縁系ドーパミン神経の活動に影響を与えている。われわれは、中脳辺縁系ドーパミン神経系の起始核である中脳腹側部の黒質緻密部(SNC)、黒質網状部(SNR)および腹側被蓋野(VTA)に注目し、PCP慢性投与後にこの部位でのGDNFとその受容体の変化を調べた。PCP (5, 10 mg/kg)を雄性ラットに10日間腹腔内投与し、24時間後に脳を取り出した。GDNFとその受容体であるGFRalpha-1およびc-ret、また同時にbFGFのmRNAの発現をin situ hybridizationで調べた。その結果、c-ret mRNAは5, 10 mg/kg投与群でSNCとVTAで高値を示し、GFRalpha-1 mRNAは5 mg/kg投与群でSNCでのみ高値を示した。bFGF mRNAはどの部位でも変化はなかった。一方、GDNFはmRNAの発現が低く定量できなかった。以上の所見は、PCPの薬理作用を理解する上でドーパミン起始核でのGDNF受容体が重要であることを示唆するものである。

PA3-171 Rotenone Induced Diminishes of both TH and Metallothionein (MT) Expression in Mice

渡邊 利明[1]、福田 隆浩[2]、国府田 稔[1,2]、田中 順一[2]、加藤 征[1]、山下 廣[1]
[1]慈恵医大・解剖1、[2]慈恵医大・神経病理

Mitochondria Complex-1 stress, reduced scavenging of free radicals, has been proposed to play a role in damaging TH-neurons of SN in rotenone neurotoxicity. MT is a scavenger of oxygen-derived free radicals and localized protoplasmic astrocytes adjacent to TH-neuron in SN. In the present study, we examined to determine whether MT expression was altered by rotenone neurotoxicity. Mice were treated with rotenone (4mg/kg) for 5-120 days. After resting, TH, MT and GFAP were stained in SN and Hippocampus. In TH-expression, lateral region of SN was observed the most sensitive, and was reduced to 50%, 30% and under 20% of control at 10, 30 and 100 day. MT expression was observed increase to 2-hold of control level at 7days, and decrease to under control levels after 20days in SN. Level of GFAP expression on whole brain was not decreased course of treatment days. These data suggest that rotenone accumulated induced neurotoxicity not only dopaminergic neuron but also MT glial cell, whereas no neurotoxicity to GFAP glial cells.

PA3-172 環境化学物質2,4-Dichlorophenolの代謝による神経毒性増強及びその作用機序の変換

中津 祐介[1]、古武 弥一郎[1]、太田 茂[1]
[1]広島大・医・総薬

環境化学物質の脳神経に対する影響は、血液脳関門が未形成な胎児期や幼少期での暴露による脳の発達、脳神経障害の点で重要であると考えられる。低分子化合物の神経毒性発現様式の1つとして末梢または脳内で代謝を受け、代謝物がより強い神経毒性を発現することが知られている。今回我々は除草剤として用いられている2,4-dichlorophenol (DCP) およびその代謝物2-chloro-1,4-benzoquinone (CBQ) の神経毒性について検討するため、ラット小脳顆粒細胞を培養し、上記化合物を添加し、24時間後にMTTassayを行いその生細胞数を評価した。その結果CBQ (IC_{50}= 15 microM) がDCP (IC_{50}=150 microM) と比較して神経毒性が強いことを見出した。また各種阻害剤を用いて神経毒性の作用機序について検討したところ、興奮性アミノ酸受容体阻害剤AP-5、CNQXでは毒性の軽減はみられなかった。一方抗酸化剤であるα-tocopherol、N-acetylcysteine、アスコルビン酸によりCBQの毒性が軽減されたので、CBQの毒性には活性酸素種が関与することが示唆される。DCPは脱共役剤であると考えられるので、DCPは代謝をうけることにより活性化され、作用機序の異なるより強い神経毒性を有する化合物に変換されることが明らかになった。

PA3-173 代替フロン化合物1-ブロモプロパン吸入曝露後のラット海馬の過剰興奮とシナプス可塑性

笛田 由紀子[1]、夏目 季代久[2]、福永 浩司[3]、福田 孝一[4]、緒方 元気[6]、石田尾 徹[5]、保利 一[5]
[1]産医大・産業保健・第1生体情報、[2]九州工業大院・生命体工学、[3]熊本大・医・第1薬理、[4]九州大院・医学研究院・神経形態学、[5]産医大・産業保健・第1環境管理学、[6]九州工業大・情報工学部

フロンガスの代替化合物である1-ブロモプロパン（1-BP）の神経毒性を本学会にて報告してきた。Wistar雄ラットに1-BP（1500ppm）を4週間（9：00-15：00、月-金曜日）曝露すると、失調性歩行・痙攣等異常行動を起こし、海馬では過剰興奮と錐体細胞の変性がみられた。本年度は、行動異常にいたる直前の3週間曝露後に、海馬神経細胞のペアパルス抑制、長期増強、酵素活性、細胞形態を調べ、清浄空気を吸入した対照群と比較した。その結果、細胞形態に顕著な変化はみられなかったが、CA1と歯状回のペアパルス抑制の減少、CA1での長期増強の減少、CA3のCaMキナーゼIIの活性増加とsynapsinの増加がみられた。以上の結果から、1-BPに曝露されると、海馬神経細胞のシナプス伝達効率および可塑性の変化が見られることが示唆された。また、行動異常を起こしたラット海馬の神経細胞の変性は、痙攣等の結果であることが示唆された。海馬神経細胞は、有機溶剤などの化学物質吸入曝露にたいして感受性が高いことが予測され、神経毒性の詳細な検討が必要と思われた。

PA3-174 ヒトグリオーマ細胞におけるAngiopoietin-2 の発現と血管新生における役割

森岡 基浩[1]、古賀 一成[1]、戸高 健臣[1]、濱田 潤一郎[1]、甲斐 豊[1]、矢野 茂敏[1]、岡村 朗[1]、高倉 伸幸[2]、須田 年夫[2]、生塩 之敬[1]
[1]熊本大学・GLI脳神経外科、[2]熊本大学医学部造血発生

【目的】血管新生因子の一つであるAngiopoietin -2 (Ang2) はAng1 とともにTie2 receptor のligand であるがその作用については不明な点が多い。今回我々は血管新生の豊富な悪性gliomaにおいて血管新生に果たすAng2 の役割について検討した。【方法】glioma 細胞株を用いてAng2の発現及びその誘導環境を検討した。また手術時に得られたヒトglioma組織(Grade 1-4)を用いてAng2 の発現及び血管の構造との関係を検討した。【結果】glioma細胞株においてAng2 の発現が確認され、hypoxia により発現が誘導された。ヒトglioma組織においてはAng2 は血管内皮及び glioma 細胞に発現しており悪性度と相関して発現が亢進していた。またAng2 の発現は中心部の壊死部と腫瘍辺縁で強く発現しておりこの部位は虚血の指標となるHIF1-a の発現と一致していた。さらに辺縁部においては成熟度の低い血管が豊富に存在していた。【結論】従来の報告と異なり内皮細胞のみならずglioma 自身もAng2 を発現することが明らかとなった。glioma の組織においては自らの増殖に伴う相対的虚血がAng2の発現を誘導することも血管新生誘導の一つの因子であることが示唆された。

PA3-175　熱性けいれんから非熱性てんかん発作に進展する型のてんかんにおいて見いだされた変異を有するナトリウムチャネルαサブユニット2型(Nav1.2)の機能解析

山川　和弘[1]、菅原　隆[1]、Kishan Agarwala[1]、鶴渕　雄士[2]、伊藤　正利[3]、福間　五龍[4]、真崎　恵美[1]、長藤　洋[5]、野田　昌晴[6]、井本　啓二[7]、和田　一丸[8]、満留　昭久[4]、兼子　直[8]、Mauricio Montal[9]、永田　啓一[2]、廣瀬　伸一[4]
[1]理研・脳センター・神経遺伝、[2]理研・脳センター・記憶学習、[3]滋賀県立小児保健センター、[4]福岡大医学部小児科、[5]北野病院小児科、[6]岡崎基生研、[7]岡崎生理研、[8]弘前大学医学部神経精神科、[9]カリフォルニア大学サンジエゴ校

今回我々は、熱性けいれんから非熱性の全般もしくは部分発作に進展する型のてんかんを持つ19家系において電位依存性Naチャネルαll-サブユニット(Nav1.2)遺伝子の変異解析を行い、複数の塩基置換を見出した。それらのうちArg187Trpは健常群には認められず、またArg187アミノ酸のメンバー間での保存性も極めて高かった。更にこの変異を有するチャネルをHEK細胞に発現させてパッチクランプ解析を行ったところ、不活化の遅延、定常時不活化曲線の過分極側へのずれなどの異常が確認された。これらは家族性QT延長症候群などでのナトリウムチャネルの異常に似ており、この変化がナトリウムイオンの流入量の増加を招き、てんかん発作につながっているものと考えられた。

PA3-176　ラフォラ型進行性ミオクローヌスてんかん原因遺伝子EPM2Aがコードするラフォーリン蛋白の解析

Ganesh Subramaniam[1]、Agarwala Kishan[1]、赤木　巧[2]、天野　賢治[1]、鈴木　俊光[1]、端川　勉[2]、Antonio Delgado-Escueta[3]、山川　和弘[1]
[1]理研・脳センター・神経遺伝、[2]理研・脳センター・神経構築、[3]米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

The progressive myoclonus epilepsy of Lafora (LD) is an autosomal recessivedisorder caused by mutations in the EPM2A gene, encoding a dual-specificityphosphatase named laforin. To understand the cellular functions of EPM2A, weisolated full-length cDNA clones for human and murine EPM2A, raised anantibody and characterized its protein product. We show that laforin is acytoplasmic protein associated with polyribosomes. Laforin orthologs inmammals display more than 94% similarity.Laforin is highly expressed in the cerebellum, hippocampus, cerebral cortexand the olfactory bulb. Immunoreactivity was primarily seen in neuronalperikarya, near rough endoplasmic reticulum, axonal and dendritic spines.Our results suggest that laforin is involved in growth and maturation ofneural networks.

PA3-177　神経細胞損傷部におけるニューロカンの発現

松井　ふみ子[1]、川島　祥子[1]、周尾　卓也[1,2]、山内　忍[1,3]、時田　義人[1]、青野　幸子[1]、慶野　宏臣[1]、大平　敦彦[1,3]
[1]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所、[2]名古屋市大院・システム自然科学、[3]名古屋大院・医

プロテオグリカンは脳における主要な細胞表層物質の1つであり、さまざまな成長因子や細胞接着分子と結合することによって形態形成過程を制御していると考えられている。本研究では、痙攣発作による神経細胞の損傷がおこった場合に、その修復過程でどのプロテオグリカン分子種に発現変化が起こるのかを調べた。脳にはニューロカンやホスファカンなどの可溶性プロテオグリカンと、ニューログリカンCやシンデカンなどの膜結合性プロテオグリカンが存在する。カイニン酸投与により痙攣発作を起こさせたラットの脳を、個々のプロテオグリカンを認識する抗体で調べたところ、海馬のCA1領域でニューロカンの発現増強が観察された。また、ホスファカンは同じくCA1領域で弱い発現がみられたが、その他のプロテオグリカンでは顕著な増減は認められなかった。ウエスタンブロットでは、痙攣発作を起こしたラットの海馬で全長型ニューロカンの発現が認められた。全長型ニューロカンは幼若脳や大脳の創傷治癒過程で発現することが知られており、痙攣発作による損傷修復過程でも全長型ニューロカンが発現することは、神経組織における修復機構を知る上で興味深い現象である。

PA3-178　てんかんモデルELマウス脳におけるシナプス小胞たんぱく質遺伝子の発現

中野　紀和男、近藤　啓子[1]、村上　由希[1]
[1]名古屋大・生物分子応答研究センター・器官形成統御

【目的】：ELマウスのてんかん発症機構を知るため、ELマウスと対照のddYマウスとで、脳の遺伝子発現の差スペクトルを取り、関連遺伝子群を解析した。
【方法】：5週齢の各マウスの脳からRNAを抽出し、polyA+RNAを集めた。それぞれのcDNA作成後、ddYマウスを対照とし、ELマウスを標的としてPCR-Select法を用いてsubtracted cDNAライブラリーを作成した。TAクローニング後、*E. coli* XL-10 gold株を形質転換した。各クローンからcDNA断片を切り出し、塩基配列を決定した。さらに得られた各cDNA断片を[^{32}P]dCTPで標識したものをプローブにし、EL, ddY各マウスの脳から抽出したRNAを用いてNorthern解析を行った。
【結果と考察】：Northern解析の結果、ELマウスの脳ではneurexin 1α, 1β, およびVAMP-associated protein 33a, SNAP-25など、シナプス小胞の開口に関与するたんぱく質遺伝子の発現が促進していることが明らかになった。以上の結果、ELマウスのてんかんの原因として、シナプス前神経細胞からの神経伝達物質の放出が過剰になり、異常な神経興奮が起こっているのではないかと推定された。

PA3-179　てんかんモデルELマウス脳における呼吸系酵素遺伝子群の発現

中川　幸則[1]、三島　誉範[1]、青木　貴宏[1]、粟津　紀子[1]、中野　紀和男[1]
[1]名古屋大・生物分子応答研究センター・器官形成統御

【目的】ELマウスのてんかん発症機構はまだよくわかっていない。我々は本研究において、ELマウスと対照のddYマウス間で、脳の遺伝子発現の差スペクトルを取ることにより、ELマウスのてんかんの病態に関わる遺伝子を解析した。
【方法】5週齢のEL,ddY各マウスの脳から抽出したRNAを用いてDifferential Displayを行い、両マウス間で発現に差の見られたcDNA断片を得た。得られた各cDNA断片の塩基配列を決定し、これらをプローブとしてNorthern解析を行った。
【結果と考察】Differential Displayを行った結果、ELマウスの脳ではddYマウスに比べてNADH dehydrogenase subunit 1,2,5,6およびcytochrome oxidase subunit 1などのミトコンドリアの呼吸系酵素遺伝子の発現が高いことが明らかになった。そこで各cDNA断片をプローブとしてNorthern解析を行った結果、これらの内でNADH dehydrogenase subunit 2を除く全ての遺伝子の発現が促進していることが確認された。なお、ELマウスに抛り上げ刺激を繰返しても、それ以上の発現の変化は見られなかった。以上の結果からELマウスの脳においては、未刺激であり、けいれん発作を起こさないものですら、脳における呼吸が促進しているものと推定された。

PA3-180　キンドリング形成過程における脳内COX-2の作用

竹宮　孝子[1,2]、川上　順子[2]、山形　要人[1]
[1]都神経研・神経薬理、[2]東京女子医大・第一生理

痙攣発作後に脳内海馬や皮質において、プロスタグランジン合成酵素であるcyclooxygenase-2 (COX-2) が誘導される。これまでに我々は、COX-2 は発作後の抑制を弱め、発作再発に促進的に働くという結果を得ているが、今回は、てんかん原性獲得過程に及ぼすCOX-2の作用について、扁桃核キンドリングモデルを用いて検討した。雄COX-2ノックアウトマウス（COX2 [-/-]）7匹と野性型マウス（COX2 [+/+]）7匹の左側扁桃核に、ペントバルビタール麻酔下で電気刺激および脳波記録用電極を植え込み、回復期間後、無麻酔、無拘束状態で、初回発作誘発閾値を測定した。その2日後から、閾値+50μAの刺激強度で100Hz、1秒間、1日1回のキンドリング刺激を行った。キンドリングは全身痙攣発作が続けて5回誘発されるまで行い、またその後も14日目までは全動物に対し刺激を行い、行動および発作波持続時間の発展経過について、両群を比較した。全身痙攣発作が5回誘発されるまでに要した日数は、COX2 [+/+]群が平均7.1日に対し、COX2 [-/-]群は11.0日であり、両群には有意差が認められ（P＜0.01、Mann-Whitney検定）、発作波持続時間の発展過程においてもCOX2 [-/-]群に遅延が認められた。これらの結果よりCOX-2はキンドリング形成過程を早める方向に作用していることが示唆された。

PA3-181 扁桃核キンドリングによる成体ラット海馬神経細胞の新生と神経回路形成

三枝 敬史[1]、峯 清一郎[1]、岩佐 博人[3]、石 龍徳[4]、湯浅 茂樹[2]、山浦 晶[1]
[1]千葉大院・医・神経統御学、[2]千葉大院・医・形態形成学、[3]青森県立精神保健福祉センター、[4]順天堂大・医・解剖学

【目的】てんかん原性の獲得および維持における神経細胞新生と神経回路形成の関与を明らかにするため、扁桃核キンドリングモデルを用い海馬歯状回での顆粒細胞の新生、苔状線維とシナプスの付加について形態学的に検討した。【方法】雄性SDラットの左扁桃核にて電気キンドリングを行いclass5に相当する全般発作を5回誘発した群(FK)および対照群を設けた。最終発作の翌日bromodeoxyuridine(BrdU)50mg/kgを6時間間隔で2回腹腔内注入し、24時間後潅流固定を行い脳切片を作製した。BrdUおよびポリシアル酸神経細胞接着分子(PSA-NCAM)に対する各抗体を用い免疫組織学的検索を行った。【結果】FK群では海馬歯状回顆粒細胞層においてBrdU陽性細胞が有意に増加していた。同部位ではPSA-NCAMの発現も有意な増加を示した。CA3透明層において単位面積あたりのPSA-NCAM陽性bouton数を比較したところFK群で増加する傾向が見られた。【結論】扁桃核キンドリングでは海馬歯状回において顆粒細胞の新生が促進され、CA3に新たな苔状線維やシナプスが付加されている。この神経回路形成によりおこる興奮性の変化がてんかん原性の獲得あるいは維持に関与するものと考えられる。

PA3-182 キンドリングラット海馬におけるCl^-ホメオスタシス調節分子の遺伝子発現量の変化

岡部 明仁[1]、大野 浩司[2]、横倉 正倫[1]、豊田 博紀[1,3]、佐藤 康二[2]、福田 敦夫[1]
[1]浜松医大・医・一生理、[2]浜松医大・医・一解剖、[3]浜松医大・医・歯科口腔外科

神経細胞内Cl^-濃度変化によりCl^-をチャージキャリアとするGABAによる抑制作用は、大きく変化することが考えられる。我々は、細胞内Cl^-濃度を調節する分子として、外向きCl^-トランスポーターのKCC1、KCC2、内向きCl^-トランスポーターのNKCC1及び電位依存性Cl^-チャネルのCLC-2に注目した。これらが抑制性シナプス伝達の可塑的・病的変化に対してどのような役割を果たしているのかを知る目的で、神経回路の過剰興奮を呈するてんかんの病態モデルであるキンドリングラットを用い、上記遺伝子の発現様式を*in situ*ハイブリダイゼーション法により検討した。その結果、コントロール群と比較して海馬歯状回領域においてNKCC1遺伝子の発現量は有意に増加し、またKCC1及びCLC-2遺伝子の発現量は有意に減少していた。このことから、海馬歯状回領域に於いては、細胞内へのCl^-取り込み増加と細胞外へのCl^-汲み出し低下により細胞内Cl^-濃度が上昇し、GABAによる抑制作用が減弱している可能性が示唆された。

PA3-183 下丘電気刺激による聴覚痙攣: NMDAサブタイプ(NR2A)欠損マウスでの実験

坂本 敏郎[1]、三品 昌美[2]、二木 宏明[1]
[1]理化学研究所・脳センター・情動機構、[2]東京大学大学院医学系研究科・分子神経生物

下丘内のNMDAレセプターが聴覚痙攣の生起に関与することが知られている．本研究では，NMDAレセプターのサブユニットNR2A欠損マウスを用いて，下丘を電気刺激して生起させた聴覚痙攣におけるNR2Aの役割を調べた．12週齢から18週齢のNR2A欠損マウスと野生型マウスの下丘外側核に電極を埋める手術を行った．1週間後にテストを実施し，痙攣が生じる電流値を測定した．NR2A欠損マウスでは痙攣閾値が野生型マウスに比べて高かった．また，各電流値でのNR2A欠損マウスの痙攣生起率も野生型マウスに比べて低かった．これらの結果は，NR2A欠損マウスでは野生型マウスに比べて下丘電気刺激による痙攣が起りにくいことを示している．したがって，NMDAレセプターサブユニットNR2Aが聴覚痙攣の生起に重要な役割を果していることが明らかになった．

PA3-184 聴覚痙攣に伴うラット下丘及び上丘のFos蛋白発現

橋口 浩志[1]、石田 康[1]、蛯原 功介[2]、中村 直人[2]、中原 大一郎[2]、二木 宏明[3]
[1]宮崎医科大学・精神、[2]浜松医科大学・心理学、[3]理化学研究所・脳センター・情動機構

聴覚痙攣には下丘と上丘の深部が関与していることが知られている。本研究では，免疫組織化学法（2重染色）により，聴覚痙攣の神経回路に含まれる下丘（DCIC，CIC，ECIC）と上丘（DpG）において，それぞれの部位で聴覚痙攣に伴い発現するFos蛋白陽性細胞の神経組織化学的特性を明らかにした。Fosとの2重染色においては，GABA及び3種類のNMDA受容体サブユニット（NR1，NR2A，NR2B）に対する計4種類の抗体のなかからひとつを組み合わせて免疫染色を施行した。下丘，上丘いずれの部位においても，痙攣に伴い発現したFos陽性細胞全体の約3割がGABAを含んでおり，その一部はNMDA受容体を有していることが明らかとなった。

PA3-185 難治てんかんに対する脳梁離断術のラットによる実験学的考察

小野 智憲[1]、藤村 幸一[2]、吉田 繁[2]、柴田 尚武[1]
[1]長崎大学・医・脳神経外科、[2]長崎大学・医・神経感覚医学

てんかん脳において脳梁は発作波の伝播と同期化に関わっているとされ、一部の難治てんかんに施行される脳梁離断術はそれらの遮断効果を期待する術式である。しかし、術後の脳波所見では発作波の一側化や非同期化のみならず、発作波自体の頻度減少、ときには完全消失さえ得られる場合がある。脳梁離断術の術後結果から考えると、これらの難治てんかんにおいては大脳皮質にその原因を想定するのが妥当であるが、脳梁の役割は単に一側皮質の発作波が対側に伝わる伝導路のみならず、大脳皮質の興奮性を変容させるような機能の存在を予想させる。そこで過剰なかつ持続的な経脳梁入力の存在下では大脳皮質の興奮性が高まるのではないかという仮説を立てて検証した。全身麻酔下ラットの右脳梁線維および左視床外側腹側核に刺激電極を、左前頭皮質に記録電極をそれぞれ配置した。本研究では視床皮質反応を大脳皮質の興奮性の指標として、同反応を経時的に記録し、持続的経脳梁入力（低頻度脳梁反復刺激）の存在下で増強が見られるかどうかを観察した。その結果持続的経脳梁入力の存在下では視床皮質反応の増強が見られた。脳梁離断術による異常な経脳梁入力の遮断は、大脳皮質の興奮性そのものを減弱させ、てんかん発作を抑制するのではないかと考えられる。

PA3-186 強直性および欠神様発作を示す自然発症てんかんラットの症状と遺伝様式

坪田 裕司[1]、真壁 恭子[1]、湯川 和典[1]、前田 正信[1]
[1]和歌山県立医大・医・第二生理

1993年にWistar系ラットの雄1頭が外部刺激に対して欠神様の脱力を示すことが発見された。我々は、この個体を起源として新たな自然発症てんかんラットWER（Wakayama Epilepsy Rat）を系統育成している。発端個体と正常個体間のF_1はすべて外見正常であったが、その後代より強直性痙攣発作が観察された。244個体の経時観察結果から発症時期は25から70日齢と推定された。発作は自然発症の他、ぶら下げ刺激等でも誘発された。交配データから、この発作は常染色体劣性遺伝することが明らかにされた。発症個体同士の交配から116頭の子孫を得て90日齢までの発作観察を行った結果、発症100個体に対して未発症16個体に分離した。以上から強直性発作発症の浸透度は86%と推定された。発症個体について硬膜上脳波を観察したところ、発症個体は、高周波低振幅からなる強直性発作のみならず5Hz前後の特徴的な棘徐波(Spike&Wave)結合からなる群発放電を示す欠神様発作を示していた。ラットにおいて1遺伝子の異常でこの2種類の発作を示す突然変異としては、TMとSERラットにおける^{asps}遺伝子異常が知られているがWERラットの^{asps}遺伝子座は正常であった。以上から本系統動物にはてんかん発症に関して新規な原因遺伝子の存在が期待される。

PA3-187　亜鉛不足による痙攣発作感受性の増大

武田　厚司[1]、平手　麻紀[1]、南　彰[1]、奥　直人[1]
[1]静岡県大・薬・医薬生命化学

ラットを低亜鉛食で飼育すると海馬の亜鉛濃度が低下し、学習能に障害が起きることが明らかになった。海馬にはシナプス小胞に亜鉛を含むグルタミン酸作動性ニューロンが高濃度に存在する。小胞亜鉛はグルタミン酸による興奮性神経伝達の調節因子として働き、海馬の機能と密接に関係していると考えられる。近年、辺縁系を焦点とする複雑部分発作の発現に、グルタミン酸作動性ニューロンの異常興奮に基づく興奮ー抑制のバランスの崩壊が指摘されている。遺伝性てんかんモデル動物であるELマウスでは発作誘発後に海馬の亜鉛濃度が低下する。この低下と発作感受性増大との関連が考えられることから、低亜鉛食で飼育したマウスにカイニン酸を投与して痙攣発作を観察した。その結果、低亜鉛食群は通常食群に比べて発作発現に要する時間が減少し、発作発症率が増加した。また、カイニン酸投与により、海馬、視床、扁桃体等で亜鉛濃度が低下することが明らかになった。以上、亜鉛摂取不足により痙攣発作に対する感受性が高まること、ニューロンの異常興奮に伴って脳内亜鉛濃度が著しく変動することが明らかになった。ニューロン終末から放出される亜鉛はグルタミン酸作動性ニューロンの興奮の抑制に重要であり、海馬等における小胞亜鉛の低下は発作感受性増大の一因と考えられる。

PE3-001　セロトニンの電位依存性カルシウムチャネル促進作用に対する低分子量G蛋白Rhoによる調節

川崎　敏[1]、木村　眞吾[1]、高島　浩一郎[1]、藤田　玲子[2]、佐々木　和彦[1]
[1]岩手医大・医・第一生理、[2]岩手医大・教養・化学

アプリシア腹部神経節細胞を静止膜電位に膜電位固定下、大きな脱分極パルスで発生する外向き電流はセロトニン（5-HT）投与によって著しく増大する。5-HTによって増大する外向き電流成分はCa^{2+}依存性K^+電流であり、この増大効果は5-HT受容体刺激によりコレラ毒素感受性G蛋白の活性化を介して電位依存性Ca^{2+}チャネルのopeningが促進した結果であることを以前報告した。このような細胞に低分子量G蛋白Rhoを特異的に阻害する*Clostridium difficile* toxin Bまたは*Clostridium botulinum* C3 exoenzymeを細胞内投与すると、5-HTの上記外向き電流増大効果は消失した。また、Rho-kinase阻害剤のY-27632あるいはHA1077を細胞内投与した場合にも5-HTの上記増大効果は消失した。これらの結果から、5-HTによるCa^{2+}電流増大作用はRhoとそれに続くRho-kinaseの活性化によって調節されていることが示唆された。

PE3-002　ラット脳シナプスにおける電位依存性カルシウムチャネルの加齢変化

田中　康一[1]、岩本　真知子[1]、萩下　大郎[1,2]、安藤　進[1]
[1]東京都老人総合研究所・生体膜部門、[2]科学技術振興事業団

【目的】演者らは、加齢による大脳皮質シナプスからのアセチルコリン(Ach)放出活性の低下は、Ach合成低下によるのではなく放出のトリガーとなる電位依存性Caチャネル(VDCC)からのCa^{2+}の流入低下によることを明かにした。本研究では、シナプスVDCCの加齢変化を、密度、αサブユニット蛋白質量、サブタイプ存在比の変化から明らかにすることを目的とした。
【結果と考察】実験には成熟（6～9ヶ月齢）と老齢（24～27ヶ月齢）のWistarラット大脳皮質からFicoll密度勾配遠心法で調製したシナプトソームを用いた。放射標識したブロッカーのシナプス膜への結合実験でBmax値が、また、western blottingによるVDCC蛋白質量の定量実験からαサブユニット蛋白質量が老齢で減少していることが認められた。各VDCCサブタイプに特異的なブロッカーによるCa^{2+}の流入阻害からVDCCサブタイプ存在比を調べたところ、老齢ではN型とP型サブタイプの存在比が減少していた。これらの結果から、老齢ラットの脳シナプスではVDCCの量的変化が起こるとともに、脱分極刺激によるシナプスへのCa^{2+}流入に対する各VDCCサブタイプの相対的貢献度が異なってくることが示唆された。

PE3-003　CHARACTERIZATION OF GLUTAMATE RECEPTORS IN DENDRITES OF ADULT RAT CA1 CELLS

B.K. Andrasfalvy[1]、Jeffrey C. Magee[1]
[1]Neurosci. Cent, LSUHSC

The Schaffer collateral pathway provides hippocampal CA1 pyramidal cells with a fairly homogeneous excitatory synaptic input. A progressive increase in synaptic conductance, with distance from the soma, has been reported to reduce the location-dependence. To investigate the underlying mechanism of the increased distal excitatory postsynaptic conductance, we have used outside-out patches and a fast application system to characterize the properties and distribution of synaptic glutamate receptors. We observed an approximately two fold increase in AMPA-mediated current amplitude in the range of CA1 apical dendrite that receive a uniform density of Schaffer collateral input. NMDA-mediated current amplitude, however, remained unchanged. The current kinetics, agonist-affinity, single-channel conductance, maximum open probability and reversal potential of AMPA receptors did not show any differences. Instead the number of AMPA receptors present in our patches increased approximately twofold. These data suggest that an increase in the number of AMPA receptors present at distal synapses.

PE3-004　海馬CA1錐体細胞樹状突起における活動電位伝播の光学的解析

春日　晃[1]、榎木　亮介[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科・生命科学・生体高次機能学

シナプス入力に応じて海馬錐体細胞が活動電位を発生する際に、起始部が細胞体近傍であるとする報告がある一方で、入力部位に発生するとする説もある。本研究では膜電位感受性色素を用いた高速イメージングによって海馬錐体細胞における活動電位の起始部がどこであるかを調べた。ラット海馬スライスを膜電位感受性色素JPW1114で染色し、放線層刺激によって誘発される光シグナルをフォトダイオードアレイシステムにより検出した。活動電位由来の速いシグナルとEPSP由来の遅いシグナルを細胞体および樹状突起から検出した。光学的シグナルをホールセル記録と比較することで、速いシグナルがNa^+依存性の活動電位由来である事を確かめた。速いシグナルはシナプス入力に応じて、始めに樹状突起の入力部位で観察され、細胞体では一定の遅延時間の後に観察された。細胞体へのTTX局所灌流によって細胞体付近の速いシグナルは消失したが、入力部位の樹状突起では影響を受けなかった。これらの結果より、我々の測定条件では活動電位が樹状突起のシナプス入力部位で発生し、他の部位へと伝導すると結論した。

PE3-005　P/Q型カルシウムチャネル変異マウスにおける小脳シナプスの性質の変化

松下　かおり[1]、若森　実[2]、織田　銑一[3]、森　泰生[1]、井本　敬二[1]
[1]生理学研究所・液性情報部門、[2]鹿児島大学医学部、[3]名古屋大学農学部

tottering(tg)及びrolling Nagoya(tg^{rol})は、P/Q型Ca^{2+}チャネルのα_{1A}サブユニット遺伝子にそれぞれ異なるアミノ酸置換をもつ変異マウスである。これらのマウスは共通して小脳失調症を示すが、tg^{rol}の方がtgよりも重篤である。しかしその原因については不明である。本研究では、α_{1A}遺伝子内の置換アミノ酸の違いが小脳失調症の発症に及ぼす影響を検討するため、変異マウスの小脳興奮性シナプス伝達(EPSC)の性質、及びサブタイプ特異的なブロッカーの感受性を検討した。その結果、平行線維ープルキンエ細胞(PF-PC)シナプスのEPSCは、発症後のtg^{rol}において顕著な電流量の減少が認められ、更にtgについては、発症に伴い電流量が減少したため、小脳失調症の発症にはPFシナプスの機能低下の関与が示唆された。一方、登上線維ープルキンエ細胞(CF-PC)シナプスでは、tgはEPSCの電流量にwtと差がなく、tg^{rol}では増加を示した。さらにtg^{rol}ではPCのAMPA感受性の亢進が認められた。またtg、tg^{rol}共に、EPSCに寄与するP/Q型チャネル成分が減少し、N型チャネル成分が増加していた。これらの結果から、P/Q型Ca^{2+}チャネルの異常が、CFシナプスとPFシナプスにそれぞれ異なる変化を及ぼしていることが示唆された。

PE3-006　In vivo imagingによるコオロギ巨大介在ニューロン樹状突起におけるカルシウム応答と活動電位伝搬動態の解析

小川　宏人[1]、馬場　欣哉[2]、岡　浩太郎[3]
[1]埼玉医大・生物、[2]富山大・工・電子電気システム工学、[3]慶大・理工・システムデザイン工学

360度6方向から気流刺激を行うことのできるIn vivo preparation上でコオロギ気流応答性巨大介在神経（Giant Interneuron: GI）のCaイメージングを行い、各樹状突起部位のCa応答の方向感受性を解析した。その結果、最大Ca応答を示す刺激方向はいずれも電位応答のそれと一致するが、他の方向に対する感受性は部位毎に異なった。この結果はIn vivo自然刺激下においても樹状突起部のCa応答が入力方向に依存することを示唆している。しかし、GIにおけるCa応答にはligand-gated channelは関与せず、また逆行性活動電位によるCa応答は細胞内Ca動員系によって増幅されない（Ogawa et al. 2000）。そこでGI内の異なる2カ所から活動電位の誘導を行い、その波形と伝搬動態を調べた。樹状突起から誘導される活動電位波形は記録箇所によって異なり、特に記録箇所と同側のシナプス刺激は活動電位の振幅を増大させた。さらにdendritic spikeとaxonal spikeの遅れが刺激方向により変化することがわかった。以上の結果から、GIにおける活動電位発生箇所はシナプス刺激に伴って移動し、それに伴って樹状突起末端部で活動電位波形が変化することによってCa応答の入力依存性が生じると考えられる。

PE3-007　ラット脊髄視床路ニューロン発火特性の解析

籾山　明子[1]
[1]生理学研究所・脳形態解析部門

脊髄から上位中枢へ痛み信号を出力する経路のうちで、脊髄視床路は最も主要なものと考えられている。脊髄視床路ニューロンの活動性は、痛み信号出力の大きさに反映されるので、中枢の痛み信号処理機構における重要なパラメータである。脊髄視床路ニューロンの基本的性質の指標として、その発火特性を中心に解析を行った。生後10日齢ラットの視床VPL核に蛍光ラテックスビーズを注入し、数日後に脊髄スライス標本を作成して、逆行性に標識された脊髄視床路ニューロンからパッチクランプ記録を行った。電流を注入して誘発される発火パターンはadaptationを伴う規則的なものであった。また過分極で誘発されるカチオン電流によって、リバウンドの脱分極が発生した。これらの性質は記録を行った全ての脊髄視床路ニューロンに共通して見られた。従って脊髄視床路ニューロンは、その基本的な発火特性において均一な性質を有するものと考えられる。

PE3-008　Kv4.2-EGFP融合蛋白質によるチャネル分子局在制御の可視化

中平　健祐[1]、柴崎　貢志[2]、James S. Trimmer[3]、Kenneth J. Rhodes[4]、池中　一裕[2]、渡辺　修一[1]
[1]埼玉医大・第二生理、[2]国立生理学研究所・神経情報、[3]SUNY Stony Brook、[4]Millennium Pharmaceuticals Inc

電位依存性K^+チャネルKv4.2は、小脳顆粒細胞ー橋核共培養系において、シナプス形成に伴い局在が細胞体から樹状突起・シナプスへと変化する。この時グルタミン酸によるシナプス入力が重要な役割を果たしている。このチャネルの局在制御機構を分子レベルで明らかにするためのツールとしてKv4.2とEGFPの融合蛋白質cDNAを作製し発現と局在を検討した。N末端またはC末端にEGFPを融合させたcDNAをCHO細胞に導入し発現させたところEGFPの蛍光が認められ、パッチクランプ法によりA-type 電流が計測されたことからwild-type と同様の機能をもつ蛋白質の発現が確かめられた。培養株細胞ではwild-type同様に小胞体に集積が認められ、Kv4の結合蛋白質であるKChIP-1を共発現すると細胞膜への移行が観察された。また、培養小脳顆粒細胞においても主に細胞体に集積した。これらの結果からチャネルの局在制御を解析するための有効なツールとなることが明らかとなった。

PE3-009　外液塩素イオン除去により出現する幼若脊髄運動ニューロンの同期した興奮

原田　嘉夫[1]
[1]日本医科大学・医・生理

神経細胞の同期した興奮は、成熟期には生理的機能発現に、発達期においては正確な神経回路形成に重要な意味を持つと考えられる。出生直後のラットからエーテル麻酔下で断頭し脊髄を摘出し、灌流液中に固定した標本で、吸引電極を用いて前根より運動ニューロンの電気的活動を、または後根の電気的活動を記録すると、次の二種の特別な条件下で同期した周期性興奮が観察された。即ち、外液二価イオン除去という条件下とビククリンとストリキニンの同時投与による抑制系遮断という条件下である。今回は、新規に外液塩素イオン除去という条件下でも、脊髄運動ニューロンの同期した興奮が観察されたので、前二者の条件下での興奮と比較し報告する。外液塩素イオン除去により惹起される運動ニューロンの同期した興奮は、前二者の条件下と異なり、周期性が見られない事、発現する生後の時期が異なるという違いが認められた。

PE3-010　海馬CA1錐体細胞の基底樹状突起における興奮性シナプス入力はNMDA型受容体由来の電流により増幅される

榎木　亮介[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大院・生命科学・生体高次機能

近年の研究により海馬CA1錐体細胞樹状突起の能動的膜特性が明らかにされつつある。しかしその研究の殆どは尖端樹状突起に関するものであり、基底樹状突起については殆ど研究が無い。基底樹状突起は尖端部同様に発達した樹状突起を有し、対側海馬やCA3錐体細胞から数千もの入力を細胞体近傍に受け取る為、単一神経細胞の情報統合に重要な役割を果たしていると推測される。本研究では、成獣ラット海馬CA1錐体細胞からホールセル記録を行い、基底樹状突起へ限局したシナプス入力を与え、その応答の特性を調べた。その結果、興奮性後シナプス電位に重畳する電位の存在を見出した。その電位は膜電位依存的であり、NMDA受容体阻害薬により抑制されたことから、NMDA型受容体の関与が考えられる。この電位の発生機序を明らかにする為、膜電位固定条件下に基底樹状突起入力によって誘起されるNMDA型受容体の活性化に由来するシナプス電流を測定し、尖端樹状突起への入力によって生ずる電流と比較検討した。

PE3-011　ドメインII-IIIリンカーを欠如した新規ヒトα_{1B} ($Ca_v2.2$)電位依存性Ca^{2+}チャネル変異体の同定と特徴

金子　周司[1]、Conan B. Cooper[4]、西岡　直人[1]、山崎　浩誠[1]、鈴木篤[1]、赤池　昭紀[2]、佐藤　公道[3]、Gerald W. Zamponi[4]
[1]京都大院・薬・医療薬理、[2]京都大院・薬・薬品作用解析、[3]京都大院・薬・生体機能解析、[4]カルガリー大・生理＆生物物理

N型電位依存性Ca^{2+}チャネルのドメインII-III間リンカー領域は伝達物質放出に関わるタンパク複合体と相互作用する部位で，シナプス伝達に極めて重要な役割を果たしている。ヒト脳cDNAライブラリやIMR32細胞mRNAとII-IIIリンカー端の配列に基づいたプライマーを用いたPCR分析により，我々はsynprintサイトを欠失した2つの新規α_{1B}チャネルcDNA（$Ca_v2.2$-Δ1およびΔ2）をクローニングした。RNase protection assayで解析すると，これらはヒト脳内に広く存在していた。tsa-201細胞にヒトβ_{1b}および$\alpha_2\delta_1$と共発現させ，脱分極によるwhole-cell Ba^{2+}電流を記録すると，これら欠失体はいずれも全長チャネル類似の電位依存性，開閉速度およびGタンパク質からの調節を示すBa^{2+}透過性チャネルを形成することがわかった。しかし不活性化曲線はΔ1，Δ2のいずれも大きく脱分極側にシフトしており，Δ1はω-conotoxinに対して感受性の低いチャネルであった。これら欠失α_{1B}チャネルがsynprintサイトを有してないことは，生理および病態学的に特殊な役割を果たす可能性を示唆している。

PE3-012　樹状突起でのシナプス信号統合におけるA型・D型Kチャネルの役割II ーコンパートメントモデルによる理論的解析ー

斎藤　稔[1]、佐藤　玲[2]、森　雅也[2]、松本　朋樹[2]、下川　嘉仁[2]、佐藤　了[1]、高木　博[3]、伊藤　悦郎[4]、鈴木　英雄[2]
[1]日大・文理・応物、[2]早大・理工・物理、[3]信大・医・神経可塑性、[4]北大院・理・生物

海馬のCA1領域にある錐体細胞の樹状突起部には、4ーアミノピリジンに感受性を有する2種類のカリウムチャネル（A型Kチャネルと D型Kチャネル）が、高密度で存在することが知られている。そして、A型Kチャネルについては、最近シナプス信号の統合機構に関与していることが実験的に証明された。しかし、両者には特異的な阻害剤がないために、D型Kチャネルの生理学的役割は未だに不明な点が多い。従って、理論的解析によりこれらのチャネルの生理機能を明らかにする必要がある。我々はこれまで、コンパートメントモデルに基づくシミュレータ「NEURON」を用いて、シナプス統合機構におけるD型Kチャネルの関与を検討し、その役割を明らかにして来た。本研究ではさらに、長期増強（LTP）誘導におけるD型Kチャネルの役割を検討した。その結果、高頻度入力に対してシナプス電位が安定に樹状突起を伝播するには、A型KチャネルとD型Kチャネルの共存が不可欠であり、かつシナプス統合には、これらのチャネルの相補的作業（時間的な役割分担）が重要であることを明らかにした。

PE3-013　発達期小脳顆粒細胞における細胞内結合蛋白質によるKv4.2の局在制御

柴崎　貢志[1]、中平　健祐[2]、柴田　理一[1]、Andreas Jeromin[3]、James Trimmer[4]、Kenneth Rhodes[5]、渡辺　修一[2]、池中　一裕[1]
[1]生理学研究所・神経情報、[2]埼玉医大・第2生理、[3]マウントシナイ病院、[4]ニューヨーク州立大学、[5]Millennium製薬

我々は小脳のmicroexplant culture（小脳顆粒細胞）と橋核の組織片（mossy fiber）を共培養した系を開発し、mossy fiberとのシナプス形成時におけるGluの放出が電位依存性K^+チャネルKv4.2の細胞体から樹状突起、シナプスへの移行を引き起こすことを報告した（2000年本大会）。近年、Kv4.2には結合蛋白質が存在し、チャネルの局在に影響を及ぼすことが報告されている。そこで、これらの結合蛋白質がKv4.2の局在に及ぼす影響についてcell line、培養小脳顆粒細胞を用い検討した。CHO-K1細胞を用いた解析から、KChIP1はKv4.2を小胞体から細胞膜表面へ移行させる作用を持つことが示唆された。小脳顆粒細胞において、KChIP-1はKv4.2と同様にmossy fiberの接触により樹状突起・シナプスへの移行が見られた。また、KChIPsと同じCa^{2+} sensor proteinに属するNCS-1/Frequeninを小脳顆粒細胞の単独培養に強制発現すると、Kv4.2の細胞体から樹状突起への移行が引き起こされた。以上の結果よりCa^{2+}結合蛋白質がKv4.2の移行の制御に関わっている可能性が示された。

PE3-014　線条体抑制性シナプス伝達を制御するカルシウムチャネルサブタイプの生後発達変化

籾山　俊彦[1]
[1]生理研・脳形態解析

線条体アセチルコリン性介在ニューロンへのGABA性シナプス伝達を制御するカルシウムチャネルサブタイプの生後発達変化について、生後12ー60日(P12-60)ラット脳から作成したスライスを用いて、ホールセルクランプ法により検討した。薬理学的にグルタミン酸性およびグリシン性伝達を遮断した状態で、記録ニューロン近傍に細胞外電気刺激を与えてGABA性IPSCを誘発した。P12-17では、N型チャネルブロッカーであるω-conotoxin (ω-CgTX, 3 μM)によりIPSCは65%抑制され、P/Q型チャネルブロッカーであるω-Agatoxin (200 nM)により78%抑制された。2つのブロッカーを同時に投与することにより、IPSCは96%抑制された。シナプス電流振幅はカルシウムイオン濃度の3乗に比例すると仮定すると、N型、P/Q型、その他のカルシウムチャネルの関与は、各々29.8、40.0、34.5%と算出された。いくつかの中枢シナプスでは、P20までにN型の関与が消失することが報告されている。このシナプスでは、ω-CgTXによる抑制はP21から徐々に減少し、P50-60では、27%となった。N型の関与が生後発達に伴い減少するが、完全には消失しないタイプのシナプスと考えられる。

PE3-015　新規カルボキシル末端タイプ・タンデムC2蛋白質の同定

福田　光則[1]、御子柴　克彦[1,2]
[1]理研・脳センター・発生神経、[2]東大・医科研・化学

C2ドメインは約130アミノ酸からなるカルシウム結合モチーフで、これまで多くの蛋白質（シグナル伝達あるいは小胞輸送に関与するもの）に見い出されている。中でもC2ドメインを2個カルボキシル末端側に持つタンデムC2蛋白質（synaptotagmin, rabphilin, Doc2）は小胞輸送の制御に関与すると考えられており、幾つかのものに関してはシナプス小胞の開口放出過程に関与することが既に明らかにされている。本研究では小胞輸送に関与する新規のカルボキシル末端タイプ・タンデムC2蛋白質を同定するためsynaptotagmin1-12をbaitにマウスのESTデータベースの検索を行った。その結果、6つの新規蛋白質（synaptotagmin13, Doc2γ, Slp1-3など）を同定し、それらの組織分布及びC2ドメインの生化学的解析を行った。[BBRC (2000) 276:626-632; BJ (2001) 354:249-257; BBRC (2001) 281:1226-1233; BBRC (2001) 283: 513-519; JBC (2001) 276, 24441-24444]

PE3-016　ラット海馬CA3錐体細胞への興奮性および抑制性シナプス入力に及ぼす細胞外ATPの相反的作用

川村　将仁[1]、田中　淳一[2]、井上　和秀[3]、加藤　総夫[4]
[1]慈恵医大・薬理学第1、[2]総研大・院、[3]国立衛研・薬理部、[4]慈恵医大・薬理学第2

海馬にはP2ならびにアデノシン受容体などの各種プリン受容体が発現しているとともにATPからアデノシンへの変換酵素系も豊富に発現しているが、これら細胞外プリン関連機能分子群が海馬ネットワークの情報処理、特に、CA3でのシナプス伝達において果たす役割はまだ同定されていない。幼若ラット冠状スライスCA3錐体細胞から自発抑制性シナプス後電流（IPSC）および興奮性シナプス後電流（EPSC）をそれぞれ外向きおよび内向き電流として同時記録した。ATP (1 mM)はIPSCの頻度を増加すると同時に、EPSCの頻度を減少した。これらの作用は同一ニューロンで繰り返し観察された。DPCPX (1 μM)は、ATPのEPSC頻度減少効果を消失させたが、IPSC頻度増加には影響を及ぼさなかった。IPSC頻度増加はα,β-methylene ATPによっても生じDPCPX存在下にも観察されたが、TTX存在下には観察されなかった。細胞外ATPがP2X受容体活性化を介して抑制性介在ニューロンを興奮させ錐体細胞への抑制性入力を促進すると同時に、細胞外アデノシン産生を介してシナプス前A1受容体を活性化し興奮性入力を抑制する、という二重の機構によってCA3錐体細胞の過剰興奮を抑える可能性が示された。

PE3-017　孤束核自発シナプス後電流に及ぼす細胞内カルシウム放出チャネル遮断の影響

繁冨　英治[1]、加藤　総夫[1]
[1]慈恵医大・医・薬理2

ラット孤束核2次求心性小型ニューロンにおいてシナプス前P2X受容体の活性化はP2X受容体からのCa^{2+}流入を介して微小興奮性シナプス後電位 (mEPSC) 頻度を増加する (Kato & Shigetomi, J. Physiol., 2001). このmEPSC頻度増加時, 自発mEPSCよりも高振幅かつ速いカイネティクスを示すmEPSCが観察される (繁冨、加藤, 第78回日本生理学会). 高振幅mEPSCの発現機構を解明するため, 細胞内Ca^{2+}ストアからのCa^{2+}放出の関与の有無を検討した. 幼若ラット脳幹冠状断スライスからホールセルパッチクランプ法でmEPSCを記録し, 頻度および振幅分布を解析した. Ryanodine (100 μM) は自発mEPSC頻度に影響せず, α,β-methylene ATPによるmEPSCの高頻度化および高振幅化にも影響しなかった. Cyclopiazonic acid (20 μM) もほぼ同様の結果を示した. 膜透過性IP3受容体拮抗薬2-aminoethoxydiphenyl borate (2APB; 100 μM) 存在下でも, α,β-methylene ATPによるmEPSC高振幅化は非存在下とほぼ同様に観察されたが, 高頻度化は僅かに抑制された. 2APBは自発mEPSCには影響しなかった. シナプス前P2X受容体の活性化によって誘発される高振幅mEPSCの発現におけるシナプス終末細胞内Ca^{2+}ストアからのCa^{2+}放出の関与は僅かであると結論した.

PE3-018 海馬CA1錐体細胞における樹状突起スパインの形態とグルタミン酸受容体の機能的発現

松崎 政紀[1,2,4]、Graham C. R. Ellis-Davies[3]、根本 知己[1,2,4]、宮下 保司[4]、飯野 正光[2,4]、河西 春郎[1,2]
[1]生理研・生体膜、[2]CREST、[3]MCP Hahnemann Univ.・Dept. Pharmacol. and Physiol.、[4]東大院・医

我々は2光子励起法によるケイジドグルタミン酸の局所的活性化を用いて、ラット海馬スライス標本のCA1錐体細胞樹状突起上のグルタミン酸感受性をスパイン上の単一シナプスレベルで3次元解像を持ったマッピングをする方法論を初めて確立した。グルタミン酸感受性はスパインの体積に強く相関し、キノコ型の大きな頭部を持つスパインでは強く、AMPARの数は最大で約150個存在した。細いスパインや細長いフィロポディアでは反応がないか、弱い反応しか得られなかった。この結果はいわゆるサイレントシナプスが後者のスパインである可能性を示唆している。スパインにおけるグルタミン酸感受性及びその形態の空間的な自己相関を求めると、隣接したスパイン間においても両者共に相関が無かった。これらの結果は、スパインの形態と機能的AMPA型グルタミン酸受容体の発現は強く相関しており、その機能的発現量は高いダイナミックレンジを持ち、かつ、単一スパインレベルで独立に調節されていることを示している。

PE3-019 シナプス後部に局在する新規 synGAP アイソフォーム, synGAP-β とその結合タンパク質の同定

李 衛東[1]、岡野 照[1]、田 慶宝[1]、降旗 敬[1]、那波 宏之[2]、中山 耕造[3]、鈴木 龍雄[1]
[1]信大・医・神経可塑性、[2]新潟大・医・脳研、[3]信大・医・1解剖

抗PSD抗体を用い，ラット脳 cDNA ライブラリーから新規の synGAP をクローニングするとともに，synGAP family protein の C 末 variant について調べた．[結果] (1) 新規の synGAP-d mRNA は全長4801 bpで，3501 bp の ORF を含み，1166アミノ酸をコードした．synGAP-d は既報の synGAPと 99% の homology を持つが，13 bp nucleotide の挿入によって特異的な C 末端を持つ splice variant であった．(2) synGAP C 末端に mRNA レベルで7種，タンパクレベルで5種の variant を同定し，分類した．(3) β isoform は既報の synGAP と違って PSD-95 との結合モチーフ（C 末端 S/TXV）を持たないにもかかわらず PSD 画分に強く限局していた．(4) 免疫沈降法と pulldown 法により synGAP-β isoform の特異的結合タンパク質として非リン酸化型 CaMKII α を同定した．

PE3-020 新規のhuntingtin-interacting protein 1-related protein (rHIP1) の分子構造とシナプス局在

鈴木 龍雄[1]、岡野 照[1]、臼田 信光[2]、中山 耕造[3]、田 慶宝[1]、岡本 尚[4]
[1]信大・医・神経可塑性、[2]藤田保衛大・医・2解剖、[3]信大・医・1解剖、[4]名市大・医・分子研

ラット脳 cDNA libraryからrHIPIRの遺伝子をクローニングした．rHIP1R cDNA は 1079アミノ酸からなるタンパクをコードした．rHIP1R タンパクはN-末とC-末にそれぞれENTH と I/LWEQ domainを有し，C末を介してF-actin に結合した．アポトーシス誘導性のHIP1 の death effector domain (DED)の配列はあまり保存されていなかった．また，HIPとは異なり，huntingtinとの結合は見られなかった．これはrHIP1R ではhuntingtin-interactin domain の塩基配列があまり保存されていないことと合致した．rHIP1Rはラット脳全体に主として神経細胞に分布し，subcellular 分布，組織分布はhuntingtinと似ていた．免疫電顕ではシナプス部への局在を同定した．以上より，rHIP1Rはシナプス部で，huntingtin-HIP1系の機能の制御に関係している可能性がある．

PE3-021 外側上オリーブ核細胞に入力する抑制性シナプス伝達物質の発達期におけるスウィッチング

柴田 修明[1]、賀数 康弘[1]、松原 篤[2]、鍋倉 淳一[1]
[1]九州大院・医・細胞システム生理、[2]弘前大・医・耳鼻科

外側上オリーブ核(LSO)は求心性聴覚経路で左右蝸牛からの音情報が最初に統合される場所であり、同側からの音情報を興奮性入力として、対側からを抑制性入力として受けている。このLSOに対する抑制性入力は成熟に伴いGABA作動性よりグリシン作動性へ変化するという報告がある。しかしこの伝達様式の変化（スイッチング）が単一神経終末内での伝達物質の変化なのか、それともGABA性入力の脱落とグリシン性入力の伸展によるのかメカニズムは不明であった。今回我々はLSO神経細胞を神経終末を付着させたまま単離し、微小抑制性シナプス電流(mIPSC)を調べることで、発達に伴うシナプス伝達物質のスイッチングのメカニズムを検討した。GABA性mIPSC減衰時間とグリシン性の違いを利用し、移行期においては単一のmIPSC中にGABA性成分とグリシン性成分の混在を見出した。また単一神経終末を刺激して得られるeIPSCを解析し、これらの電気生理学的結果から単一神経終末内における伝達物質のGABAからグリシンへの変化が示唆された。さらに後包埋法による免疫電子顕微鏡学的手法を用い、LSO核前シナプス終末内のGABAとグリシンを観察し、免疫組織学的にも移行期において単一神経終末にGABAとグリシンが同時に存在することが示唆された。

PE3-022 逆行性シナプス伝達を制御する新規遺伝子aex-1の分子遺伝学的解析

戸井 基道[1]、岩崎 幸一[1]
[1]産総研・脳神経情報

逆行性情報伝達（retrograde signaling）はシナプス形成やシナプス前細胞活性そのものを制御し、シナプス可塑性に重要な役割を果たしている。哺乳類では幾つかの逆行性伝達物質が同定され、近年はペプチド性逆行伝達によるシナプス前末梢の可塑性の制御に大きな関心が寄せられているが、シナプス後細胞からの放出機構については不明な点が多い。線虫の*aex-1*遺伝子異常はシナプス小胞分泌タンパク質であるMUNC-13の局在に変化が起こり、シナプス前からの伝達物質放出量が減少する。AEX-1はCa^{2+}結合能のあるC2ドメインを持ち、ラットのMUNC13-4及びヒトのBAP3等のタンパク質と相同性を示す新規タンパク質である。AEX-1の発現は主に腸と体壁筋で観察され、突然変異体の表現型から推測される神経では見られない。筋肉特異的なAEX-1の強制発現では前シナプスの異常を回復できるが、神経特異的発現では回復できなかった。また、神経ペプチド等の分泌経路で機能するAEX-5（Prohormone convertase）もAEX-1と同じ経路で作用することから、AEX-1とAEX-5は後シナプス（筋肉）から前シナプスの伝達物質放出効率を制御するペプチド性の逆行性伝達に関与していると考えられる。

PE3-023 低分子量GTP結合蛋白質Rab3A及びRab3Cのラット海馬、小脳における局在

二本松 伊都子[1]、斉藤 祐子[1]、高橋 浩士[1]、鮫島 正純[2]、高橋 正身[1]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]東京都臨床医学総合研究所

低分子量GTP結合蛋白の一員であるRab3の4種のアイソフォームのうちA, Cは主に神経細胞のシナプス小胞に局在し神経伝達物質放出制御に関わっていることが知られているが、どのような機能的役割分担を行っているかは解明されていない。そこで、我々はRab3A及びRab3Cの脳内分布、細胞内分布を明らかにすることを試みた。以前作成したRab3AとRab3Cの特異的C端ポリクローナル抗体に加え、Rab3CのN端部分および全長を抗原とした特異的ポリクローナル抗体を新たに作成し、ラット小脳と海馬における局在を免疫電顕法を用いて検討した。その結果、Rab3A、Rab3Cともにシナプス小胞膜に局在が確認された。次にRab3AとRab3CのC端部分のそれぞれ400 bpと350 bpの特異的プローブを作成してin situ Hybridization法を行った。Rab3Aがほとんどの海馬と小脳皮質の神経細胞に発現しているのに対し、Rab3Cはある限られた神経細胞に限局しており、それは免疫染色の分布と一致していた。以上の結果からラット脳におけるRab3Cの機能を考察したい。

PE3-024　シナプス可塑性発現におけるKey moleculesの探索

松岡　洋祐[1]、松岡　由里子[1]、柴田　理志[1]、米田　悦啓[1]
[1]大阪大院・医・機能形態

我々は「mRNAとしてシナプス／樹状突起に局在し、かつ局所的翻訳制御を受ける蛋白質のなかに、シナプス可塑性発現のKey moleculesが含まれているはずである。」との仮説を立て、Key moleculesの同定を試みている。マウス小脳シナプトソーム由来のmRNAの中から、翻訳制御配列であるCytoplasmic Polyadenylation Elementに似た配列を有するものを１０種類見い出し、それらがコードする蛋白質を明らかにした。これらmRNAの局在を脳切片を用いたin situ hybridization法により検討したところ、クロモドメインと呼ばれるクロマチン高次構造を制御すると考えられるドメインを有するMRG15蛋白質のmRNAが小脳プルキンエ細胞のproximal dendrites及び、大脳皮質第５層の錐体細胞のapical dendritesに局在することがわかった。興味深いことに錐体細胞におけるこの局在は領域特異性を示した。次にMRG15蛋白質の局在を検討したところ、プルキンエ細胞、錐体細胞ともに細胞核のみならず細胞体全体及び樹状突起にもシグナルが検出された。以上より、MRG15蛋白質のシナプス／樹状突起と細胞核間の情報伝達への関与が示唆された。

PE3-025　Caチャンネルの各型は神経伝達物質放出にどれほど強く結びついているか？

徳永　太[1,3]、八尾　寛[2,3]
[1]東北大院・医・神経細胞制御、[2]東北大院・生命科学・脳機能解析、[3]科学技術振興事業団・CREST

海馬では苔状線維とCA3錐体細胞とがシナプスを形成しており、苔状線維終末の神経伝達物質放出にはP/Q型Caチャンネル（P/Q型）およびN型Caチャンネル（N型）が関与している。我々は、P/Q型やN型を経て流入するカルシウムが神経伝達物質放出にどれほど強く結びついているかを検討するために、歯状回顆粒細胞層の電気刺激に伴う苔状線維終末内Ca濃度の増加分（ΔCa）と、CA3錐体細胞層におけるフィールド興奮性後シナプス電位の傾きの極小値（fEPSP-S）とを求めた。ΔCaはCa感受性蛍光色素を苔状線維終末に取り込ませ、波長340nmおよび380nm励起光による蛍光強度比から算出した。測定の結果、N型選択的遮断薬によりΔCaは僅かに抑制されfEPSP-Sは部分的に抑制された。また、P/Q型選択的遮断薬によりΔCaは部分的に抑制されfEPSP-Sはほぼ完全に抑制された。ΔCaにはいずれの遮断薬にも抵抗性を示す成分が存在したが、fEPSPには存在しなかった。よって、苔状線維終末の神経伝達物質放出にはP/Q型やN型を経たCa流入は他型のCaチャンネルを経たものよりも強く結びついているといえる。

PE3-026　海馬苔状線維終末におけるCa^{2+}チャネルサブタイプ発現の生後発達

八尾　寛[1,2]、徳永　太[2,3]、宮崎　憲一[1,3]、南　宏美[2]、石塚　徹[2]、梅宮　正志[1,2]
[1]東北大院・生命科学・脳機能解析、[2]CREST，科学技術振興事業団、[3]東北大院・医・神経細胞制御学

マウス海馬CA3領域において苔状線維シナプス前終末のCa^{2+}チャネルサブタイプを薬理学的に同定し，生後発達を比較した．生後7日令から28日令のマウス海馬スライスを作成し，歯状回顆粒細胞層にデキストラン結合型Ca^{2+}感受性色素を投与した．数時間後に苔状線維シナプス前終末が色素により標識されていることを確認し，活動電位に応答するシナプス前終末のCa^{2+}濃度の上昇（ΔCa）を測定した．ΔCaはω-agatoxin IVAにより部分的に抑制された（IC_{50}, 20-30 nM）が，ω-conotoxin GVIAによりわずかにしか抑制されなかった．したがって，主要な成分はP-タイプであり，N-タイプの寄与は小さいと考えられる．残りの成分は薬理学的にR-タイプであると考えられる．生後発達を比較したところ，Ca^{2+}チャネルサブタイプの発現の比に著明な変化は認められなかった．

PE3-027　マイクロインジェクション法を用いたPSD足場蛋白質のシナプスターゲッティング

臼井　審一[1]、今野　大治郎[1]、堀　啓[1]、祖父江　憲治[1]
[1]大阪大院・医・神経生化

シナプス後肥厚部（PSD）構成分子の一つであるPSD-Zip45はN末端のEnabled/VASP ホモロジー1（EVH1）領域でグループ1型代謝性グルタミン酸レセプター(mGluR1とmGluR5)およびShankと結合し、C末端部のロイシンジッパーモチーフ（ZipB）でPSD-Zip45自体の多量体形成に関与している。我々は、N末端にgreen fluorescent protein(GFP)を挿入したプラスミド(野生型および各種変異型)を海馬神経培養細胞にマイクロインジェクション法で遺伝子導入し、各発現蛋白質のシナプスターゲッティングを検討した。その結果、PSD-Zip45がシナプスへターゲッティングするためにはEVH1領域及びZipBが必須で、更にShankのシナプス局在化にも重要であることが判明した。また、PSD-95及びGKAPのシナプスターゲッティングは、PSD-Zip45の各種変異型により影響を受けない。以上よりPSD-Zip45/Shank系とNMDAレセプター/PSD-95/GKAP系はシナプス内で自々独立したコンパートメントを形成しているものと考えられる。

PE3-028　新規PSD構成蛋白質PSD-Zip70

今野　大治郎[1]、堀　啓[1]、臼井　審一[1]、祖父江　憲治[1]
[1]大阪大院・医・神経生化

我々はシナプス後肥厚部（Postsynaptic density, 以下PSD）の分子構築を明らかにするため、ラット脳PSD分画を抗原としたモノクローナル抗体を作製し、これら抗体を用いてPSD構成蛋白質の同定と機能解析を行ってきた。本法により単離された蛋白質の1つであるPSD-Zip70は、C末端側にロイシンジッパーモチーフを含むコイルドコイル構造、N末端側にミリストイル化配列を持つ新規蛋白質である。ラット海馬初代培養細胞を用いた免疫染色では主に神経細胞の樹状突起とスパインに局在が認められた。COS7細胞を用いた強制発現系では、野生型PSD-Zip70は膜分画と、部分的に繊維状アクチンとの一致する局在が認められたが、非ミリストイル化変異（G2A）では核に局在したことから、PSD-Zip70のミリストイル化が膜への局在に重要であることが示唆された。さらにリガンドオーバーレイアッセイを用いてPSD-Zip70の結合蛋白質を検索したところ、PSD-Zip70のC末端側に結合しPSD分画に局在する200kDa蛋白質(Zip70BP)を見いだした。免疫染色ではZip70BPはスパインに局在しPSD-Zip70と共局在した。以上のことからPSD-Zip70はミリストイル化によってZip70BPと共に細胞膜に移行して樹状突起の形態形成や機能発現に関与すると考えられる。

PE3-029　発達期マウス小脳における代謝型グルタミン酸受容体１型の活性化により誘導されるシナプス前抑制

前島　隆司[1]、橋本　浩一[1]、吉田　隆之[1]、狩野　方伸[1]
[1]金沢大院・医・シナプス発達・機能学

発達期小脳プルキンエ細胞ー登上線維シナプスにおいて、代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）によるシナプス伝達修飾機構を調べた。マウス（8-13日齢）小脳スライスを用い、プルキンエ細胞より Whole-cell 記録を行い、登上線維刺激により誘発される EPSC(CF-EPSC) を記録した。Group I、Group II mGluR に選択的なアゴニスト（それぞれ DHPG 及び DCG-IV）を灌流投与すると CF-EPSC は可逆的に抑制された。この CF-EPSC の抑制は、paired-pulse depression の変化と振幅の coefficient of variation の増大を伴った。また、細胞外液の Ca^{2+} を Sr^{2+} に置換し、登上線維刺激に対し非同期的に生じる微小 EPSC を記録した。DHPG の投与によりその発現頻度は低下したが、振幅には変化が見られなかった。以上の結果から DHPG と DCG-IV の効果はシナプス前終末に対する作用に起因すると考えられた。小脳プルキンエ細胞では、Group I 型に属す mGluR1 は興奮性シナプスの後部に強く発現していることが知られている。この事実を踏まえ、このシナプス前抑制機構についてさらに検証を加えた。

PE3-030 Rose Bengalによるグルタミン酸シナプス伝達の抑制

荻田 喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]ミシガン大・精神医学研

グルタミン酸（Glu）神経伝達は、主にシナプス小胞からのGlu開口放出頻度より調節されると考えられてきた。しかしながら、近年シナプス小胞中のGlu含量が種々の条件で変化することが示されている。したがって、シナプス小胞へのGlu取り込みがGlu放出量に影響を与えることを明らかにする目的で、シナプス小胞へのGlu取り込み阻害剤のGlu放出に対する影響を解析した。〔結果〕種々の色素化合物についてシナプス小胞へのGlu取り込み阻害作用を検索したところ、Rose Bengalが最も強力に阻害することが明らかとなった。反応速度論的解析により、Rose BengalはGluのK m値に影響を与えることなく、Vmaxを抑制することが判明した。シナプトゾームからの4-aminopyridine刺激によるCa^{2+}依存性Glu放出に対するRose Bengalの影響を解析したところ、Rose BengalはGlu放出を著明に阻害することが明らかとなった。また、シナプトゾームへの[^{3}H]Glu負荷時にRose Bengalを処理すると、シナプス小胞[^{3}H]Glu含量の減少が観察された。一方、脱ハロゲン化合物fluoresceinはRose Bengalで見られたいずれの効果も持たないことが判明した。以上の結果より、Rose Bengalはシナプス小胞へのGlu取り込みを抑制することにより神経終末からのGlu放出を抑制することが明らかとなった。

PE3-031 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節

少作 隆子[1]、前島 隆司[1]、水島 伊知郎[1]、米田 憲秀[1]、狩野 方伸[1]
[1]金沢大院・医・脳医科学・シナプス発達機能学

海馬および小脳では、シナプス後ニューロンの脱分極により、そのニューロンへの抑制性シナプス伝達が一過性に抑制される現象（DSI）が報告されている。その過程に、シナプス後ニューロンからシナプス前ニューロンへのシグナル（逆行性シグナル）が関与することはすでに知られているが、その実体については不明であった。我々は、培養海馬ニューロンを用い、DSIを再現し、そのメカニズムについて検討したところ、内因性カンナビノイドが逆行性伝達物質として働いていることが明らかとなった。また、抑制性シナプスの約4割はカンナビノイド非感受性であり、そのようなシナプスではDSIは起こらないことが確認された。さらに、同様の、内因性カンナビノイドを介する逆行性シナプス伝達調節が、興奮性シナプスにおいても起こりうることを見い出した。

PE3-032 ノルアドレナリンによる小脳GABAシナプスの長期増強におけるRNAおよびタンパク質合成の関与

池渕 穣[1,2,3]、斎藤 文仁[2,3]、小西 史朗[2,3]
[1]三菱化学生命科学研究所、[2]北里大院・基礎生命科学・生物科学、[3]科学技術振興事業団

ラット小脳におけるバスケット細胞-プルキンエ細胞間のGABA作動性シナプスで、ノルアドレナリンは前シナプスのβアドレナリン受容体(βAR)を刺激して伝達効率の長期増強を引起こすことを先に報告した。今回、ホールセル・パッチクランプ法とラット小脳スライスを用いて、βARで仲介される長期増強にRNAとタンパク質合成が関与する可能性を検討した。潅流投与したβARアゴニストのイソプロテレノール(ISP)は、電気刺激で誘発された抑制性後シナプス電流(IPSC)の振幅と自発的IPSCの頻度を増加した。この効果はISPの反復投与により長期に持続するようになった。Actinomycin Dあるいはanisomycinの前処理で、ISPで誘導されるIPSC振幅の増強効果のうち長期持続する成分は消失し、一時的な増強効果は影響を受けなかった。両阻害薬は、GABA伝達そのものには、影響しなかった。また、ISPで誘導される自発的IPSC頻度の増加は、両方の阻害薬で変化しなかった。これらの結果は、βARで仲介されるGABAシナプス増強反応には、RNA、タンパク質合成依存的な長期増強機構と遺伝子発現非依存的な短期増強機構の少なくとも二つの異なった機構が関与することを示唆している。

PE3-033 海馬CA3錐体細胞へのCa^{2+}透過性AMPA受容体強制発現が苔状線維長期増強に及ぼす影響

掛川 渉[1,2]、山田 伸明[1,2]、飯野 昌枝[1,2]、都筑 馨介[1,2]、小澤 瀞司[1,2]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]科学技術振興事業団 CREST

Yeckelらは、シナプス後部でのCa^{2+}上昇が海馬苔状線維シナプスでの長期増強(MF-LTP)の誘発に寄与することを報告した(Nat. Neurosci. 2: 625, 1999)。我々は、海馬CA1シナプスで、シナプス後ニューロンへのCa^{2+}透過性AMPA受容体の強制発現によりNMDA受容体非依存性LTPを誘発させ得ることを示したので(Eur. J. Neurosci. 13: 1635, 2001)、今回、MF-LTPの誘発にシナプス後部へのCa^{2+}流入が寄与するか否かを検討した。CA3錐体細胞に未編集型GluR2(GluR2Q)をシンドビスウイルスベクターにより導入し、Ca^{2+}透過性AMPA受容体を強制発現させた。ウイルス感染36-48時間後、CA3錐体細胞に発現したGluR2Qは苔状線維シナプス下膜に輸送され、MF-EPSCはCa^{2+}透過性AMPA受容体の特徴である内向き整流特性を示した。しかし、苔状線維シナプスはCA1シナプスと異なり、Ca^{2+}透過性AMPA受容体を発現した細胞におけるMF-LTPには非感染細胞と顕著な差は見られなかった。このことから、MF-LTPの誘発は、シナプス後部のCa^{2+}動態には影響されないことが示唆された。

PE3-034 電気的指標でみたPKA繰返し活性化後の長期シナプス新生

小倉 明彦[1]、冨永-吉野 恵子[1]
[1]大阪大院・理・生物科学

後期相LTPが長期的シナプス新生へと移行する過程を解析するために、以下の実験モデル系を確立した。ラット海馬の切片培養標本に対し、アデニル酸シクラーゼの活性化剤であるホルスコリン（FK）50μMを1日1回30分ずつ連続3日投与すると、その10-12日経過後に、CA3-CA1シナプスにおける最大集合シナプス電位の大きさを最大集合スパイクの大きさで除した比の値（E/S比）を指標として見て、CA1錐体領域のニューロン1個あたりのシナプス数が増加する。このE/S比増大効果はタンパクキナーゼA（PKA）の阻害剤であるH89で抑制された。この効果はFK刺激の繰返し回数に依存し、1回では無効、2回ではやや有効、3回以上では飽和した。また、投与回数を固定して比較すると1-50μMの範囲で濃度に依存して増大することが分かった。興味深いことに、FKの1回投与では、数時間オーダーのLTPが起き、E/S比もいったんは上昇するが、24時間後には刺激前の値に戻っていた。したがってPKAの活性化が繰返されることで短期の可塑性をもたらすシグナルとは別個のシグナルが発生するものと考えられる。現在、刺激の間隔の検討を行っている。

PE3-035 形態的指標でみたPKA繰返し活性化後の長期シナプス新生

冨永-吉野 恵子[1]、小倉 明彦[1]、近藤 俊三[2]、保 智己[3]
[1]大阪大院・理・生物科学、[2]三菱化学生命科学研究所、[3]奈良女子大・理・生物科学

安定培養下にあるラット海馬切片標本にホルスコリン（FK）50μMを繰り返し投与（1日1回30分×3日間）すると、電気的指標でみて長期的シナプス新生が起こるが、これに対応する形態的変化を追求した。まずシナプス前細胞構造の指標として、CA1樹状突起域でのシナプトフィジン免疫陽性スポットの密度を調べると、FK繰返し投与群で対照群（生理的に不活性なFK類似体であるジデオキシホルスコリンの繰返し投与群）に比べて増加していた。ついで、シナプス後細胞構造の指標として、蛍光標識剤PKH26でCA1錐体ニューロンを染色し、共焦点検鏡後三次元再構築して樹状突起棘数を数えたところ、遠位樹状突起について一定長あたりの棘数がFK3群で増加していた。さらに透過型電子顕微鏡観察によって微細構造を検討すると、遠位樹状突起上において一定長あたりのシナプス数が、近位樹状突起上においては有孔末端シナプス（perforated synapse）の数が増していた。以上の結果は、電気生理学的指標から想定されるシナプス新生を形態的に裏づけると同時に、シナプス伝達効率の増大をもたらす形態変化には複数の要素があることを示唆する。

PE3-036　海馬神経細胞におけるPSD-Zip45の動態

岡部　繁男[1,2,5]、漆戸　智恵[1]、今野　大治郎[3]、岡戸　晴生[4,5]、祖父江　憲治[3]
[1]東京医科歯科大院・医・細胞相関機構学、[2]産業技術総合研究所　脳神経情報研究部門、[3]大阪大院・医・神経細胞医科学、[4]東京都神経科学総合研究所　分子神経生理、[5]CREST, JST

PSD-Zip45(Homer 1c/Vesl-1L)分子は代謝型グルタミン酸受容体と結合するシナプス後肥厚部蛋白質である。GFP-PSD-Zip45分子を用いて、培養海馬神経細胞におけるPSD-Zip45の動態を解析した。NMDA受容体結合蛋白質であるPSD-95と比較して、PSD-Zip45の局在変化はよりダイナミックであり、蛍光消退法によりシナプス後部における分子の交換反応の速度に2種類のPSD蛋白質で大きな差があることが示された。さらにPSD-Zip45分子は、NMDA受容体の活性化と膜電位感受性カルシウムチャネルの活性化により、異なった分布変化を示した。NMDA受容体の活性化による細胞内カルシウムの上昇はクラスターを分散させ、カルシウムチャネルの活性化による細胞内カルシウムの上昇は、カルシウム流入のkinetics依存的に、2方向性にPSD-Zip45の局在を変化させた。PSD-Zip45の局在制御機構は、シナプス後肥厚部でのscaffolding proteinの構成を局所的に再構築する為に重要な役割を果たしていると考えられる。

PE3-037　ラット皮質視覚野、外側膝状体の発達に伴うCl⁻ホメオスタシス変化に関与するCl⁻トランスポーター発現の差異

池田　昌彦[1,3]、豊田　博紀[1]、岡部　明仁[1]、渡部　和男[2]、佐藤　康司[2]、堀田　喜裕[2]、福田　敦夫[1]
[1]浜松医科大学・医・生理学第一、[2]浜松医科大学・医・解剖学第一、[3]浜松医科大学・医・眼科

中枢神経系においてGABAは、発達初期には興奮性に作用し、神経細胞の遊走やシナプス形成に関わるとされている。一方、視覚系では、皮質視覚野と外側膝状体において、生後の感覚入力依存性の可塑性でのGABAの役割が異なるとの報告がある。我々は、生後発達初期のラット外側膝状体と皮質視覚野スライスを用いて、$[Ca^{2+}]_i$や$[Cl^-]_i$を指標としてみたGABAに対する興奮性の反応が、皮質視覚野では強いのに対し外側膝状体では微弱で、両部位で異なっていることを報告したが、この背景としてCl⁻ホメオスタシスの発達的変化の過程が、両部位で異なる可能性があると考えた。そこで今回は、Cl⁻ホメオスタシス調節分子である外向きCl⁻トランスポーターのKCC-1、KCC-2、内向きCl⁻トランスポーターのNKCC-1のmRNA発現量を、In situ hibridization法により解析した。P0外側膝状体では皮質視覚野に比べKCC2mRNAが明らかに強く発現しており、このために細胞外へのCl⁻汲み出しが皮質視覚野より強く、Cl⁻の平衡電位がより過分極側にあることでGABAによる興奮性の反応が弱いと考えられた。

PE3-038　海馬長期増強現象に伴う伝達物質放出量の変化:グルタミン酸トランスポーター活性の光学的観測による検討

河村　吉信[1]、真仁田　聡[1]、榎木　亮介[1]、井上　雅司[1]、工藤　佳久[1]、宮川　博義[1]
[1]東京薬科大学・生命科学部・生体高次機能学

海馬CA1領域におけるLTP発現機構に関して、シナプス前末端から放出されるグルタミン酸放出量の増加、シナプス後膜のグルタミン酸受容体の感受性の増強（もしくは受容体の増加）、もしくは両方によるとする仮説が提出され、研究されてきた。最近、LTP発現に伴ってシナプス後膜のAMPA型グルタミン酸受容体が出現することが発見され、シナプス後膜におけるLTP発現機構の研究が主流を占めている。一方、シナプス前末端におけるLTP発現機構の研究はシナプス前末端におけるグルタミン酸放出量を定量するよい方法がなく、決定的な結論に至っていない。我々は海馬スライス標本において、膜電位感受性色素を用いた光学測定によって、シナプス活動に伴って放出されるグルタミン酸の再取り込みに伴う、グリア型グルタミン酸トランスポーターの電位変化を検知することに成功している。本研究では、1) この方法を用いて、シナプスにおけるグルタミン酸放出量の変化を追跡することが可能なことを示し、2) CA3-CA1シナプスにおいて、LTP発現に伴うグルタミン酸放出量の変化を観察した。

PE3-039　海馬CA1領域での抑制性介在ニューロンと錐体細胞のシナプス可塑性

伊藤　憲一[1]、金子　健也[1]、加藤　宏司[1]、Yousheng Jia[2]、澄川　勝美[2]
[1]山形大・医学部・第二生理、[2]Department of Neurobiology and Behavior University of Califonia

ラットの海馬スライス標本(400 μm)を用いて、CA1領域に存在する介在ニューロンと錐体細胞が形成するシナプスでのシナプス可塑性について検討した。赤外線カメラ付き正立顕微鏡下で多形細胞層にある介在ニューロンとその近くの錐体細胞にテレビでモニターしながら、パッチ用電極でホールセル記録状態にする。ふたつのニューロンから同時記録できる状態で、介在ニューロンに脱分極性通電を行い活動電位を発生させると、電圧固定モードで記録している錐体細胞からは外向きのシナプス後電流が記録できた。この電流が抑制性シナプスかどうかを同定するために、Bicuculline (20 μM) を灌流液中に加え調べた結果、介在ニューロン誘導性電流はほぼ完全に消失したことから、この電流はGABA$_A$受容体を介する抑制性の電流であると推定した。このシナプスが抑制性シナプスであることを確認後、20秒間隔で介在ニューロン誘導性の抑制性シナプス電流($IPSC_{Oriens}$)をモニターし安定しているのを確かめた後、介在ニューロンに高頻度脱分極パルス（100Hzで50発）を与え、$IPSC_{Oriens}$の変化を観察した結果、30分間以上増強することが観察された。

PE3-040　樹状突起スパインの形態形成におけるドレブリンA発現阻害の影響

田中　聡一[1]、関野　祐子[1]、白尾　智明[1]
[1]群馬大学・医・行動分析学

ドレブリンは成熟した神経細胞では、スパイン内に特異的に存在するアクチン結合蛋白で、スパインの形態形成に関与している事が推測されている。ドレブリンにはembryonic typeのドレブリンEとadult typeのドレブリンAの二つのアイソフォームがあり、ドレブリンAはalternative splicing機構により、ドレブリンEに”ins 2”と呼ばれる領域が加わった配列をしている。ドレブリンAは神経細胞にしか発現せず、スパイン内に見られるドレブリンは主にドレブリンAであることが推測されている。今回、ドレブリンAをほぼ特異的にノックダウンするアンチセンスオリゴを用いて，スパインの形態形成に関わるドレブリンAの役割について解析したので報告する。5 μMのドレブリンアンチセンスオリゴヌクレオチドを培養開始12日目のラット大脳皮質神経細胞の培地内に投与し、その２日後にウェスタンブロットを施行したところ、ドレブリンAの発現だけをほぼ半分にしていた。この時の培養細胞にDiI 染色を施し、スパイン長およびスパイン密度を測定した。スパイン密度はドレブリンAをノックダウンしても変化がみられなかったが、スパイン長は有意に短くなり、ドレブリンAはスパイン長を修飾している可能性が示唆された。

PE3-041　マウス海馬Mossy Fiber-CA3シナプスの短期増強の生後発達

川上　典子[1]、小林　克典[1]、高橋　智幸[1]
[1]東京大院・医・機能生物学神経生理

海馬mossy fiber-CA3シナプスは繰り返し刺激によって顕著に短期増強する特性をもっている。シナプス短期増強の生後発達とそのメカニズムを検討するために3-9週齢のマウス海馬スライスから細胞外電極またはパッチ電極を用いて興奮性シナプス応答を記録し、シナプス伝達に伴ってmossy fiber末端へ流入するCa^{2+}を測光記録した。生後発達とともにpaired-pulse facilitation ratio (PPFR) およびfrequency facilitation ratio (FFR) の著しい減少が認められた。シナプス前末端へのCa^{2+}流入量は連続刺激によって増加したが、増加の程度には３週齢と9週齢の間で有意差が無かった。またシナプス応答振幅の細胞外Ca^{2+}/Mg^{2+}濃度依存性は生後発達によって変化しなかった。これらの結果からシナプス短期増強の生後発達変化にはCa流入以降の伝達物質放出過程の変化が関与すると推測される。

PE3-042　ＡＭＰＡ受容体を介する小脳ＧＡＢＡ伝達抑制へのＧタンパク質の関与

佐竹　伸一郎[1]、小西　史朗[1]
[1]三菱化学生命科学研究所、ＣＲＥＳＴ・ＪＳＴ

登上線維（ＣＦ）の伝達物質は、籠細胞（ＢＣ）のＡＭＰＡ型グルタミン酸受容体を活性化してＧＡＢＡ放出を抑制することを先に報告した。今回、この脱抑制に関わる分子機構をさらに検討した。ラット小脳スライスに潅流投与したＡＭＰＡは、ＢＣ - プルキンエ細胞（ＰＣ）間のＧＡＢＡ作動性伝達をシナプス前性機序により抑制した。ＡＭＰＡの抑制作用は、Ｇタンパク質阻害薬 *N*-ethylmaleimide（ＮＥＭ）およびカルシニューリン阻害薬ＦＫ５０６で顕著に阻害された。しかし、ＣＦ刺激に伴う脱抑制はＮＥＭのみで阻害され、ＦＫ５０６では影響されなかった。従って、ＡＭＰＡ受容体は、Ｇタンパク質に共役する複数の細胞内シグナル経路を介してＧＡＢＡ放出を抑制することが示唆された。一方、小脳のＧＡＢＡ伝達は、後シナプス細胞であるＰＣの脱分極に続く、細胞内Ca^{2+}濃度上昇で誘発される逆行性伝達物質（グルタミン酸、カンナビノイド）の放出によっても抑制され、この現象はＤＳＩと呼ばれている。そこで、ＣＦ刺激に伴う脱抑制にＤＳＩが関与する可能性を調べた。しかし、Ca^{2+}キレート薬のＰＣへの注入や代謝型グルタミン酸受容体・カンナビノイドＣＢ１受容体拮抗薬は有意な影響を示さず、ＣＦで誘発される脱抑制とＤＳＩは異なる現象であることが示された。

PE3-043　ラット未熟小脳におけるシナプス前放出の特性：抑制性伝達物質グリシンによるシナプス伝達の異常促進

河　和善[1]
[1]東北大院・医・生体情報学

ラットの小脳皮質の神経結合は生下時には未完成で生後20日位をかけて、徐々に成熟してくる。この発達過程をスライスパッチ法を用いプルキンエ細胞をモデルに調べた。小脳プルキンエ細胞は、平行線維および登上線維由来のグルタミン酸作動性興奮性入力(EPSC)と局所抑制性ニューロン由来のGABA作動性抑制性入力(IPSC)がある。プルキンエ細胞からホールセルの自発性シナプス電流を記録すると、生後5日位まではEPSCも、IPSCも毎秒1回以下であるが、高K外液中ではともに毎秒10回以上（生後4日）となる。この時期以降の未熟ラット小脳のスライス(生後5 - 10日)に、抑制性伝達物質のグリシン(100 μM) を投与したところEPSCとIPSCの頻発が観察された。　興味深い事に生後12日以降ではグリシンのこの促進作用は急激に減弱する。これは幼弱期に限り抑制性物質が前シナプス終末に対し伝達物質放出促進に作用している事を示す。TTX（1 μM）存在下では、グリシンのEPSCへの促進作用は見られなくなるが、IPSCへの促進作用は認められた。おそらくグリシン受容体の局在が興奮性入力と抑制性入力で異なるためであろう。以前に報告された”新生児期高グリシン血症に伴う癲癇発作(Tada et al. 1994)”は、未熟脳に一過性に発現するこのグリシン受容体による異常伝達促進が原因と思われる。

PE3-044　神経活動に伴って放出されるシナプス増強誘導蛋白質因子による微小シナプス電流頻度の上昇

工藤　卓[1]、永井　里奈[1]、清末　和之[1]、田口　隆久[1]
[1]産業技術総合研究所　人間系特別研究体　ニューロニクス研究グループ

我々は、Mg^{2+}除去条件により、自発性シナプス後電流（SEPSCs）が増強されること、またこの増強の誘導中にシナプス伝達を増強する蛋白質分子が放出されることを、独自に開発したニワトリ胚解離培養系を用いて報告してきた。Mg^{2+}除去条件によるSEPSCs増強においても、蛋白質分子を含む条件付け細胞外液によるSEPSCs増強においても、微小シナプス後電流の頻度が有為に上昇した。この結果は、これらのシナプス増強がシナプスサイトの数の増加か、もしくはシナプス前細胞における伝達物質放出確率の上昇によって発現されていることを示唆する。本培養系に於いてはサイレントシナプスが存在することも報告しており、サイレントシナプスが非サイレントに移行することで結果として活動するシナプスサイトの数が増大することが、これらの増強の発現メカニズムとして重要である可能性がある。

PE3-045　神経伝達物質放出への Phenylarsine oxide(PAO)の作用

山森　早織[1]、板倉　誠[1]、桑原　玲子[1]、大西　浩史[2]、片岡　正和[3]、高橋　正身[1]
[1]三菱化学生命研、[2]群馬大・生体調節研、[3]信州大・環境機能工

神経伝達物質の放出にはホスファチジルイノシトール代謝が重要な役割を果たしており、ウシの副腎髄質細胞では、Phosphatidylinositol 4-kinase（PI4-K)を阻害するPhenylarsine oxide(PAO)がカテコールアミン放出を抑制することが知られている。今回我々はPC12細胞を用い、PAOの作用を詳細に検討した。PC12細胞を20 μMのPAOで20分間前処理すると、自発性のドーパミンおよびアセチルコリン放出は有意に増加したが、イオノマイシン誘発性放出は完全に抑制された。一過的に発現させたヒト成長ホルモンは、ドーパミン含有小胞に貯蔵されるが、自発性およびイオノマイシン誘発性放出は共に1 μM 以上のPAOでほぼ完全に抑制された。PAOを作用させると細胞内のTyrリン酸化が著しく亢進し、その作用は3 μMで最大に達した。我々はすでに神経伝達物質放出が非レセプター型Tyrキナーゼによって抑制的に制御していることを明らかにしているが、これらの結果はPAOによる神経伝達物質放出の抑制がPI4-KではなくTyrホスファターゼの阻害に基づく可能性を示唆している。

PE3-046　c PLA 2 遺伝子欠損マウスにおける海馬CA1領域におけるシナプス可塑性

星野　明美[1]、加藤　邦夫[2]、魚住　尚紀[1,3]、清水　孝雄[1,3]
[1]科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業、[2]東京大学医学部精神神経科、[3]東京大学医学部第二生化学教室

phospholipase A2(c PLA2)は中枢神経系に広範囲に分布し、カルシウム依存性に活性化されて脂質伝達物質の代謝に関係する酵素である。特にアラキドン酸の活性に関与する酵素として信号伝達系に関与する役割がよく知られていて、虚血や細胞障害後に上昇することから細胞死との関わりが注目されている。cPLA2は中枢神経系では海馬、新皮質、基底核に分布しているがその生理的役割については知られていない。これらを検討するためにc PLA2遺伝子欠損マウスを製作し、その海馬スライス標本を用いてCA1領域でのシナプス可塑性に与える影響を電気生理学的学的に検討してみた。前シナプス機能の指標となるI/O curveやpaired-pulse facilitation、short-term potentiationでは欠損マウスと野生型には差がみられなかったことから、シナプス入力周波数依存的な伝達物質の放出機構にはcPLA2は関与していないことがわかった。またLTPの大きさには各遺伝子型で差がみられなかったが、遺伝子欠損マウスではLTDの誘導が有意に減少した。これらの結果からシナプス可塑性に対してc PLA2が関与している可能性が示唆された。

PE3-047　海馬神経細胞におけるアクチン結合蛋白ドレブリンの活動依存的局在変化

高橋　秀人[1]、関野　祐子[1]、白尾　智明[1]
[1]群馬大学・医・行動分析

樹状突起スパインの主な細胞骨格はアクチンであり、多くのアクチン結合蛋白で調節されている。ドレブリンはスパインに豊富なアクチン結合蛋白で、スパインの長さを調節している。以前我々は、大脳皮質分散培養を用いて、グルタミン酸投与によるドレブリンクラスターの消失を発表したが、この現象は不可逆的なため興奮毒性による影響を除外できなかった。またこの培養系は、細胞密度が高くグリアも多いため、スパイン内のアクチンの変化が観察できなかった。そこで今回、低密度海馬分散培養で、ドレブリンの活動依存的な局在変化と形態の可塑的変化が見られたので報告する。低濃度のNMDA投与でもドレブリンクラスターは一時的に減ったが、刺激後15分でクラスターの回復が見られ始め、刺激後1-2時間で元に戻った。回復過程で、刺激前では見られないファロイジン染色陽性のフィロポディアが出現した。ドレブリンはこの突起の先端にはなく、根元でクラスターを形成していた。今回の結果から、NMDA受容体活性による可逆的なドレブリンの局在変化が明らかになった。フィロポディア新生などの形態的可塑性はドレブリンの活動依存的な局在変化によるアクチン細胞骨格の再構成によって起きる可能性が示唆された.

PE3-048　ポストシナプス特異的蛋白質導入法

松下　正之[1]、李　勝天[1]、寺田　洋明[1,2]、富澤　一仁[1]、森脇　晃義[1]、松井　秀樹[1]
[1]岡山大学大学院医歯学総合研究科・生体制御科学専攻・細胞生理学、[2]岡山大学大学院医歯学総合研究科・神経病態外科

蛋白質導入法は7から20個のアミノ酸からなるProtein Transduction domain(PTD)と呼ばれるペプチドを蛋白質に結合させることにより、目的の蛋白質やペプチドを細胞内に導入する方法である。私達は11個のポリアルギニンよりなるアミノ酸配列が神経細胞への導入効率が高い事を報告している。本研究において、ポリアルギニンとNR2BのPDZ結合ドメインを融合したペプチドをFITCをN末端に結合させ人工合成した。この方法により、FITCを蛍光顕微鏡で観察する事により神経細胞内でのペプチドの移動を確認できる。このペプチドは海馬培養神経細胞に添加するのみでポストシナプスに移行する事が確認された。このペプチドを用いて、生化学的、電気生理学的実験を行ったので得られた結果について報告する。

PE3-049　細胞内カルシウム遊離と長期抑圧誘導の刺激周波数依存性

中野　真人[1]、橋本　憲司[1,2]、山本　兼司[1,3]、加藤　伸郎[1]
[1]京都大・医・認知行動脳科学、[2]京都大・医・脳神経外科学、[3]京都大・医・臨床神経学

長期抑圧（LTD）の発現にはあまり高くない程度の細胞内Ca^{2+}上昇を要するとしばしば主張される。こうした中小程度のカルシウム濃度増加は1Hzの低周波数シナプス刺激で実現できることが知られている。私たちはラットの海馬CA1錐体細胞を用いて、LTD誘導時の細胞内Ca^{2+}動態について調べてきた。リアノジンレセプターを介した細胞内Ca^{2+}ストアからのCa^{2+}-induced Ca^{2+} release (CICR)とLTDの誘発性が、刺激周波数とどのように連関しているかを検討したので報告する。

PE3-050　海馬スライス標本における『forskolinとadenosine A 1受容体拮抗薬の相乗効果』に対するcalcium channel 拮抗薬の効果

Jie Zhang[1]、白尾　智明[1,2]、関野　祐子[1,2]
[1]群馬大学・医・行動分析、[2]科学技術振興事業団

海馬直角方向スライス標本のhilus最大刺激（0.6mA)で、CA2細胞層で記録されるpopulation spikes (PSs, 平均0.5mV）に対するadenosine A1受容体拮抗薬（8-cyclopenthyl theophylline: 8-CPT, 2 μM）の増強効果（平均1.8mV）は、forskolin前投与（20分）により、約3倍にまで増強した（平均4.7 mV）。また、forskolinによる細胞内cAMPの増加は、8-CPT投与により変化しなかったので、相乗効果は細胞内cAMPとクロストークする別の細胞内cascadeによることが示唆された。そこで今回、この相乗効果におけるcalciumチャンネル活動の関与を調べた。forskolinと8CPTの相乗効果は、NMDA receptor阻害剤（AP V, 50 μM)、ryanodine receptor阻害剤（Ruthenium Red, 50 μM)、L-type calcium channel 阻害剤（Nifedipine, 50 μM及びVerapamil, 50 μM）で阻害されなかった。したがって、N-type及びP/Q-type calcium channelとの関係を調べている。

PE3-051　carbamoyl-PROXYLの半減期に及ぼすpH変動の影響について

土井　拓[1]、植田　勇人[1]、林　要人[1]、徳丸　潤[1]、横山　秀克[2]、中島　暉[2]、三山　吉夫[1]、大矢　博昭[3]、鎌田　仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

【緒言】脳実質内pHはその後の病態進行に影響を及ぼすとともに、グルタミン酸並びにGABA作動性神経伝達を修飾する重要なシナプス環境要因である。pH変動が抗酸化能に及ぼす影響を考察した実験は少ない。in vitro実験におけるcarbamoyl-PROXYL消去系のpH環境が7から6に変化させるともに急激にcarbamoyl-PROXYL半減期が短縮した。in vivo実験でもcarbamoyl-PROXYL消去環境のpHが低下するともにcarbamoyl-PROXYL半減期が有意に短縮した。【結果・考察】carbamoyl-PROXYL自身の還元速度が上昇した可能性も否めないが、pH7近傍からpH6近傍に移行する過程でのpH低下がVitC/E系のもつcarbamoyl-PROXYL還元効率を増大せしめている可能性も否めない。今回のin vitroデータからvitCのcarbamoyl-PROXYL還元作用に対するVitE添加の増強作用はpH依存性であり、pH5近傍で最も効率良く還元されること、またpH7近傍からpH6近傍に移行する過程においてvitC/E系におけるcarbamoyl-PROXYL還元効率は最も大きく増大される。そしてこれらin vitro実験結果は自由行動条件下におけるラット脳内のcarbamoyl-PROXYL半減期に及ぼすpH変動の影響をよく反映するものであった。

PE3-052　ニューロテンシンはドーパミン放出と線条体ニューロンのDARPP-32リン酸化を促進する

松山　誠一朗[1]、西　昭徳[1]、東　英穂[1]
[1]久留米大学・医・生理1

ニューロテンシン (NT) は黒質ー線条体系においてドーパミン (DA) 作用を調節する神経ペプチドである。また、線条体ではDA関連リン酸化蛋白であるDARPP-32 (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, Mr 32 kDa) が選択的に発現している。DARPP-32のThr34残基がPKAによりリン酸化されると、DARPP-32はPP-1抑制蛋白として作用する。本研究では、マウス線条体スライスを用いてNTによるDARPP-32（Thr34残基）リン酸化反応を検討した。NTはDARPP-32リン酸化を濃度依存性に一過性に促進した。NTのリン酸化促進効果は、TTX、コバルト、D1受容体拮抗薬、NMDA受容体拮抗薬、AMPA受容体拮抗薬により抑制された。また、NTはPKAによるAMPA受容体GluR1サブユニットのSer845残基リン酸化を促進したが、DARPP-32ノックアウトマウスではSer845残基リン酸化の上昇は認めなかった。以上の結果より、NTはDA作動性シナプス前終末からのDA放出を促進し線条体ニューロンでのDARPP-32リン酸化を調節していること、NMDA/AMPA受容体活性化がDA放出を増強していることが示唆された。さらに、リン酸化DARPP-32によるPP-1抑制は、NTおよびDA作用発現に必須の調節因子であると考えられた。

PE3-053　マウス青斑核におけるGTP cyclohydrolase Iの発現はLPS投与により増加する

金子　葉子[1]、森　啓至[1]、中島　昭[1]、永津　郁子[2]、太田　明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理学I、[2]藤田保健衛生大・医・解剖学II

【目的】昨年の本学会において、我々はグラム陰性桿菌のエンドトキシンであるリポ多糖(LPS)をマウスの末梢に投与すると、GTP cyclohydrolase I (GCH)によって生合成されるテトラヒドロビオプテリン(BH4)の生成量が増加し、その結果BH4を補酵素とするtyrosine hydroxylase (TH)の活性が上昇するために、青斑核におけるノルエピネフリンの生合成が増加することを報告した。今回我々は、BH4の生合成系の律速酵素であるGCHに着目し、LPS投与後のmRNAの発現量の変化を解析した。
【方法】C3H/HeNマウスにLPSを投与後、青斑核からRNAを抽出した。real time PCR法によりGCH、TH mRNAの発現量を解析した。同様に処理したマウスの青斑核におけるGCH、TH mRNAの発現量の変化を、*in situ* hybridization法により形態学的に解析した。
【結果】LPS投与4時間後にはGCH mRNAの発現量が著明に上昇したが、TH mRNAの発現量はほとんど変化しなかった。
【考察】以上の結果は、昨年報告したタンパク質の発現の変化と一致しており、LPS投与により中枢神経系においてGCHの*de novo*の生合成が起こることを示している。それに対してTHの発現量はタンパク質、mRNAともに変化しないことから、補酵素であるBH4により活性が上昇すると考えられる。

PE3-054　LeptinはJAK-STAT系を介してNPY遺伝子プロモーターを活性化する

村岡　修[1]、許　波[1]、弦巻　立[1]、樋口　宗史[1]
[1]新潟大・院・医系・薬理

Neuropeptide Y (NPY)は食欲の中枢制御の重要な神経ペプチドである。in vivoの研究から、LeptinがNPY遺伝子の発現に影響を与えることが報告されている。私たちはLeptinによるNPY遺伝子プロモーターの調節機構を研究するため、培養神経細胞による実験系を確立した。数種類の神経細胞にNPY遺伝子上流領域を持つレポーター遺伝子を導入しLeptinで刺激したところ、予想に反してNPY遺伝子プロモーターが活性化された。Leptinレセプターはサイトカインレセプターと類似した構造を持っており、LeptinによりJAK-STAT系が活性化されることが報告されている。我々の実験からNPY遺伝子プロモーター活性化にはSTAT3の働きが重要で、JAK1とJAK2の両方が関与していることが明らかになった。さらに、十分な活性化を確認するにはLeptin刺激後10時間以上の時間が必要であった。このことから、JAK-STAT系の活性化により何らかの因子が活性化され、これによってNPY遺伝子の発現が刺激される可能性が考えられた。in vivoの実験では視床下部弓状核においてNPY遺伝子はLeptinにより抑制されるので、我々の得た結果を合わせて考えると、Leptinは活性化したSTAT3によって直接NPY遺伝子を抑制するのではなく、別の因子あるいは別の神経細胞経路を介して調節していることが示唆された。

PE3-055　内側中隔に投射するマウス海馬GABAergic neuronの免疫細胞化学的解析

神野　尚三[1]、小坂　俊夫[1]
[1]九州大院・医・神経形態学

GABAergic nonprincipal neurons in the hippocampus and the medial septum are connected reciprocally, and they are involved in theta oscillation of the hippocampus. In this study, the neurochemical contents of hippocamposeptal projecting GABAergic neurons in the mouse brain were examined by using a retrograde labeling technique. 93.0% of the hippocamposeptal projecting GABAergic neurons were somatostatin-like immunoreactive (SS-LIR), and at least 40.6% of SS-LIR neurons in the hippocampus projected to the medial septum. 38.0% of hippocamposeptal projecting GABAergic neurons were calbindin D28K (CB)-IR, and at least 22.1% of CB-IR GABAergic neurons in the hippocampus projected to the medial septum. 5.8% of hippocamposeptal projecting GABAergic neurons were parvalbumin-IR. No hippocamposeptal projecting GABAergic neurons were neuronal nitric oxide synthase-IR nor calretinin-IR. These results clearly indicate that SS-LIR neurons play a crucial role in the hippocamposeptal projection of the mouse brain, which are assumed to be involved in theta oscillation of the hippocampus.

PE3-056　ミミズ腹髄神経系におけるセロトニン誘発性NO産生

北村　美一郎[1]、永野間　祐一[2]、堀田　悠人[3]、小川　宏人[4]、岡　浩太郎[2]
[1]慶大院・理工・生体医工学、[2]慶大・理工・システムデザイン工学、
[3]慶大院・理工・基礎理工学、[4]埼玉医大・医学基礎部門・生物

近年，一酸化窒素（NO）が，セロトニンを直接的に不活性化することが示唆され，神経修飾物質としての一面を持つことも分かってきた．本研究では，NOとセロトニンの生理学的な相互作用を調べるためにも，イメージング法および電極法を組み合わせて用いて，ミミズ腹髄神経節からのセロトニンによるNO産生の時・空間的パターンを詳細に調べた．神経節中では，巨大軸索における興奮電位伝播が，セロトニンにより修飾されることが分かっている．イメージング実験では，NO感受性蛍光色素DAF-2 DAを用いて，NO合成酵素含有細胞からのセロトニンによるNO産生を可視化することができた．次に，微小電極の先端を神経節腹側表面に配置したところ，定常的なNO産生が見られた．このNO産生は，セロトニン添加により一過的に促進され，ヘモグロビン存在下では有意に抑えられた．以上，ミミズ腹髄神経節におけるセロトニン誘発性NO産生を直接測定することにより確認した．これより，神経節中ではNOとセロトニンが修飾物質として働いている可能性が示唆され，両者の相互作用を議論するための有効なモデルを得ることが出来た．

PE3-057　NMDA応答性を示すBrdU陽性細胞の同定

北山　友也[1]、米山　雅紀[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

【目的】演者らは、マウス海馬歯状回顆粒細胞層において、NMDA投与によりBrdU取り込み活性が抑制される細胞が存在することをすでに報告した。本研究では、これらの細胞についてさらに詳細な検討を加えた。
【方法】動物に12時間毎にBrdUを計四回投与したのち、最終投与から12時間後に、4%パラホルムアルデヒドによる灌流固定を行った。次いで、凍結冠状切片を作成後、BrdUの免疫組織化学的検出を行った。
【結果】これらBrdU標識マウスでは、海馬顆粒細胞層だけではなく、脳室周辺部においてもBrdU陽性細胞が検出された。この脳室周辺細胞におけるBrdU取り込み活性は、顆粒細胞の場合と同様に、NMDA投与により抑制された。さらに、MK-801前処置により、これらのNMDAの抑制効果はいずれも消失した。増殖細胞マーカーであるPCNAを用いた免疫組織化学的解析を行ったところ、海馬歯状回顆粒細胞および脳室周囲細胞でともに陽性反応が認められた。さらに、神経幹細胞マーカーのひとつであるnestinを用いた場合でも、同領域で抗体陽性蛋白質が検出された。これらの結果は、いずれもBrdU陽性細胞の脳内分布と高い相関性を示した。
【考察】以上の結果より、NMDA応答性を示すBrdU陽性細胞は、増殖能を有する神経幹細胞に由来する可能性が示唆される。

PE3-058　低濃度PACAPによるアストロサイトのチミジン取り込みおよびERK1/2の活性化機構

橋本　均[1]、功刀　章義[1]、藤田　隆司[1]、馬場　明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・未来医療・分子医薬

PACAPは神経細胞に局在し、神経伝達物質・調節因子として働く神経ペプチドである。最近私たちは、pMレベルの低濃度PACAPが培養ラットアストロサイトの細胞増殖とMAPキナーゼERK1/2を活性化することを示唆している。今回はこの作用機構について検討し以下の結果を得た。(1) PACAPはチミジン取り込みを、10^{-13} Mから有意に促進し、10^{-8} M以上では逆に抑制した。(2) ERKの活性化は10^{-12} M PACAPによって強く持続的に起こるが、10^{-7} Mは無効であった。(3) 10^{-12} M PACAPはcAMP産生を時間依存性に最大約5倍に促進した。(4) dbcAMPはPACAPと同様に、両作用を低濃度（10^{-10} M）をピークとして活性化した。(5) 10^{-12} M PACAPによるERKの活性化は、Rp-cAMPおよび高濃度dbcAMPによって完全に阻害されたが、PKA阻害剤H89は無効であった。
以上の結果より、PACAPは産生するcAMP濃度の違いによって、アストロサイトの増殖とERK活性を促進または抑制の両方向に制御すること、促進作用にはPKAを介さないcAMP依存性機構が関与することが示唆された。

PE3-059　ニコチンはラット脳でエストロゲン作用を抑える

鬼頭　昭三[1]、新郷　明子[1]
[1]兵庫大学健康科学部

エストロゲンとニコチンは、皮質ニューロンに対して記憶・学習機能の促進、神経細胞保護作用などの面で、同じ方向の作用効果を及ぼす。エストロゲンはラット培養海馬神経細胞の生存率を上昇させる一方、ニコチンは海馬ニューロンに対するグルココルチコイドの細胞毒性を抑制する。両者とも、ラット培養海馬ニューロン内のCa ion濃度を上昇させ、海馬・大脳皮質においてIGF-1 mRNAの発現を誘導する。これらの実験で、エストロゲンとニコチンの同時投与は相加的効果を示さず、ニコチンがエストロゲンの効果を抑制することが、我々の実験によって示されている。
本研究では、ニコチンとエストロゲンの単独投与は、ニューロンに対し同じ方向の効果を示しながらも、両者の同時投与では、ニコチンがエストロゲンの作用を抑える事について実験を行った。ラットに、ニコチン1mg/kgを腹腔内注射し、10、30、45、60、90、120分、24時間後に断頭し、大脳皮質及び海馬を材料としてgel shift assayによってERE結合活性を測定した。海馬・大脳皮質とも、ERE結合活性はニコチン注射後10分以内に50%以下に減少し、この現象は120分後まで続いた。また、このERE結合活性の低下は、ニコチンと共にmecamylamine、nifedipine、geldanamycinを同時投与することによって完全に抑えられた。
本研究の一部は、喫煙科学研究財団から助成を受けた。

PE3-060　ミクログリアはモノアミントランスポーターとカテコラミン代謝酵素を持つ

田中　謙二[1,2]、鹿島　晴雄[1]、川上　真紀子[2]、澤田　誠[2,3]
[1]慶應大院・医・神経精神医学、[2]藤田保健衛生大・総医研・難病治療、[3]さきがけ21　科学技術振興事業団

脳内におけるカテコラミンの代謝、すなわちトランスポーターによる取り込みと代謝酵素による不活性化がいかなる細胞集団によって行われているかを明らかにすることは、カテコラミンの代謝に異常が見られる精神分裂病や躁うつ病の病態生理を明らかにする上で有用であると思われる。カテコラミンの代謝がカテコラミン神経で行われているのは勿論のこと、近年グリア細胞であるアストロサイトでも行われている可能性が示唆されている。今回我々は、グリア細胞の中でミクログリアに注目し、モノアミントランスポーターとカテコラミン代謝酵素の発現を検討したので報告する。ミクログリア培養細胞から既知のモノアミントランスポーターmRNAは検出できなかったが、ミクログリアにはuptake1およびuptake2活性が認められた。更にミクログリアは、取り込んだカテコラミンを、モノアミン酸化酵素AおよびカテコールO-メチル基転移酵素によって不活性化することがわかった。以上の結果からミクログリアもカテコラミンの代謝に関与している可能性があることが示された。

PE3-061　リポポリサッカライド（LPS）腹腔内投与によるマウス嗅球および前嗅核におけるドーパミン（DA）量の変化

森　啓至[1]、金子　葉子[1]、中島　昭[1]、永津　郁子[2]、大田　明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理I、[2]藤田保健衛生大学医学部解剖学

LPSの腹腔内投与により、間脳-下垂体系を含む中枢神経系においてカテコールアミン（CA）含有量が変化する事が報告されている。我々はLPS投与によりマウス青斑核におけるtyrosine hydroxylase（TH）と、その補酵素テトラヒドロビオプテリン合成の律速酵素GTP cyclohydrolase I（GCH）の発現量が増加することを報告した。しかし、これまでに嗅球および前嗅核においての検討は殆ど行われていない。そこで今回、C3H/HeNマウスに500 μg/匹のLPSを腹腔内投与し、嗅球および前嗅核のCA合成系に対するLPSの影響につき検討した。その結果、LPS投与により前嗅核部分におけるDA量が有意に増加することを確認した。次に、前嗅核におけるTHの発現を免疫染色法にて調べたところ、陽性細胞はほとんど認められなかった。しかし、TH並びにGCHのmRNA発現量は、前嗅核においてはGCHの、嗅球においてはTHとGCHが共に増加していた。これらの結果を基に、前嗅核においてのLPS投与によるDA増加のメカニズムとその意義について考察する。

PE3-062　ラット後根神経節培養細胞におけるpituitary adenylate cyclase activating polypeptideおよびsubstance P発現調節について

井上　敦子[1]、間田　裕美[1]、花田　智彦[1]、森岡　徳光[1]、秀　和泉[1]、天野　託[2]、松林　弘明[2]、笹　征史[2]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・総合薬・薬効解析、[2]広島大・医・薬理

一次知覚神経におけるpituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP)およびsubstance P(SP)発現調節機構を解明する目的で、ラット後根神経節培養細胞(DRG細胞)を用いて高濃度カリウムによるPACAPおよびSP前駆体(PPT)mRNA発現変化を検討した。単一神経細胞RT-PCRによると、検討したDRG単一神経細胞においてPPT mRNA含有細胞の約1/4にPACAP mRNAが共存していた。DRG細胞から抽出したtotal RNAをプロテクションアッセイで検討した結果、神経成長因子(NGF)非存在下で、PACAP mRNAは存在するが、PPT mRNAは検出限界まで消失した。NGF存在下、培養5日目に30 mM KClを2日間添加すると、PACAPおよびPPT mRNAは有意に増加した。カリウムの効果は濃度、時間依存性で、nifedipineを共存させることにより抑制された。従ってDRG細胞における高カリウムによる両ペプチドmRNAの増加にはカルシウムの流入が関わっていることがわかった。

PE3-063　ラット脊髄後根神経節細胞におけるインターロイキン-1β誘発性サブスタンスP遊離に対するNitric Oxideの影響

森岡　徳光[1]、花田　智彦[1]、間田　裕美[1]、秀　和泉[1]、井上　敦子[1]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・総合薬・薬効解析

我々はこれまで一次知覚神経細胞においてインターロイキン-1β(IL-1β)がプロスタノイド系を介してサブスタンスP(SP)遊離を誘発することを観察している。今回、nitric oxide(NO)のラット脊髄後根神経節(DRG)初代培養細胞からのIL-1β誘発性SP遊離に及ぼす影響を検討した。
培養DRG細胞において、IL-1β添加後3時間でSP遊離増加が認められ、12時間で最大となった。また、IL-1β添加後1時間でcyclooxygenase(COX)-2 mRNA発現が誘導された。NOドナーであるS-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine(SNAP)100 μM単独処置によってはSP遊離に影響を及ぼさなかったが、併用によりIL-1β誘発性SP遊離を有意に増大した。さらにSNAP 100 μM併用によってIL-1βによるCOX-2 mRNA発現誘導を有意に増大した。またSNAPによるSP遊離増大作用はCOX-2選択的阻害剤であるNS-398併用により完全に抑制された。
以上の結果から、DRG細胞においてNOは、IL-1βによるCOX-2 mRNA発現誘導を増大させることでSP遊離に対して相乗的に作用していることが示唆された。NOは炎症時に産生量が上昇することが報告されていることから、炎症形成時の痛覚過敏発症メカニズムに関与しているのかもしれない。

PE3-064　ラット脳神経細胞の活動に及ぼす神経栄養因子の影響

鳥光　慶一[1]、古川　由里子[1]、河西　奈保子[1]、神保　泰彦[1]
[1]ＮＴＴ物性基礎研、ＣＲＥＳＴ

近年の研究によりＮＧＦやＢＤＮＦなどの神経栄養因子は、従来の神経細胞に対する栄養因子としての役割だけでなく、細胞死に対する保護作用や神経活動の調節作用などの役割を担っていることが明らかになってきた。中でも神経活動に対する調節作用は、シナプスにおける情報伝達機能を研究する上で、大変興味深い。本発表では、ラット大脳皮質や海馬の培養細胞、あるいはスライスについて、その電気的活動と細胞内Ca濃度、グルタミン酸放出量に着目し、それたに対する神経栄養因子（ＮＧＦ，ＢＤＮＦ）の影響を調べることにより、神経活動に及ぼす神経栄養因子の作用についての検討を行った。電気活動計測には、６４チャンネル微小電極アレイ（電極の大きさ２０～３０μｍ）を用い、細胞内Ｃａ濃度測定にはFluo-4による２光子顕微鏡、グルタミン酸放出量は、グルタミン酸酸化酵素／ＨＲＰを用いた酵素反応に基づく電気化学計測により行った。その結果、神経栄養因子により、電気活動において発火頻度の顕著な増加が見られ、細胞内Ｃａ濃度、グルタミン酸放出量についても一過性に増加するなど、神経活動の調節を示す結果が得られた。

PE3-065　サル羊膜細胞のドパミン取込

M. Elwan[1]、桜川　宣男[1]
[1]国精神セ・神研

This study was to test the ability of monkey amniotic epithelial cells (MAEC) to take up dopamine (DA). For concentration-dependent uptake, cells were incubated for 10 min with increasing concentrations of unlabelled DA, while for time-dependent uptake, cells were incubated with 1 μM DA for various time intervals. Another set of experiments was done using buffer containing lithium or choline with corresponding omission of sodium. A third set of experiments was carried out in the presence of dopamine tranposrter (DAT) blockers. After incubation, DA in the cell extracts was assayed by HPLC-ECD. Results showed that MAEC take up DA in a time- and concetentration-dependent fashion, and that this uptake is sodium-dependent. Further, selective DAT blockers inhibited DA uptake with rank order of potency that is consistent with the pharmacology of DAT. These results provide evidence that MAEC are capable to take up DA and that this uptake is sodium-dependent and can be antagonized by selective DAT blockers, thus, suggesting that MAEC may be a potential model to study DA release and uptake processes and to explore new drugs affecting these processes.

PE3-066 グルタミン酸トランスポーター阻害剤にともなう海馬レドックス状態の崩壊

徳丸 潤[1]、植田 勇人[1]、林 要人[1]、土井 拓[1]、中島 暉[2]、横山秀克[3]、大矢 博昭[3]、鎌田 仁[3]
[1]宮崎医科大学・精神科、[2]宮崎医科大学・化学、[3]山形生物ラジカル研究所

グルタミン酸トランスポーター(EAATs)の機能不全が海馬細胞外液グルタミン酸濃度の慢性的上昇と関連していることが知られている。さらにグルタミン酸受容体の各種拮抗剤実験結果より、グルタミン酸の神経興奮毒性がグルタミン酸受容体の活性化に伴う結果現象であると考えられているが、果たして慢性的に持続するグルタミン酸上昇が神経興奮毒性のtriggerになりうるのか否かはin vivo状態下で未だ証明されていない。今回はin vivo状態下、EAATs阻害剤L-trans PDCを海馬に潅流し、人為的に細胞外液におけるグルタミン酸の慢性的上昇を作成、レドックス状態の変化を観察した。多くの神経疾患では既にEAATsの機能不全がその背景に存在することが指摘されている。今回、EAATs阻害剤の急性海馬投与により、神経細胞膜の過酸化進行の生化学的指標である脂肪酸ラジカルの発生と海馬抗酸化能力の低下というレドックス状態の崩壊を直接的に説明しうる二つの結果を得ることができた。これらのデータはEAATs機構障害の帰結として、海馬レドックス状態が崩壊し、海馬神経細胞のネクローシスを誘発することを示す直接的データとして重要視される。

PE3-067 ラット中枢神経系に於けるクロライド・コトランスポーター（KCC1, KCC2, NKCC1）遺伝子の発現分布について

佐藤 康二[1]、栗山 寛奈[1]、岡部 明仁[2]、福田 敦夫[2]、大野 浩司[1]
[1]浜松医大・医・一解剖、[2]浜松医大・医・一生理

最近，神経細胞内のクロライド濃度は数種のクロライド・コトランスポーターによって制御されており，それらによって，GABAに対する応答性も変化することが示されている。そこで，成熟ラット中枢神経においてクロライド・コトランスポーター（KCC1, KCC2, NKCC1）遺伝子が中枢神経系でどのように発現しているかを検討した。KCC2 mRNAは，中枢神経全体のほとんどの神経細胞に発現していた。しかし，以下の領域ではKCC2 mRNAをほとんど発現していない神経細胞が観察された。すなわち，後根神経節，三叉神経中脳路核，室傍核の背外側部，視交叉上核の背外側部，視索上核の腹内側部，視床網様核である。KCC1 mRNA, NKCC1は小脳の顆粒細胞及び，脈絡叢に強く発現しており，また神経細胞にもグリア細胞にも広く発現しいていた。KCC2 mRNAは従来言われていたように，神経細胞特異的発現を呈したが，ある細胞群では発現が欠落しており，その生理学的意味の解明が望まれる。KCC1, NKCC1 mRNAはほとんどの細胞に程度の差こそあれ発現しており，中枢神経系において普遍的に発現してくるクロライド・コトランスポーターであると考えられた。

PE3-068 PC12h細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプに依存したカルシウム流入機構の解析

中山 均[1]、沼川 忠広[2,3]、畠中 寛[2]
[1]奈良医大・薬理、[2]大阪大・蛋白研・生合成、[3]日本学術振興会特別研究員

PC12h細胞をニコチンで刺激するとERK, CREBのリン酸化が促進される。このリン酸化はα-bungarotoxin(α Bgt)やmethyllycaconitine(MLA)では特異的に抑制されなかったので、α7型ニコチン性アセチルコリン受容体（α7型nAChR）は関与しないことが示唆された。一方、L型カルシウムチャネルアンタゴニストはほぼ完全に抑制したので、非α7型nAChRとL型カルシウムチャネルの関与が示唆された。そこで今回は、ニコチン刺激によるカルシウム流入とnAChRサブタイプの関係について解析した。1 μMニコチン添加により急激に細胞内カルシウム濃度が上昇した。この上昇はd-tubocurarine, MLA, α Bgtにより抑制された。一方、50 μMニコチン刺激によるカルシウム上昇はd-tubocurarineでは抑制されたが、MLA, α Bgtではほとんど抑制されなかった。PC12h細胞の膜画分には^{3}H-α Bgt結合活性が検出された。これらの結果からPC12h細胞では1 μM以下のニコチン刺激では a7型nAChRが細胞内カルシウム上昇に関与するが、それ以上の濃度になるとα7型nAChRの関与の割合が減少することが示唆された。

PE3-069 2-ピロリジノンのCaMKII経路を介したAMPA受容体反応増大作用

相原 英夫[1]、西崎 知之[1]、松本 伸治[1]、長井 薫[1]
[1]兵庫医大・第二生理

アニラセタムはAMPA受容体の脱感作を抑制することによりAMPA受容体反応を増大させることが知られている。本研究はアニラセタムの代謝産物の一つである2-ピロリジノンのAMPA受容体（アフリカツメガエル卵母細胞膜発現GluR1,2,3）反応に対する効果を検討した。2-ピロリジノンは濃度依存性 (0.01-100 μM) にGluR1,2,3反応を長時間 (>2h) 増大した (original amplitudeの180%)。しかし、2-ピロリジノンはGluR1,2,3の脱感作時間には影響を与えなかった。2-ピロリジノンのGluR1,2,3反応増大作用はCaMKII阻害剤であるKN-92で抑制されたが、PKA阻害剤、PKC阻害剤では抑制されなかった。アニラセタムもGluR1,2,3反応を増大したが、その作用は2-ピロリジノンよりも弱かった(original amplitudeの130%)。また、アニラセタムの他の代謝産物であるアニス酸、アニスアミド酪酸はGluR1,2,3反応に対して極軽度の増大、無効果であった。以上の結果より、2-ピロリジノンはCaMKII経路を介してAMPA受容体反応を長期間、増大させることが判明した。従って、2-ピロリジノンは興奮性シナプス伝達を促進する可能性が示唆された。

PE3-070 生後発育期ラット嗅球におけるグリシン受容体結合蛋白gephyrin mRNAと、gephyrin結合蛋白collybistin mRNAの発現

栗山 寛奈[1]、大野 浩司[1]、束 放[2]、植木 孝俊[1]、佐藤 康二[1]
[1]浜松医大・第一解剖、[2]浜松医大・産婦人科

GABA、グリシンは嗅球における抑制性神経伝達物質である。シナプス後膜におけるGABA$_A$受容体、グリシン受容体のクラスタリングには受容体関連膜周囲タンパクgephyrinと、その結合タンパクであるcollybistinが必要であることが明らかとなっている。そこで今回、我々はgephyrin mRNA、collybistin mRNAに特異的なoligo cDNA probeを用いたin situ hybridization法により生後発育期ラット嗅球におけるこれらの遺伝子の発現を解析した。gephyrin mRNA、collybistin mRNAの発現パターンは各々の神経細胞の分化、成熟に相関して増強した。しかし、移動中の幼若細胞が存在する上衣層はgephyrin、collybistinを発現していなかった。以上より、gephyrin、collybistinは分裂し終え、最終目的地に達した神経細胞に発現していると考えられ、これらが発達期ラット嗅球の効率的な抑制性シナプス形成に重要であることが示唆された。

PE3-071 運動神経ニューロンにおける特異なNMDA受容体サブユニットの発達変化について

大島 昇平[1]、渡辺 雅彦[1]
[1]北海道大院・医・生体構造解析

NMDA受容体は、シナプスの可塑性や発達に重要な役割を果たしており、GluRζ1と４種のGluRεのサブユニットによって構成される。受容体の機能特性を決定するGluRεの脳における発現は、空間的、時間的に多様な調節を受けている事が知られている。今回我々は、発達運動神経核におけるNMDA受容体サブユニットの発現変化を検討する目的で、マウス脳幹をin situ hybridization法、免疫組織化学法、免疫電顕を用いて調べた。三叉神経運動核、顔面神経核、舌下神経核では、GluR ε1, ε2, ε4, ζ1 mRNAが胎生期から発現しており、生後にGluR ε2, ε4の発現が消失し、GluR ε1, ζ1の発現パターンへと変化した。他の脳領域と比べると、胎生期からのGluR ε1の著明な発現が特徴的であった。GluR ε1の免疫陽性反応は、出生日の運動神経核ニューロピルで微細点状反応物として観察された。これらの反応構造は、MAP2陽性の樹状突起の表面に位置し、シナプトフィジンと近接していた。post-embedding法を使った免疫電顕により、GluR ε1は出生日の運動ニューロンのシナプス後膜肥厚部に観察された。

PE3-072　PC12細胞へのNR2A-D cDNAの導入が内因性NR1サブユニットおよび機能的NMDA受容体の発現に与える影響

齋藤　豊[1,2,4]、都筑　馨介[1,4]、山田　伸明[1,4]、岡戸　晴生[3,4]、三輪　昭子[3,4]、小澤　瀞司[1,4]
[1]群馬大・医・第二生理、[2]群馬大・医・麻酔・蘇生、[3]東京都神経研・分子神経生理、[4]科学技術振興事業団CREST

PC12細胞にアデノウィルスを用いて、NMDA受容体サブユニットNR2A-Dを強制発現させた。PC12は微量のNR1、NR2C mRNAを発現しているが、NMDA受容体応答はほとんど生じない。NR2AまたはNR2Bを単独導入した細胞からは、whole-cell patch clamp法により顕著なNMDA感受性電流が記録され、その大きさはNR1を共発現させた場合とほぼ等しかった。この時、内因性NR1 mRNAの発現は不変であるがNR1タンパクは増加しており、このNR1が外来性のNR2AまたはNR2Bとヘテロオリゴマーを形成し機能的NMDA受容体を発現したものと考えられる。NR1タンパク量の増加はNR1 mRNAの増加をともなわないことから、NR2AまたはNR2Bは転写後メカニズムにより、NR1タンパク発現の増加をもたらすと結論される。一方、NR2CまたはNR2Dを導入した細胞でも、NMDA受容体応答は見られたが、その振幅はNR1共発現細胞における応答より小さく、NR1タンパク量の増加も少なかった。

PE3-073　reeler mouse小脳におけるGABA$_A$受容体の発現と局在の変化

高山　千利[1]、井上　芳郎[1]
[1]北海道大院・医・神経機能・分子解剖

reeler mouseはreelin遺伝子の異常が原因で生じるmutant mouseである。神経芽細胞の移動に障害があり、中枢神経系の層構築異常が特徴である。小脳では、プルキンエ細胞等に大きな位置異常が認められ、本来の白質の深部、小脳核との間に深部細胞塊が形成される。この深部細胞塊には秩序だった層構造が認められず、プルキンエ細胞とその他の抑制性ニューロンが混在する状態であり、多数の異常な神経回路が形成されている。我々は、この小脳におけるGABA$_A$受容体αサブユニットの発現・局在を検索し、細胞環境と神経入力の変化が及ぼす受容体の発現局在に対する影響を解析し、神経入力と受容体発現との関係を検索した。In situ hybridization法を用いたmRNAの検索の結果、位置異常に関係なくプルキンエ細胞にはα1サブユニットが、顆粒細胞にはα1・α6サブユニットが発現し、正常マウスと同じ発現様式であった。また、幼若期に多く発現するα2・α3サブユニットの異常発現は認められなかった。抗体を用いた免疫組織化学の結果、α1・α6ともに、GABAニューロンの終末を形成していると考えられる場所に一致して点状の染色像を示した。以上のことから、受容体サブユニットの発現は細胞自身が持つ何らかの作用に支配され、蛋白質の集積は抑制性のシナプス形成に誘導されると考えられた。

PE3-074　NMDA受容体サブユニットGluRεは、小脳顆粒細胞GluRζ1のシナプス局在とタンパク安定性を決定する

阿部　学[1]、深谷　昌弘[2]、八木　健[3]、三品　昌美[4]、渡辺　雅彦[2]、崎村　建司[1]
[1]新潟大・脳研・細胞神経生物学、[2]北海道大院・医・生体構造解析、[3]大阪大・細胞生体工学センター・染色体構造機能研究、[4]東京大院・医・分子神経生物

NMDA型グルタミン酸受容体チャネルは、GluRζ1（NR1）とGluRε1-4（NR2A-D）サブユニットのヘテロマーから構成される。NMDA受容体の細胞内局在機構を解明するため、小脳顆粒細胞に発現するサブユニットがζ1、ε1、ε3であることに着目し、ε1欠損、ε3欠損、ε1/ε3二重欠損マウスを用いて、各サブユニットの発現、局在について検証した。各サブユニット特異的抗体を用いた解析の結果、ε1/ε3二重欠損マウスにおいて次のようなことが明らかになった。(1)全小脳に発現するζ1が大幅に減少していた。(2)免疫組織化学的に検出される、小脳顆粒細胞-苔状繊維シナプスに局在するζ1のシグナルが消失した。(3)生化学的に調製したPSD画分への、ζ1の濃縮率が著しく減少していた。また、ε1欠損マウスとε3欠損マウスは、野生型マウスとε1/ε3二重欠損マウスの中間的な表現型を示した。これらの結果から、ζ1はεサブユニットと会合した時が安定な状態であり、NMDA受容体のシナプス局在には、εサブユニットが重要であることが示唆される。

PE3-075　SDS-FRLによるグルタミン酸受容体及びGABA受容体の局在の解析

馬杉　美和子[1,2]、萩原　明[1,3]、藤本　和[4]、渡辺　雅彦[5]、Elek Molnar[6]、重本　隆一[1,2]
[1]生理研・脳形態解析、[2]CREST・科技団、[3]総研大、[4]福井県立大・生体機能構造学、[5]北大・医・生体構造解析、[6]MRC, Univ. of Bristol

Freeze Fracture Replica法は、従来、生体膜の構造を観察するのに優れた方法として用いられてきたが、分子を同定することは困難であった。しかしSDS-freeze fracture replica labeling (SDS-FRL) 法はreplicaを金標識でラベルすることによって、膜上機能分子の二次元的な広がりを観察することができる。我々はSDS-FRL法を用いてイオノトロピック受容体であるGluR1-4、δ2、NMDAR1及びGABAA α1 subunitのラット小脳における分布を観察した。興奮性シナプスのE-faceには大きな膜内粒子の凝集が観察される。GluR1-4、δ2、NMDAR1のラベルはこうした膜内粒子の凝集の上に観察された。抑制性シナプスについてはこうした膜内粒子の特徴的な凝集は観察されない。GABAA α1 subunitは膜内粒子の局在には特徴のない場所にクラスターを形成していた。これらの結果は従来の知見と一致するとともにさらに新しい所見を加えるものである。SDS-FRL法は膜上分子の分布状態を二次元的に可視化することおよび複数の分子の共存関係を高解像度で明らかにすることが容易であり、今後有用な手法となると考えられる。

PE3-076　AMPA型グルタミン酸受容体のC末端を介した受容体内在化機構

岩倉　百合子[1]、堀川　洋[1]、茨木　京子[1]、永野　忠聖[1]、川村　名子[1]、武井　延之[1]、那波　宏之[1]
[1]新潟大・脳研・分子神経生物

海馬シナプス可塑性の研究の中でも、海馬LTDは抑制方向でシナプス伝達を調節するものとして近年注目されている。そこでこのような海馬LTDに関わるNMDA型受容体依存的なAMPA型受容体の細胞内挙動変化に注目し、分子生物学的解析を行った。海馬初代培養神経細胞で[^{3}H]AMPA結合実験を行ったところ、NMDA刺激によりその結合の減少が認められ、この減少はPKC阻害剤によって抑制された。それと同時に、パッチクランプ法によりAMPA受容体誘発電流の低下、免疫染色によりGluR1の内在化が観察された。さらに免疫沈降実験からはNMDA刺激でPick1とGluR2/3の結合量が増加していることが分かった。シンドビスウイルスベクターを用いてGluR2あるいはGluR1のC末端を過剰発現させると、前者の細胞ではAMPA型受容体の内在化が阻害されたが、後者ではその影響は見られなかった。実際にGluR2C末端を過剰発現させた細胞では、GluR2/3とPick1の結合が減少していた。以上より、NMDA型受容体刺激依存的なAMPA型受容体の内在化には、GluR2/3C末端とPick1の結合が関与していることが示された。

PE3-077　マウス脳ノシセプチン受容体(ORL1)の[^{35}S]GTPγS結合におよぼすORL1受容体拮抗薬の阻害効果

市川　大介[1]、尾崎　諭司[1]、東　朋子[1]、南部　宏英[1]、川元　博[1]、岩沢　善一[1]、竹島　浩[2]、太田　尚[1]
[1]万有製薬（株）・つくば研究所、[2]久留米大学・生命科学研・細胞生物

1-[(3*R*,4*R*)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one（COMPB）はORL1受容体に高い選択性および親和性を持つ唯一の非ペプチド性拮抗薬である。我々は野生型マウスおよびORL1受容体欠損マウスから調製した脳膜画分を用い、[^{35}S]GTPγS binding assayによりCOMPBの薬理活性を評価した。COMPBはノシセプチンによる[^{35}S]GTPγS結合をIC_{50}値7.6 nMで阻害し、このSchild plot解析により、競合的な阻害様式であることが確認された。またCOMPB自体による[^{35}S]GTPγS結合の増加は認められず、この結果より、COMPBは他の受容体に対する作動薬活性を有しないことが確認された。一方、[Phe$^1\Psi$(CH_2-NH)Gly^2]nociceptin(1-13)NH_2はORL1受容体の部分作動薬活性を有し、naloxone benzoylhydrazoneはORL1以外のオピオイド受容体の作動薬活性を有することが確認され、これらの化合物を用いたORL1受容体の解析が難しいことが示唆された。以上より、COMPBはORL1受容体の生理機能解明のための最も有用な薬理学的ツールとなると考えられる。

PE3-078 NO誘導体S-nitroso-cysteine(SNC)のPC12細胞における取り込み機構と細胞機能の解析

根本 貴紀[1]、堀江 俊治[1]、村山 俊彦[1]
[1]千葉大院・薬・薬効薬理

アラキドン酸やNOは逆行性の神経伝達物質として神経細胞機能を調節し、記憶・学習に重要な役割を果たしていると考えられている。今回、神経細胞のモデルであるPC12 細胞 を用いて、生体内のNOの一つと考えられているS-ニトロソチオール体のS-nitroso-cysteine (SNC)のアラキドン酸放出に対する作用について検討した。1) ハチ毒であるmastoparanはcytosolic PLA_2を活性化しアラキドン酸放出を促進した。2) SNCはmastoparanによるアラキドン酸放出を濃度依存的抑制し、その作用はLeu 、Phe 、Cysなどのアミノ酸によって阻害された。一方、Ala 、Val などは無効であった。3) Na_3VO_4 とionomycinよるアラキドン酸放出もSNCは濃度依存的に抑制し、この抑制作用はLeuやPheなどのアミノ酸によって阻害された。4) PheやSNCはPC12 細胞への[^{3}H]-Leuの取り込みを阻害した。Alaはその作用が小さかった。これらのことより、SNCはアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に入り、アラキドン酸放出を抑制していると考えらる。

PE3-079 PC12細胞におけるノルエピネフリントランスポーターアイソフォームの発現調節

北山 滋雄[1]、熊谷 圭[1]、森田 克也[1]、土肥 敏博[1]
[1]広島大・歯・歯科薬理

ノルエピネフリントランスポーター(NET)は神経終末より遊離されたノルエピネフリン(NE)を再取込みすることによりその神経伝達を速やかに終結させる。我々はこれまで選択的RNAスプライシングにより生じる多数のラットNETアイソフォームを同定した。これら3' 領域で異なったバリアントは異なるC末アミノ酸をコードし、そのうちrNETbはドミナントネガティブ効果を有する。本研究ではこの選択的スプライシングにより生じるアイソフォームの発現過程をPC12細胞において解析し、その発現動態の生理的意義を調べた。薬剤耐性により分離した24の変異株についてNETバリアントmRNAの発現とNE輸送活性を調べた結果、rNETbの発現パターンはこれらのクローンで様々に異なり、NE輸送活性の低いクローンでrNETb mRNA発現の高い例も見られたが、必ずしも両者の間に逆相関は認められなかった。一方、rNETa mRNAの発現量とNE取込み量との間には正の相関が認められた。したがってNET遺伝子転写調節などによるNET mRNAのバリアントを含めた全体としての発現量がNET機能発現調節に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

PE3-080 ウイスキーの香気成分によるイオンチャネル型GABA受容体応答の昂進

青島 均[1]、Sheikh Julfikar Hossain[1]、好田 裕史[2]、木曽 良信[2]
[1]山口大学・理・自然情報科学、[2]サントリー（株）健康科学研究所

抑制性イオンチャネル型GABA受容体は我々の情動に影響し、様々な化合物による応答の昂進が心に安らぎ（鎮静，抗不安、抗不眠作用）をもたらし、ストレスを緩和することが知られている。アロマテラピーに用いられる精油成分による応答の昂進について既に報告したが、今回はウイスキーの香気成分のGABA受容体応答への効果をアフリカツメガエル卵母細胞の発現系を用い、電気生理学的測定により検討した。ウイスキーのペンタン抽出物は10ppm程度の微量でも低濃度のGABAによる応答を昂進した。またウイスキーに含まれるエトキシ化合物、ラクトン類、フェノール類など多くの成分自身も応答を昂進した。特に芳香環を持ち、ウイスキーに熟成香として含まれるethylphenylpropanateは強い応答の昂進を示した。またブドウ酒、焼酎、日本酒などのペンタン抽出物についても測定し比較した。ウイスキーの香気成分は濃度当たりエタノールの数千倍の効果を示したことから、存在量は微量であっても香気成分は嗅覚を通した精神的刺激だけでなく脳内に取り込まれて直接受容体に作用して心に安らぎをもたらす可能性が考えられる。

PE3-081 海馬神経細胞内シグナル伝達におけるRasとRap1の機能

飯田 直幸[1]、川村 名子[2]、濤川 一彦[3]、木山 博資[3]、中村 俊[1]、服部 成介[1]
[1]国立精神・神経センター・診断研究部、[2]新潟大・脳研、[3]大阪市大・医・解剖第1

NMDA受容体を介したCa流入、神経栄養因子BDNFによるチロシンキナーゼ活性 化、三量体Gタンパク質を介したcAMP産生は海馬CA1錐体細胞のシナプス長期増強における重要なシグナルである。これらのシグナルはCaMK、ERK、PKA等のリン酸化酵素を 活性化し、CREBをはじめとする転写因子調節を介して遺伝子発現の変化をもたらす。 培養細胞においては、Ca流入やcAMPにより低分子量GTP結合タンパク質Rap1が活性化 され、B-Rafを介してERKを活性化することが報告されている。我々は、初代海馬神経細胞を用いてRasおよびRap1の活性化シグナルを検討し、さらにERK活性化における各々の機能について解析した。Ras抑制性因子であるGap1^{m}およびRap1抑制性因子であるRap1GAPを発現させ、NMDA、BDNFおよびフォルスコリン刺激時におけるシグナル伝達上でのRasとRap1の機能を検討した。これらのGAP因子を発現することにより、種々の刺激によるRasおよびRap1活性化はほぼ完全に抑制された。Gap1^{m}を発現細胞ではERKの活性化は著しく抑制された。これに対し、Rap1GAPを発現させた細胞では対照群とほぼ同様にERK活性化がみられた。したがって、培養細胞と異なり海馬神経細胞ではRap1はERKへの情報伝達に関与していないと考えられた。

PE3-082 海馬神経細胞における情報伝達：記憶因子としてのHGF（肝細胞成長因子）の可能性

山田 麻紀[1]、馬場 敦[1]、池谷 裕二[1]、西山 信好[1]、松木 則夫[1]
[1]東大院・薬・薬品作用学

記憶の獲得・固定過程にはチロシンキナーゼ系の関与が示唆されているが、具体的な細胞間情報伝達因子の実体にはまだ議論がある。HGFはチロシンキナーゼ型受容体c-Metを介して肝細胞など各種細胞の増殖、遊走などを引き起こす因子である。HGFは不活性型で産生され、細胞外でtissue plasminogen activator (tPA)などにより活性化されて働く。tPA欠損マウスで通常型LTPが落ちること、tPAが神経細胞活動に伴って放出されること等が既に明らかにされていることからも、HGFが記憶因子として働く可能性が考えられる。今回、以下の知見を得たので発表する。海馬における(pro)HGF量が予想より多く、体積で単純に割っても約200ng/mlに達すること、海馬c-Met（免沈後別の抗体でも反応）は、肝臓由来より低分子量で、既報より抑制領域を欠いたsplicing variantと考えられること、定常状態の海馬c-Metが肝臓以上にチロシンリン酸化されていること。これらの知見は既に我々の研究グループが発表しているHGFの強力な作用（NMDA反応亢進、LTP増強作用）と考え合わせ、HGFの内在性記憶因子としての作用を支持するものと考えられる。

PE3-083 マウス脳高分子量Gタンパク質(mLG)の遺伝子導入COS7細胞における細胞内局在とミトコンドリアの形態変化

三坂 巧[1,2]、久保 義弘[1,3]
[1]東京医科歯科大学・院・機能協関システム医学、[2]東京大学院・農・応用生命化学、[3]CREST

我々は先にマウス脳より高分子量Gタンパク質（mLG）をコードするcDNAを単離した。mLGを培養細胞（COS7細胞）に遺伝子導入し一過性に発現させたところ、細胞内においてvesicle状の局在を示すことをこれまで明らかにしてきた。このvesicle状の構造物を明らかにするため、mLGを遺伝子導入したCOS7細胞を細胞内小器官のマーカータンパク質とともに共染色を行ったところ、mLGのvesicle状の分布はミトコンドリアのマーカーであるチトクロームCの分布と一致した。このことからmLGがミトコンドリアに局在していること、ならびにmLGの過剰発現によってミトコンドリアの形態がtube状からvesicle状に変化することが明らかとなった。
mLGのミトコンドリアへの局在を担っているシグナルを同定するため、蛍光タンパク質EGFPとmLGのN末端アミノ酸配列との融合タンパク質をCOS7細胞に発現させた。EGFPのみを発現させた場合には細胞内全体に存在しているのに対し、mLGのN末端60もしくは90アミノ酸残基を融合させたEGFPはミトコンドリアに局在している様子が観察され、mLGのN末端アミノ酸配列がミトコンドリアへの移行シグナルとして機能していることが確認された。

PE3-084　カイニン酸による海馬内神経細胞死に対するNMDAの保護効果

奥田　洋明[1]、小井田　雅夫[1]、米田　幸雄[2]、荻田　喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]金沢大・薬・薬物

近年、グルタミン酸受容体のサブタイプ間での機能的相互作用が注目されている。本研究では、カイニン酸(KA)およびNMDAシグナルの機能的相互作用を検索する目的で、KA誘発性神経細胞死に対するNMDAの効果を解析した。〔結果〕KA単独投与3日後において、海馬内CA1領域のみに弱い神経細胞障害が観察された。投与7日後においては海馬CA1およびCA3領域に神経細胞死が観察されたが、歯状回顆粒細胞には著変は認められなかった。また、KA投与後6時間以降で抗single-stranded DNA抗体陽性細胞が海馬CA1およびCA3の錐体細胞に観察された。一方、NMDA単独投与では、いずれの脳内部位においても神経細胞死および抗single-stranded DNA抗体陽性細胞は見られなかった。KA投与1日前にNMDAを投与したところ、KA誘発性神経細胞死は濃度依存性に抑制されることが判明した。また、NMDAの神経細胞死抑制効果はKA投与前1時間で発現されたが、NMDAの効果はKA投与1日前で最も強力であった。しかしながら、4日目以降では効果は認められなかった。KA投与による海馬のAP-1DNA結合増強およびc-Fosの発現は、NMDA前処理においても著変は認められなかった。以上の結果より、NMDAの前投与はKA誘発性神経細胞死を抑制することが明らかとなった。

PE3-085　興奮性アミノ酸シグナルによるミトコンドリアAP-1の発現

北野　雅大[1]、奥田　洋明[1]、尾崎　清和[2]、小井田　雅夫[1]、米田　幸雄[3]、荻田　喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]摂南大・薬・薬物安全研、[3]金沢大・薬・薬物

FosおよびJunファミリー蛋白質は細胞核内に移行して、転写制御因子activator protein-1(AP-1)として働くことは周知の事実である。本研究では、カイニン酸(KA)シグナルによるミトコンドリア内遺伝子の転写制御の可能性を検討する目的で、KA投与マウス脳におけるミトコンドリア内AP-1の変化を解析した。〔結果〕未処理動物の海馬および大脳皮質のミトコンドリア抽出液中には、AP-1結合能はほとんど認められなかった。しかしながら、KA投与は、1－6時間後には著明なAP-1結合能の上昇を惹起した。また、KA投与により発現したミトコンドリア内AP-1は、少なくともc-Fos、Fos-B、およびJun-Bにより構成されることが明らかとなった。ミトコンドリア内c-Fos蛋白質は、KA投与後2－6時間では著明な発現増加が認められた。C-Fos蛋白質は、KA投与により海馬の神経細胞層に発現するが、そのc-Fos蛋白質発現は細胞核内ばかりでなく、細胞質およびミトコンドリア内でも認められることが免疫電子顕微鏡法により明らかとなった。KAシグナルにより発現したAP-1は、細胞核ばかりでなくミトコンドリアにも移行して、ミトコンドリア内遺伝子の転写調節を行う可能性が示唆される。

PE3-086　カイニン酸による熱ショック蛋白質APG-2レベルの減少

藤波　義明[1]、奥田　洋明[1]、伊藤　文昭[2]、奥井　理予[3]、清水　信義[3]、小井田　雅夫[1]、米田　幸雄[4]、荻田　喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]摂南大・薬・生化、[3]慶應大・医・分子生物、[4]金沢大・薬・薬物

グルタミン酸による細胞内シグナルの一つとして熱ショック蛋白質の発現調節が知られる。本研究では、熱ショック蛋白質HSP110/SSEファミリーに属するAPG-2の脳内での生理的および病態生理学的意義を追究する一端として、興奮性アミノ酸シグナルによるAPG-2蛋白レベルの変化について解析した。〔方法〕ddY雄性マウスに、カイニン酸（KA、40 mg/kg, i.p.）あるいはNMDA(100 mg/kg, i.p.）を投与し一定期間後に、脳内各部位におけるAPG-2レベルをイムノブロッティング法により測定した。〔結果〕KA投与3日後のAPG-2蛋白レベルを解析したところ、大脳皮質、海馬および線条体において未処置動物に比べて有意な減少が観察されたが、視床下部、中脳、橋・延髄および小脳では有意な変化が認められなかった。しかしながら、KA投与10日後では、いずれの部位においてもAPG-2レベルの減少は認められなかった。一方、NMDA投与ではいずれの脳内部位においても著変は認められなかった。以上のように、APG-2発現は大脳皮質、海馬および線条体のおいてKAシグナルにより一過性の負の制御を受けることが明らかとなった。

PE3-087　Cdk5活性化サブユニットp35のカルパインによる限定分解と自己リン酸化による抑制

藤田　悠一[1]、斎藤　太郎[1]、久永　真市[1]
[1]東京都立大院・理・生物科学

Cdk5(Cyclin-dependent kinase)は分化し、分裂しない神経細胞で活性が認められ、大脳皮質の層構造形成に関わっていることが知られている。Cdk5は調節サブユニットであるp35によって活性化され、p35の量はユビキチン・プロテアソーム系による分解で制御されている。一方、神経細胞の細胞死誘導時に、p35はカルパインによりN末98アミノ酸が除かれ、p25へと限定分解される。しかし、カルパインによるp35の認識機構や限定分解の制御機構は判っていない。今回、限定分解に関与するp35のアミノ酸領域を解析したので報告する。p35の切断部位付近のアミノ酸置換、又は欠損による限定分解への影響を調べた結果、アミノ酸置換では影響が見られず、切断部位を中心に25アミノ酸を欠損させると限定分解が抑えられた。このことから、カルパインは基質の高次構造を認識すると考えられる。一方、p35のリン酸化は限定分解を抑えることがin vitroの実験から示されていた。Cdk5を不活性型変異体にするとp35のリン酸化も限定分解の抑制も起こらなかったが、Cdk5のコンセンサス配列である(S/T)P配列のSer及びThrを全てAlaに置換しても、限定分解抑制への影響は認められなかった。現在、SP/TP配列以外で限定分解に関わるp35の自己リン酸化部位の同定を行っているところである。

PE3-088　ミトコンドリア機能異常とカルシウム動態

杉山　崇[1]、池田　真行[2]、永井　健治[3]、宮脇　敦史[3]、吉岡　亨[1,2,4]
[1]早大・人総研、[2]早大・理工総研、[3]理研・脳科学総合研究センター、[4]早大・人間科学

神経疾患や脳虚血などにおける細胞死は、ミトコンドリア内へのカルシウムの異常な蓄積によるミトコンドリアの機能異常が引き金になって起こると考えられており、ミトコンドリアでのカルシウム流入や排出機構を調べることは病態の解明や治療法の開発において非常に重要となってきている。これまでのミトコンドリア内カルシウムイメージングでは主に蛍光色素が用いられてきたために、細胞小器官への選別的なターゲットは困難であった。そこで本研究ではターゲットが比較的容易であるとされるカルシウム指示蛍光タンパク(Pericam）を用いて細胞質とミトコンドリア内部のカルシウム動態を同時観察した。AtT20細胞に脱分極刺激を行うと、細胞質ではカルシウム濃度の一過的な上昇が観察され、ミトコンドリア内では細胞質よりも少し遅れてカルシウムが上昇した。ミトコンドリア脱共役剤であるCCCPを作用させるとミトコンドリア内のカルシウム濃度は細胞質のカルシウムレベルにまで下がり、脱分極刺激によるカルシウム上昇は認められなくなった。細胞内カルシウムのホメオスタシスだけでなく、ATP産生や酸化ストレス、細胞死の誘発などに伴うミトコンドリア内のカルシウム動態の変化についても研究を進めている。

PE3-089　小胞体ストレスセンサーIre1αの発現、機能解析

三好　耕[1,2]、片山　泰一[1,2]、谷口　学[1,2]、今泉　和則[3]、遠山　正彌[1,2]
[1]大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析、[2]科学技術振興事業団、[3]奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス・細胞構造

我々は以前に、家族性アルツハイマー病に関連するプレセニリン1変異体が、小胞体ストレスセンサー分子Ire1αのリン酸化に影響を及ぼすことにより、ストレス下でのunfolded protein response(UPR)の活性化を減弱させることを報告した。我々はIre1αのマウスホモログをクローニングし、その発現解析及び機能解析を行った。Ire1αは肺、胸腺、肝において比較的高い発現がみられた。脳内での発現分布を検討した結果、皮質、海馬、嗅球等の神経細胞に発現が認められた。次に、Neuro2a細胞にマウスIre1αのdominant-negative formを導入した細胞系統を作成し、小胞体ストレス下での形態学的および生化学的な変化を検討したところ、アポトーシスに特徴的な像を伴う有意に増強された細胞死が観察され、caspase-3活性の上昇やcytochrome-cのミトコンドリアから細胞質への放出を認めた。これらによりUPRが正常に機能しない条件下で小胞体ストレスにより引き起こされる細胞死には、アポトーシスが関与していると考えられ、家族性を含むアルツハイマー病患者の脳でみられる神経細胞特異的なアポトーシスに、撹乱された小胞体ストレス反応が関与している可能性が示唆された。

PE3-090 昆虫の消化管筋層における神経情報伝達：ギャップ結合の関与

遠藤 泰久[1]、末次 妙子[1]、吉村 亮一[1]
[1]京都工繊大・応用生物

昆虫の消化管筋組織は横紋筋で構成される。その神経支配機構の解明は系統発生的な興味だけでなく、特異な神経-筋接合を標的に新たな害虫防除法の開発にもつながる。ワモンゴキブリの消化管筋組織、特に前胃における神経-筋接合を微細構造レベルで調べ、筋組織のギャップ結合の関与について電顕及び蛍光色素細胞内注入により検討を行った。前胃は中腸との境界部で厚い輪走筋層（約15層）と内腔側にクチクラ性の歯を有し、食下物を摩砕して消化吸収器官である中腸へ送る部位である。神経線維は筋層の体腔側に密に分布し内部では稀であり、運動終板に類似した神経-筋接合は体腔側近くでのみ観察された。輪走筋細胞同士の間には、かみあい（鉗合）構造、デスモゾーム様構造、ギャップ結合様の結合装置が見られた。蛍光色素Lucifer yellowを体腔側の筋細胞内に微小注入すると、接線方向で2-3個、内腔方向で5-8個の筋細胞に拡散した。対照として用いたavidin-Texas redが注入した細胞から隣接細胞へ拡散しなかったことから、ギャップ結合の存在が確認された。Lucifer yellowによるdye couplingは、ギャップ結合のブロッカーとして知られるオクタノールにより可逆的に阻害された。以上の事実はゴキブリ消化管筋層の神経情報伝達にギャップ結合が深く関与していることを示している。

PE3-091 二種類の神経ステロイド受容体を介した知覚神経刺激機構

井上 誠[1]、吉田 明[1]、植田 弘師[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

神経系で産生される神経ステロイドの作用点として、細胞膜に存在するG蛋白質連関型受容体について検討を行った。まず、脳シナプス膜標品での[^{35}S]GTPγS結合実験から、神経ステロイドのデヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEAS)及びプレグネノロン硫酸抱合体(PREGS)によるG蛋白質の活性化が観察され、この作用はプロゲステロン(PROG)により拮抗された。また、G蛋白質再構成実験より、この作用がG$_i$特異的であることを見出した。一方、末梢性疼痛試験法を用いてDHEAS及びPREGS足蹠皮下投与による応答を観察したところ、それぞれ0.1 amol及び1 amolの低用量から侵害応答が観察され、その応答はPROGにより拮抗された。この低用量での侵害応答は百日咳毒素非感受性で、ホスホリパーゼC阻害剤、あるいはヒスタミン拮抗薬のジフェンヒドラミン(DPH)足蹠皮下投与により抑制され、肥満細胞からのヒスタミン遊離を介した応答であることが示唆された。一方、DPH存在下においても、1 pmol以上のDHEASにより侵害応答が観察された。この応答はPROGにより拮抗され、また百日咳毒素感受性であった。以上の結果から、神経ステロイドは二種類の受容体を介して知覚神経興奮を引き起こすことが示唆された。

PE3-092 神経ステロイドによる微小管タンパク質重合撹乱

松永 隼人[1]、植田 弘師[1]
[1]長崎大・薬・分子薬理学

脳神経系におけるステロイドホルモンの作用には核内受容体と遺伝子転写を介する蛋白質合成に由来するものと、遺伝子転写を介さず細胞膜受容体を介する即時型のものとが存在することが次第に明らかにされてきた。我々は神経ステロイドに特異的に作用する高親和性のG蛋白質連関型細胞膜受容体の存在を報告している。最近、代表的な神経ステロイドであるプレグネノロン（PREG）が微小管タンパク質重合に関与するMAP2に結合活性を有し、チューブリンの重合を促進することが報告された。今回、我々はマウスの脳よりチューブリンとMAP2を精製し、チューブリンの重合に神経ステロイドが及ぼす作用を検討した。重合測定法として濁度測定を用い、PREGによる重合促進が確認された。一方、その硫酸抱合体（PREGS）は重合促進活性を示さなかったが、PREGによる重合促進を抑制した。また、テストステロン、DHEAは重合抑制能を有することが明らかとなった。これらの結果は神経ステロイドが微小管に直接作用し、細胞骨格を変化させることで細胞の分化、分裂を調節している可能性を示唆している。

PE3-093 神経ステロイドによる肥満細胞脱顆粒応答

吉田 明[1]、内田 仁司[1]、植田 弘師[1]
[1]長崎大学・薬・分子薬理学

これまでに当研究室では末梢性疼痛試験法を用いた実験より、低用量(fmol)の神経ステロイドが肥満細胞からのヒスタミンの遊離を介して侵害応答を引き起こすことを明らかにしている。そこで今回、神経ステロイドが直接肥満細胞を活性化し脱顆粒を引き起こすかどうかを検討した。肥満細胞の株化細胞であるRBL-2H3 細胞を用い、刺激に応じて放出されるβ-ヘキソサミニダーゼの活性を測定し脱顆粒応答を評価した。神経ステロイドは、末梢性疼痛試験法で用いたプレグネノロン硫酸抱合体(PREGS)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEAS)、そしてプロゲステロン(PROG)について検討した。その結果、PREGSとDHEASによる濃度依存的なβ-ヘキソサミニダーゼの遊離が認められた。一方、PROG単独ではβ-ヘキソサミニダーゼの遊離は引き起こさなかったが、PREGSおよびDHEASの作用に対して拮抗した。神経ステロイドが肥満細胞を活性化し、脱顆粒を引き起こすという今回の結果は*in vivo*で見られた神経ステロイドによる侵害応答の分子機構を証明するものである。神経ステロイドによる肥満細胞の脱顆粒応答の詳細な分子機構については、細胞内カルシウム測定を含めた様々な観点から解析中である。

PE3-094 ショウジョウバエの活性化型Tecチロシンキナーゼの機能

井上 宏子[1]、従ニ 直人[2]、山元 大輔[1]
[1]早稲田大学・人間科学部、[2]早稲田大学・理工学総合研究センター

ショウジョウバエの性行動異常突然変異体fickleは、交尾がすぐに終結するため雌への精子の移入が極端に減少して、事実上不妊になるものである。この原因遺伝子産物はTecチロシンキナーゼファミリーのタンパク質であることが分かっているが、その標的タンパク質は明らかになっていない。そこで我々は、活性化型のTecキナーゼをハエの複眼に発現させ、チロシン残基のリン酸化が促進されているタンパク質を検索してみることにした。その結果、複眼にrough eyeが誘導されたが、チロシン残基のリン酸化が増大しているタンパク質は検出できなかった。しかし頭部の抽出液をATPでラベルしたところ、65 kDaのタンパク質のセリン/スレオニン残基のリン酸化が増大していることが分った。このタンパク質を同定し、そのリン酸化とTecキナーゼ活性との関連を調べた結果を報告する。

PE3-095 シナプス形成期の海馬におけるグルタミン酸シナプス伝達に対するドパミンの作用

法山 良信[1]、小川 陽一[2]、山下 勝幸[2]、岸本 年史[1]
[1]奈良県立医大・精神医学講座、[2]奈良県立医大・第一生理学講座

海馬は精神分裂病の認知障害と深い関連があるといわれており、分裂病患者では、海馬を含む内側側頭葉の体積が減少していることが報告され、海馬の神経発達障害がその病因と深く関わっていることが示唆されている。ドパミンがラットの海馬においてグルタミン酸神経伝達に影響を及ぼすことが報告されているが、それらはいずれも成体を対象としたものである。本研究では、シナプス形成期でのドパミンによるグルタミン酸神経伝達の調節に着目し、生後10-17日齢のWistar系ラット海馬スライスのCA1錐体細胞からホールセル記録行い、刺激誘発性の興奮性シナプス後電流(EPSC)を記録して、ドパミンの投与によるEPSCへの影響を検討した。ドパミンの投与により刺激誘発性EPSCの振幅の減少がみられた。ドパミンの効果は投与後5分以内にあらわれ、可逆的であった。また、カイニン酸投与によって誘発された内向き電流に対してドパミンは影響を与えなかった。以上の結果から、シナプス形成期においてドパミンは海馬CA1錐体細胞でのグルタミン酸シナプス伝達を抑制することが確認され、ドパミンの作用部位に関してはシナプス前部である可能性が示唆された。

PE3-096　Cdk5活性化サブユニットp35の分解とリン酸化

斎藤　太郎[1]、大貫　玲子[1]、草川　元一[2]、石黒　幸一[3]、ビブ　ジェームス[4]、岸本　健雄[2]、久永　真市[1]
[1]都立大院・理・生物科学、[2]東工大院・生命理工、[3]三菱化学・生命研、[4]ロックフェラー大学

Cdk5は神経細胞で特異的に活性の検出されるサイクリン依存性キナーゼ（Cdk）である。Cdk5は神経細胞特異的な活性化サブユニットであるp35との結合により活性化するが、サブユニットとの結合以外に活性の制御機構は明らかでない。我々はラット胎児脳でp35がリン酸化されていることを見い出した。p35は出生後約20日でリン酸化型から、成体脳で見られる脱リン酸化型に移行した。p35の量はユビキチン・プロテアソーム系による分解で制御されているが、p35のリン酸化がこの分解に必要であることが示唆された。一方、p35はカルパインによりN末98アミノ酸を欠いたp25に限定分解されるが、p35のリン酸化によりこの限定分解は阻害された。胎児脳スライスでリン酸化型p35はユビキチン・プロテアソーム系による分解で速いターンオーバーを示したが、カルパインによるp25 への限定分解は抑制されていた。一方、成体脳スライスで脱リン酸化型p35 は安定であったが、容易にp25 へと限定分解された。p35のリン酸化は発生に伴って変化し、p35がユビキチン・プロテアソーム系により分解されるか、カルパインにより限定分解されるかを決定する要因であると考えられた。

PE3-097　グルタミン酸刺激によるp35/Cdk5の活性制御機構の解析

魏　范研[1]、浅田　明子[1]、斎藤　太郎[1]、久永　真市[1]
[1]東京都立大院・理・生理学

p35は神経細胞でのみ発現されているCdk5の活性化サブユニットである。p35/Cdk5は神経細胞死やシグナル伝達に関わっていることが最近明らかになった.しかし、p35/Cdk5の活性はどうのように制御をされているかほとんどわかっていない。我々はグルタミン酸刺激によるp35/Cdk5活性制御機構について調べ、興味ある結果を得たので報告する。マウス胎児大脳皮質の初代培養神経細胞をグルタミン酸で処理すると、p35が徐々に消失した。NMDAあるいはカイニン酸処理は、グルタミン酸と同様にp35の消失を引き起こしたので、この現象はイオン性グルタミン酸レセプターを介して起こるものと考えられた。p35の消失はプロテアソームによる分解であったが、プロテアソーム自身の活性化は見られなかった。p35の分解には神経細胞内のカルシウム濃度の上昇を必要としたが、PKC、CaMK、MAPKなどの活性化は必要としなかった。p35の分解はCdk5阻害剤によって抑制された。p35分解におけるCdk5活性の役割を調べたところ、NMDA等処理後1分で活性の増加が見られた。この時、p35のリン酸化も増加していた。これらの結果から、グルタミン酸刺激で一過的にp35/Cdk5活性が上昇し、p35の自己リン酸化を引き起こし、それが分解シグナルとなり、p35が消失するものと考えられた。

PE3-098　エタノール投与によるラット脳内のCasのチロシンリン酸化

西尾　元[1]、鈴木　廣一[1]
[1]大阪医大・法医

【目的】チロシンリン酸化酵素であるFynをノックアウトしたマウスでは、海馬のNMDA受容体のチロシンリン酸化が観察されないとともにエタノール投与による酩酊状態が長時間持続することが報告され、エタノールの中枢神経機能に対する作用にFynを介するチロシンリン酸化経路が関与していることが示された。今回、我々はエタノール刺激によって生じるラット脳内のチロシンリン酸化反応について研究を行った。【方法】SDラットにエタノール(3.5 g/kg)を腹腔内に投与して脳内でチロシンリン酸化される基質を検索した。また、Fyn がこの反応に関与しているかどうかについて検討した。【成績】エタノール投与によってラット脳内でCas (Crk-associated src substrate)がチロシンリン酸化されることがわかった。また、エタノール投与によってFynの活性が上昇するとともにFynがCasと結合することが免疫沈降実験から示された。Fynはin vitroでCasをチロシンリン酸化した。【結論】Casは神経突起の伸長に関与していることが報告されている。また、エタノールは神経突起の形態を様々に変化させることが報告されていることから、Fynを介したCasのチロシンリン酸化がエタノールによる神経突起の形態変化に関与している可能性が考えられた。

PE3-099　ホスホジエステラーゼ10A mRNAのラット脳部位特異的発現

森田　泰博[1]、細川　直子[1]、林　靖浩[2]
[1]香川県立医療短期大学、[2]サントリー生物医学研究所

The gene expression of phosphodiesterase (PDE) 10A, characterized as a cGMP-binding cAMP-specific PDE and a cAMP-inhibited cGMP-PDE, was examined in 6 brain regions of the SD rat (olfactory bulb and tubercle, cerebral cortex, striatum, hippocampal formation, cerebellum). PDE10A can hydrolyze both cAMP and cGMP functioning as second messengers in intracellular signaling. To detect PDE10A mRNA, antisense 45-mer oligonucleotide was synthesized from the sequence of the catalytic domain of PDE10A. In Northern blot analysis of total RNA from different brain regions, signals of target RNA were detected in each brain region with more than 8,100 base-size, with slight intense signal in the cerebellum. In analysis with poly(A)$^+$ RNA, striatum exhibited a clear signal band of target RNA, while other brain tissues showed identical signals of target RNA with relatively low intensity. This indicates the population of PDE10A mRNA is relatively high in quantity in the rat striatum, suggesting PDE10A is closely involved in the striatum function.

PE3-100　Cdk5活性化サブユニットp35結合性新規蛋白質の解析と発現

本間　直幸[1]、竹下　亘[1]、山川　英子[1]、榎本　真理子[1]、淺田　明子[1]、久永　真市[1]
[1]東京都立大学院・理・生物科学

Cdk5(Cyclin-dependent kinase 5)はその活性が神経細胞特異的に検出されるユニークなCdkである。それは、Cdk5が神経細胞特異的に発現しているp35によってのみ活性化されるためである。Cdk5やp35のノックアウトマウスで大脳皮質の層構造が逆転する*reeler*様の表現系が観察されたことから、Cdk5/p35は神経細胞移動制御系で機能すると示唆されている。しかし、このシグナル伝達経路については不明な点が多いのが現状である。我々はこのシグナル伝達系の構成因子を明らかにするためにCdk5/p35と結合する蛋白質を酵母two-hybrid法を用いてヒト胎児脳cDNAライブラリーから検索し、新規な蛋白質(p35 *binding protein (p35BP)*)を単離した。この蛋白質にはSH3ドメインに結合するPXXP配列や、Cdk5のリン酸化コンセンサス配列であるSP配列が多数存在していた。酵母two-hybrid法によりp35BPのN末56アミノ酸がp35との結合部位であることが判明した。p35BPはCdk5/p35によってリン酸化されたが、p35との結合はリン酸化に依存しなかった。p35BPはノザンブロット法により、マウスでは脳で特に発現が高いことが明らかになった。その発現は胎児期15日目から成体まで検出され、発生過程から成熟期を通じた機能が予想されるが、実際の生理機能については現在検討中である。

PE3-101　培養ラットミクログリアにおけるATPで誘導されるMRF-1/AIF-1の放出

田中　秀逸[1]、小池　達郎[1]
[1]北大院・理・行動知能

MRF-1は、神経細胞死・変性に応答したミクログリアにおいて発現が増加する遺伝子として単離された。ほ乳類動物での高い保存性、マクロファージ等の単核細胞での発現から、生体での炎症応答等に重要な役割を持つと考えられる。我々は、培養ミクログリアをATP (1 mM) で処理するとMRF-1が培地中に放出されることを見い出した。^{35}Sメチオニンで蛋白質を標識後培地中のMRF-1を免疫沈降させて調べたところ、放出は１時間以内にピークをもち数時間で終息するが、１時間での放出量は無処理の細胞の10倍程度に達していた。さらに、低濃度のATP (0.1-0.3 mM) はこの放出を誘導しなかったが、Bz-ATP (0.07 mM) はATP (1 mM) と同程度の効果をもたらした。MRF-1放出は、UTP (1 mM) 処理で２倍程度に増加するが、AMP (1 mM) では誘導されなかった。また、LPS (1 ug/ml)、グルタミン酸 (0.3 mM) や thapsigargin (30 nM) にそのような効果は認められなかった。これらにより、ATPによるP2X$_7$レセプターを介したシグナルが特異的に、ミクログリアでのMRF-1放出を誘導することが示された。我々は、ミクログリアの長期のATP (1 mM) 処理が細胞でのMRF-1合成を約2/3に減少させることを報告している (神経化学会, 1999; 投稿中)。ミクログリアのMRF-1は、ATP刺激により様々の段階で制御を受けることが示唆された。

PE3-102 ラット・ミクログリアに発現するブラジキニン受容体

野田 百美[1]、萩野 由紀子[1]、仮浦 幸弘[1]、渋谷 佳子[1]、中西 博[2]、青木 俊介[3]、和田 圭司[3]
[1]九州大院・薬・病態生理、[2]九州大院・歯・加齢口腔科学、[3]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第4部

ブラジキニンは9個のアミノ酸からなり、ペプチド性メディエーターとして血管透過性作用、発痛作用、細動脈拡張作用、降圧作用、平滑筋収縮作用など、生体内で強い生理活性をもつことが報告されているとともに、炎症、ショック、気管支喘息、鼻アレルギーなどの重要なメディエーターと考えられている。脳内でも傷害や虚血の際に生成され、アストロサイトに働いて脳ー血液関門を開くと考えられている。ブラジキニンの作用は通常B2受容体を介するものであるが、特殊な状態ではB1受容体が誘導されると考えられている。一方、ミクログリアは脳内の変化にいち早く反応し、さまざまな脳疾患で重要な役割を演じている。しかし、ミクログリアに発現する受容体については不明な点が多く、その生理的機能もまだ未解明なものが多い。今回、我々はラット大脳皮質から単離したミクログリアにB2受容体が発現し、Ca^{2+}依存性K^+電流を惹起することをパッチクランプ法で測定した。また、ミクログリアからの一酸化窒素放出の増大を引き起こした。以上の結果より、炎症の際にはアストロサイトのみならずミクログリアも脳内で重要なメディエーターとして働いていることが示唆された。

PE3-103 マイクログリアの増殖はアストロサイトからの液性因子を介して抑制される

森野 忠夫[1]、尾形 直則[1]、スイ ミョウ[1]、堀内 秀樹[1]、竹葉 淳[1]、山本 晴康[1]
[1]愛媛大・医・整形外科

【緒言】我々はこれまでに培養microgliaからの一酸化窒素(NO)放出がastrocyte conditioned medium (ACM)によって抑制されることを報告した。今回の研究では、ACMがmicrogliaの増殖及びTNF-α 放出に及ぼす影響を検討した。【方法】rat培養microgliaを[^{3}H]-thymidineを含む通常の培養液(15%FCS+DMEM)とACMでincubateし、8時間後に細胞内に取り込まれた[^{3} H]-thymidineの量を測定し、増殖能として評価を行った。また、microgliaを24時間LPS(100ng/ml)に暴露し、培養液中に放出されたTNF-α を測定した。【結果】ACMによるmicrogliaの増殖能は,通常の培養液を用いた場合の約1/8まで抑制されていた。この効果はPKA、PKC、MAPKのinhibitorにより阻害されなかった。また、TNF-α 放出には差は認められなかった。【考察】これまでの研究の結果より、astrocyteはsoluble factorを介してmicrogliaの増殖、NO放出を抑制している可能性が示されたが、TNF-α 放出には影響を与えなかった。astrocyteのmicrogliaへの増殖及びNO放出抑制機能のメカニズムを解明し亢進させることによって、2次的な神経障害を抑制できる可能性を示している。【結論】マイクログリアの増殖はACMによって抑制されたが、TNF-α 放出には影響を及ぼさなかった。

PE3-104 培養ミクログリアの活性化とミトコンドリア活性

小崎 龍平[1]、若松 大将[1]、新出 道代[1]、小山 豊[3]、松田 敏夫[3]、馬場 明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・分子医薬、[3]大阪大院・薬・複合薬物動態

種々の中枢神経変性疾患の病態において、ミクログリアは活性化され神経細胞死を制御することから、その機能変化の解明は病態との関連から重要であると考えられる。今回ミクログリアの活性化とミトコンドリアの関連を明らかにする目的で培養ミクログリアのin vitroの活性化とミトコンドリア機能の変化、さらにNO 傷害によるミクログリアの細胞死との関連について検討した。ミトコンドリア活性の指標としてはdehydrogenase活性を測定するWST-1とミトコンドリア膜電位を反映する$DiOC_6$(3)取り込みを用いた。LPSおよびIFN-γ、TNF-α処置によりWST-1と$DiOC_6$(3)取り込みの上昇が見られた。さらに、これらの処置はNO傷害による ミトコンドリア活性の低下を有意に回復させ、その後に起こる細胞死も抑制した。また、LPSによる細胞死保護効果は脱共役剤とMEKの阻害剤で消失した。MEK阻害剤はミトコンドリア活性に影響を与えなかった。これらの結果よりLPS、IFN-γ、TNF-αはミトコンドリア活性を上昇させること、NOによる細胞死に対するLPSの保護効果はERKを介する経路とミトコンドリアの活性変化を介する経路があることが示唆された。

PE3-105 Thymosin β4抗体による,発達期ラット大脳皮質におけるmicroglia like cellsの分布についての検討

内藤 岳史[1,2]、吉岡 博[1]、安田 ゐう子[2]、藤田 哲也[2]
[1]京都府立医大・小児、[2]ルイ・パストゥール医学研究センター・細胞生物学部門

発達期におけるmicroglia like cellの分布様式の詳細は不明である。adult ratにおいて,actinのmodulatorとして知られるThymosin β4 (Tβ4)に対する抗体がmicrogliaを選択的に染めることが確認されている。今回幼若期ratにおいて,Tβ4陽性細胞の定量解析を行った。P0,P3,P7,P11,P28,P60(n=4)の正常Wister ratを灌流固定し,大脳前額断凍結切片を作成。抗体(anti-rat Tβ4 rabbit IgG)反応後,免疫組織化学的に検討した。Parietal Cortexにおいて,皮質全層(All)とPial surface(Pi;軟膜に接する細胞),Molecular layer (M),Outer Cortex (Co),Inner Cortex (Ci)毎に細胞密度を算出した。他に,IsolectinB4,GFAP,VimentinO9等とTβ4の蛍光二重染色を行い,共焦点顕微鏡にて観察した。細胞密度はP7からP11に急増,P11からP28にはMを除いた部位で減少した。P0,P3ではPi+MがMより有意に大きかったが,P7以降その差は消失した。Tβ4はP28以降の染色性においてIsolectin B4より優れていた。GFAP,Vimentin O9と二重染色される細胞は認めなかった。生後早期のラットのTβ4陽性細胞の分布において,P3(あるいはP0)からP7にかけては軟膜側からの移動が示唆され,一方で P7以降の急激な細胞密度増加が確認された。

PE3-106 一過性脳虚血後の活性化ミクログリアにおけるthymosin β4の発現

安田 ゐう子[1]、内藤 岳夫[1,2]、藤田 哲也[1]
[1]ルイ・パストゥール医学研究センター、[2]京都府立医科大学・小児科

細胞内非重合actinプールの維持に関わっているthymosin β4 (Tb4)は正常ラットではミクログリアに特異的に発現している。脳障害によるミクログリアの活性化には形態変化を伴うがその形態変化にはactinの関与が考えられる。そこで本研究では一過性脳虚血後の活性化ミクログリアにおけるTb4発現について調べた。8週令のWister系雄性ラットの右中大脳動脈にシリコンコートしたナイロン糸を挿入し閉塞を起こし、1時間後にナイロン糸を引き抜き再開通を行った。再開通後 24、72、96時間目に4%パラフォルムアルデヒドで還流固定を行い、固定脳より大脳前額断凍結切片を作成し、抗Tb4抗体による免疫染色とIsolectin B4 (IB4)によるレクチン染色を行い組織学的検討を行った。正常ラットのミクログリアはIB4染色陰性でTb4陽性であるが再開通後活性化されたミクログリアではTb4の染色性が弱くなり、IB4でよく染色される。また、障害周辺部の血管壁がTb4陽性になるがこれは細胞外に流出または急速に分泌されたTb4によるものではないかと考えられる。一過性虚血後のミクログリアでのTb4染色性の減少はTb4のミクログリア活性化への関与を示唆する。

PE3-107 発生期ラット大脳でのサイモシンβ4免疫陽性細胞の微細構造及びmRNA遺伝子発現

石井 勝好[1]、渡我部 昭哉[2]、山森 哲雄[2]、遠山 稿二郎[1,3]、端川 勉[1]
[1]理研・脳センター・神経構築、[2]基生研・種分化第一、[3]岩手医大・医・解剖&電顕室

我々は胎生期から成体までの中枢神経系内のミクログリアがサイモシンβ4 (TB4) 抗体により標識され、特に胎生期では TB4免疫陽性細胞は14日目には脳室層に、16日目には脳室層、脳室下層、中間層に、18日目ではさらに背外側大脳皮質の深部まで、20日目で大脳皮質内に分布していることを報告した (Ishii et al. 2000)。今回は電子顕微鏡による観察を行い、TB4免疫陽性細胞は胎生18日目の中間層及び背外側大脳皮質の深部では大型ー中等度大の球状や卵円形で、核は腎臓形で比較的密度が濃く、細胞質には多数の空胞とわずかな糸粒体が認められた。胎生20日目の大脳皮質内では中等度大ー小型の長楕円形で、核は細長く、濃い染色質塊と明るい核質をもっていた。これらの所見から、胎生期に中間層に認められたTB 4陽性細胞 (未熟なミクログリア) が大脳皮質深部に、さらに表層側の大脳皮質内に移動し、成熟したミクログリアになることが示唆された。また、非放射性in situ hybridization 法によりTB4mRNAの発現を調べたところ、大脳白質のミクログリア様細胞にも発現が認められた。

PE3-108　プロスタグランディンＥ１による脊髄マイクログリア機能抑制

Miao Chuai[1]、尾形　直則[1]、森野　忠夫[1]、竹葉　淳[1]、堀内　秀樹[1]、山本　晴康[1]
[1]愛媛大学・医・整形外科学

【目的】プロスタグランディンE1(PGE1)は血行改善薬としての作用により、近年腰部脊柱管狭窄症の治療薬として有効性が報告されている。我々は、中枢神経傷害時に神経組織内で増殖し神経細胞傷害性のある物質である一酸化窒素(NO)、TNF-αなどのサイトカインやグルタミン酸を放出するマイクログリアに着目し、PGE1が血行改善以外の効果を示す可能性を検討した。【方法】ラット胎児脊髄より単離培養したグリア細胞を母床としてその上に増殖してくるマイクログリアを採取し実験を行った。培養マイクログリアをLPS(100ng/ml)に24時間暴露し、培地中に放出されたNOとTNF-αを測定した。【結果】培養ラット脊髄由来マイクログリアからのLPS刺激によるNO及びTNF-αの放出量は、刺激期間中にプロスタグランディンE1を培地内に加えていることにより投与したPGE1の濃度(0.1μM～100μM)に依存して抑制された。EC50 valueはNO、TNF-αともに約1μMであった。【考察】マイクログリアから放出されるNO及やTNF-αは神経障害を増悪させるファクターである可能性が議論されている。本研究で明らかとなったマイクログリアの機能抑制作用は、今まで報告のないPGE1の作用機序であり、脊髄性の痛みや機能障害に対するPGE1の効果メカニズムの一つである可能性がある。

PE3-109　ミクログリアからのTNF-α産生・遊離を制御するP2受容体とMAPキナーゼの役割

鈴木　智久[1]、井戸　克俊[1]、井上　敦子[1]、高坂　新一[2]、井上　和秀[3]、秀　和泉[1]、仲田　義啓[1]
[1]広島大・医・薬・薬効解析、[2]国立精神・神経センター・代謝研究、[3]国立医薬品食品衛生研究所・薬理

脳ミクログリアは虚血・炎症時に傷害を受けた細胞から放出されるATPなどにより活性化され、サイトカインを含む種々の生理活性物質を放出する。ミクログリアにはG蛋白共役型$P2Y_2$やイオンチャネル型$P2X_7$などのP2受容体が発現することから、ATPによるミクログリア活性化の細胞内情報伝達系の解明は脳機能改善に貢献することが考えられる。我々はこれまでに細胞外ATPがミクログリアからTNF-α遊離を引き起こすことを報告した。今回はさらにTNF-α遊離におけるMAPキナーゼの役割について検討を行った。$P2X_7$活性化薬BzATPはATPよりも強力にTNF-α遊離を引き起こし、$P2X_7$遮断薬Brilliant Blue G(BBG)はATP/BzATPの効果を抑制した。さらにMEK阻害薬U0126、p38阻害薬SB203580はともにATP/BzATPによるTNF-α遊離を抑制したが、TNF-α mRNA発現はU0126でのみ抑制された。またBBGはATP/BzATPによるERK活性化に影響を及ぼすことなく、p38活性化を抑制した。これらの結果より、ATPによるTNF-α遊離には$P2X_7$受容体が重要な役割を演じること、さらにERKはTNF-α mRNA発現を制御する一方、p38は転写後に関与しその活性は$P2X_7$受容体により制御される可能性が示唆された。

PE3-110　エンドモルフィンによるミクログリア機能の変動

東　泰孝[1]、大浦　清[1]
[1]大阪歯科大・薬理

オピオイドペプチドは免疫系細胞の機能調節など、広く生体内防御にも関与していると考えられている。今回は、脳内における免疫担当細胞であるミクログリアの機能に対するオピオイドペプチドの役割を追求する目的で、Mu型オピオイド受容体アゴニストであるエンドモルフィン1および2を用いて、ミクログリア遊走能、貪食能、およびスーパーオキサイド産生能に対する影響を検討した。ミクログリアは胎生20日のWistar系ラットより調製した。遊走能は、96穴マイクロプレートチャンバーを用いて測定した。貪食能は蛍光標識した大腸菌を用いて蛍光プレートリーダーにより測定した。スーパーオキサイド産生能はSOD依存的なチトクロームc還元量を測定することにより評価した。エンドモルフィン1および2はいずれもミクログリアの遊走能および貪食能を有意に抑制した。一方、スーパーオキサイド産生能に対しては、エンドモルフィン1および2は、200nM PMA単独刺激した場合には産生能に著明な変化は認められなかったが、LPSで前処理した後に200nM PMAで刺激した場合において産生能を有意に増強させ、また、20nM PMAで前処理した後に200nM PMAで刺激した場合においても産生能を有意に増強させた。以上の結果より、エンドモルフィン1および2は今回検討したミクログリア機能に対していずれも影響を与えることが明らかとなった。

PE3-111　培養アストロサイトと培養ミクログリアにおけるATPによるNO産生の制御

村上　浩司[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大・薬・薬物

【目的】今回我々は培養アストロサイトと培養ミクログリアから放出される一酸化窒素（NO）が，傷害や虚血時に細胞外に放出されることが知られているATPによりどのように制御されているかについて検討した。
【方法】96穴プレートに24時間前培養した細胞に試薬を添加し，通常24時間後に培養液中のNO_2量をDAN試薬法により蛍光定量し，NO産生活性を評価した。さらに，Western blotting法によりiNOSの発現量を解析した。
【結果】LPS(1 ng/ml)刺激によるアストロサイトからのNO産生は，ATPの同時添加により増強され，また，他のP2受容体アゴニスト(UTP, ADP, AMP)でもほぼ同様の増強が見られた。さらにアンタゴニスト(o-ATP)によりその増強は抑制された。iNOSの発現量についてもATP濃度依存的な増加が観察された。それに対し，LPS(1 ng/ml)刺激によるミクログリアのNO産生は，ATPにより濃度依存的に抑制された。この抑制は，他のアゴニストでは観察されなかった。
【考察】このようにグリア細胞のNO産生はATPにより大きな変化をうけている。このグリア細胞の機能変化は，神経細胞変性疾患の回復や増悪に密接に関与しているであろう。

PE3-112　培養アストロサイトにおけるスペルミジン輸送活性

荒町　勝英[1]、中村　洋一[1]、米田　幸雄[1]
[1]金沢大院・薬・薬物

【目的】ポリアミン(PA)は脳において，NMDAレセプターチャネルの開口を著明に促進することが知られており，シナプス間隙におけるPA輸送がグルタミン酸シグナリングの制御因子として機能している可能性が高い。我々は培養アストロサイトにおけるPAトランスポーターの存在とその輸送機構について検討した。
【方法】ラット大脳皮質由来の初代培養アストロサイトを[^{3}H]スペルミジン（SPD）と反応させ，非放射性SPDを含むバッファーで洗浄し残った放射活性をSPD取り込み量とした。
【結果】反応開始後60分までSPD取り込み量はほぼ直線的に増加し，2 nmol/mg prot以上に達したアストロサイトのこの活性は同様に測定した培養線維芽細胞の約5倍であった。基質濃度依存性の結果からKm≒約1.4 μM, Vmax≒約70 pmol/mg/mg protであった。アストロサイトに取り込まれたSPDはジギトニンの添加後速やかに遊離したが，非放射性SPDの添加ではほとんど遊離しなかった。反応液中のNa^+をK^+に置換したところ輸送活性は減少したが，Na^+をコリン$^+$に置換しても変化は見られなかった。またK^+イオノホアであるバリノマイシンの添加によって輸送活性は有意に減少した。
【結論】培養アストロサイトに対する[^{3}H]SPDの取り込み活性はキャリアーを介する膜電位依存性輸送機構によるものである可能性が示唆される。

PE3-113　アストロサイト由来ATPによる海馬のグリアー神経細胞連関

小泉　修一[1]、津田　誠[1]、重本-最上　由香里[1]、井上　和秀[1]
[1]国立衛研・薬理

ATPよるアストロサイトー神経細胞間情報伝達の存在及びその機序を明らかにする目的から、海馬初代培養細胞のCa^{2+}及びATPイメージング法を用いた検討を行った。海馬アストロサイトでは、機械刺激により近傍のアストロサイト間へ伝播するCa^{2+}-waveが観察されるが、これはapyrase及びP2受容体拮抗薬で抑制されることから、ATPの放出と拡散に起因していると考えられた。このATP放出と拡散は、好感度VIMカメラとルシフェリンールシフェラーゼ反応の応用により、画像としても確認された。海馬神経細胞では、glutamateの神経伝達に起因する自発的Ca^{2+} oscillationが認められるが，ATPはglutamate放出を抑制することによりこのCa^{2+} oscillationを消失させた。神経・グリア共培養細胞で、アストロサイトの機械刺激を行うと、アストロサイトのCa^{2+}-wave伝播と共に神経細胞のCa^{2+} oscillation抑制が観察された。このCa^{2+} ocillation抑制作用は、apyrase/adenosine deaminaseにより消失した。以上、アストロサイトから放出されたATPが拡散し、海馬の神経伝達をもダイナミックに制御していることが明らかとなり、中枢神経ーグリア細胞間の液性細胞間情報伝達物質としてのATPの重要性が示唆された。

PE3-114 グリア細胞株におけるGLUT-1形質膜移行のHPC-1/syntaxin 1Aアイソフォームsyntaxin 1Cによる抑制

中山 高宏[1,2]、御子柴 克彦[2,3]、赤川 公朗[1]
[1]杏林大・医・第2生理、[2]理研・脳科学・発生神経、[3]東大・医科研・脳神経発生

syntaxin 1Cは、神経伝達物質の開口放出に関わるHPC-1/syntaxin1Aの膜結合部位欠失型のalternative splice variantとして見出されてきた。syntaxin 1Cは、脂肪細胞、グリア細胞等において発現していることを我々は報告してきた。脂肪細胞では、syntaxin 4がGLUT4の形質膜移行を制御していることが知られているが、このsyntaxin 1Cの生理的機能については未だ明らかとなっていない。そこで我々は、syntaxin 1Cとグルコース細胞内輸送との関連を検討するために、グリア細胞株にsyntaxin 1Cを強制発現させグルコースの取り込み活性及びGLUT-1の細胞内局在を検討した。その結果、GLUT-1を介したグルコース輸送が抑制され、これはGLUT-1の形質膜への移行が減少することに起因することが明らかになった。従って、グリア細胞ではsyntaxin 1CはGLUT-1の形質膜への移行を制御することによってグルコース輸送を調節していると考えられた。またこの結果は、膜欠失型のsyntaxinが細胞内膜輸送の制御に関与していることを初めて示唆した。

PE3-115 アストロサイト培養系におけるカルシウム波の局所的な光誘導とその伝播機序

岩淵 禎弘[1]、牧坂 幸治[1]、佐藤 秀臣[1]、河原 剛一[1]
[1]北海道大院・電子研・適応制御研究分野

アストロサイト培養系において、局所的な紫外光の照射によってケージドカルシウムイオノフォア（DMNPE-caged Br A-23187）を活性化させると、Ca^{2+}waveを誘発することができた。更にその伝播を時空間的に解析し、Gap junction 阻害薬のDSA（12-doxylstearic acid）により光誘発されたCa^{2+}wave の伝播経路を推定した。また細胞内Ca^{2+}ストアである、ミトコンドリア内膜のATP感受性K^+チャネル（mito K_{ATP}）の活性を増大させるDiazoxideと、その抑制剤である5-HD（5-hydroxydecanoate）を加えることでCa^{2+} wave伝播に現れる変化について検討した。
その結果、Ca^{2+} waveはGap junctionを介して伝播し、mito K_{ATP}の活性がCa^{2+} wave伝播に影響を与えることが示唆された。

PE3-116 Distribution and functional analysis of Nedd5, a mammalian septin, in the mouse brain

木下 暢暁[1]、木村 一志[1]、溝口 明[1]、井出 千束[1]
[1]京都大院・医・機能微細形態学

To identify the localization of a mammalian septin, Nedd5, in the mouse brain, we carried out immunohistochemical study. By light microscopy, Nedd5 was expressed by astrocytes of the cerebellar cortex and the dentate gyrus. By electron microscopy, the strong immunoreaction was found at astrocyte processes facing axons and synapses. Furthermore, we studied the function of Nedd5 with biochemical methods. As a result of immunoprecipitation and affinity column chromatography, we found some interacting molecules. Study on the Nedd5 interaction with these molecules will reveal the functions of mammalian septins.

PE3-117 エンドセリンによる培養アストロサイトの増殖におけるfocal adhesion kinaseの関与

小山 豊[1]、吉岡 靖啓[2]、新出 道代[2]、松田 敏夫[1]、馬場 明道[2]
[1]大阪大院・薬・複合薬物動態、[2]大阪大院・薬・神経薬理

エンドセリン(ET)はアストロサイト活性化の惹起因子であり、in vitroでアストロサイトの増殖や神経栄養因子の産生等を引き起こす。Focal adhesion kinase(FAK)は非受容体型のチロシンキナーゼであり、細胞接着を介した細胞機能の制御に関る。我々は既に、ETがアストロサイトのFAKを活性化することを報告している。今回、ETによるアストロサイト増殖におけるFAKの役割を、強制発現系で検討した。外来遺伝子導入はポリカチオン性試薬を用い、HA-tag染色によりFAKを発現した細胞を検出した。細胞の増殖はBrdU取り込みで測定した。アクチン繊維を破壊するサイトカラシンD(CD, 2 μM)は、ET-1によるアストロサイトの増殖およびFAKの燐酸化を阻害した。一方、ET-1によるERKの活性化は、CDで阻害されなかった。ETは、アストロサイトにおいて細胞周期調節タンパクであるcyclinD1およびD3の発現を増加させた。野生型FAKの導入は、培養アストロサイトの増殖促進および核内cyclinD3発現の増加を惹起したが、cyclinD1の発現には影響しなかった。ET-1によるアストロサイトの増殖は、dominant-negative体FAKの導入により抑制された。以上の結果は、ET-1による培養アストロサイトの増殖にFAKの活性化が関与することを示唆する。

PE3-118 epidermal growth factor (EGF) による大脳皮質初代培養アストロサイトでのconnexin-43の発現の低減について

植木 孝俊[1,2]、藤田 政隆[2,3]、浅井 清文[2]、佐藤 康二[1]、山田 和雄[3]、加藤 泰治[2]
[1]浜松医大・医・解剖1、[2]名市大・医・分子医研・生体制御、[3]名市大・医・脳神経外科

connexin-43 (Cx43)は脳内のアストロサイトを連絡するgap junctionを構成する主要な蛋白であり、1kDa以下の低分子を透過させることにより、ニューロンの機能を修飾している。本研究では、アストロサイトへの種々の作用を示すEGFが、ラット胎仔大脳皮質初代培養アストロサイトでのCx43の発現に及ぼす影響を検討した。EGFの添加は原形質性アストロサイトの線維性アストロサイト様の細胞への分化をもたらした。Cx43のmRNAおよび蛋白の発現をNorthern blotおよびWestern blotにより検討した結果、EGFはCx43の発現を著明に低減した。さらに、その低減はmitogen-activated protein kinase (MAPK)の1つであるextracellular signal-regulated kinase (ERK)の活性化を阻害するPD98059のもとでは認められなかった。また、PD98059の存在下では前述したEGFによるアストロサイトの形態変化も生じなかった。これらの結果はEGFがアストロサイトでのCx43の発現を低減するとともに、ERKを介する情報伝達系が、その低減に関わることを示唆している。

PE3-119 脳毛細血管内皮細胞株を用いた脳関門タウリン輸送機構の解析

大槻 純男[1,4,5]、姜 英淑[2,4]、高長 ひとみ[1,4,5]、登美 斉俊[3,5]、細谷 健一[3,5]、寺崎 哲也[1,4,5]
[1]東北大院 薬、[2]淑明女子大 薬、[3]富山医薬大 薬、[4]東北大 未来研、[5]CREST

タウリン(Taurine)は、中枢系で最も多く存在する含硫黄アミノ酸であり、浸透圧調節や組織での酸化性及び放射性損傷から中枢を保護する機能を有している。通常、脳中タウリン濃度は、循環血液と比較して約10倍低く保持されており、脳・血液間の物質交換を制御している脳関門に何らかのタウリンの輸送制御機構が存在していると考えられる。そこで、我々は、脳関門におけるタウリン輸送系を解明する目的で、ラット条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株(TR-BBB)を用い、解析を行った。TR-BBBのタウリン輸送活性を検討した結果、タウリンは濃縮的に細胞内に取り込まれ、その輸送活性はNa^+及びCl^-依存性であった。そこで、タウリン輸送担体(TAUT)の発現をRT-PCRによって検討した結果、TR-BBBにおいてTAUT mRNAの発現が検出された。また、western blotによってタンパクレベルの発現もTR-BBBで検出された。以上の結果から、血液脳関門上にタウリン輸送担体であるTAUTが発現しており、循環血液と脳間のタウリンの輸送を制御し、脳の機能維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。

PE3-120　血液脳関門を介したホモバニリン酸排出輸送機構の解析

森　しのぶ[1]、姜　英淑[2,3]、出口　恒夫[1,4]、高長　ひとみ[1,3,5]、大槻　純男[1,3,5]、細谷　健一[5,6]、寺崎　哲也[1,2,3,5]
[1]東北大院・薬、[2]淑明女子大・薬、[3]東北大・未来研、[4]熊本大・薬、[5]CREST、[6]富山医薬大・薬

【目的】ドパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸 (HVA)は、脳から血中に排出されていることが示唆されている。血中や尿中のHVA濃度は脳内HVA濃度を反映し、中枢機能診断マーカーとして用いられている。しかし、HVAの脳からの排出輸送を担う分子的実体は不明である。この実体を明らかにすることは、脳内神経伝達物質の代謝回転を理解する上で重要である。そこで本研究は、血液脳関門(BBB)を介したHVAの輸送機構を解明することを目的とした。【方法】ラット左大脳に[^{3}H]HVAと[^{14}C]inulinを同時投与し、Brain Efflux Index (BEI)法を用いて解析した。rat organic anion transporter3 (rOAT3) cRNA注入Xenopus oocyteを用い、常法に従って取り込み機構を解析した。【結果・考察】[^{3}H]HVAは脳から排出され、排出半減期は43分であった。[^{3}H]HVAの脳からの排出は、rOAT3の特異的阻害剤であるbenzylpenicillin共存下で約70%阻害された。さらにHVAはrOAT3に基質として認識され、K_m値は274 μMであることが示された。従って、HVAはBBBのOAT3を介して脳内から排出されることが示唆された。

PE3-121　マウス血液脳関門におけるserotonin輸送機構の解析

若山　健太郎[1]、大槻　純男[1,2]、高長　ひとみ[1,2]、寺崎　哲也[1,2,3]
[1]東北大院　薬、[2]CREST、[3]東北大　未来研

【目的】脳内の遊離serotonin (5HT)濃度は、分解酵素や再取り込み機構によって調節されている。一方、単離脳毛細血管に5HTが取り込まれるという報告[1]から、血液脳関門(BBB)を介した排出輸送機構もその一端を担っている可能性があるが、実体は不明である。BBBにおける5HT輸送系の実体を明らかにすることは、脳内5HT動態を理解する上で重要である。そこで本研究ではBBBにおける5HT排出機構の解明を目的とした。【方法】BBB輸送実験系として条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB4)を用いた。RT-PCR法、Western blot法、組織免疫染色法、取り込み実験は常法に従った。【結果・考察】TM-BBB4においてserotonin transporter(SERT) mRNA, タンパクの発現が示された。更に*in vivo*ではマウス脳毛細血管にSERTタンパクの発現が示された。TM-BBB4による[^{3}H]5HTの取り込みは4℃において有意に低下し、非標識体の50mM 5HTによって阻害されたことから、担体輸送系が機能していることが示唆された。更に、SERTの輸送特性とは異なるNa^+, Cl^-非依存的な取り込みが示されたことから、TM-BBB4においてSERT以外の輸送系の存在が示唆された。以上の結果から、BBBではSERT及び未知の輸送系が5HTの輸送を担っていることが示唆された。【参考文献】1) *Brain Res.*, 220; 214-19 (1981)

PE3-122　条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株を用いたABCA transporterのmRNA解析

渡邉　有紀[1]、高長　ひとみ[1,2,3]、紙谷　尚子[2,3]、堀　里子[2,3]、大槻　純男[1,2,3]、寺崎　哲也[1,2,3]
[1]東北大院・薬、[2]CREST、[3]東北大　未来研

【目的】ABCB1(MDR1)、ABCC1(MRP1)は、血液脳関門(BBB)の異物排出輸送系として重要な役割を果たしている。近年、ABCA subfamilyの一部が正常脳で検出されたと報告がある。さらに、ABCA2はヒト卵巣癌細胞に高発現し、抗癌剤耐性機構との関与が示唆されており、ABCA subfamilyの役割や正常組織における局在性を解明することは重要である。そこで、本研究はBBBにおけるABCA transporterの発現を解明することを目的とした。【方法】*In vitro*BBBモデルとして ラット条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株(TR-BBB)[1]を用いた。Human ABCA subfamily (1-8) のABC領域の配列をもとにprimerを設計し、RT-PCR解析した。【結果・考察】TR-BBBのmRNAの増幅産物の塩基配列は、rat ABCA2と高い相同性を示した。さらに、ラットの配列が報告されていないABCA1,3,5,6についてもバンドが検出され、増幅産物の塩基配列は各々ヒトの配列と高い相同性を示した。従って、ラットBBBにおいてABCA (1,2,3,5,6)が発現していることが示唆された。[参考文献]1) J. Drug Target. 8: 357-370 (2000)

PE3-123　培養下ラット大脳皮質内皮細胞障害性に対する性ホルモンの作用

最上　美保子[1,2]、飛田　秀樹[2]、郡　健二郎[1]、西野　仁雄[2]
[1]名古屋市立大・医・泌尿器科学、[2]名古屋市立大・医・第２生理学

内皮細胞の脆弱性に性差が存在するか、またそれに対し性ステロイドが保護作用をもつかを、初代培養内皮細胞を用いて検討した。ラット(P20)の大脳皮質組織をcollgenase type II、DNaseでhomogenizeし、Percoll gradient法で細胞を採取した。第８因子関連抗原による免疫染色にて培養細胞がほぼpureな内皮細胞であることを確認した。細胞内ATP枯渇をもたらすミトコンドリアtoxin(3-NPA)処置によるin vitro障害モデル系において、細胞内Ca^{2+}濃度 ([Ca^{2+}] *i*) の変化を測定した。[Ca^{2+}] *i*の経時的変化はFura2-AM(10 μM)を用いて測定し、Argus-50により画像解析した。低濃度の3-NPAでは変化は認められなかったが、高濃度 (6.8mM)では潅流直後から [Ca^{2+}] *i*は徐々に増加し、wash out後も上昇を続けた。オスラット由来内皮細胞とメスラット由来内皮細胞では [Ca^{2+}] *i*の応答性に差違は認められなかった。一方、estradiol(10 μM)を同時潅流すると3-NPA投与による [Ca^{2+}] *i*上昇は抑制された。この結果は、大脳皮質血管内皮細胞の障害においてestradiolが保護的に働く可能性を示唆した。

PE3-124　Cellular Prion Peptide Fragment 106-126 Is Toxic To Immortalized Rat Brain Endothelial Cells And Inhibits Blood-Brain Barrier Efflux Pumps

Deli Maria[1,3]、Kopacek Juraj[2,4]、Abraham Csongor[1]、中桶　了太[1]、片峰　茂[2]、丹羽　正美[1]
[1]長崎大学医学部薬理学１、[2]長崎大学医学部大学院　感染分子解析学、[3]Institute of Biophysics, Hungarian Academy of Science、[4]Institure of Virology, Slovak Academy of Science

Cellular prion protein (PrP^c) peptide fragment106-126 (PrP106-126) induces neurotoxicity. We found that PrP106-126 is toxic to blood-brain barrier (BBB) function, and BBB damage was repaired by pentosan polysulphate (PPS). PrP106-126 dose-dependently induced vacuolization and apoptosis, and decreased cell viability in immortalized GP8 cell (BBB cell). PrP106-126 also impared the activity of BBB efflux pumps P-glicoprotein. Incubation of GP8 cells with PrP106-126 for 24h decreased the mRNA expression of mdr1a gene. We conclude that (1) BBB damage may contribute to the progress of prion diseases, (2) toxicity of PrP106-126 to brain endothelium does not involve other cell types, (3) PrP106-126 inhibits the functional activity of BBB efflux pumps, and (4) PPS protects against PrP106-126 induced BBB damage.

PE3-125　小脳プルキンエ細胞樹状突起の発達分化における甲状腺ホルモン依存性

木村-黒田　純子[1,4]、黒田　洋一郎[2,4]、根岸-加藤　みどり[3,4]、永田　功[1,4]
[1]都神経研・脳構造、[2]都神経研・分子神経生物学、[3]都神経研・発生形態、[4]CREST科学技術振興事業団

小脳プルキンエ細胞の発達分化には、甲状腺ホルモンが重要であることは以前より知られているが、その作用メカニズムは不明な点が多い。我々は、無血清培地を用いてプルキンエ細胞を培養し、甲状腺ホルモンの樹状突起発達に対する影響を調べた。生後１日のBALB/C マウス小脳をパパインで解離した後、5pM-500nMの濃度のT4もしくはT3を添加した無血清培地で、約３週間培養した。固定した小脳細胞を特異抗体で染色し、プルキンエ細胞の樹状突起の発達を定量的に解析した。その結果、甲状腺ホルモン添加群では、無添加群に比べ樹状突起が著しく発達し、50pM以上を添加した群で有意な効果がみられた。この甲状腺ホルモンの効果は濃度依存性を示し、またamiodaroneにより阻害された。さらに、甲状腺ホルモンはシナプス形成においても促進効果を示した。以上の結果から、プルキンエ細胞樹状突起の発達分化には甲状腺ホルモンが必須であることがin vitroで確認された。なお、甲状腺ホルモン添加群では顆粒細胞やアストロサイトにおいても発達や分化がみられたことから、このホルモンの影響はプルキンエ細胞に直接及び間接的に働くことが示唆された。

PE3-126 成体カニクイザルの大脳新皮質における新生細胞の免疫組織化学的検討

纐纈 大輔[1]、宮本 有正[1]、久恒 辰博[1]
[1]東京大院・新領域創成科学・先端生命科学

高等な哺乳動物でも大人の脳でニューロンが新しく生まれている事が分かってきており、海馬と嗅球の2つの領域でニューロンの新生が確認されている。齧歯類では海馬、嗅球以外の領域では新生ニューロンの報告は無いが、サルでは大脳新皮質で新しくニューロンが生まれているという報告がある。しかし、ニューロンの細胞体に張付いているグリア（パラニューロナル・グリア）の存在が知られており、この新生のグリアがニューロンの細胞体に張付いているために、新生ニューロンと間違われて観察されてしまうという指摘もあり、大脳新皮質においてニューロンが新しく生まれているかは疑問のままである。そこで共焦点レーザー顕微鏡を用いて得られた画像データを三次元に再構成し詳しく解析を行ない、サルの大脳新皮質における新生細胞の免疫組織化学的同定を行なった。成体のカニクイザル（5才）にBrdUを投与し、脳を取り出した後にBrdUとNeuNの抗体を用いて免疫蛍光染色を行なった。BrdU陽性の細胞はサルの大脳新皮質全体に分布しており、パラニューロナル・グリアと思われるBrdU陽性の細胞がNeuN陽性のニューロンの細胞体に張付いている場合が多く見られた。また、BrdUとNeuNが共染色された細胞は僅かながら観察された。

PE3-127 チロシンキナーゼ、AATYKの神経細胞分化への関与

友村 美根子[1]、長谷川 志[2]、端川 勉[2]、矢野 良治[1]
[1]理研・脳総研・細胞内情報、[2]理研・脳総研・神経構築

AATYK (Apoptosis Associated Tyrosine Kinase) はN末にチロシンキナーゼ、C末にプロリンに富む配列を有する分子量約200kDaの新しいタイプのチロシンキナーゼである。AATYKは成熟マウス脳に強く発現しているが、AATYKの脳における生理機能は明らかになっていない。今回、AATYKの脳神経系での局在部位、発現様式、及び神経細胞突起伸長への効果について検討した。成熟マウス脳の各抽出分画のWestern BlotではAATYKはサイトソルのみならずミクロソーム分画にも存在した。また小脳顆粒細胞を用いた免疫染色の結果、AATYKは主に核周囲に局在し、ERのマーカー（Bip）と同じ染色パターンを示した。マウス脳でのAATYK蛋白は生後発育に伴って増加し、成熟マウス脳ではmRNAの局在同様、脳の広範囲にわたり神経細胞が染色された。小脳の生後発育過程ではAATYK蛋白は、まずプルキンエ細胞に検出され、ついで内顆粒層に広がり生後2週令でほぼ成熟の染色パターンを示した。海馬では生後発育を通し歯状回にくらべ錐体細胞層、特にCA3が強く染色された。次に、培養1日後の未熟な小脳顆粒細胞にAATYKを強制発現させるとコントロールに比べ神経突起伸長、分枝の促進が観察された。以上の結果、AATYKの神経細胞分化、維持への関与が示唆された。

PE3-128 成体海馬歯状回における神経幹細胞の電気生理学的特性

福田 諭[1]、加藤 総夫[2]、山口 正洋[3]、宮本 有正[1]、久恒 辰博[1]
[1]東京大院・新領域・先端生命・細胞応答化学分野、[2]慈恵医大・医学科薬理学講座第二、[3]東京大院・医学系研究科医学部機能生物学・生理学講座

成体海馬歯状回において、神経細胞が歯状回最内層に存在する神経幹細胞から生まれることが知られており、現在は新生細胞数に影響を与える生体内外の各種環境因子が報告されつつある。しかしその一方、海馬歯状回の神経幹細胞がどのような電気生理学的特性を持っているか調べた報告は数少ない。本研究では、神経幹細胞のマーカーであるnestin遺伝子の2ndイントロンにGFP遺伝子を組み込んだマウスを用い、蛍光強度を指標に神経幹細胞を同定することで、細胞の形状や電気生理学的な特性を調べた。その結果、最も強い蛍光を持ち分子層に向けて多肢状の突起があり、静止膜電位が-70mV以下膜抵抗が150MΩ前後でA電流を持ち、電気刺激に対しグリア的な反応を示すAタイプ細胞、ややhilus側にあり突起がなく静止膜電位が-60mV前後、膜抵抗が1GΩ近くのBタイプ細胞など、いくつかのタイプがあることが判明した。現在各タイプの細胞の各種神経伝達物質に対する応答について調べており、その結果も合わせて報告する。

PE3-129 PACAP mRNA発現におけるp38 MAPキナーゼの関与

酒井 啓行[1]、橋本 均[1]、新谷 紀人[1]、市堀 絢子[1]、廣瀬 惠[1]、馬場 明道[1,2]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・分子医薬

PC12細胞において，PACAPの転写活性およびmRNA発現は，PACAPとNGFの併用により相乗的に増加する．さらにPACAP, NGFの単独作用による発現はPD98059 (ERK キナーゼ阻害剤)によって阻害されるが，PACAPとNGFの併用による相乗的発現増加は抑制されなかったことから，この発現には複数のシグナル系が関与していることを以前に報告した．今回，この発現に関与するERK以外のシグナル系についてPC12h細胞を用いて検討した．その結果，SB203580 (p38 MAPK阻害剤)により，PACAPによる発現およびNGFとの併用によるPACAP発現が抑制された．PACAPは，PC12細胞の突起伸展作用を有しており，さらにNGFによる突起伸展作用を著明に促進する．しかし，PACAP mRNA発現の場合とは異なり，PACAPの突起伸展促進作用はPD98059によって抑制され，SB203580では抑制されなかった．以上の結果より，PACAP受容体はp38およびERKを介して種々の作用を調節しており，p38はPACAP mRNA発現に重要な役割を果たすこと，これに対して，突起伸展促進作用にはERKが関与することが示唆された．

PE3-130 Rho-kinaseとその基質蛋白質による大脳皮質発生過程における細胞形態制御機構

金児 貴子[1,2]、天野 睦紀[1]、中山 雅敬[1,2]、貝淵 弘三[1]
[1]名古屋大院・医・細胞情報薬理、[2]奈良先端大・細胞内情報

神経上皮細胞が分裂して産生された神経細胞の多くはradial glia fiberを足場として表層側へと移動する。しかしながら、これらの神経細胞やradial glia細胞の形態変化がどのような分子機構によって制御されているかは、ほとんど明らかになっていない。最近、私共を含むいくつかの研究室によって、Rho family低分子量GTP結合蛋白質Rho, Rac, Cdc42がそれぞれ特異的なeffector分子を介して細胞運動、細胞接着、細胞極性形成などの細胞機能制御に関与していることが示された。本研究では、Rho familyのeffector分子であるRho-kinase/ROK/ROCKに焦点をあて、Rho-kinaseとその基質蛋白質の大脳発生段階における役割を解析することにより、発生過程における細胞のダイナミックな形態変化の分子機構を明らかにすることを目的とした。electroporation法による遺伝子導入と組織スライス培養を組み合わせた手法を用い、Rho familyのeffector分子を過剰発現させ、ラットの大脳皮質形成過程においてどのような機能を担っているのか解析を行った。その結果、私共はRho familyのいくつかのeffector分子がradial glia fiberおよび神経細胞の特徴的な形態変化を引き起こすことを見い出した。

PE3-131 神経特異的新規タンパク質BRINPの発現解析とノックアウトマウスの作成

中谷 俊幸[1]、荒井 直亮[1]、浅利 優[1]、川野 裕美[1]、小林 三和子[1]、松本 健一[2]、有賀 寛芳[2]、松岡 一郎[1]
[1]北大院・薬・神経科学、[2]北大院・薬・分子生物学

我々はこれまでに骨形成因子 (BMP) とレチノイン酸 (RA) が交感神経の分化初期に作用して神経栄養因子応答性を制御することを明らかにするとともに、BMP/RAによって誘導される神経特異的新規蛋白質BRINP (BMP/RA-Inducible Neural-specific Protein) を同定した。BRINPは神経活動の亢進により発現が増強されること等から神経高次機能への関与が示唆された。そこで本研究では、BRINPの細胞レベルでの存在部位の解析および個体レベルで生理機能を明らかにするために遺伝子欠損マウスの作成を行った。BRINP-C末ペプチド抗体を用いて培養交感神経細胞を染色すると、神経繊維上および細胞体上に存在が観察された。胎児培養脳細胞を同様に染色すると、神経繊維上およびマイクログリアの細胞膜表面にドット状に存在が観察された。これらから、BRINPの神経系細胞間相互作用への関与が示唆される。遺伝子欠損マウスについては、まず開始コドン周辺をNEO耐性遺伝子に置換したES細胞株を樹立した。このES細胞株より得たキメラマウスを交配させ、現在までにBRINP欠損ホモマウスの出生を確認した。今後このマウスを組織学的、行動学的に解析し、BRINPの生理機能を明らかにしたいと考えている。

PE3-132　FGF応答性神経幹細胞における分化抗原の発現に関するEGFの影響

山之端　万里[1]、中山　たかね[1]
[1]創価大・生命研

ラット前脳の神経幹細胞・前駆細胞はBasic fibroblast growth factor (FGF-2)によりneurospheres を形成する。発生後期では neurospheresの形成に影響をおよぼすEpidermal growth factor (EGF) のニューロンおよびグリアへの分化について、細胞系譜の観点から検討した。フローサイトメトリー(FCM)により幹細胞および前駆細胞をSortingした。5×10^{3}cells/cm^{2}の細胞をTransferrin, Insulin, Heparinを含むDMEM/F12の基礎培地にFGF-2添加して培養し、その一部はEGFに切り替えて培養した。形成したspheresはFCMおよび免疫組織化学によりNestin、Tuji1、A2B5、MAP-2、GFAP、O4の抗原解析を行い、それらの陽性比率を経時的に調べた。解剖後のSortingから初代培養における全行程は無血清で行った。今回、FCMによるネガティブセレクションで幹細胞リッチな細胞懸濁液と、予め抗A2B5抗体を用いることで前駆細胞を分取した。幹細胞懸濁液ではFGF-2応答性の細胞は主にNestin, Tuji-1, Map-2陽性であるのに対して、A2B5陽性細胞はEGFで培養した細胞から主にNestinとA2B5が陽性を示した。　さらにdifferentiation mediumでは、後者はGFAP及びO4に陽性であった。以上の抗原解析の結果より、経時的にFGF応答性の細胞からはNeuron系が優位に、またEGFの影響でGlia系へと分化の方向が差別化されることが示唆された。

PE3-133　大脳皮質構築過程における細胞移動へのBDNFの影響

大宮　誠[1]、村井　里菜[1]、古川　昭栄[1]
[1]岐阜薬科大学・分子生物学教室

神経幹細胞に対する神経栄養因子の作用は培養細胞を用いた断片的な結果から類推されるだけで、実際の脳内での作用について明確な証拠はほとんどない。そこで脳内に広範に分布し様々な作用が知られているBDNFに着目し、脳発達過程での役割を大脳皮質構築過程における細胞の移動という観点から検討した。
E13胎仔を在胎するマウスの腹腔内にBrdUを投与し細胞をラベルした。その後胎仔脳室内にBDNF(700ng)を投与し、2日後大脳皮質内でのBrdU陽性細胞の分布を調べた。その結果、BDNF投与群では、皮質板内に移動した細胞が約2倍ほど増加していた。そこで次にE13で同様の操作を施した後自然分娩させ、生後での影響を検討した。本来E13でBrdUラベルされた細胞は、生後では4層付近に陽性細胞が多く認められるのに対し、BDNF投与群では6層に陽性細胞が多く分布していた。
大脳皮質構築過程において細胞の移動はinside-outの法則に従っている。本研究結果と併せて考えると、脳室内に投与したBDNFは神経幹細胞に作用し、非対称分裂の時期を早めるなど、ニューロンへの分化のタイミングを乱すことにより細胞移動に変化を与えたと考えられた。

PE3-134　骨髄間質細胞は神経幹細胞をニューロンへの分化誘導を促進する

鄭　且均[1,2]、飛田　秀樹[1,2,3]、金　へ亭[1]、児玉　裕司[1]、呉　春珍[1]、西野　仁雄[1,2,3]
[1]名古屋市立大・医・第２生理、[2]未来開拓学術推進事業、[3]目標達成型脳科学研究

骨髄間質細胞は、造血細胞の増殖/分化を支持する細胞であり、増殖因子やサイトカインを分泌することが知られている。我々は、神経幹細胞が骨髄間質細胞によって神経細胞へ分化誘導されるかどうかについて、神経幹細胞と骨髄間質細胞の共培養系で検討した。ラット（E12.5）中脳腹側部由来神経幹細胞をbFGF存在下の無血清培地を用いて調整し、PA6細胞（骨髄由来間質系 cell line）あるいはラット大腿部由来骨髄間質細胞(rBMSC)と１％血清存在下で共培養した。神経幹細胞はPA6細胞あるいはrBMSCと７日間共培養することにより、MAP-2陽性細胞及びGFAP陽性細胞に分化誘導された。単独培養した神経幹細胞と比べ、共培養した神経幹細胞はMAP-2陽性細胞数が約1.5倍に増加し、著しい突起伸展が認められ、細胞ネットワークが非常に発達していた。しかし、PA6細胞とrBMSCの分化誘導能には大きな違いは認められなかった。これらの結果は、骨髄間質細胞は神経幹細胞の神経分化を促進することを示唆する。

PE3-135　成獣ラット前脳脳室上衣下層および吻側細胞移動路におけるラジアルグリア様細胞の分子表現型

安岡　克倫[1]、平田　和穂[1]、倉岡　晃夫[1]、シャリフル イスラム　エーチィーエム[1]、川渕　優[1]
[1]九州大・医・形態解析、[2]九州大学大学院医学研究院形態解析学講座

成獣ラット前脳の側脳室上衣下層から嗅球までの吻側細胞移動路において、APP及び各種グリアルマーカー、神経幹細胞のマーカーのNestin、そしてNCAM-Hの抗体を用い免疫組織化学的染色を施し共焦点レーザー顕微鏡で解析した。APPは側脳室上衣下層において上衣細胞や上衣下細胞の細胞質及び吻側方向に伸びる突起に強く発現し、細胞移動路のAPP弱陽性networkに連続していた。APP陽性の上衣細胞、上衣下細胞及びnetworkはS100あるいはGFAP陽性であった。このラジアルグリア様細胞はVimentin及びNestinによる免疫染色でも認められた。APPとVimentin間ではその陽性細胞の発現様式は類似していたが、Nestinでは必ずしも一致しなかった。すなわちNestin陽性細胞はS100及びGFAPを発現しなかった。APPまたはNestinとNCAM-Hの共存をみると、APP陽性の細胞間及びnetwork状構造の間隙にはNCAM-H陽性神経芽細胞の細胞塊がみられ、両者はしばしば密接に接していた。またNestin陽性細胞はNCAM-H陽性神経芽細胞と極めて密接に接していた。　以上のようにラジアルグリア様細胞には三つの分子表現型すなわちAPP、Vimentin、Nestinがみられた。

PE3-136　プロスタグランジンE2の歯状回細胞増殖に対する効果

内田　克哉[1]、組橋　堅太郎[1]、黒沢　怜史[1]、町田　武生[1]
[1]埼玉大院・理・生体制御

脳虚血後の海馬歯状回領域においては、プロスタグランジン（PG）合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）の誘導が観察される。また虚血後の同領域では、ブロモデオキシウリジン陽性細胞数の顕著な増加とともに神経細胞の新生が観察される。昨年我々は、虚血後の歯状回細胞増殖がアセチルサリチル酸の投与によって減少することを報告し、COXと歯状回細胞増殖の関与を示した。今回我々は、PGE2のラット海馬培養細胞への添加、ならびに脳内への直接投与を行い細胞増殖への影響を解析した。その結果、PGE2は用量依存的に細胞の増殖活性を促進することが明かとなった。
一方、神経前駆細胞や神経系幹細胞はb-FGF依存的に自己増殖能を維持することが報告されている。そこで我々は、PGE2による増殖活性の上昇がb-FGFの発現を介するものか否かを検討するため、ノザンブロッティングによりb-FGF mRNAの発現を解析した。海馬培養細胞におけるb-FGF mRNAの発現量は、PGE2の添加によって上昇することが明らかとなり、歯状回細胞増殖に対するプロスタグランジンE2の積極的な関与が示唆された。

PE3-137　脈絡叢上衣細胞の脊髄への移植によるアストロサイトへの分化

北田　容章[1]、Shushovan Chakrabortty[1]、松本　直也[1]、武富　雅則[1]、井出　千束[1]
[1]京都大院・医・機能微細形態

Choroid plexus ependymal cells (CPECs) are a continuation of, and have the same origin as, ventricular ependymal cells. As an extension of previous studies of CPEC grafting for nerve regeneration in the spinal cord, we investigated the capacity of cultured choroid plexus ependymal cells to differentiate into other types of cells. The choroid plexuses were excised from the fourth ventricle of green fluorescent protein (GFP)-transgenic mice and, after dissociation, cultured for 4 to 6 weeks. Monolayered CPECs were harvested and injected into the pre-lesioned spinal cords of wild-type mice. Some transplanted cells became immunoreactive for glial fibrillary acidic protein (GFAP), but negative for neurofilament and myelin basic protein. Immunoelectron microscopy showed that the GFP-positive transplanted cells positive for GFAP contained numerous bundles of intermediate filaments, a morphological characteristic similar to that of astrocytes. These results indicate that at least some cultured CPECs have the capacity to differentiate into astrocytes.

PE3-138 Rostral migratory streamにおけるカルレチニン陽性細胞の動態

川岸 久太郎[1]、Zhiyou Li[1]、福島 菜奈恵[1]、横内 久美子[1]、森泉 哲次[1]
[1]信州大・医・第二解剖

【目的】前脳領域の神経幹細胞の移動路であるRostral migratory stream (RMS) におけるCalretinin(+)細胞の動態について検討した。【方法】成熟雄ラットを使用した。イボテン酸注入によりRMSとその周辺領域を広範に損傷し、Calretinin(+)細胞の動態を調べた。また嗅球除去2週後のCalretinin(+)細胞の分布を調べた。さらに正常ラットにThymidineを注入し、Thymidine(+) Calretinin(+)細胞の動態を調べた。【結果】イボテン酸注入により、RMSとその周辺領域のCalretinin(+)細胞はほとんど消失した。その後Calretinin(+)細胞はRMSとその周辺領域に増加し、注入10-14日後にはControl値以上に増加した（RMS：182%；周辺領域：142-221%)。嗅球除去により、RMSのCalretinin (+)細胞はControl値の193%に増加した。RMSにおける一切片当たりのThymidine(+) Calretinin (+)細胞数は、1.4 (24h)、3.8 (2w)、0 (8w) であった。【結論】Neural & neuronal precursor cellsで構成されるRMSでは、たえずニューロン形成が進行しており、Calretinin(+)細胞は傷害後比較的早い時期に再生された。RMS周辺領域でのCalretinin(+)細胞の再生はRMSに隣接した部位に限局していた。

PE3-139 ラット海馬培養スライス標本における歯状回顆粒細胞新生の検討

鎌田 真希[1,2]、南 宏美[2,3]、八尾 寛[2,3]
[1]東北大院・医・神経細胞制御学、[2]CREST、科学技術振興事業団、[3]東北大院・生命科学・脳機能解析

海馬歯状回顆粒細胞の新生が成体にも存在することが*in vivo*の系で報告されている。今回我々は、ラット海馬歯状回顆粒細胞の新生が、培養スライスの*in vitro*系においても認められるかを検討した。
生後7日齢のラットから海馬スライス（350 μm）を調整し、membrane法で培養した。培養5日後、12日後、19日後の海馬スライスにthymidineのアナログであるBrdUを投与し、DNA合成期にある細胞を標識した。その後、免疫組織化学的手法を用いてBrdUに対する抗体と成熟した顆粒細胞のマーカーであるcalbindinD28Kに対する抗体の二重染色を行い、歯状回の顆粒細胞層にBrdU-positiveな細胞の存在を確認した。
また、幼弱な顆粒細胞には、特異的な神経細胞接着分子であるPSA-NCAMが発現していることが知られているので、この分子に対する抗体を用いて免疫染色した。その結果、培養30日後のスライス標本で、顆粒細胞からCA3領域に伸展している苔状線維を確認した。
以上の結果より、*in vivo*同様、培養スライスの*in vitro*系においてもラット海馬歯状回顆粒細胞の新生が起こることが示唆される。

PE3-140 Amidaの機能解析

Yehua Gan[1]、平 英一[1]、市川 久詞[1]、藤本 崇宏[1]、三木 直正[1]
[1]大阪大院・医・情報薬理

我々はAmidaをyeast two hybrid systemによりArc（神経系最初期遺伝子）と相互作用する新規核蛋白質として単離している。前回、AmidaのmRNAはNorthern blot法によってラット各組織の中で脳に発現レベルが高いと報告した。今回、Amidaの機能と調節について検討した。AmidaはCOS-7細胞にtransfectionすると、細胞の増殖が顕著に抑制することを見いだした。そこで、各種Amidaのdeletion mutantsを作製し、細胞の増殖を抑制する機能領域を決定した。一方、DNAアフィニティクロマトグラフィーよりAmidaがDNA結合活性を持つことが分かった。また、このDNA結合ドメインには、細胞の増殖を抑制する機能も存在することが明らかとなった。さらに、この領域内にはCdc2によるリン酸化可能部位が複数存在することから、これらの部位のCdc2によるリン酸化の可能性を in vitroで検討した。その結果、AmidaはCdc2/cyclin Bによりリン酸化されることが明らかになった。さらに、Cdc2/cyclin Bによりリン酸化される部位を決定するために点変異cDNAを作製し検討したところ、AmidaのSer-180番がリン酸化されることが明らかとなった。また、Ser-180番の点変異のAmdiaでは、DNAとの結合活性が増加することがわかった。以上の結果よりAmidaはCdc2によりリン酸化をうけることより細胞周期の制御を行っていることが示唆された。

PE3-141 小脳原基の後縁部に由来する細胞の移動

小野 勝彦[1]、津森 登志子[1]、横田 茂文[1]、安井 幸彦[1]
[1]島根医大・解剖学第2

発達期の小脳の後縁部は上菱脳唇と呼ばれ、顆粒細胞の起源となる領域と考えられている。本研究では、上菱脳唇を含む 小脳後縁部の細胞にEGFP遺伝子を電気穿孔法により導入し、標識された細胞の移動様式を調べた。実験にはニワトリ胚を用い、主に孵卵4日目（E4）にEGFP遺伝子を導入し、E10まで経時的に胚を取り出し、後脳でみられるEGFP陽性（EGFP+）細胞の形態と分布を調べた。その結果、導入2日目のE6には、小脳後縁部から吻側方向に伸びる突起が観察され、形成が始まった直後の外顆粒層（EGL）や小脳深部にEGFP+細胞が認められた。E7～8になると、軟膜表面に対して放射状に配列するEGFP+細胞が出現するようになり、このような細胞のなかに、平行線維を伸ばしてT字型をした典型的な内方移動を示す段階の顆粒細胞の存在が認められた。この時期には、EGFP+細胞は小脳原基のみならず、脳幹の背外側部にも見られるようになった。E10になると、EGFPの発現は弱くなる傾向にあったが、平行線維は観察された。以上の結果、少なくともニワトリ胚小脳では、外顆粒細胞の内方移動はこれまで考えられていたよりも早期で、EGLの形成開始後1～2日目には始まることが強く示唆された。また、小脳原基に由来する細胞が脳幹外側部に移動することも明らかにされた。

PE3-142 ヨタリマウスの脳梁交連線維系

青木 岳也[1,2]、御子柴 克彦[3]、渡辺 義文[2]、寺島 俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]山口大・医・神経精神医学、[3]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門

ヨタリマウスは*Dab1*遺伝子異常による神経奇形マウスで、大脳皮質、小脳、海馬等にリーラーマウスに類似する細胞構築異常を呈する。今回我々は、ヨタリ、リーラー、対照マウスの脳梁交連線維系(callosal commissural system; CC) を逆行性、順行性標識法により比較した。逆行性標識法として組換えアデノウイルスによるβ-galactosidase組織化学法を、順行性標識法としてbiotin-dextranを使用した。生後21日齢のヨタリ、リーラーおよび正常マウスの運動野にトレーサーを注入し、対側の同領域で観察した。その結果、正常マウスのCCニューロンは主にII/III層より起こり、その終末は対側のII/III層に終止していた。一方、ヨタリマウスでは皮質の全層にわたりCCニューロンとその終末が分布していた。リーラーマウスにおいても標識CCニューロンは皮質全層にわたって分布していたが、ヨタリマウスと比較して分布形態には統計的に有意の差が認められた。順行性に標識されたCC 線維終末は、正常マウスでは軸索がほぼ皮質のradial方向に伸長していたのに対し、ミュータントマウスでは迂曲して伸長していた。ヨタリ、リーラーマウスともにその細胞構築異常は極めて類似しているが、両者の皮質構築には差異があることが示唆された。

PE3-143 神経突起伸長における細胞内カルシウム放出による制御機構の発生変化

竹居 光太郎[1,2]、徳重 直子[2]、高松 研[1]、御子柴 克彦[2,3,4]
[1]東邦大・医・第2生理、[2]科技振団・ERATO・御子柴細胞制御プロジェクト、[3]東大・医科研・脳神経発生分化、[4]理研・脳総研センター・発生神経

我々は鶏卵胚後根神経節(DRG)細胞の突起伸長において成長円錐内の1型イノシトール3リン酸受容体（IP3R1）を介する細胞内カルシウム放出が重要な役割を演じ、そのシグナル下流にNO-cGMP系が関与することを明らかにしてきた。今回、IP3R1遺伝子欠損マウスを用いて検討を加えたところ、胎生期及び生後1日目ではIP3R1遺伝子欠損マウスの培養DRG細胞の突起伸長は野生型に比して抑制されていたが、生後6日目にはその抑制効果は消失した。細胞内カルシウムストアを枯渇させる薬剤TGやIP3受容体の阻害剤2APBによる突起伸長の抑制効果も生後6日目に減弱した。鶏卵胚培養DRG細胞の突起伸長について発生段階を追って同様の検討を行ったところ、卵胚13日以降ではTGや2APBによる突起伸長の抑制効果が減弱した。更に、カルシウム依存性脱リン酸化酵素カルシニューリンの阻害剤の突起伸長に及ぼす影響は、TGおよび2APBによる突起伸長の抑制効果と同様の発生変化を示した。IP3R1を介する細胞内カルシウム放出による突起伸長の制御機構は発生段階を追って変化することが示唆され、それに伴って突起伸長に関与するカルシウムシグナルの下流因子も変化するものと考えられた。

PE3-144　鼻プラコードからの移動細胞はニワトリ胚において嗅神経線維より先に脳に入るか

宮川　桃子[1]、石　龍徳[1]
[1]順天堂大・医・第二解剖

哺乳類では鼻プラコードの細胞は嗅神経線維の伸長開始に伴って移動を始め、神経線維に続いて発達中の終脳の嗅球原基に進入すると報告されている。しかしニワトリ胚においては、鼻プラコード由来の細胞が孵卵3日(72時間)に終脳吻側との間に索状に配列した後、最初の嗅神経線維が孵卵90時間頃その細胞索の中に伸び出すことを2000年の大会で報告した。
鼻プラコード由来の移動細胞が嗅神経線維の経路と到達点を決め、また嗅球の発達に関与する可能性が考えられる。そこで今回は鼻プラコード由来の細胞と脳の関係を、ラミニン抗体を用いた免疫組織化学により脳の基底膜を染色することにより調べた。鼻プラコード由来の移動細胞は孵卵2.5-3日の生きた胚の鼻プラコードを蛍光色素DiIで標識することとPSA-NCAMの免疫染色により同定した。共焦点レーザー顕微鏡により解析した結果、鼻プラコードから移動する細胞の集団は孵卵3日以前から脳の腹外側から吻側にかけて脳表面の基底膜に密着することがわかった。この細胞集団内にはラミニンが点状に発現しており，olfactory ensheathing cells が含まれると思われる。また移動細胞が嗅神経線維より先に脳に進入する可能性を示唆する像が得られた。

PE3-145　ネットワーク再構築のための神経細胞少数培養法

大沼　清[1]、四方　哲也[1,2,3]
[1]東大院・総文化・広域、[2]阪大院・工・応生、[3]科技団若手研究

【目的】培養細胞を使い神経ネットワークの実験を進めるため、純化した細胞を用い、再現性良く小さな(1~10細胞)ネットワークを構築する事を試みる。神経細胞のみを低密度（または少数）で培養することは困難であると一般に言われているが、そのような培養に耐えられる細胞が存在する可能性がある。本研究は少数での培養に適した細胞を選定するための基礎実験である。
【方法】サンプルは、ラットの小脳の顆粒細胞を使用した。顆粒細胞は純化した細胞が大量に（~10^6／匹）得られる神経細胞である。生後4~7日齢ラットの小脳より細胞を取り出し、Percollで濃度ステップ遠心をして小細胞層（顆粒細胞が多く含まれる）を抽出した。更に、培養皿に撒いて30分静置した後、培養皿に接着していない細胞を回収することを2回繰り返し、接着性の高いグリア細胞等を除いた。以上の手法は文献1)に準拠した。細胞の選別には、セルソータ（ベックマン・コールター）も使用した。得られた顆粒細胞をマルチウェルディッシュに1~数個ずつ撒き、経過を観察した。結果は本年会で報告する。
参考文献 1) M E Hatten et. Al., The Cerebellum: Purification and coculture of identified cell population, Culturing Nerve Cells 2nd edition, The MIT Press, 1998

PE3-146　三叉神経求心線維終末の急速な再集合が視床バレロイドを再構成する起動力となる

山門　誠[1]
[1]自治医大・医・解剖

視床のバレロイドは生後３日にその細胞集合が見られヒゲのパターンを再現するトポグラフィーが構成される。この時期に、特定のヒゲ（Ｃ２）を残し周囲のヒゲ（Ｂ２，Ｃ１，Ｃ３，Ｄ２）を破壊すると、５日後、すなわち、生後８日目には破壊されたヒゲに対応するバレロイドはなくなり、残されたヒゲに対応するバレロイドが幾分サイズを拡大して新しいトポグラフィーを視床に再構成する。この再編に伴い、個々のバレロイドに一致して三叉神経主知覚核に起始する求心線維の終末分枝が再集合する。したがって、生後３日に一度形成されるバレロイドの内、残されたヒゲに対応するバレロイドの細胞群とこれらを支える求心線維の終末分枝とに生じる変化を中心に、何らかの方法で、破壊されたヒゲに対応するバレロイドが削除される。このような変化は、ヒゲを破壊した２４時間後にすでに起こる。そこでは、破壊されたヒゲに対応するバレロイドに相当する終末分枝の集合は存在せず、糸球体状の終末分枝の集合が形成され、これらの相互配置は、ちょうど、残されたヒゲに対応するバレロイドの存在を反映していた。以上の結果は、求心線維の終末分枝の急速な再集合がバレロイドを再構成する原動力となることを示す。

PE3-147　Chick脳の視床-皮質投射路における左右非対称性は光刺激により誘導的に決定される

小柴　満美子[1,2]、養王田　正文[2]、菊池　建機[3]、中村　俊[1]
[1]国立精神・神経セ・神経研・診断、[2]東京農工大・工・生命工、[3]国立精神・神経セ・神経研・モデル動物

脳半球の側性化はヒトの言語機能をはじめ良く知られた事実であるが、その分子的基盤は不明である。我々は脳機能の側性化について機能的、解剖学的解析が比較的すすんでいる鳥類をモデルにし、その分子的基盤を明らかにする目的で、視覚認知機能に関わるとされている視床ー皮質(visual Wulst)投射路の解剖学的解析を行った。Chick脳の機能的側性化は孵化直前の数時間（臨界期）に左右の目の一方から光刺激を受けることで誘導されるが、この視床ー皮質投射路も片眼からの光照射により優位脳となった側の視床投射路が優位になるとされている。我々は、この投射路の非対称性が光刺激により反転するか否かを明らかにするために２色の蛍光性トレーサーを用いて皮質から視床を逆行性に標識し、脳切片を作成後、共焦点顕微鏡を用いて定量的な解析を行った。その結果、この経路には確かに非対称性が存在すること、さらにこの非対称性は光照射により反転することを見いだした。この結果は、視床皮質投射路の非対称性は遺伝的に固定されたものではなく、臨界期における光刺激により誘導的に決定されるものであることを示すとともに、脳の機能的側性化と強い相関があることを示している。

PE3-148　神経奇形マウス・ヨタリとリーラーの大脳皮質細胞構築異常

山本　達朗[1]、美崎　佳寿代[1]、御子柴　克彦[2]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]東京大・医科学研究所・基礎医科学大部門

ヨタリマウスおよびリーラーマウスは、それぞれ*Disabled*-1 (*mDab*-1)遺伝子と*reelin* (*Reln*)遺伝子の変異により、いわゆるリーラーフェノタイプを呈する神経奇形マウスである。ヨタリマウスの皮質脊髄路ニューロンが異所性に存在し、その分布がリーラーマウスの皮質脊髄路ニューロンの分布と有意差があることは、以前本学会にて報告した（山本ら、1999)。今回我々は、ヨタリマウスの皮質構築異常をより詳細に解析するために、ヨタリマウスの視床の外側腹側核にWGA-HRPを注入し、正常マウスの大脳皮質第6層ニューロンを占める皮質視床路ニューロンの分布について、ヨタリとリーラーマウスの比較を行った。ヨタリマウスでは、標識された皮質視床路ニューロンの大部分が軟膜直下に分布するが、リーラーマウスでは、軟膜直下と大脳皮質の深部に二極化して分布していた。同様の傾向は、両ミュータントマウスにおける皮質脊髄路ニューロンの分布でも見られた。これらの所見は、ヨタリマウスとリーラーマウスの皮質構築異常に差があることを示すものであり、Reelin蛋白質とその下流で機能するmDab1蛋白質は、異なる作用を持つことを示唆する。

PE3-149　シグナルシークエンストラップ法を用いた運動ニューロンの細胞間シグナル伝達分子の探索

岡藤　辰也[1]、西園　啓文[1]、田中　英明[1]
[1]熊本大院・医・神経分化学

運動ニューロンから筋肉への投射は、神経回路形成のメカニズムを研究するための優れたモデルとして古くから用いられている。運動ニューロンは投射する筋肉の違いによって複数のサブタイプに分かれ、運動ニューロンカラム内でクラスターを形成する。これまでの研究から、運動ニューロンのサブタイプはLIM/ホメオドメイン型の転写因子群の発現の組み合わせによって規定されることが示されている。しかし、個々のサブタイプに属する運動ニューロンの軸索ガイダンスに関わる分子についての知見は非常に少ない。そこで我々は、運動ニューロンの軸索ガイダンスに関わる分子のクローニングを目的に、イムノパニングによって濃縮した運動ニューロンから、シグナルシークエンストラップ法を用いて分泌型、膜結合型のタンパクをコードする遺伝子のスクリーニングを行った。本大会では、これまでのスクリーニングで得られた新規遺伝子について、*in situ* ハイブリダイゼーションによる発現パターンの解析結果を中心に報告する。

PE3-150　滑車神経の底板非依存性背側投射

村上　富士夫[1]、大竹口　浩蔵[1]
[1]大阪大院・基礎工・生物工学

滑車神経の細胞体は峡近傍の後脳神経管腹側部で生まれ、背側に軸索を投射する。コラーゲンゲル中の共培養では滑車神経軸索は底板によって反発され、この反発がnetrin-1によって再現されることから、滑車神経の背側投射には底板に発現するnetrin-1による反発の関与が考えられている。しかしnetrin-1欠損マウスでもほぼ正常な走行を示し、この説明は十分ではない。本研究では以上のような矛盾した結果の原因を追及するため、移植操作を用いて滑車神経軸索の背側投射を再検討した。そのため、まず滑車神経軸索の発達をDilによる標識とF84.1抗体による免疫染色で調べた後、中脳と後脳を含む展開培養系を用いて滑車神経の発達を再現した。背側投射は培養標本から底板を除去しても観察された。また伸長経路に底板の移植片をおいても底板から反発を受ける様子は見られなかった。以上の結果は底板による反発は滑車神経軸索のガイドにとって必須ではないことを示している。

PE3-151　嗅上皮化学的障害後のマウス嗅球における*reelin*遺伝子発現変化

奥山　綾子[1,2]、寺島　俊雄[1]、三木　明徳[2]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大院・医・基礎理学療法学・生体構造・機能解析

リーラーマウスの原因遺伝子*reelin* (*Reln*)は、ニューロンの細胞移動や中枢神経系の組織構築形成に関与すると考えられている。成体期では、脳のほとんどの領域において*reelin*発現は著しく減弱するが、嗅球では強い発現が維持される。嗅球では、成体期においても細胞移動やシナプス新生が起きていることが知られている。そこで今回、嗅上皮障害後の嗅神経の再生と*reelin*発現との関係を調べる目的で以下の研究を行った。成体マウスの鼻腔内に硫酸亜鉛を投与後、経時的に動物を灌流固定し、嗅上皮障害後の嗅球における*reelin* mRNAの発現の変化を*in situ* hybridization法によって観察した。同時に、灌流固定の2日前に3.5%WGA-HRPを実験動物の鼻腔内に注入し、嗅神経終末を順行性標識した。その結果、対照マウスの嗅球では僧帽細胞及び房飾細胞に*reelin*の強い発現が見られたが、硫酸亜鉛の鼻腔内投与後5日目のマウス嗅球ではこれらの細胞における*reelin*遺伝子発現が著しく減退した。上記の結果は、発生期における細胞移動制御の他に、嗅神経活動に関連した嗅覚神経回路の維持にリーリン・シグナル系が何らかの役割を果たしている可能性があることを示唆する。

PE3-152　新生仔マウス脳幹におけるリーリンmRNAの発現

薛　富義[1]、奥山　綾子[2]、山本　達朗[1]、美崎　佳寿代[1]、吉川　知志[1]、寺島　俊雄[1]
[1]神戸大院・医・脳科学・神経発生、[2]神戸大院・医・基礎理学・生体構造・機能解析

リーリンは神経細胞の移動と細胞構築形成に重要な役割を果たす分泌性蛋白であるが、脳幹における発現部位についてはこれまで詳細な報告はない。そこで今回、新生仔マウス（P 0.5）脳幹におけるリーリンの発現部位を非放射性*in situ* ハイブリダイゼーション法によって調べた。その結果、延髄尾側部においては、軟膜下に沿い外側網様核に至る辺縁領域に強い発現が認められた。また、同様の経路で移動する外側楔状束核、前庭神経内側核にもやや強い発現が認められた。下オリーブ核における発現は微弱であったが、その周辺領域には強い発現がみられた。さらに延髄吻側部の脳室下帯から疑核領域にわたりその移動経路に沿った痕跡的な発現を認めた。橋においては、蝸牛神経背側核、橋核、青斑核に強い発現が認められた。中脳においては、下丘、上丘の帯層、赤核、外側毛帯核に、間脳後部においては内側膝状体に強い発現が認められた。新生仔マウスの上記部位におけるリーリン発現の意義は不明であるが、リーリンが胎生期における脳幹ニューロンの細胞移動および上丘における層構築に関わる一方で、聴覚伝導路の形成や生後における小脳求心系の神経回路網形成にも関与している可能性が示唆された。

PE3-153　Reelin分子とそのシグナル伝達における構造・機能相関

久保　健一郎[1,2]、御子柴　克彦[2]、仲嶋　一範[1,3]
[1]東京慈恵会医科大学・DNA医学研・分子神経生物学、[2]東京大学院・医科研・発生神経分化、[3]さきがけ研究21

哺乳類の大脳皮質は6層からなる多層構造を持つ。この大脳の発生過程において、神経細胞は脳室に面した部位で誕生し、脳表面の軟膜側へと移動して、規則正しい配列をとる。この規則的な配列は、大脳皮質の最も表層に位置するCajal-Retzius 細胞から分泌される細胞外マトリックス分子Reelinによって制御されている。本研究で、われわれは、Reelinがホモダイマーとして存在することを見出した。N末端領域を欠損させたReelin変異体は、意外にも、2量体のみならず、3量体、4量体といったさらに巨大な会合体を形成する。この変異体の会合体は、正常リーリンの会合体に比べて不安定で、また、受容体結合部位を持つにも関わらず、下流へのシグナル伝達能（Dab1のチロシンリン酸化能）が弱い。これらの結果により、Reelinの全長が機能的な会合体（2量体）形成に必須であることが分かった。2量体によって複数の受容体が架橋されると予想され、これがリーリンのシグナル伝達に重要である可能性がある。

PE3-154　プロテオグリカン型蛋白質チロシンホスファターゼPTPζが小脳プルキンエ細胞樹状突起の形態形成に関与する

田中　正彦[1]、前田　信明[2]、丸野内　棣[1]
[1]藤田保健衛生大・総医研・応用細胞学、[2]基生研・総研大

PTPζはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして生合成される受容体型蛋白質チロシンホスファターゼであり、小脳では生後発生期に多量に発現している。我々は生後9日齢ラット小脳のスライス培養系を用いた解析により、PTPζがプルキンエ細胞樹状突起の形態形成に関与していることを見出した。In vivo 及びコントロール培養条件でのプルキンエ細胞樹状突起は、一本の一次樹状突起が上（分子層）方向に伸びる形態に形成されていく。それに対して、抗 PTPζ抗体やチロシンホスファターゼ阻害剤を添加した培養条件では、複数の一次突起や、横から下向きの一次突起を有する異常なプルキンエ細胞が現れた。PTPζのリガンドの一つである pleiotrophin は、小脳発生期に分子層に多量に存在する。Pleiotrophin-PTPζ結合を阻害するコンドロイチン硫酸を添加することによっても、上記と同様のプルキンエ細胞樹状突起の形態異常が現れた。PTPζの主たる発現部位はバーグマン・グリアの突起であるので、バーグマン・グリアがpleiotrophin-PTPζシグナリングの関与する細胞間相互作用を通じてプルキンエ細胞樹状突起の形態形成を制御している可能性が考えられる。

PE3-155　中脳ドーパミンニューロンの発生過程におけるチロシン水酸化酵素遺伝子プロモーターの発現特性：GFPを用いたイメージング解析

小林　和人[1]、松下　夏樹[1]、高橋　一彰[1]、木内　一壽[2]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]岐阜大・工

中脳ドーパミンニューロンは哺乳動物の発生過程で神経管腹側領域から誘導され、黒質-線条体系と中脳-辺縁皮質系を形成する。チロシン水酸化酵素（TH）をコードする遺伝子の発現は神経発生の過程および種々の環境因子によって調節される。本研究では、中脳ドーパミンニューロンの発生過程におけるTH遺伝子の発現調節の特性を評価するために、GFPを用いてTHプロモーターの発現パターンの時間変化を解析した。9 kbのラットTH遺伝子の5' 上流領域にGFPを融合した遺伝子を持つ複数のトランスジェニックマウス系統を作製した。中脳ドーパミンニューロンに最も高頻度にGFPを発現する系統（TH-GFP 21-31）を解析した。胎生11日と12日では、THとGFPの発現は中脳腹側領域に高い頻度で共存した。胎生14日過ぎよりGFPの発現は減少し、この減少は生後0日まで継続した。生後7日以後、GFPの発現は再び上昇し、TH陽性細胞の多くに検出された。9 kb のTHプロモーターは、ドーパミンニューロンの誘導時期および生後の発育期におけるTH遺伝子の活性化に必要な転写調節領域を含むことが示された。神経発生の過程におけるTH遺伝子の発現にはいくつかの時期特異的な調節機構の存在することが示唆された。

PE3-156　Rho GTPase シグナル伝達系の軸索パターン形成と神経細胞の生存における役割の解析

小林　憲太[1]、高橋　将文[2]、大隅　典子[2]、貝淵　弘三[3]、小林　和人[1,4]
[1]福島医大・生体機能、[2]東北大院・医・器官構築、[3]名古屋大院・医・薬理、[4]科学技術振興事業団

低分子量GTP結合タンパク質Rhoは、細胞の骨格や運動を制御する。Rhoの標的タンパク質の一つであるRho-kinaseは、Rhoシグナル伝達系において重要な役割を持つ。本研究では、Cre/loxPシステムを利用して、RhoとRho-kinaseのドミナントネガティブ遺伝子 (RhoA DN, Rho-K DN) を特定の神経細胞で発現するトランスジェニックマウスを作製した。胎生期のRhoA DNトランスジェニックマウスにおいて、第 12 番脳神経である舌下神経に顕著な軸索パターン形成の異常が認められた。この異常は、1) 軸索伸長の阻害、2) 軸索束の形成障害、3) 軸索の走行経路異常によって特徴付けられた。また、舌下神経細胞ならびに他の運動ニューロンにおいて、アポトーシスの誘導が観察された。Rho-K DNトランスジェニックマウスにおいても、RhoA DNマウスと共通の表現型が認められた。以上の結果から、神経回路形成と神経細胞の生存における、Rho/Rho-kinaseシグナル伝達系の重要な役割が明らかになった。

PE3-157　アクチン結合蛋白質コフィリンのリン酸化による神経突起の形成制御機構

戸島　拓郎[1]、高橋　正行[2]、大日方　昂[3]、伊藤　悦朗[1]
[1]北海道大・院理・生物科学、[2]北海道大・院理・化学、[3]千葉大・理・生物

雑種神経細胞株NG108-15を用いて，ニューロンの神経突起伸長制御機構について解析した。まず始めに，NG108-15がジブチリルcAMP (DBcAMP)処理により多くの神経突起を伸長することを確認した。次に，DBcAMPの入った培養液にKClを添加して細胞を培養したところ，有意に神経突起の数が減少した。この脱分極刺激による神経突起の退縮は，L型VDCCの阻害剤であるニフェジピンと，カルシウム依存的脱リン酸化酵素であるカルシニューリンの阻害剤であるシクロスポリンAによって抑制された。ところで，成長円錐の運動性は，アクチンの動態によって厳密に制御されている。そこで次に，アクチン結合蛋白質の一つであるコフィリンのリン酸化状態を等電点電気泳動法を用いて調べた。その結果，コフィリンはDBcAMP処理によってリン酸化され，脱分極刺激によって脱リン酸化されることが明らかになった。この脱分極刺激によるコフィリンの脱リン酸化は，シクロスポリンA 処理により抑制された。以上の結果から，神経突起の伸長と退縮は，それぞれcAMP・Ca^{2+}の下流でコフィリンがリン酸化・脱リン酸化を受けることで制御されている可能性が示された。

PE3-158　生後発育期ラット線条体におけるNOS含有神経線維によるpatchについて

村田　祐造[1]、増子　貞彦[1]
[1]佐賀医科大学・解剖学講座

線条体にはエンケファリンやサブスタンスP神経終末が密集したpatch領域があり、生後発育期にチロシン水酸化酵素(TH)がpatchを一過性に形成する。これまで我々はラット発生過程における線条体NO産生神経細胞の分布、形態変化を経時に観察してきたが、NADPH-diaphorase組織化学法により同様なpatch構造を認めた。今回、NADPH-diaphorase組織化学あるいはNOS免疫組織化学により、NOS-patchの分布および生後変化を調べ、ドーパミン終末と考えられるTH免疫陽性patchと経時的に比較検討した。NADPH-diaphorase陽性終末によるpatchとTH 陽性 patch は生後発生のほぼ同じ時期に出現し、同様な分布を示した。しかし、生後１０日目にはNADPH-diaphorase patchはmatrix領域と区別ができなくなり、TH陽性patchは５週目で不明瞭になった。また、中脳被蓋における黒質－線条体ドーパミン投射神経細胞におけるNOSの共存の可能性を確かめるために、THとNOS免疫組織化学で検索した。腹側被蓋領域の縫線部とmedial terminal nucleus of the accessory optic tractに共存神経細胞が観察されたが、黒質には共存神経細胞は見られなかった。このことより、黒質よりのドーパミン神経線維がNOSを共存しpatchを形成する可能性は少なく、内在性のNOS終末がドーパミン終末とともに一過性にpatch様分布を示すと考えられる。

PE3-159　ゼブラフィッシュ神経系底板に発現するESTの同定

調　恒明[1]、Fengyun Su[2]、Qin Li[2]、Weibin Zhou[2]、Christine Thisse[3]、John Kuwada[2]
[1]大分医科大学・生化学、[2]Department of Biology, University of Michigan、[3]*Institut de Genetique et de Biologie Moleculaire et Cellulaire*

発生過程において神経管の腹側に存在する神経系底板 (floorplate) は、交連ニューロンの成長円錐に対する誘引因子netrin、反発因子であるslitを発現し軸索の成長を制御していることが知られている。
Thisseらは、約5000個のゼブラフィッシュのESTについてrandomにin situを行い、発現パターンのカタログ化を進めている。Floorplateに発現する新たな軸索制御因子を検索することを目的として、その中のfloorplateに発現する３つの分子（A, B, C）について、詳細なin situによる発現解析を行うとともに、全長cDNAクローニングによりその構造を明らかにした。これらはいずれも、分泌性、もしくは膜結合性の分子であった。
１）Aは、未知のI型膜タンパク質であり、中脳および後脳の底板、中脳の背側正中、中脳・後脳境界に、脊髄においては、尾側に強く、頭側に弱い勾配を持って発現していた。
２）Bは、後脳、脊髄のmedial floorplate cellのほか、optic stalk, olfactory placodeの周囲、レンズなどに発現していた。
３）Cは、中脳、後脳のfloorplate、pharyngeal arch, hindbrainの一部に発現していた。

PE3-160　ゼブラフィッシュ嗅神経細胞軸索誘導におけるPKAシグナルの役割

吉田　知之[1]、伊藤　綾[1]、松田　尚人[1]、三品　昌美[1]
[1]東大・院医・分子神経生物、CREST・JST

誘引、反発分子による軸索誘導は神経回路網形成において重要な役割を担っている。しかし、誘引、反発分子に対する感受性を制御する成長円錐内の情報伝達機構についてはほとんど解明されていない。私達は嗅神経の軸索誘導におけるAキナーゼ(PKA)の役割を透明なゼブラフィッシュ胚を用いて解析した。嗅神経細胞特異的なOMPプロモーターにtauEGFPを繋いだレポーターカセットとOMPプロモーターに優性変異型PKAを繋いだエフェクターカセットを同一DNA断片上に繋ぎ合わせてゼブラフィッシュ胚に微量注入することによって、PKAシグナルの変化が嗅神経細胞の軸索誘導に与える影響を可視化することができた。恒常活性型PKAによる機能亢進は嗅上皮嗅球境界近傍の嗅球内で局所的に軸索の湾曲を促進させたのに対して、恒常不活性型PKAによる機能抑制は嗅上皮内で湾曲を促進させた。更に、恒常不活性型PKAを発現する嗅神経細胞の一部は軸索を嗅上皮嗅球境界を越えて嗅球側へ伸ばすことができなかった。これらより、軸索誘導時に嗅神経細胞内でPKAシグナルのスイッチが起こることが示唆された。PKAシグナルのスイッチは軸索が嗅上皮嗅球境界を通過できるように、誘導分子に対する感受性を調節すると考えられた。

PE3-161　皮質板形成過程における神経芽細胞の細胞運動

田畑　秀典[1]、仲嶋　一範[1,2]
[1]慈恵医大・DNA医学研究所・分子神経生物学、[2]科学技術振興事業団さきがけ研究２１

大脳では脳室帯で生じた神経芽細胞は、軟膜直下の辺縁帯まで移動し、皮質板神経へと分化する。従来は、神経芽細胞はグリア性の放射状繊維を足場として移動すると考えられてきたが、最近になって、この放射状繊維を伸ばす細胞は、神経細胞を産生する神経幹細胞であり、またこの細胞自体が軟膜まで伸ばした突起を退縮させながら細胞体が上昇し、皮質板神経に分化する場合があるという観察がなされた。近年、神経芽細胞の移動に関わる遺伝子が多く知られるようになってきたが、これらの遺伝子の機能を知る上でも、神経芽細胞の移動様式を再検討することが必須となった。我々は子宮内の胎児脳に対して電気穿孔法を用いてプラスミドDNAを導入する系を確立した。この方法で、EGFPを発現するベクターを導入した場合、その蛍光は非常に強く観察され、細かな突起の一本一本までも可視化することができた。つまり、脳室帯から出た神経芽細胞が、どのような形態的特徴を取りながら移動していくのかを辿ることができる。こうした観察から、脳室帯から中間帯へと侵入してくる細胞のほとんどは細かい突起を四方に伸ばす多極性細胞の形態をとることや、皮質板形成の初期段階では多極性細胞はサブプレートの下から軟膜直下までその繊維の数本を到達させることが明らかとなった。

PE3-162 孤束核ニューロン応答のtrial-to-trial variationsとequifinality ー内因性光学イメージング法による解析ー

矢澤 格[1]、佐藤 勝重[1]、佐々木 真一[1]、持田 啓[1]、佐藤 容子[1]、神野 耕太郎[2,3]
[1]東京医科歯科大・院・機能協関システム医学、[2]JAIC医療福祉技術専門学校、[3]林原生物化学研究所

in vivo実験で、迷走神経刺激によってラット延髄に誘発される内因性光学シグナルを画像化し、その性状について検討した。迷走神経を電気刺激すると、延髄のobex周辺領域に内因性の光学的応答が誘発される。その応答領域は、(1)正中線を軸としてY-shapeを示し、(2)深さ700 μmに最適焦点面をもち、(3)APV/CNQXで消失することから、孤束内における後シナプスニューロン活動を主に反映していると結論した。この応答領域の刺激頻度依存性から、2種類の求心性線維群を同定し、孤束核内へのそれらの機能的投射分布には違いがあることを明らかにした。さらに、応答領域の空間的パターンにおける試行間変動(trial-to-trial variations)と血圧変動値の不変性(等結果性、equifinality)から、孤束内におけるニューロン応答の機能的分散性(functional distributivity)と整合性(consistency)が示唆され、両者間の非線形性関係を示した。

PE3-163 モルモット右心耳に分布する一酸化窒素合成酵素含有神経線維の起始

田中 宏一[1]、高長 明律[1]、早川 徹[1]、前田 誠司[1]、関 真[1]
[1]兵庫医大・第一解剖

我々はこれまでに、モルモット心房に3種類の一酸化窒素合成酵素(NOS)含有神経線維が分布していることを報告してきた。右心耳を緩く被う神経線維、心房の神経節の神経節細胞の周囲にシナプスを作って接触する終末、心房中隔内を走る繊維の3種類である。この中で後の2つは迷走神経の切断で消失するので迷走神経由来と思われるが、右心耳を覆う神経線維は影響を受けないので心臓神経節の神経節細胞の突起であることが考えられる。そこで今回、これを確かめるために右心耳に神経トレーサーであるCTBを注入し、心臓神経節をCTBに対する抗体とNOSに対する抗体を用いた免疫二重染色を行って観察した。NOS含有神経細胞は、右心房の上大静脈、下大静脈起始部、心房中隔、左心房の肺静脈基部に観察されるが、この中で上大静脈、下大静脈起始部の神経細胞の一部にCTB陽性神経細胞が認められた。この領域に、CTB陽性であるが、NOS陰性の細胞を観察された。この結果、右心耳を覆うNOS含有神経線維の少なくとも一部は心臓神経節に由来することがわかった。

PE3-164 脳弓下器官へ投射する正中視索前核ニューロンに対するβ-エンドルフィン免疫陽性シナプス

河野 史[1]、増子 貞彦[1]
[1]佐賀医大・医・解剖学講座

第3脳室の前壁に位置する正中視索前核は脳弓下器官，室傍核，弓状核など，特に血圧や水分調節にかかわる自律機能関連領域と線維連絡がある．我々は，正中視索前核が受けるproopiomelanocortin (POMC) 免疫陽性の投射が弓状核に由来し，その一部は室傍核へ投射するニューロンにシナプスしていることをこれまでに報告した．弓状核による正中視索前核ニューロンに対する神経支配様式を明らかにするために，逆行性標識法と免疫組織化学を組み合わせて用い，脳弓下器官へ投射するニューロンに対するPOMC免疫陽性シナプス形成の可能性を調べた．ラット脳弓下器官にWGA-HRP-金コロイドを注入すると，正中視索前核に逆行性標識細胞が多数認められた．電顕による観察では，POMC関連ペプタイドのひとつである β-エンドルフィン 免疫陽性終末が逆行性標識された細胞体や樹状突起にシナプスを形成していた．以前の結果と合わせ考えると，弓状核由来のPOMC免疫陽性ニューロンは，室傍核へ投射する正中視索前核ニューロンのみならず，脳弓下器官へ投射するニューロンをも支配していることが明らかになった．

PE3-165 グルタミン酸作動性 Kolliker-Fuse ニューロンによる横隔神経核への制御経路

横田 茂文[1]、津森 登志子[1]、小野 勝彦[1]、安井 幸彦[1]
[1]島根医大・第二解剖

我々はすでにラットのKolliker-Fuse (KF) 核から横隔神経核へ至る直接路の存在を報告している。今回はKF核から延髄腹外側部に存在する腹側呼吸性ニューロン群の吻側部 (rVRG) 領域を介して横隔神経核へ至る間接路の存在様式と、これらの経路を構成するKF核ニューロンの化学的性質について解析した。まず、順行性および逆行性標識法を併用し、KF核からの出力線維がrVRG領域で密な終末野を形成し、その線維終末が横隔神経核へ投射するrVRGニューロンの細胞体や樹状突起と非対称性シナプスを形成することを明らかにした。つぎに、逆行性標識法とphosphate-activated glutaminase (PAG) に対する免疫組織化学的手法を併用し、横隔神経核へ投射するKF核ニューロンもrVRGへ投射するKF核ニューロンも、その半数以上がPAG陽性であることを確認した。これらの結果は、glutamateを神経伝達物質とするKF核ニューロンが直接あるいはrVRG領域を介して横隔運動ニューロンを支配し、その興奮性出力によって吸息運動の調節に関わっている可能性を示唆する。

PE3-166 麻酔下ラット上唾液核ニューロンの興奮性アミノ酸電気泳動投与による誘発応答様式

石塚 健一[1]、佐藤 義英[1]、Diana Oskutyte[1]、村上 俊樹[1]
[1]日本歯科大学・新潟歯学部・生理

顎下神経節に投射する副交感上唾液核ニューロンを電気生理学的に同定し、興奮性アミノ酸の電気泳動投与による応答様式を検索した。実験にはウレタン・クロラロース麻酔下ラットを用い、鼓索ー舌神経刺激または鼓索神経刺激による上唾液核ニューロンの逆行性応答を延髄唾液核領域より多連微小電極に接着したガラス管微小電極を用いて細胞外記録した。同定した上唾液核ニューロンの多くは、自発発射を示さず、また鼓索ー舌神経内の求心性神経刺激に対しても反射性スパイク応答を示さなかった。また同定したニューロンにはＤＬホモシステイン酸（DLH）の電気泳動的投与により発射活動を示すニューロンと示さないニューロンが認められた。DLH誘発応答を示すニューロンでは、誘発応答は電流依存性に増強した。その最大平均発火頻度は約20-30Hzであった。DLH誘発応答を示さず鼓索ー舌神経内の求心性神経刺激に対しても反射性応答を示さないニューロンの中には、両者の組み合わせ刺激により短潜時（8-20ms）のスパイク応答を誘発するものが認められた。この潜時は、鼓索ー舌神経内あるいは鼓索神経の求心性線維刺激による反射性スパイク応答のそれと近似していた。

PE3-167 中枢性呼吸神経回路網の発達におけるGABAの役割

桑名 俊一[1]、岡田 泰昌[2]、菅原 美子[1]、小幡 邦彦[3]
[1]帝京大学・医・生理、[2]慶應大学・月が瀬リハビリセンター・内科、[3]国立生理学研究所・神経化学

呼吸神経回路網の発達におけるGABAの役割を解明することを目的として、GABA合成酵素ノックアウトマウス（GAD67-/-）の中枢性呼吸調節機能を解析した。出生直後のin vivoマウスの呼吸パターンをホールボディ・プレチスモグラフ法により非侵襲的に測定した。その後in vitro脳幹脊髄標本を作製し、C4前根からの呼吸性神経活動および延髄腹外側部の呼吸ニューロン活動を記録した。in vivo実験においてワイルドタイプ（GAD67+/+）は振幅の揃った規則正しい呼吸を行っていたが、GAD67-/-は大きなgasp様呼吸とそれに続く不規則で浅い呼吸パターンを示した。in vitro環境に移行させても、GAD67-/-の呼吸神経活動の振幅は不均一であり、バースト時間の短い胎児型の呼吸神経活動パターンを示していた。吸息性ニューロンについては、GAD67+/+において吸息時に大きな脱分極を示したが、GAD67-/-においては脱分極持続時間が短くスパイク頻度の少ない胎児型の活動パターンを示した。すなわち胎生期のGABA欠損は、呼吸神経回路網機能の未熟性、発達障害を惹起することが示唆された。

PE3-168　マウス延髄における5-HT・5-HIAA遊離量の呼吸と気道抵抗に対する寄与

金丸　みつ子[1]、岩瀬　みち子[1]、本間　生夫[1]
[1]昭和大・医・第二生理

延髄が呼吸や気道抵抗の調節に重要であること、また延髄の縫線核群のserotonin (5-HT)作動性神経が延髄内に投射することが知られている。本研究では、延髄の5-HTとその主な代謝産物である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)の遊離量、及び呼吸と気道抵抗を、マウスを用いてマイクロダイアリシス法とHPLC法、及びdouble chamber plethysmograph法を適用して検討した。ネンブタール麻酔下マウスにおいて、延髄にマイクロダイアリシス用プローブを刺入し頭蓋骨に固定した。引き続きマウスをdouble chamber plethysmographに移し、覚醒後、5-HT・5-HIAAの遊離と呼吸の安定を待ち、人工脳脊髄液を1.2 μl/分で潅流し回収した。次に、5-HTの再取り込み阻害剤fluoxetineを潅流し、5-HT・5-HIAA遊離量の変化とその時の呼吸と気道抵抗を測定した。Fluoxeineの潅流により5-HT遊離は増加傾向にあったが、5-HIAA遊離は必ずしも5-HT遊離変化と一致していなかった。延髄の5-HT・5-HIAA遊離量の変化からみた5-HT作動性神経の活動と呼吸・気道抵抗の関係を検討し報告する。

PE3-169　ラット食道神経系におけるNK1 receptorの局在

藏本　博史[1]
[1]京都工繊大・繊維・応用生物

ラット食道神経系には多数のサブスタンスP (SP) 含有神経が分布している。しかし、この神経が一連の食道内神経伝達経路にどのように関わり、結果的に食道運動にどのような影響を及ぼすのかは明らかにされていない。我々は食道に分布するSP含有神経の食道神経系における機能的役割を解明することを目的として、今回SPの受容体と考えられているneurokinin 1 receptor (NK1R) の抗体を用い、食道におけるNK1Rの局在ならびに食道内に分布するコリン作動性神経、NO作動性神経およびSP含有神経とNK1Rの関係を免疫組織化学的に調べた。その結果、NK1R陽性反応は筋層間神経節の一部のニューロンに認められ、これらの陽性ニューロンのうち約80%がChAT陽性反応を、約35%がNOS陽性反応を示した。また、NK1R/ChAT陽性ニューロンはChAT陽性ニューロン全体の約5%を、NK1R/NOS陽性ニューロンはNOS陽性ニューロン全体の約2%を占めていた。一方、ほとんどすべてのNK1R陽性ニューロンにはSP陽性神経終末との接触が認められた。以上の結果より、食道内のSP陽性神経は優位にコリン作動性ニューロンを介して食道運動に影響を及ぼすことが示唆される。

PE3-170　モルモット下部大腸粘膜上皮におけるサブスタンスP誘発イオン輸送に対するアデノシンの影響

唐木　晋一郎[1]、蔵本　博史[2]、桑原　厚和[1]
[1]静岡県立大院・環境科学研・環境生理学、[2]京都工芸繊維大・繊維学部・細胞機能学

細胞外アデノシンの生理作用については，近年，神経系，免疫系，循環系等の調節機構に関連する数多くの報告がなされている．　本研究では，消化管神経系－粘膜免疫系の相互関連という視点から，消化管の水分泌・吸収の駆動力となるイオン輸送の調節機構を指標とし，消化管におけるアデノシンの役割を検討した．　サブスタンスPは，消化管神経系において感覚神経と考えられるAH/type IIニューロンの伝達物質の候補であり，分泌作動性神経を刺激し，粘膜上皮の塩素イオン分泌を誘導することが知られている．　今回の発表では，モルモット下部大腸粘膜－粘膜下組織標本を用い，アデノシンは，粘膜下神経に存在するA_1受容体を介してサブスタンスPの塩素イオン分泌作用を抑制し，粘膜上皮のA_{2B}受容体を介して促進することを報告する．　また，免疫組織化学の手法により，モルモット下部大腸におけるアデノシン受容体の分布を検討した．

PE3-171　モルモット精管平滑筋における3つの異なるL型Ca^{2+}チャネルと筋小胞体の関与

坂井　朗子[1]、登坂　恒夫[2]
[1]東京医大・第二生理、[2]東京医大・名誉教授

モルモット精管平滑筋には、α_{1r}アドレナリン性（α_1成分）受容体、P2xプリン（N-ATP成分）受容体が存在し、それぞれ異なったL型Ca^{2+}チャネルを介して収縮が誘発される。いずれもdihydropyridine誘導体感受性であるが、α_1成分には、nicardipine感受性およびnifedipine感受性の2つのL型Ca^{2+}チャネルが存在する。またα_1成分はCa^{2+}-dependent SKチャネル、N-ATP成分はCa^{2+}-activated BKチャネルの影響を選択的に受ける。α_1成分は10 mM caffeineおよび20 μM ryanodineにより完全に消失することから、筋小胞体からのCa^{2+}が収縮に密接に関与することが示唆された。N-ATP成分の約60%はCa^{2+}チャネル由来のCa^{2+}によるが、残りの40%は筋小胞体からのCa^{2+}に依存する。これらのことから、α_1成分に関与するCa^{2+}チャネルは筋小胞体に密に接触し、N-ATP成分に関与するCa^{2+}チャネルは筋小胞体とある程度距離をおいて連絡していると考えられる。

PE3-172　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[1,2]、本村　大輔[2]、唐沢　博史[2]、藤川　徹[3]、蒋　健[3]、小宮百合子[2]、高橋　信一[2]、武藤　誠[2,4]
[1]東大医科研・基礎医科学・神経ネットワーク、[2]東大院・薬学系・遺伝学、[3]萬有つくば研、[4]京大院・医学研究科・遺伝薬理

ムスカリン性アセチルコリン受容体（mAChR）は、5つのサブタイプ（M1-5）よりなる。私たちは、これらの受容体のノックアウトマウスを作出した。M3ノックアウトマウスでは、離乳時より成長障害が見られたが、ピロカルピン刺激による唾液分泌量検出限界以下のレベルまで減少していたことより、成長障害の主因は唾液分泌不全による摂食障害と考えらた。瞳孔の散大は見られたものの、不完全であり、アトロピンの点眼で完全に散大したことから、M3以外のサブタイプも縮瞳に関与することが示された。回腸縦走筋のカルバコール刺激時の収縮力は25%に減少しており、残りの収縮はM2を介すると推定された。排尿筋の摘出標本をカルバコールで刺激したところ、顕著な収縮障害が見られたが、性差は認めなかった。肉眼的には排尿障害に伴う膀胱の拡大が見られたが、これはオスに顕著であった。一方、消化管機能や生殖能力には明らかな異常を認めず、これらの臓器では充分な代償機構が存在するものと考えられた。これらの結果は、副交感神経系に支配される各臓器におけるM3の関与の程度を初めて明らかにするものである。

PE3-173　ラット腹側延髄由来培養細胞における中枢性化学受容機構

岡田　淳一[1]、鯉淵　典之[1]
[1]群馬大学・医・生理学第一

腹側延髄に存在する中枢性化学受容器におけるプロトン受容機構については，未だその詳細が明らかにされていない．最近，ラットの腹側延髄由来の培養細胞を用いて細胞外pHの低下に応じて細胞内pHの低下を示す細胞が蛍光プローブ法により見いだされ，プロトン感受性細胞とされた．本研究ではプロトン感受性細胞が低pH刺激時に細胞内電位の変化を伴うかどうかを電位依存性の蛍光色素であるDiBAC4(3)を用いて調べた．さらにプロトン感受性細胞の低pH刺激時に見られた細胞内電位の変化を引き起こす要因を決定するために，外液の陽イオンの置換・キレート，チャンネルブロッカーの使用により詳細に検討した．またプロトン感受性機構におけるグリアの関与を調べる目的で，代謝阻害剤のフロオロクエン酸，グルタミンシンテターゼの阻害剤のmethionine sulfoximineなどで処理し，低pH刺激時の細胞内電位変化への影響を検討した．実験終了後固定し，標本をニューロン特異性エノラーゼ及びS−100に対する抗体で免疫組織化学的に染色した．その結果，腹側延髄由来の培養細胞において見出されたプロトン感受性細胞は低pH刺激時に脱分極し，細胞外液のナトリウムの置換やカルシウムのキレートでは影響されないことが分かった．さらに詳細な機構について検討したので報告する．

PE3-174 血管平滑筋細胞におけるニコチン刺激によるMAPキナーゼの活性化

諫田 泰成[1]、水野 勝重[1]、黒木 康富[1]、西尾 昌洋[1]、渡辺 康裕[1]
[1]防衛医大・薬理

【目的】喫煙は、動脈硬化の危険因子であることが知られているが、その機構については明らかになっていない。動脈硬化の進展には、血管平滑筋細胞の増殖が関与するものと考えられている。そこで今回、我々は、煙草主流煙の抽出液（CSE）またはその主要成分であるニコチンを用いて、血管平滑筋細胞の刺激を行い、増殖などに重要な役割を果たしているmitogen-activated protein kinase (MAPキナーゼ)の活性に及ぼす影響について検討した。
【方法】細胞は、ラット血管平滑筋細胞株A10細胞を用いた。MAPキナーゼの活性は、特異的基質に対する[^{32}P]の取り込みにより解析した。
【結果】MAPキナーゼは、CSE添加またはニコチン刺激によって、一過性の活性化が認められた。CSE添加によるMAPキナーゼの活性化は、ニコチン受容体拮抗薬であるヘキサメトニウムによって抑制された。ニコチン刺激によるMAPキナーゼの活性化は、ヘキサメトニウムによって抑制され、また、カルシウムチャネル拮抗薬であるベラパミル前処理によっても抑制された。
【考察】血管平滑筋細胞において、CSE添加またはニコチン刺激により、MAPキナーゼが活性化されることが示唆された。また、ニコチン刺激によるMAPキナーゼの活性化は、ニコチン受容体を介した細胞内カルシウムの上昇による可能性が考えられた。

PE3-175 消化管壁内神経叢内におけるアルギニンのグリア細胞への局在

長浜 真人[1]、続木 雅子[2]、仙波 禮治[1]、安田 映津子[1]、青木 英子[2]
[1]三重大・医・解剖2、[2]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所

中枢ならびに末梢神経系のいずれにおいても、一酸化窒素（NO）は神経伝達物質の一つと考えられており、消化管の平滑筋運動に対しては、非アセチルコリン非アドレナリン作動性の抑制性神経活動に関与すると考えられている。NOはNO合成酵素の働きによりアルギニンからシトルリンと共に合成される。NO合成酵素は中枢・末梢神経系の神経細胞に存在し、消化管では粘膜下神経叢および筋層間神経叢内の神経節細胞に存在することが報告されているが、NOの前駆体物質であるアルギニンは光学顕微鏡レベルでグリア細胞に存在することが示唆されている。私共はアルギニンの高度な免疫活性が粘膜下神経叢および筋層間神経叢の神経塊（ganglia）内のグリア細胞と思われる細胞に存在することを光学顕微鏡レベルで捉え、さらに免疫電顕による検索により、アルギニンの免疫活性が神経節細胞には認められず、グリア細胞のみに局在していることを確認した。

PE3-176 ガラニン陽性交感節前細胞における遠心性および求心性線維連絡様式の特異性

船越 健悟[1]、中野 真人[1]、門田 哲夫[1]、跡部 好敏[1]、ゴリス リチャード[1]、岸田 令次[1]
[1]横浜市大・医・第2解剖

カワハギなどフグ目硬骨魚類の交感節前細胞柱は脊髄において吻側2髄節に局在するが、吻側の髄節と尾側の髄節では、細胞構築、末梢投射、線維入力において明瞭な差異が認められる。カワハギの交感節前細胞のうちガラニンに免疫陽性を示すものは、交感節前細胞柱の吻側部に限局している。これらは、頭部交感神経節と腹腔神経節に投射し、ＴＨ陰性の節後ニューロンに選択的に終末しており、神経節において大部分を占めるＴＨ陽性の節後ニューロンには終末しない。一方、交感節前細胞群には、ＴＨ、セロトニン、ＣＣＫ－８、サブスタンスＰなどに免疫陽性を示す神経線維が終末するが、ガラニン陽性細胞はとりわけＣＣＫ－８陽性線維の入力を強く受ける。つまり、カワハギの交感節前細胞群には、特定の神経ペプチドを発現している細胞群が存在し、それらは標的細胞への選択的な投射パターンをもっており、かつ入力線維のパターンにおいても特徴をもっている。

PE3-177 Lucifer Yellow 細胞内注入法による海馬錐体細胞および顆粒細胞の副腎皮質ホルモン変動にともなう変化

謝 藏霞[1]、小澤 一史[1]、河田 光博[1]
[1]京都府立医科大学・第一解剖

副腎摘出 (ADX) により血中のグルココルチコイド濃度が低下すると、脳の神経細胞、とくに海馬の錐体細胞や顆粒細胞におけるグルココルチコイド受容体 (GR) の免疫反応性が顕著に低下することを報告してきた。今回、副腎皮質ホルモンの変動による海馬神経細胞の形態学的変化を観察する目的で、CA1, CA3領域の錐体細胞と歯状回顆粒細胞（DG）についてLucifer Yellow 細胞内注入法を用い、樹状突起の分岐パターンや長さの変化を中心に解析した。海馬のCA1錐体細胞と歯状回顆粒細胞においては、ADXによって樹状突起の長さや数の減少などの変化が生じたが、ADX直後からコルチコステロン(CORT)を投与した群 (ADX+CORT2w) では樹状突起の形態はsham 群とほぼ同じ様相を呈していた。一方、海馬のCA3領域の錐体細胞ではsham群とADX群との間には顕著な形態的変化は認められなかったが、ADX+CORT2w 群においては樹状突起の長さが増加することが観察された。以上のことから、海馬領域の神経細胞においては、血中のコルチコステロン濃度の変動に部位特異的反応し、入力様式がホルモン環境によって修飾されることが明らかとなった。

PE3-178 グラニュリン前駆体蛋白のラット脳における免疫組織学的解析

鈴木 正寿[1]、松脇 貴志[1]、西原 真杉[1]
[1]東京大院・農・獣医生理

グラニュリン(grn)ペプチドは、上皮系の細胞の成長を調節する細胞増殖因子として知られている。我々は、このgrnの前駆体遺伝子が新生期ラット視床下部において性ステロイドによって特異的に転写活性の高まることを報告している。本研究では、grnの脳における生理的役割を明らかにしていくために、grn前駆体蛋白のラット脳内での発現局在およびその発現細胞の同定を行った。まずラットgrn前駆体のアミノ酸配列を持つ4種のペプチドを合成してウサギに免疫し、grn前駆体蛋白を特異的に認識するポリクローナル抗体を最終的に得ることができた。次に作成した抗体を用いて成熟雄ラットの脳を対象に免疫染色を行ったところ、脳全体において広範な発現が確認されたものの、特に大脳皮質、海馬、視床下部脳室周囲核や弓状核、中脳黒質などでの強い発現が観察された。さらにこれらの領域においてgrn前駆体蛋白を発現する細胞は神経細胞であった。以上の結果は、神経細胞において産生されるgrnが、オートクライン・パラクライン的に神経細胞やグリア細胞に作用し、細胞増殖・分化を制御している可能性を示唆するものである。(Supported by JSPS-RFTF 97L00904)

PE3-179 エストロゲンは酸化ストレスによる細胞死を抑制する

沼川 裕美子[1]、西尾 チカ[1]、沼川 忠広[1,2]、横幕 大作[1]、畠中 寛[1]
[1]大阪大・蛋白研・蛋白質生合成、[2]日本学術振興会特別研究員

エストロゲンは生殖機能に関係する重要なホルモンのひとつであり、脳中枢神経系においてニューロンの生存維持作用を持つことが報告されている。近年、エストロゲンが酸化ストレスによる細胞死を抑制することが示唆されたが、その詳細なメカニズムについてはまだ不明な点が多い。

そこで、今回、我々は胎生19日齢～生後2日齢のラット脳大脳皮質ニューロンを4日間培養した後、過酸化水素による細胞死を誘導する系を確立した。過酸化水素を1 μM ～50 μMの濃度で培養大脳皮質ニューロンに添加し、さらに12時間培養を行った結果、50 μMにおいて細胞死が誘導された。その条件下において、エストロゲンの細胞死抑制効果を検討した。17β-エストラジオールを10 nM～1 μMの濃度で同時添加し培養を行ったところ、1 μMにおいて顕著に細胞死が抑制された。このエストロゲンによる神経細胞死抑制効果がどのようなメカニズムによって行われているのか、現在検討中である

PE3-180　走運動ストレスとオレキシン作動性神経の活性化:ストレス反応と覚醒調節に関して

征矢　英昭[1]、齋藤　剛[1]、大森　武則[1]、櫻井　武[2]
[1]筑波大学・体育科学系・運動生化学、[2]筑波大学基礎医学系薬理

【目的】オレキシン（OREX）はストレス反応と覚醒調節の統合的調節にも関与する．今回は，OREX作動性神経が走運動ストレス時に活性化されることを確認し，さらにそのOREX神経が果たして運動時のストレス反応や覚醒調節に関与しうるかどうかを明らかにすることを目的とした．【方法】Wistar系雄ラットを麻酔下で脳定位固定装置に固定し，青斑核(LC)，室傍核(PVM)，海馬(CA1, DGなど)などに蛍光標識逆行性トレーサーを微量注入した．全てのラットに二週間の走行学習を課した後，LT速度（分速20m/min）を境に低強度，高強度で30分の走行テストを行い，運動後に採血と脳摘出を行った．採血は留置カテーテルから行い，血糖，乳酸，ACTH濃度を測定した．摘出脳は凍結固定後，連続切片を作製しc-FosやOREXの免疫組織化学的分析に供した．【成績と考察】LT速度ならびに>LT速度で血中乳酸やACTH濃度が非運動群よりも有意に増加し，OREXニューロンも30%がc-Fos蛋白と共存したことからOREX神経の活性化が確認された．トレーサー実験からOREX含有神経のうちLCやPVNに投射しているものが確認された．海馬は検討中である．以上の結果は，走運動によるストレス反応や覚醒効果の一部にOREX作動性機構が関与しうることが示唆された．

PE3-181　新生仔ラット顔面神経核に一過性に出現するERα含有ニューロンの定量的解析

鯉渕　啓[1]、林　しん治[1]
[1]横浜市大院・総合理・内分泌

われわれはすでに、胎仔期から新生仔期にかけてのラット顔面神経核内側亜核に、エストロゲン受容体α（ERα）が一過性に発現することを報告し、さらに、すべてのERα含有細胞は、運動ニューロンの特異的なマーカーであるコリンアセチル転位酵素を同時に発現している事実を明らかにした（Yokosuka and Hayashi, 1992; Orikasa et al., 1995; Hayashi, 2001, in press)。今回、1、6、8、11日令のラットについて、顔面神経核内側核に存在しERαを発現する運動ニューロンの大きさを定量的に解析した。[結果と考察] 同じ神経亜核内に存在する運動ニューロンの内で、ERαと共存しない細胞の大きさが、共存する細胞よりも有意に大きかった。この結果は、標的筋である後部耳介筋に投与したトレーサーがERαと共存する割合が極めて少ない (Yokosuka and Hayashi, 1992) という、われわれがすでに観察した事実と合致し、未熟な小型の運動ニューロンで、標的筋との接触が不十分な細胞に限ってERαを含んでいることを示唆している。

PE3-182　ラットの乳汁射出反射における視床下部背内側核ニューロンの役割

本田　和正[1]、成田　和巳[1]、村田　拓也[1]、樋口　隆[1]
[1]福井医科大学・医・第二生理学

我々は視床下部背内側核 (DMH) への電気刺激が両側性に視索上核 (SON) のオキシトシン (OT) 細胞を興奮させ、DMHが射乳反射時のOT細胞のバースト状発射活動同期化に関与している可能性を報告した。本実験では、SONに投射するDMHニューロンの有無と射乳反射時における電気活動の変化の有無を検討した。ウレタン麻酔下の授乳期ラットにおいて一側のDMHの単一ニューロン活動を記録し、両側SONへの電気刺激に対する逆行性応答の有無によりSONへの投射を確認した。合計44個のDMHニューロンがSONに投射していることが確認され、このうち36個は同側のSONにのみ投射し、4個は反対側のSONにのみ投射していた。また4個は両側のSONに投射していた。これらのニューロンのうち射乳反射時にOT細胞と類似したバースト状発射を間欠的に示すニューロンが反対側投射群で1例認められた。また、射乳反射に先立って発火頻度が低下するニューロンが両側SON投射群で2例、同側SON投射群で1例認められた。両側あるいは反対側に投射するDMHニューロンの多くが射乳反射と関連した発火頻度の変化を示したことから、DMHが左右SONのOT細胞のバースト状発射活動同期化に関与していることが推測された。

PE3-183　脳内プロスタグランジン E_2 は淡蒼縫線核を介して褐色脂肪組織熱産生を引き起こす

中村　和弘[1]、松村　潔[2]、金子　武嗣[3,4]、小林　茂夫[2]、根岸　学[1]
[1]京大院・生命・生体システム、[2]京大院・情報学・生体情報処理、[3]京大院・医・高次脳形態、[4]科技団・CREST

プロスタグランジン (PG) E_2 脳内投与で起こる、褐色脂肪組織 (BAT) 熱産生に関与する脳内神経経路の同定を試みた。

1）ウレタン麻酔下のラット側脳室に PGE_2 投与すると、Fos 発現細胞数が延髄淡蒼縫線核吻側部（rRPa）の非セロトニン神経細胞群で顕著に上昇した。2）これらの神経細胞群の活性化を抑えるためにムシモール（$GABA_A$ アゴニスト）を rRPa に注入すると、側脳室あるいは視索前野（発熱中枢）への PGE_2 投与による BAT 熱産生及び直腸温上昇がほぼ完全に遮断された。rRPa 周辺の神経核（下オリーブ核群、延髄吻側腹外側野など）へのムシモール注入は上記の発熱反応に全く影響を与えなかった。3）Fluoro-Gold（逆行性トレーサー）を rRPa に注入すると、視索前野の EP3 受容体発現神経細胞群の一部が標識された。

rRPa の非セロトニン神経細胞は視索前野 EP3 受容体の PGE_2 受容から BAT 熱産生に至る神経経路を中継していると考えられる。平常時、rRPaの神経細胞は GABA 入力により抑制されているが、PGE_2 による発熱時には GABA 入力が減少して脱抑制状態になり、交感神経系の活性化を介して BAT 熱産生を促す、という発熱誘発機構が示唆された。

PE3-184　エストロジェンによる脳弓下器官ー視床下部室傍核経路が誘発する飲水行動の調節

酒巻　和弘[1]、宮久保　浩子[2]、田中　淳一[3]、野村　正彦[1]
[1]埼玉医科大学・第一生理、[2]鳴門教育大学・人間形成基礎講座、[3]鳴門教育大学・授業開発

脳弓下器官 (SFO) のアンギオテンシンII(ANGII)受容による飲水行動の誘起に、視床下部室傍核 (PVN) が関与している。SFOニューロンにはANGIIとエストロジェン (E) の受容体が存在し、E低下によりPVNへ投射するSFOニューロンのANGIIに対する反応性は高まる。今回、我々はSFO-PVN経路によって誘発される飲水行動に与えるEの影響を検討した。卵巣摘出後にEベンゾエート（EB群）またはプロピレングリコール (PG群) を投与したラットにおいて、SFO へのANGII投与による飲水行動がみられた。飲水量は、EB群はPG群に比べ有意に少なかった。両群共に、PVNへのANGII作動性効果遮断薬のサララシンあるいはα-アドレナリン作動性効果遮断薬のフェントラミンの前処理による飲水量の減少が観察された。SFO へのANGII投与によるPVNのノルアドレナリン(NA)量の上昇が微少透析法により認めれたが、EB群の方が高い上昇率を示した。これらの結果より、EはSFO-PVN経路のANGおよびNA神経機構を介して誘発される飲水行動を抑制することが示唆された。

PE3-185　浸透圧刺激に対するマウス脳弓下器官ニューロン応答の多様性

本田　栄子[1]、小野　堅太郎[1]、稲永　清敏[1]
[1]九州歯科大学・生理学

伊藤らは、ラットの脳室内への高張食塩水注入によって、唾液分泌量が減少することを報告した（Arch.Oral Biol., 2001)。浸透圧刺激はこれを感知する脳部位のニューロンを興奮させ末梢の様々な体液調節機構が作動すると考えられる。血液脳関門を欠き、第3脳室から張り出した形の小器官である脳弓下器官は、血流や脳脊髄液からの浸透圧情報に対して、重要なセンサーとなっていると考えられている。今回、我々はマウス脳スライス標本を用い、浸透圧刺激に対する脳弓下器官ニューロンの反応についてパッチクランプ法によって調べた。浸透圧刺激には7.5、15、30mM NaClとそれらと等張のマニトール溶液15、30、60 mMを使用した。浸透圧刺激に対して、外向き電流と内向き電流を示すニューロンが観察された。シナプス後電流に対しても、浸透圧刺激により頻度が増加するものと減少するものが観察された。

PE3-186 バソプレッシン、オキシトシン合成の翻訳段階での制御

森脇 晃義[1]、松下 正之[1]、富澤 一仁[1]、李 勝天[1]、松井 秀樹[1]
[1]岡山大院・医歯・細胞生理

Elongation Factor-2(EF-2)はEF-2キナーゼ（旧名カルシウムカルモデュリン依存性タンパクキナーゼIII）によってリン酸化され、Ca^{2+}依存性にリボゾーム上でmRNAからの翻訳制御を行っている。リン酸化EF-2はラット視床下部では室傍核、視索上核に認められた。これらの神経核で、バソプレッシン及びオキシトシン抗体を用いて二重染色したところ、これらのホルモンとリン酸化EF-2が共存していた。ラットに脱水処理を行い、浸透圧を上昇させると、これらの神経核でリン酸化EF-2が増加した。一方、視交叉上核ではバソプレッシンは認められたがリン酸化EF-2は常に認められなかった。これらの結果から、浸透圧刺激による室傍核、視索上核でのバソプレシンやオキシトシンの合成は翻訳の段階で制御を受けるが、視交叉上核でのバソプレッシン合成は翻訳の段階での制御を受けないことが示唆された。

PE3-187 GnRHによる神経分泌細胞の神経活動の調節

斉藤 大助[1]、浦野 明央[1]
[1]北大・院理・生物科学

ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)は，脳内で神経修飾物質として繁殖行動を調節していると考えられる．魚類ではGnRH陽性線維が神経分泌細胞の周囲に密に分布しており，神経分泌細胞で産生されるバソトシン(VT)とイソトシン(IT)は繁殖行動の制御に関与している．そこで，GnRHが神経分泌細胞の神経活動を調節している可能性を検討した．我々はカルシウムイメージングによりニジマスのVT細胞とIT細胞がそれぞれ同期して細胞内Ca^{2+}濃度の周期的上昇を示すことを明らかにしており，この系を用いてGnRHの作用を調べた．サケ型GnRH (sGnRH)およびニワトリII型GnRH (cGnRH II)は濃度依存的に神経分泌細胞の周期的Ca^{2+}パルスの頻度を増加させた．500 nMのsGnRHを灌流投与するとCa^{2+}パルスの頻度はVT細胞，IT細胞ともに約3倍に増加した．一方，cGnRH IIは50 nMで同等の効果が認められた．VT細胞，IT細胞に対するEC_{50}はsGnRHがそれぞれ164 nM，70 nM，またcGnRH IIが20 nM，5 nMだった．さらに，GnRHアンタゴニストのAntide (2 μM)の前投与によりcGnRH II (20 nM)の効果は有意に阻害された．以上より，GnRHが神経分泌細胞の神経活動を調節していることが明らかになった．

PE3-188 ラットにおける中隔外側核(LS)-中脳中心灰白質(MCG)神経路の性差とLSのエストロゲン受容体(ER)の局在

塚原 伸治[1]、山内 兄人[1,2]
[1]早稲田大・人総研、[2]早稲田大・人間科学

ラットのLSはロードーシス抑制に関与し、行動発現の性差はLSの抑制機能の性差に起因する。LSのエストロゲンに対する感受性の性差が抑制機能の性差形成の一因であることが報告されている。また、我々は、雄ラットにおいてLS-MCG神経路がロードーシス抑制に関与することを前大会において報告した。本研究では、MCGへ投射するLSの神経細胞数の性差を明らかにするため、エストロゲン処置去勢雌雄ラットのMCGへ逆行性トレーサー(Fluoro-Gold, FG)を注入し、LSにおけるFG標識神経細胞の分布と数を雌雄間で比較した。その結果、雌雄のLS中間部に多数のFG標識神経細胞が観察され、雌のFG標識神経細胞数は雄よりも有意に多かった。さらに、去勢もしくは去勢とエストロゲン処置をした雌雄ラットのLSにおけるERαおよびERβの局在を免疫組織化学的手法により解析した。その結果、ERα免疫陽性細胞は少数であったが、ERβ免疫陽性細胞は多数観察された。しかし、これら細胞の分布と数には性差が無く、エストロゲンによる影響も認められなかった。以上の結果から、MCGへ投射するLS中間部の神経細胞数の性差はロードーシス発現の性差に関与しているが、LSのER含有細胞の数は行動発現の性差を反映していないと考えられる。

PE3-189 GFPトランスジェニックマウスを用いたエストロゲン受容体を発現する神経細胞の可視化

松田 賢一[1]、落合 育雄[1]、西 真弓[1]、河田 光博[1]
[1]京都府立医大・第一解剖

エストロゲンは、性腺刺激ホルモン分泌のフィードバック調節や、性行動発現の調節、情動、空間認知能力、記憶、ストレス応答のほか、いくつかの神経疾患との関わりも指摘されている。本研究では、ERα遺伝子プロモーターの下流にgreen fluorescent protein (GFP)のcDNA を繋いだ遺伝子のトランスジェニック(TG)マウスを作成し、ERαを発現する神経細胞の可視化を試みた。得られた7系統のTGマウスのうち3系統において、視床下部、中隔、分界条床核や扁桃体など、これまでにERを発現すると報告されている領域でのGFP陽性の神経細胞の分布が確認された。したがって、今回作成したTGマウスはERαを発現する神経細胞の発生や可塑的変化を生細胞で解析する上で極めて有用であり、現在、分布の雌雄差やGFP陽性細胞の形態的特性を詳細に検討中である。

PE3-190 卵巣摘除成熟ラットの視床下部プロジェステロン受容体発現におよぼすビスフェノールAの影響

舩橋 利也[1]、川口 真以子[1,2]、貴邑 冨久子[1]
[1]横浜市大・医・第2生理、[2]国立環境研究所

内分泌撹乱物質であるビスフェノールA（BPA）やブチルベンジルフタル酸（BBP）はエストロジェン様作用を示すことが懸念されているが、その中枢神経系への影響に関してはほとんど知られていない。そこで本研究では、BPAもしくはBBPを急性曝露し、視床下部に発現し、エストロジェンにより調節されているプロジェステロン受容体(PR) mRNA発現に及ぼす影響を検討した。7-8週齢のWistarラットの卵巣を摘除し、2週間後に実験に用いた。BPA 10 mg, BBP 10 mg, 17β-estradiol (E_2) 10 μgもしくは対照としてゴマ油を投与し、24時間後にCO_2麻酔下に脳を摘出し、視索前野と視床下部内側底部を切り出した。これらの組織からRNAを抽出し、定型的にノーザンブロットにより各部位でのPR mRNA発現量を定量した。その結果、E_2により、視索前野、視床下部内側底部、および下垂体のPR mRNA発現量は、ゴマ油と比較して、有意に増加した。BPA投与により、視索前野および下垂体のPR mRNA発現量は有意に増加した。BBP投与では、視索前野のPR mRNA発現量は有意に増加した。BPAおよびBBP投与により視床下部内側底部のPR mRNAは増加したが有意ではなかった。以上の結果から、内分泌撹乱物質は、成熟したラットの脳の遺伝子発現に影響を及ぼすことが示唆された。

PE3-191 雌ラットにおいてエストロジェンは外側視床下部から脳弓下器官へのアンギオテンシン作動性神経路が誘発する飲水行動を抑制する

藤沢 しげ子[1]、田中 淳一[2]、野村 正彦[3]
[1]国際医療福祉大・保健・理学療法、[2]鳴門教育大学・授業開発講座、[3]埼玉医科大学・第1生理学教室

外側視床下部領域（LHA）から脳弓下器官（SFO）に至るアンギオテンシン（ANG）作動性神経路の飲水行動の誘発への関与が知られている。最近、雌ラットにおいて、SFOニューロンのANGIIに対する応答性がエストロジェンによって制御されている可能性が指摘された。我々は、LHAからSFOへのANG作動性神経路が誘発する飲水行動におよぼすエストロジェンの影響について検討した。卵巣摘出後にエストロジェンベンゾエート（EB群）またはプロピレングリコール（PG群）を投与した雌ラットにおいて、LHAへのANGII（10^{-10}M, 0.2 μl）投与による飲水行動が観察された。潜時には群間差は見られなかったが、EB群の飲水量はPG群に比べ有意に少なかった。両群共に、SFOへのANGII作動性効果遮断薬のサララシン（10^{-10}M, 0.2 μl）の前処理により飲水量の減少が認められた。また、両群共にSFOのANGII投与による飲水行動が見られたが、EB群の飲水量はPG群に比べ有意に少なかった。これらの結果より、エストロジェンはLHAからSFOへのANG作動性神経路が誘発する飲水行動を抑制する働きを持つことが示唆された。

PE3-192　ラット胎児期および授乳期のビスフェノールA（BPA）は、青斑核の性差を逆転させる

久保　和彦[1]、栗生　修司[1]、渡辺　るみ[2]、荒井　興夫[2]、尾方　里香[3]、大村　実[3]、吉村　恵[1]
[1]九州大院・医・統合生理学、[2]独協医科大学・生理学（生体情報）、[3]九州大院・医・衛生学

我々は以前、最大無毒性量以下のBPA曝露によってもラット行動と青斑核の性差が消失することを見出したが、今回はさらに薄い濃度(0.1、1 ppm)におけるBPA曝露について同様の検討を行い、またジエチルスチルベストロール（DES）曝露(50 ppb)との比較を行った。飲料水に溶かしたBPAおよびDESを妊娠・授乳全時期に母親にのみ自由摂取させ、子ラットのオープンフィールド行動（OPF:6週齢）と青斑核（LC）の大きさおよび細胞数（14週齢）を調べ、また生殖臓器重量と血清ホルモン値（14週齢）も測定した。OPFにおいては、BPA曝露群では総移動距離、素早く動いた回数、立ち上がった回数および中心エリアに入った時間の性差が消失したが、DES群では総移動距離と中心エリアに入った時間の性差が消失した。LCの大きさおよび細胞数は、BPA群でもDES群でも本来の性差が逆転していた。BPA群では生殖臓器も血清ホルモン値も影響なかったが、DES群ではオスの精巣重量と精子数減少、またメスの性周期の乱れとエストラジオール値の低下が見られた。以上より、低濃度のBPAはDESと違って、生殖器系ではなく中枢神経系に対して感受性が高いことが示唆された。

PE3-193　損傷脳におけるCorticotropin-releasing factor (CRF)受容体の発現

今城　俊浩[1]、勝又　晴美[1]、小西　俊一郎[1]、笠木　陽子[1]、宮田　麻理子[2]、南　史朗[1]
[1]日本医科大学・老人病研究所、[2]東京女子医科大学・第一生理学

CRFは視床下部ー下垂体ー副腎系の賦活化に必須の視床下部ホルモンであるが、虚血後の神経損傷を修飾することも報告されている。今回、CRFの神経損傷における役割を明らかにする目的で、損傷脳でのCRF1型受容体(CRFR-1)の発現を検討した。Wistar系雄ラットの大脳皮質に28G(0.71mm)のstainless cannulaで深さ3 mm (Bregma外側2 mm, 前方1 mm)の損傷を加え、経時的に脳を灌流固定後、25 μmの脳切片を作成し、CRFR-1抗体、グリア性繊維蛋白質（GFAP）抗体を用いて免疫組織を行った。 Cannulae挿入翌日より損傷脳の周辺の部位にCRFR-1陽性細胞が多数認められ、28日後まで存在していた。 蛍光二重免疫染色によりCRFR-1陽性細胞の大部分はGFAP抗体でも染色されたことから、これらは反応性astrocyteであることが判明した。また、CRF受容体拮抗薬のAstressin(20 μg)を浸透圧ミニポンプでCannulaeから損傷脳部位に3日間持続注入したところ、損傷部位でのGFAP陽性細胞数の増加が、溶媒投与の対照群に比べ有意に減少した。以上より、CRFR-1は脳損傷時に反応性astrocyteに発現すること、CRFはグリア細胞の増殖に促進的に働くことが明らかとなった。

PE3-194　ラット前脳視索前野脳室周囲核に性特異的に発現するエストロゲン受容体β陽性ニューロン

折笠　千登世[1]、近藤　保彦[1]、林　しん治[2]、佐久間　康夫[1]
[1]日本医大・生理1、[2]横浜市大院・総合理学

われわれは先に、ラット前脳視索前野脳室周囲核(AVPV)においてエストロゲン受容体β（ERβ）mRNA発現ニューロンの分布が著しい性差を示すこと、この性差が新生仔期のステロイドホルモンの影響で成立することを報告した。今回、ERβ タンパクに対する免疫組織化学により、タンパク発現にも同様の性差を確認した。ERβ mRNAとERα タンパクの同一切片上での可視化により、ERβ mRNA陽性細胞の84%にERα タンパクの共存を認めた。さらに、雌ではERβ mRNA陽性細胞がドーパミン作動性細胞と一致して分布することを見出した。性的に成熟した8-9週令雌を用いて、AVPV近傍の第三脳室内にERβアンチセンスオリゴヌクレオチドを14日間連続的に投与したところ、ERβタンパク免疫陽性細胞数はスクランブルオリゴヌクレオチド投与群に比して50%減少し、膣垢周期で連続発情の成立を認めた。以上の結果から、ERβが排卵時の性腺刺激ホルモン分泌調節に関与している可能性を考えた。

PE3-195　海馬スライスにおける自発的電位振動SHNOの興奮性シナプス伝達に対する作用

夏目　季代久[1]、米谷　快男児[2]
[1]九州工業大学院・生命体工学・脳情報、[2]九州工業大学情報工学部

私たちは、昨年までの年会で薬物刺激または高頻度刺激無しでも、モルモット海馬スライスのCA3領野から、平均振動周波数33.5 Hzの自発的電位振動(spontaneous hippocampal neuronal oscillation ;SHNO)が観察されることを報告した。本年会では、SHNOの興奮性シナプス伝達への影響を観察した。モルモットの厚さ、4,500 μmの海馬スライスを用い、SHNOは、CA1 stratum pyramidale(str. pyr.)から、ガラス微小電極（抵抗3-5 MΩ）を用いて、細胞外記録を行った。集合興奮性シナプス後電位（pEPSP）は、両極性タングステン刺激電極によりSchaffer側肢を刺激し、SHNO測定電極と同様の電極を用いて測定した。その結果、次の事が明らかになった。1）CA1 str. pyr.領野からもSHNOが観察された。周波数分布をFFTにより調べて見ると、CA3同様、15-60Hzの間に分布していた。2）SHNOの振幅が大きいと、誘発されるpEPSPの振幅、傾き共に小さかった。3）1 μMビキュキュリンによりSHNOの振幅が小さくなると、pEPSPの振幅、傾きは共に増加した。以上の結果より、SHNO発生には、抑制性シナプスが関与しており、その発生により、興奮性シナプス伝達が調節されると考えられる。

PE3-196　脳幹の睡眠覚醒調節ニューロン群に対するオレキシンの作用

高橋　和巳[1]、小山　純正[1]、香山　雪彦[1]、山本　光璋[2]
[1]福島県立医大・医・第二生理、[2]東北大院・情報科学・生体情報

脳幹において外背側被蓋核（LDT）のアセチルコリンニューロン、青斑核（LC）のノルアドレナリンニューロン、背側縫線核（DR）のセロトニンニューロンは睡眠覚醒調節に重要な役割を果たす。一方、オレキシンは睡眠覚醒調節に関与することが明らかになりつつある神経ペプチドである。また、外側視床下部のオレキシンニューロンは、脳幹の睡眠覚醒調節部位を含む、広い領域に投射している。そこで、我々はこれらの脳幹のニューロンに対するオレキシンの作用を調べた。ウレタン麻酔下のラット脳幹部にガラス管微小電極を刺入して単一ニューロン活動を記録した。脳幹のコリナージック及びアミナージックニューロンは活動電位の幅が広いことで他のニューロンと区別した。オレキシン（100 mM）は、記録電極に貼り付けたガラス管から、圧によりニューロンの近傍に投与した。その結果、LDTのアセチルコリンニューロン及び、DRのセロトニンニューロンはオレキシンの投与により、数分間持続する発火頻度の上昇を示した。このことから、視床下部の神経ペプチドであるオレキシンが、脳幹の睡眠覚醒調節部位に対して比較的持続する影響を及ぼしている可能性が示唆された。

PE3-197　Orexin-A administered intravenously increases glutamate in the rat locus coeruleus

Tohru Kodama[1]、Mayumi Kimura[2]
[1]Dept. Psychology, Tokyo Metropolitan Inst. for Neurosci.、[2]Tokyo Medical & Dental Univ.

Orexin was originally found to be a food-intake promoter but recently much concerned with a mechanism of maintaining the level of wakefulness. The present study was conducted to examine how orexin affects sleep-wake patterns, analyzing glutamate changes in the locus coeruleus (LC) after systemic injection of orexin in rats.Orexin levels in the LC showed the diurnal changes under 12h:12h light-dark cycles. Orexin levels during the dark period were 45 % higher than those during the light period ($n = 5$, $p < 0.01$). When synthetic orexin-A was administered intravenously (1 nmol), orexin levels in both CSF and the LC were increased by 20 % ($n = 6$, $p < 0.05$) and 100 % ($n = 6$, $p < 0.05$) above the control levels, respectively. Furthermore, intravenous orexin-A enhanced glutamate release in the LC (100% increase: $n = 6$, $p < 0.01$) and induced wakefulness. These results suggest that intravenously administered orexin-A affects the sleep-wake patterns in consequence of changing glutamate release in the LC.

PE3-198 オレキシン神経除去マウスの解析

原 淳子[1]、桜井 武[1]、後藤 勝年[1]、柳沢 正史[2]
[1]筑波大院・医学・薬理、[2]テキサス大・医

Orexins (hypocretins) are a pair of neuropeptides implicated in energy homeostasis and arousal. Recent reports suggest that loss of orexin-containing neurons occurs in human patients with narcolepsy. We generated transgenic mice in which orexin-containing neurons are ablated by orexinergic-specific expression of a truncated Machado-Joseph disease gene product (ataxin-3) with an expanded polyglutamine stretch. These mice showed a phenotype strikingly similar to human narcolepsy, including behavioral arrests, premature entry into rapid eye movement (REM) sleep, poorly consolidated sleep patterns and a late-onset obesity despite eating less than non-transgenic littermates. These results provide evidence that orexin-containing neurons play important roles in regulating vigilance states and energy homeostasis. Orexin/ataxin-3 mice provide a valuable model for studying the pathophysiology and treatment of narcolepsy.

PE3-199 プロスタグランジンD受容体の脳内細胞局在および受容体欠損マウスの睡眠解析

江口 直美[1]、溝口 明[2]、曲 衛敏[1]、桑幡 裕子[1,3]、有竹 浩介[1]、成宮 周[4]、裏出 良博[1,3]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[2]三重大・医・解剖1、[3]科技団・CREST、[4]京都大・医・神経細胞薬理

プロスタグランジン（PG）D_2は哺乳動物における強力な内因性睡眠誘発物質である。今回、我々はPGD_2睡眠誘発機構を解明するために、脳におけるPGD_2受容体（DP）の細胞局在について調べた。マウスDPに対する特異的ペプチド抗体を作製し、蛍光抗体染色法および免疫電顕法により、DPは前脳基底部周辺部のクモ膜柱状細胞に限局し、軟膜・硬膜・脳実質・脈絡叢には検出されないことを見出した。次に、PGD_2の側脳室内微量連続注入により、野生型マウスでは優先的に徐波睡眠の増加が認められたが、DP欠損マウスでは徐波睡眠量・レム睡眠量共に変化せず、このDPがPGD_2誘発睡眠を介していることを証明した。さらに、PGD_2誘発睡眠機構に対するDPの貢献度を検討するために、断眠負荷実験を行った。マウスの休息期における6時間断眠により、野生型マウスではリバウンド現象として徐波睡眠量・レム睡眠量共に有意に増加したが、DP欠損マウスではレム睡眠リバウンドのみが起こり、徐波睡眠リバウンドは全く認められなかった。以上の結果より、DPは断眠後の不足した徐波睡眠を補う、つまり徐波睡眠の恒常性維持に密接に関与することが明らかになった。

PE3-200 マウス深部体温リズムの明暗サイクルシフト再同調に対するMKC-242の促進作用

荒木 美和[1]、守屋 孝洋[1]、柴田 重信[1]
[1]早大・人間科・神経薬理

我々はこれまで5-HT1A受容体選択的アゴニストであるMKC-242がハムスターの輪回し行動リズムにおける明暗サイクルの位相前進や後退への再同調および恒暗状態下での光パルスによる位相前進を劇的に増強することを報告してきた。一方、ヒトでは体内時計の生理機能の指標として、血中メラトニンや深部体温リズムが測定される。そこで、我々はマウスの深部体温リズムの明暗再同調に対するMKC-242の効果を検討した。

ペントバルビタール麻酔したマウスの腹腔内に発振器を埋め込み、１０日間以上の回復期間後、テレメトリーシステムにより５分毎の平均体温および行動量を２４時間連続で測定した。薬物または溶媒は明暗シフト前の明期開始時刻に１日間または３日間連続で経口投与してその効果を検討した。その結果、MKC-242（１日または３日間連続）は深部体温および行動リズムの明暗サイクルへの再同調を促進することが観察された。その効果は1 mg/kgの用量以上で有意であった。また、MKC-242投与時の再同調促進効果は行動リズムと体温リズムの間で同等であり、MKC-242投与によっても生理リズムの内的な脱同調が惹起されないことが確認できた。以上より、MKC-242は時差ボケなど体内時計の異常に起因する睡眠覚醒リズム障害に対する有効な治療薬になりうる可能性が示唆された。

PE3-201 ヒスタミンH_1受容体ノックアウトマウスの睡眠覚醒異常

桑幡 裕子[1,2]、望月 貴年[2]、黄 志力[2]、渡邊 武[3]、裏出 良博[1,2]、早石 修[2]
[1]科技団・CREST、[2]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[3]九州大・生医研・免疫学

後部視床下部のヒスタミン神経系は，脳内の広範な領域にその線維を投射し，H_1受容体を介して覚醒の維持に関与すると考えられている。我々は覚醒調節におけるH_1受容体の役割を明らかにするために，H_1受容体ノックアウト(H1R KO)マウスを用い，その睡眠覚醒量および調節様態について詳細に検討した。

12時間ごとの明暗環境下における覚醒，NREM，REM睡眠量は，野生型（Wt）とH1R KOマウスでは顕著な差はなかった。しかしH1R KOマウスでは，NREM睡眠中に現れる短時間の中途覚醒数がWtの約50%に減少した。その結果，NREM睡眠の平均持続時間がWtに比べ30%延長し，出現回数が30%減少した。さらに，明期開始時より6時間の断眠を負荷したところ，H1R KOマウスではNREM睡眠の出現回数，持続時間が顕著に増加し，前日より40%睡眠量も増加した。WtのNREM睡眠リバウンドは前日の10%程度であった。このように，H_1受容体は睡眠から覚醒への移行，睡眠持続に対する抑制に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

PE3-202 The Somnogenic Effect of PGD_2 in Gene-Manipulated Mice

Wei-min Qu[1]、Zhi-Li Huang[1]、望月 貴年[1]、桑幡 裕子[2]、江口 直美[1]、成宮 周[3]、Jiang-Fan Chen[4]、裏出 良博[1,2]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研・分子行動生物、[2]科技団・CREST、[3]京都大・医・神経細胞薬理、[4]Harvard Medical School

Prostaglandin (PG) D_2 is a most potent endogenous sleep promoting substance. To examine the involvement of PGD_2 receptor (DP) in PGD_2-induced sleep, we determined the amount of sleep in DP gene knockout (KO) mice with a microinfusion technique. When PGD_2 was infused into wild-type (WT) mice at doses of 10 and 50 pmol/min, the amount of non-rapid eye movement (NREM) was dose-dependently increased by 2 and 2.5 folds, respectively, while the increase of REM was observed only in the higher dose group. In contrast, DP KO mice did not respond to PGD_2 infusion, indicating that activation of DP in the mouse brain caused a preferential increase in sleep. Furthermore, we investigated the role of adenosine A_{2A} receptor ($A_{2A}R$) in somnogenic effect of PGD_2 using $A_{2A}R$ KO mice. PGD_2-induced sleep in $A_{2A}R$ KO mice was lower than that in WT, suggesting that the somnogenic effect of PGD_2 was partially mediated by adenosine $A_{2A}R$.

PE3-203 Orexin A Activates Histaminergic Systems to Induce Wakefulness via Histamine H_1 Receptors

Zhi-Li Huang[1]、Wei-Min Qu[1]、Wei-Dong Li[1]、望月 貴年[1]、江口 直美[1]、渡邊 武[2]、裏出 良博[1,3]、早石 修[1]
[1]大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物、[2]九州大・生医研・免疫学、[3]科技団・CREST

Dysfunction of the orexin system results in the sleep disorder narcolepsy, but the role of orexin in physiological sleep-wake regulation remains unclear. We found that perfusion of orexin A (5 and 25 pmol/min) for 1 hr into the tuberomammillary nucleus (TMN) of rats promptly increased arousal for 2 hr after starting perfusion by 2.5- and 4-fold, respectively. Microdialysis studies showed that application of orexin A to the TMN dose-dependently increased histamine release from both the medial preoptic area and frontal cortex by 2-fold. Furthermore, infusion of orexin A (1.5 pmol/min) for 6 hr into the lateral ventricle of mice increased wakefulness to the same level as that observed during the active period in wild type mice, but not at all in histamine H_1 receptor (H1R) knockout mice. These findings strongly indicate that orexin A induces wakefulness via the TMN and H1R.

PE3-204　位相変化に関与する哺乳類時計蛋白質BMAL1の細胞内シグナリングによる制御

田丸　輝也[1]、磯島　康史[2]、橋本谷　祐輝[2]、高松　研[1]
[1]東邦大学・医・第2生理、[2]大阪大学・蛋白研・代謝

哺乳類の概日時計の分子機構は、これまで主として転写調節のレベルで検討されてきたが、蛋白質の分解系・リン酸化等の修飾といった蛋白質レベルでの制御が時計の発振・位相調節に重要と考えられる。そこで、我々は時刻発振に関与することが報告されているBMAL1に対する特異的抗体を作製し、発現パターンを解析した。BMAL1蛋白質量は時計中枢・視交叉上核(SCN)においてラットでは夜の後半、マウスでは明け方にピークを示す概日変動が認められた。網膜、海馬では昼にピークを示す概日変動を示した。時計の位相変化を引き起こす暗期の光照射により、SCNの核画分において速やかなBMAL1の減少が誘導された。光による位相変化を媒介するグルタミン酸、NMDAをSCN培養片に添加しても同様な変化が誘導された。NMDAによるBMAL1の減少はMEK, CaMK, proteasome阻害剤によって顕著にブロックされたが、Ser protease阻害剤によっては影響されなかった。また、Cos7, 3T3細胞などの末梢時計細胞においてはBMAL1が位相変化の際、中枢とは異なる蛋白質レベルでの制御を受けていた。これらのことから、概日時計の位相変化において、細胞内シグナル伝達系を介した時計関連蛋白質の分解などの蛋白質レベルでの制御が重要な役割を果たしていると考えられた。

PE3-205　DNA結合ドメインへの点変異によるDominant Negative BMAL1の作出

細田　浩司[1]、加藤　春乃[2]、岩本　拓[1]、舛重　正一[1,2]、喜田　聡[1,2]
[1]東京農大・農・農化、[2]東京農大・応生科・バイオ

bHLH-PAS型転写調節因子CLOCK及びBMAL1は、ヘテロ二量体を形成しE-boxに結合して *period*などの時計遺伝子群の転写調節を行い、サーカディアンリズム制御において中心的な役割を果たしている。さらに、BMAL1はmRNAの発現が概日周期を示すこと、BMAL1遺伝子欠損マウスの行動リズムは明暗条件下でも異常を示すことから、BMAL1が特に重要であることが示唆されている。
本研究ではこのBMAL1に着目し、マウス遺伝学的な手法を用いたサーカディアンリズムの分子機構の解明を目的としてDominant Negative BMAL1の作出を試みた。現在までの報告からbHLH-PAS型転写因子では、basic領域に保存されるE-R/K-X-R配列の4番目のRがE-boxへの結合に必須であることから、RをHに置換する点変異を与えたBMAL1 R91Hを作製した。その結果BMAL1 R91HはCLOCKとの相互作用は可能であるもののDNA結合能が欠如しており、E-box依存的な転写を阻害するDominant Negative効果を示すことが明らかとなった。

PE3-206　ゾウリムシにおけるATP合成の概日変動

石崎　茂生[1]、三枝　徹[2]、田中舘　明博[3]、井樋　慶一[1]、岩井　榮一[2]、長谷川　建治[2]
[1]東北大・院・情報科学、[2]北里大院・医療系研究科、[3]北里大・医療衛生

ゾウリムシの行動の概日リズムは、遊泳速度及び方向変換の頻度が概日周期で制御される結果発現する。方向変換の頻度の制御に関しては、既に、a) 概日ペースメーカ→ミトコンドリア内にある一酸化窒素合成酵素 (NOS)→NO→guanylatecyclase→cGMP→PKG→繊毛収縮蛋白、及び b) 概日ペースメーカー→adenylate cyclase→cAMP→PKA→繊毛収縮蛋白、と伝達される細胞内情報伝達経路が協調し合って、1)「明暗サイクル (LD) 下での昼（及び恒暗条件 (DD) 下での主観的昼）では繊毛が真後ろの方向に打つ結果、真っ直ぐ速く泳ぐ、2) LDでの夜（及びDDでの主観的夜）では繊毛が真横の方向にゆっくり打つ結果、盛んに方向変換を繰り返しながらゆっくり泳ぐ、ことを明らかにした。また概日時計の位相を調整する明暗情報は、主として上記 b) の cAMP 依存性経路を介して繊毛に伝達される結果、LDの昼にはより一層真っ直ぐ速く泳ぐことを明らかにした。本研究では、ATP 合成の概日変化が繊毛活性の概日変化を通して遊泳速度の制御に関与していること、を報告する。NOS の活性がミトコンドリアの活性と深く関わり合っていることから、このゾウリムシの行動の概日リズムは細胞内エネルギー合成と消費の最適化問題と考えることができる。

PE3-207　哺乳類末梢組織における時計遺伝子発現リズムと光周期の関係

坂本　克彦[1,2]
[1]産総研・分子細胞工学・生物時計、[2]科学技術振興事業団

最近の時計遺伝子に関する研究から、哺乳類では、脳内時計中枢にだけではなく末梢組織にも概日振動子が存在すると考えられている。そこで我々は、光周期が末梢の概日振動子に及ぼす影響を調べるために、マウスの末梢組織における時計遺伝子の発現パターンを、異なる日長条件下で比較した。具体的には、短日（昼6時間：夜18時間）もしくは長日（昼18時間：夜6時間）でマウスを飼育し、心臓における3つの*Period*遺伝子（*mPer1*、*mPer2*、*mPer3*）のmRNA量の日内変動リズムをノザン法によって観察した。*mPer1*のmRNA発現リズムのピークは、短日にくらべ、長日で50%増加した。これに対して、*mPer2*のリズムのピークは長日で25%減少した。*mPer3*のリズムでは、ピークの値や波形に日長の影響は観察されなかった。以上の結果から、哺乳類において、光周期に関する情報が末梢組織にまで伝えられている可能性が示唆された。

PE3-208　マウスSCNにおけるリン酸化CREBの概日リズム

原田　由美子[1]、渡辺　絢子[1]、井上　慎一[1]
[1]山口大・理・自然情報

SCNにおける概日リズムの生成には、転写因子やタンパクによる遺伝子の転写制御が重要であると考えられている。時計遺伝子である*mPer1,mPer2*はプロモーター領域にE-box とCREをもっていることが知られているが、E-boxによる遺伝子の転写制御に比べCREの役割についてはまだ不明な点が多い。概日時計により制御されているAVP、VIPといったペプチド遺伝子もプロモーターが1つ以上のCRE をもっていることや、光による概日時計の位相変化に関係する*c-fos*などのimmediate early genesの発現がCREを介しておこることから、SCNでの概日リズム制御機構にCREB/CRE 転写経路が重要な役割をもつことが考えられる。
そこで我々は、マウスSCNにおけるCREBとのリン酸化CREBタンパクの発現を免疫組織化学法により解析を行った。恒暗条件での概日リズムを調べたところ、リン酸化CREBタンパクは主観的暗期にピークもつ概日リズムを示したが、CREBタンパクは一日を通してほぼ一定の発現レベルであった。さらに恒暗条件下でさまざまな条件で光パルスを与え、光により誘導されるリン酸化CREBタンパクの発現量の変化を調べ、概日時計の位相変化におけるCREB/CREを介した遺伝子発現の役割について考察した。

PE3-209　滑動性追跡眼球運動の適応における前頭眼野不活化の効果

北澤　宏理[1,2]、平松　敬人[1,2]、永雄　総一[1,2]
[1]自治医大・医・生理学、[2]科学技術振興事業団

ステップランプ状に動く視標をサルに追跡させると、サルはinitial pursuit、キャッチアップサッケード、滑動性追跡眼球運動の順でおこる眼球運動を行う。キャッチアップサッケード開始直後に視標の速度を変化させると、引き続いて起こる滑動性追跡眼球運動に適応がおこることが知られている。この適応には小脳の関与が示唆されているが、8野を中心とする前頭眼野が滑動性追跡眼球運動の適応へ関与するか調べた。サルを用いて前頭眼野の滑動性追跡眼球運動の領域を微小電極法により同定した後、ムシモール（4 μl）を注入して眼球運動を調べると、同側方向へのinitial pursuitの速度が有意に低下した。しかし適応には変化はみられなかった。これらの所見は、前頭眼野は滑動性追跡眼球運動の適応には関与しないことを示唆する。またinitial pursuitが抑制されることより前頭眼野は運動司令生成に関与していると考えられる。

PE3-210 注意機構におけるサル視床CM-Pf核の役割

南本 敬史[1]、木村 實[1]
[1]京都府立医大・第二生理

我々は，視床髄板内核であるCM-Pf核が動物にとって意味のある刺激情報を線条体に送ることを明らかにした．今回はCM-Pf核が注意の機序に特異的で重要な関わりを持つかについて調べた．光スポットを注視しているサルに，レバー放しのトリガ刺激をその前に呈示した手がかり刺激と同じ位置(Valid条件: 80%)，または反対の位置(Invalid条件: 20%)のいずれかに呈示した．レバー放しの反応時間がValid条件の方がInvalid条件より有意に短いことから，動物が手がかり刺激に注意を向けていることが確認された．この注意課題を遂行中のサルのCM-Pf核には，手がかり刺激とトリガ刺激に対して潜時の短い興奮反応を示す細胞(SLF: n=33)と，抑制応答を示す細胞(LLF: n=37)が多く見つかった．SLFは対側に呈示された手がかり刺激(76%)とInvalid条件でのトリガ刺激(60%)に強く応答し，LLFは手がかり刺激に対して呈示側に依らず強い抑制応答を示した(84%)．次に，CM-Pf核をムシモルにより機能遮断したところ，注入側と対側に現れるトリガ刺激に対する反応時間がValid条件でのみ選択的に延長し，Invalid条件との差が消失した．以上の結果は，CM-Pf核が対側空間に注意を向けて行動を発現することに深く関わることを示唆する．それは，CM-Pf核の活動が線条体に送られ，大脳基底核の行動選択機構に使われることよって達成されると考えられる．

PE3-211 注意によって増強されるサル前頭前皮質の遅延期活動

射場 美智代[1,2]、澤口 俊之[1,2]
[1]北海道大院・医・機能分子、[2]CREST, JST

選択的注意がワーキングメモリのニューロン過程にどのように影響するかを調べるため、サルに眼球運動遅延反応課題(ODR)と眼球運動遅延視覚探索課題(ODVS)を訓練した。ODR課題は手がかり期にターゲット刺激のみが呈示されるが、ODVS課題ではターゲット刺激と妨害刺激が呈示される。従って、ODR課題では遅延期にターゲット位置の視空間情報を、ODVS課題ではターゲットを選択した結果の視空間情報を保持する必要がある。これらの課題をランダムに遂行中の2頭のサル背外側前頭前皮質から単一ニューロン活動を記録し、方向性のある遅延期活動を示した180個のニューロンに着目して、ポピュレーションレベルで解析した。どちらの課題でより遅延期活動が大きかったかを調べるために、Enhancement Index (EI)=(ODVS-ODR)/(ODVS+ODR)を求めた。その結果、60%以上のニューロンがODVS課題でODR課題より強い活動を示し、さらにその増強された活動は遅延期の間持続した。これらのことは従来報告されていた前頭前皮質での遅延期活動が、メモリに入力される前の情報選択、すなわち選択的注意の過程によって増強されることを示唆する。

PE3-212 長期的および短期的な報酬期待とサル前頭眼窩野ニューロン活動

彦坂 和雄[1]、渡邊 正孝[1]
[1]東京都神経科学総合研究所・心理

サル前頭眼窩野には、後に与えられる報酬の有無や種類、好ましさを反映した活動を各試行の遅延期間中に示す報酬期待ニューロンが見出される。本実験では、遅延期間中ではなく、各試行の開始を示す手がかり刺激の「呈示前」の報酬期待関連活動を調べた。サルには試行開始の手がかり刺激が、同時に報酬の有無も教示する反応時間課題を訓練した。4試行を1つのブロックとし、3つの異なった種類の報酬と無報酬試行を常に一定の順序で与えた。
報酬期待に関係して「手がかり刺激呈示前」に見られた前頭眼窩野ニューロン活動には、2つのタイプが見出された。第1のタイプは、無報酬を含む4種類の報酬が一定の順序で与えられる1つのブロックの中での「特定の報酬」（動物にとって最も好ましいあるいは好ましくない報酬の）試行に向けてステップ状の変化（増加あるいは減少）を示した。この活動は、ブロック内での「課題の進行状況」を反映しており、ブロック内での特定の報酬を期待する「長期的な報酬期待」の過程に関係していると考えられる。第2のタイプは、ブロック内で何番目かである現在の試行における、反応後に与えられる報酬の違いを反映していた。この活動は現在の試行で与えられる報酬を期待する「短期的な報酬期待」の過程に関係していると考えられる。

PE3-213 ニホンザルの洞察的道具複合使用行為の習得過程

日原 さやか[1]、大林 茂[1,2]、入來 篤史[1]
[1]東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・顎顔面生理学分野、[2]放射線医学総合研究所・脳イメージングプロジェクト；JST(CREST)

【目的・方法】ニホンザルを訓練すると、熊手状の道具を使って遠方の報酬を取ることができるようになる。今回は、予め道具使用訓練をした2頭のサルに、長短2種類の道具を順次組み合わせて運用しなければエサを獲得することができない課題を課し、報酬獲得までの運動パタン・成功率の推移を定量的に解析して、洞察的に行動を計画・遂行する能力が有るか否かを検討した。【結果】2匹のサルとも短い道具を用い長い道具を引き寄せようとする運動パタンは直ちに出現したが、確実に長い道具を引き寄せられるようになるまでには数十試行の経験を必要とした。長い道具を引き寄せられるとすぐに、短い道具から手を離し長い道具に持ち替え、報酬を獲得することができた。1本の道具使用習得に比べ、短時間で問題解決ができるようになることがわかった。【考察】問題解決は早期に洞察的に行い、適した運動パタンの習得は試行錯誤を数回繰り返すことにより獲得することが示唆された。ニホンザルに、結果を予測し複数の物体を順次洞察的に組み合わせ、一連の目的を持った動作が行えることがわかった。

PE3-214 サルの道具使用の概念化を記述する強化学習モデル

毬山 利貞[1]、日原 さやか[2]、入來 篤史[2]、中村 清彦[1]
[1]東京工業大学 大学院総合理工学研究科 知能システム科学専攻、[2]東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 顎顔面生理学分野

【目的】我々は，ニホンザルが長さの異なる二つの熊手状の道具を順次用いて餌を取ることが出来る事を示した．本研究では，サルがこの課題を実行する際に起こる脳内現象を強化学習の理論に基づき計算論的に解析した．【方法】強化学習で提案されているactor-criticモデルを用いて，サルの行動データを説明する計算機シミュレーションを行った．その際，学習が完了した時点，すなわち無駄な行動無く餌を取れる時点，における行動過程での各状態の評価関数を求めた．【結果】学習完了段階に於いて，actor部分は餌を取るために必要な行動を報酬と結びつけて符号化していた．すなわち，サルの脳内では，直接報酬は得られないが報酬を得るために必要な行動をあたかも報酬を得たかのように見なしていると考えられる．【考察】actorは大脳基底核線条体のmatrisomeの応答を表現していると指摘されている．この考えに基けば，本研究の結果は行動実行中のサルのmatrisomeの応答を予測したと考えている．また，上記のシミュレーションと実際の行動実験の結果から，サルは餌の置かれた位置から必要な行動を逆推定し，行動計画を行っていると推測される．

PE3-215 刺激提示時間の短期的保持に関わるサル前頭連合野のマルチニューロン活動

櫻井 芳雄[1]、高橋 晋[2]、井上 雅仁[3]
[1]京都大院・文・心理、[2]慶応大院・理工・計算機科学、[3]京都大・霊長研・行動神経

時間情報のコーディングに関する研究として，今回は，アカゲザルが視覚刺激の提示時間と色それぞれを短期間保持する際のマルチニューロン活動について検討した。提示時間の遅延見本合わせ課題では，3秒間の遅延期間を挟んで2回表示される視覚刺激（見本刺激と比較刺激）それぞれの提示時間（0.5秒か2秒）の異同についてGo/No-Goで答えさせた。色の遅延見本合わせ課題では，提示時間とは無関係に，見本刺激と比較刺激の色の異同について答えさせた。これら二つの課題を同じサルが遂行できるよう訓練し，2頭が両課題とも習得した。タングステンワイヤー4本から成るテトロード電極を6本並べたテトロード・アレイ（計24本のワイヤー）を慢性埋め込み用マイクロドライブに取り付け，前頭連合野主溝付近のマルチニューロン活動を，サルが二つの課題を遂行している2時間にわたり連続的に記録した。独立成分分析（ICA）を活用した新たなデータ解析法により，個々のニューロン活動を正確に分離し，従来は検出不可能とされてきた発火の同時性や正確な時間関係についても解析した。今回は特に，遅延期間中に見られる個々のニューロン活動の変化と，ニューロン間の時間的関係性の変化について報告する。

PE3-216　視覚刺激の図形情報とその提示順序の保持に関与する前頭連合野腹外側部のニューロン

井上　雅仁[1]、三上　章允[1]
[1]京都大・霊長研・行動発現

視覚刺激の形の情報と提示された順序の情報が前頭連合野外側部でどのように保持されているかを明らかにするため、2種類の視覚刺激とその提示された順序を記憶しなければならないserial probe reproduction課題遂行時のサルの前頭連合野外側部から単一ニューロン活動を記録した。視覚刺激提示期に図形選択性を持つ視覚応答を示したニューロンには、視覚刺激が提示された順序に依存しないニューロン（39%）、1番目に提示された視覚刺激に応答を示すニューロン（33%）2番目に提示された視覚刺激に応答を示したニューロン（28%）が存在した。視覚刺激提示後の遅延期に図形選択性を持つ活動を示したニューロンには、視覚刺激が提示された順序に依存せず視覚刺激が提示された後に活動を示すニューロン（50%）、1番目に提示された視覚刺激により活動を示すニューロン（27%）2番目に提示された視覚刺激により活動を示すニューロン（23%）が存在した。これらの図形選択性を持つニューロン活動は前頭連合野腹外側部から記録され、背外側部からは記録されなかった。これらの結果は、前頭連合野腹外側部が視覚刺激の形と提示順序の情報の保持に関与していることを示唆している。

PE3-217　細胞外記録した大脳皮質神経細胞のバースト発火による分類

加藤　啓一郎[1]、海野　俊平[1]、三上　章允[1]、姜　英男[2]、松元　まどか[1]、小山　哲男[1]
[1]京大・霊長研・行動発現、[2]北医療大・歯・生理

細胞内記録の研究によるとバーストする神経細胞には生理学的に異なったクラスが存在する。そこで我々は課題遂行中のサルから細胞外記録を行い、バースト発火を示した神経細胞の分類を試みた。バースト内のスパイク間隔（ISI）、ISIのSD，スパイク数を使ってクラスター解析を行ったところ、大きく3つの細胞集団に分類された。これら3つの細胞集団は、細胞内記録で報告されているFast spiking（FS）ニューロン、Fast rhythmic bursting（FRB）ニューロン、Intrinsic bursting（IB）ニューロンに対応することがわかった。FSに分類した神経細胞はバースト内のISIが短く、またバースト内のスパイク数が多かった．FRBに分類した神経細胞はバースト内のISIは短いが、バースト内のスパイク数は少ない。IBの特徴を持つ神経細胞はバースト内のISIは比較的長く、バースト内のスパイク数も少なかった。FRBに分類した神経細胞はしばしばバースト発火を高頻度に繰り返した（20-80 Hz）。これらの神経細胞の分類は高次脳機能を担う大脳皮質内局所回路の解析に有用であると考えられる。

PE3-218　前頭前皮質の行動ルール切り替えへの関与

澤口　俊之[1,2]、射場　美智代[1,2]
[1]北海道大院・医・機能分子、[2]CREST, JST

あるルールに基づいて行動を切り替え、適切な行動を行うことは生活する上で重要な機能である。前頭前皮質はこれまで報酬の期待や一時的な記憶(ワーキングメモリ)の保持に関与することが示唆されてきた。本研究では前頭前皮質がルールに従った行動切り替えに関与するかどうかを調べるため、報酬に基づいた眼球運動性ルール変換(Oculomotor self-alternating: OSA)課題と局所機能脱落法を組み合わせた実験を行った。この課題では、ブロックによって赤、あるいは緑の視覚刺激が報酬と結びついており、サルは今どちらの刺激が報酬と結びついているかを自分でモニターし、ルールに従って切り替えなければならない。この課題とコントロールとしての眼球運動遅延反応(ODR)課題をブロックで遂行中のサルの背外側前頭前皮質にムシモールを局所的に微量注入し、機能脱落を起こして、注入前と後の行動の変化を比較・解析した。その結果、一部の領域でOSA課題のみに障害が起こることがわかった。その障害はルール切り替えまでの試行数の増加，すなわち固執的エラーの増加を特徴とした。これらのことは前頭前皮質の一部の領域が行動のルール変換に関与すること，そしてその領域は空間性ワーキングメモリを再現する領域とは異なっていることを示唆する。

PE3-219　試行錯誤による問題解決課題を遂行時のサル中脳ドーパミンニューロンの活動

佐藤　武正[1]、木村　實[1]
[1]京都府立医科大学・第二生理

サルに報酬の獲得につながる目標を試行錯誤で探索する課題を行わせ、中脳ドーパミンニューロンの活動を記録した。保持ボタンを押すと前面パネルに3個のボタンが点灯した。サルは遅延時間の後1個のボタンを選んで押さえた。3個の中特定の1個のボタンを押した時にだけ報酬を獲得した。正解のボタンを見つけると、その後3回はそのボタンを押せば報酬が得られるが、4回目には正解ボタンは無作為に変化した。活動電位の波形と、記録部位に基づいて13個のドーパミンニューロンを同定し、活動を記録した。10個について、予測できないタイミングで報酬を与えると、7個は報酬に対して放電を増加させた。別の7個について課題での活動を詳しく調べると、保持ボタンの点灯で強く放電したが、報酬を獲得できるボタンを試行錯誤で探索している期間と、そのボタンを見つけた後の繰返し期間で活動を変えた。また、ボタン押しが間違いであることを知らせるブザー音や、同じボタン押しで4回報酬を得た後、正解ボタンが変わったことを知らせる視覚刺激に対して放電を減少させるものも見られた。この活動の機能的意義について考察する。

PE3-220　視覚弁別学習に関わる神経ネットワークの学習経験による変化

横山　ちひろ[1,3]、尾上　浩隆[2]、山本　茂幸[3]、塚田　秀夫[4]、渡辺　恭良[3]
[1]大阪バイオ研・神経科学、[2]東京都神経研・心理、[3]大阪市大院・医・システム神経科学、[4]浜松ホトニクス・中研

弁別課題において、多くの異なる刺激対に対して学習経験を重ねるとその学習効率は向上する。視覚性同時弁別課題の新規学習に関わる神経ネットワークの経験による変化を明らかにするために、アカゲザルを用い、PET法による脳機能イメージングを行った。新規学習過程の探索期（正解率75%以下）と獲得期（90%以上）に対照運動課題に対し有意な血流増加を示す領域を、1）課題経験初回時、2）数十の新規課題を学習経験後、のそれぞれにおいて解析した。課題経験初回時では、探索期に視覚野（V1、V2、STS、TEO）、体性感覚野、視床、小脳、前頭眼窩部で有意な血流増加があり、TEOと前頭眼窩部の有意差は獲得期に消失した。また獲得期にはTE野に有意な血流増加が認められた。一方、数十課題経験後では、探索期に視覚野（V2、TEO、TE）、小脳で有意な血流増加があったが、TEOと小脳の有意差は獲得期に消失した。これらの結果は、視覚性同時弁別課題の初回学習には視覚・報酬系のほか体性感覚・小脳運動系が関与すること、さらに、新規学習に関わるネットワークは、学習経験によって収束・再編することで学習効率の向上に寄与することを示唆している。

PE3-221　マカクザル側頭葉内側部に投射する後部帯状回ー脳梁膨大後皮質細胞の分布の検討

鞍負　正雄[1]、小長谷　初枝[1]
[1]（財）東京都医学研究機構・東京都神経研・認知行動

近年、後部帯状回や脳梁膨大後皮質が記憶に関与することが明かになってきた。本研究では、後部帯状回と脳梁膨大後皮質から側頭葉内側部の個々の領野への神経投射の詳細を明かにするために、マカクザルの海馬体、嗅内皮質、嗅周皮質および後部海馬傍回のTF野、TH野に逆行性標識物質の蛍光色素（ファーストブルー、ジアミジノイエロー）、WGA-HRPやコレラトキシンBを注入し、23野、29野,30野における標識細胞の分布を調べた。海馬台を含む海馬体へのWGA-HRP注入では、標識細胞は後部帯状回-脳梁後膨大部皮質では全く見られなかったが、29野に限局して順行性標識が認められた。嗅内皮質へのトレーサー注入では両側の23野腹側部および29野、30野に多くの標識細胞が見られた。TF野にトレーサーを注入した場合には両側の背側と腹側の23野と30野に標識細胞が分布したが、29野にはほとんど認められなかった。TH野へのトレーサー注入例では、両側の背側と腹側の23野に多くの標識細胞を生じたが、脳梁膨大後皮質にはあまりなかった。嗅周皮質へのトレーサー注入例では、標識細胞は後部帯状回-脳梁膨大後皮質には全く認められなかった。本結果は、側頭葉内側部の各構成領野へ投射する後部帯状回-脳梁膨大後皮質の起始細胞の領野分布が異なることを示唆する。

PE3-222 仮想空間移動課題におけるサル海馬体ニューロンの応答性

数井 健一[1,2,3]、堀 悦郎[1,2]、田渕 英一[1,2]、梅野 克身[1,2]、佐々木 和男[3]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医・第一生理、[2]科学技術振興事業団、[3]富山大学大学院・理工学研究科・電気電子システム工学専攻

ヒトを用いた神経心理学研究から、空間認知や空間学習に関与している海馬体を活性化させるためには、各個体が動き回れるような大規模空間を用いた課題が必要であることが示唆されている.本研究では、霊長類（サル）の海馬体の空間移動における役割を明らかにするため、ヴァーチャルリアリティ（VR）を用いた仮想空間移動課題におけるサル海馬体ニューロンの応答性を解析した.仮想空間移動課題では、サルの移動範囲を制限する壁の大きさ、空間手掛かり刺激、およびジュース報酬を獲得する領域（報酬領域）の位置と大きさを設定してVR空間を創出し、サルにジョイスティックを操作させ、これらＶＲ空間内を自由に移動して報酬領域に侵入することにより報酬を獲得することを学習させた.対照課題として、ジョイスティックを用いてスクリーン上のポインタを２つの報酬領域間を往復させる単純視覚運動課題を行なわせた.その結果、海馬体およびその近傍領域から約30個のニューロン活動を記録し、課題依存性応答が認められたので報告する.

PE3-223 空間移動連想課題におけるヒトθ波の課題依存的な活動性

梅野 克身[1]、高倉 大匡[1,2]、堀 悦郎[1,2]、田渕 英一[1,2]、宮本 啓一[1,3]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大・医学部・生理学、[2]科学技術振興事業団、[3](株)リアルニュウロテクノロジー

θ波帯域の活動は様々な高次脳機能に関与していることが示唆されているが、課題遂行時の各事象とシータ波との関係などヒトにおけるθ波Oscillationの詳しい動態は不明である。本研究では、エピソード記憶の記銘および想起におけるθ波の活動性を明らかにするため、1）何も連想しないで数秒毎にボタンを押す（対照課題）、2）5個の整数値を順番に記銘後、ボタンを押して同じ順序で想起する、3）特定の広い空間を囲む４つの壁に沿って走ることを連想し、各コーナーでボタンを押す、および4）1と2を同時に行なうの4つの課題を遂行中の脳波の活動を解析した。その結果、これら連想課題では対照課題と比較してθ帯域のパワー値が有意に上昇し、課題内の各事象（ボタン押し）とθ波のOscillationと間のコヒーレンスが有意に増加した。課題依存的なθ波の意義について考察する。

PE3-224 刺激間の連合形成時における内側前頭葉皮質の活動の低下(deactivation)：fMRI研究

依岡 幸子[1,2]、澤口 俊之[3]、宮内 哲[1]
[1]独立行政法人 通信総合研究所 関西先端研究センター、[2]北海道大学大学院文学研究科、[3]北海道大学医学部

【目的】吻側帯状回皮質を含む内側前頭眼窩野は、注意課題や刺激と反応の連合を必要とする課題を遂行時に、安静時より活動を低下させることが知られている(deactivation)(cf. Raichle et al., 2001)。本研究では、刺激間の連合学習形成時に内側前頭眼窩野がいかに関与しているのかを調べるため、物体記憶を必要とする視覚性遅延見本合わせ(Delayed matching-to-sample; DMS)課題及び、連合記憶を必要とする視覚性遅延連合見本合わせ(Delayed associative matching-to-sample; DAS)課題を学習時の脳活動をｆMRIを用いて計測した。【方法】被験者(13人)は、MRI(1.5T)にて全脳をカバーするEPIを撮像中に、DAS課題、DMS課題及び安静開眼状態の3条件を3回繰り返すセッション(165スキャン)を3セッション行った。【結果と考察】内側前頭眼窩野周辺領域（BA10/32）は、DAS課題学習時において有意なdeactivationを示した(vs. DMS課題; vs. 安静時, $p<0.05$, corrected)。さらに、活動の低下の度合いは、連合学習が進むに従って大きくなった。以上の結果は、内側前頭葉眼窩野周辺領域で見られたdeactivationが、「刺激と刺激」の連合の形成に重要な役割を担っていることを示唆する。

PE3-225 音順列記憶課題における事象関連電位と加齢による記銘力低下

高倉 大匡[1,2]、梅野 克身[1,2]、堀 悦郎[1,2]、田渕 英一[1,2]、宮本 啓一[1,3]、小野 武年[1,2]、西条 寿夫[1,2]
[1]富山医科薬科大学・医・生理学、[2]科学技術振興事業団、[3](株)リアルニューロテクノロジー

前回、環境音を用いた音順列記憶課題中に、刺激呈示後約300～700msの潜時において、頭頂部から後頭部にかけて陽性の事象関連電位が記録されることを報告した。本研究では、若年(20歳代)および高齢(50歳代)被験者群各5名(計10名)を用い、同課題中の課題成績と学習成立後の事象関連電位(ERP)を比較・解析した。その結果、1）若年群は高齢群より有意に課題正答率が高い、2）若年群では、学習した順列と異なる順序で呈示された音に対するERPの反応が高齢と比較して大きいことが判明した。さらに、課題の学習速度（1ブロック当たり50音をテストし、3ブロックの正答率が75%に到達したときのブロック回数）と同ERPの反応との間に、有意な負の相関が認められた。以上から、同ERP発生源の活動性の低下が高齢群の順列学習能力の低下に関係していることが示唆された。現在、同ERPの発生源を双極子追跡法を用いて推定中である。

PE3-226 PETを用いた記憶記銘時の脳活動に関する研究

藤井 俊勝[1]、奥田 次郎[1,2]、月浦 崇[3]、大竹 浩也[1]、鈴木 麻希[1]、川島 隆太[4]、伊藤 正敏[5]、福田 寛[6]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害学、[2]日本学術振興会、[3]産業技術総合研究所、[4]東北大・未来科学技術総合センター、[5]東北大・サイクロトロン・RIセンター、[6]東北大・加齢医学研究所

目的：刺激処理の程度を変化させ，記銘時の脳活動をPETを用いて検討する．方法：対象は9名の右利き健常者．刺激は日本語具体名詞からなる4つのリスト．それぞれのリストは10カテゴリー2単語ずつの20単語からなる．刺激は視覚呈示．刺激処理の程度（Deep: カテゴリー判断、Shallow: 音読）と刺激の新奇性（New: 初めての刺激、Old: 直前に見た刺激）の2要因の組み合わせによる4条件の間にPETを用いて脳血流を測定．PET施行後に単語再認テストを施行．結果：再認テストの結果、刺激処理の程度が深いほど刺激は良く記銘されることが確認された．深い刺激処理条件と浅い刺激処理条件の間での血流を比較した結果、両側外側前頭葉（左＞右）、内側前頭葉、左頭頂葉、両側海馬傍回，両側小脳の活動が同定された．結論：深い刺激処理は記銘を促進し、それに伴って前頭連合野、左頭頂連合野、さらに両側海馬傍回の賦活を認めた．前頭葉や頭頂葉の活動は深い刺激処理過程に、両側海馬傍回の活動は記銘過程に関与すると推定されるが、それぞれの領域の役割についてさらに検討する必要がある．

PE3-227 予定記憶における視床と海馬領域の役割：fMRIによる研究

奥田 次郎[1]、藤井 俊勝[1]、梅津 篤司[2]、月浦 崇[4]、鈴木 麻希[1]、永坂 竜男[3]、梁川 功[3]、鈴木 匡子[1]、高橋 昭喜[2]、山鳥 重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]東北大院・医・量子診断学、[3]東北大病院・放射線、[4]産業技術総合研究所・脳神経情報

目的：予定記憶は意図した行動を後に自発的に想起・遂行する認知過程を指す．本研究はfMRIを用い予定記憶における視床と海馬領域の役割を考察する．方法：正常男性８名に対しルーチン活動中に予定の想起・遂行を行わせる予定記憶課題とルーチン活動のみ行うコントロール課題を施行．両課題とも被験者に漢字二字熟語を２秒に一つの速さで視覚呈示し，各単語の音韻判断を求めた．加えて実験前日に被験者は２０の標的単語を学習し，予定記憶課題において標的単語が現れた場合には左手を挙げるよう指示された．1.5TのMRIを用いTR2sで全脳を厚さ6mmの水平断で撮像．結果：コントロール課題と比較し，標的単語が高頻度に出現する予定記憶課題遂行中に両側視床前部の強い賦活を認めた．予定を正しく遂行できた試行に同期して両側海馬領域の活動上昇を認めた．考察：頻繁な予定遂行が求められる課題において視床の活動が優位であったことから，視床は行動のための注意の切替に重要な役割を担うと考えられる．海馬領域は標的刺激に同期した活動を示し，予定を遂行すべき状況の再認や予定内容の想起に重要であると考えられる．

PE3-228　時間文脈記憶想起に及ぼす場所文脈の影響：fMRIによる研究

鈴木　麻希[1]、藤井　俊勝[1]、月浦　崇[2]、奥田　次郎[1,3]、前田　泰弘[4]、渡部　芳彦[4]、松江　克彦[4]、山鳥　重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害学、[2]産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門、[3]日本学術振興会、[4]東北福祉大・感性福祉研究所・生命科学部門

目的：時間文脈記憶に及ぼす場所文脈記憶の影響についてfMRIを用いて検討する．方法：被験者は10名の右利き健常大学生．15刺激からなる線画リストA，B，C，Dを用意．被験者はfMRI実験前，同じ部屋でリストA・Bの2リスト，それぞれ異なる部屋でC・Dの2リストの計4リストを記銘した．fMRI実験中，被験者は以下の2課題からなる2セッションに参加した．1）再認課題：呈示された1対の線画の両方を記銘したかどうかの判断．2）順序判断課題：呈示された1対の線画のうち，より後に記銘した方を選択．2）は，記銘時の状況により，異場所条件（different places condition）と同場所条件（same place condition）の2条件．結果：順序判断課題の成績に条件差はみられなかった．前頭葉領域では，再認課題と比べ異場所条件では右下・中前頭回，左下・中・上前頭回が賦活され，同場所条件では左下前頭回に活動がみられた．結論：順序判断課題において，異場所条件が両側前頭葉，同場所条件が左前頭葉のみの活動と関連していたことから，2つの条件間の時間文脈記憶想起過程は異なることが示唆された．

PE3-229　日本人の韓国語単語学習過程に伴う脳活動変化：fMRI研究

李　炯夕[1]、藤井　俊勝[1]、奥田　次郎[1]、月浦　崇[3]、梅津　篤司[2]、鈴木　麻希[1]、永坂　竜男[4]、高橋　昭喜[2]、山鳥　重[1]
[1]東北大院・医・高次機能障害、[2]東北大院・医・量子診断学、[3]産業技術総合研究所・脳神経情報、[4]東北大病院・放射線

【目的】日本人が韓国語単語を獲得する過程の脳活動変化をfMRIを用いて検討。　【方法】対象：韓国語を知らない日本人大学生。刺激と課題：視覚呈示した韓国語名詞（韓-単語）20単語とそれに対応する日本語仮名単語（日-単語）を黙読。初日に韓-単語の発音と意味を学習し、2日目に1回目のMRI撮像。その後毎日、韓-単語を復習し、15日目に2回目のMRI撮像。【結果と考察】1回目撮像では韓-単語は日-単語に比べて両側後頭葉(BA:19)、右側頭葉後部(37)、小脳を賦活し、日-単語は韓-単語よりも両側角回(39)、左中側頭回前部(21)、楔前部(7)を賦活。2回目撮像では韓-単語は日-単語に比べて両側後頭葉(BA:19)を賦活したが領域は縮小し、日-単語は韓-単語に比べて右側頭葉後部(22)の活動を伴った。1回目と2回目の韓-単語の比較では、2回目に左角回(39)の新たな活動がみられた。この結果から、韓-単語の読みの習熟には日本語仮名単語同様に左角回の活動が重要と考えられる。

PE3-230　言語音によって形成される聴覚的感覚記憶：脳磁場を用いた検討

内藤　智之[1,2]、小山　紗智子[1]、軍司　敦子[1]、山田　玲子[3]、矢部　博興[4]、大岩　昌子[1]、久保　理恵子[3]、柿木　隆介[1]
[1]生理学研究所・統合生理研究施設、[2]大阪大学健康体育部、[3]国際電気通信基礎技術研究所、[4]弘前大学医学部

ミスマッチフィールド（MMF）は、短い間隔で繰り返し提示される音（標準刺激）の中に、標準刺激とは異なった聴覚的特性を持つ逸脱刺激がまれに挿入された場合に、逸脱刺激に特異的に認められる脳磁場成分である。MMF振幅は、標準刺激によって形成された感覚記憶のトレースと逸脱刺激との差を反映して増大すると考えられている。トレースの形成が母語と非母語で異なるかどうか検討するため、１０名の日本人被験者からMMFを記録した。刺激としてアメリカ英語話者による発話音を模して作成した合成音、/la/、/ra/、/wa/を用いた。/l/および/r/は日本語の音素体系には含まれないが/w/は日本語に含まれる。その結果、/wa/が標準刺激で/la/あるいは/ra/が逸脱刺激であった場合のほうが、これとは逆に/wa/が逸脱刺激で/la/あるいは/ra/が標準刺激であった場合よりも、MMF振幅は左右大脳半球において大きかった。母語による感覚記憶トレースのほうが非母語によるトレースよりも、よく保持されるため、MMF振幅に増大が認められたと解釈した。

PE3-231　顔貌と人名の連合と顔貌と人物の意味情報の連合に関与する大脳領域：事象関連fMRI研究

月浦　崇[1]、高橋　俊光[1]、肖　瑞亭[1]、藤井　俊勝[2]、飯島　敏夫[1,3]、山鳥　重[2]
[1]産総研・脳神経情報、[2]東北大院・医、[3]東北大院・生命科学

顔貌と人名や人物の意味情報の連合記憶の神経基盤を事象関連fMRIを用いて検討した．被験者は健常成人７名で，スキャン前に新規顔貌とその人物の人名・職業名の連合10set（FNO），顔貌と人名の連合10set（FN），顔貌と職業名の連合10set（FO），顔貌のみ10set（O）の計40setの刺激を学習した．その後のスキャンでは覚えた40setに含まれる顔貌と未学習の新規顔貌10set，有名人顔貌10setの計60枚の顔貌がランダムに提示され，顔貌の再認課題を行った．結果，FNOの顔貌の再認時とFの顔貌の再認時の比較（FNO-F）では，右楔前部(7)，扁桃体，左下前頭回（11），前方上側頭回（38）の賦活が認められた．同様にFNとFの比較（FN-F）では，右視床，左前方上側頭回(38)，帯状回（24）の賦活，FOとFの比較（FO-F）では，右帯状回(24)，小脳，左海馬傍回（27）の賦活を認めた．またFNO-FとFN-Fで共通な賦活部位として両側前方上側頭回（38），右海馬が認められ，FNO-FとFO-Fでは右中側頭回（21），小脳，左海馬傍回（35）の賦活が共通に認められた．このことから顔貌に連合されている情報の種類（人名か人物の意味情報か）によって，それぞれの連合に関与する領域が分化されていることが示唆された．

PE3-232　ヒトの順序運動学習における脳内ドーパミン活性のポジトロンCT画像化

今堀　良夫[1]、坂本　祐史[2]、外山　敬介[3]、木村　實[2]
[1]京都府立医科大学・医学部・脳神経外科、[2]京都府立医科大学・医学部・第二生理学教室、[3]島津製作所基盤技術研究所

ヒトの順序運動時の脳内ドーパミン活性を調べるために、選択的にドーパミン作動性神経に取り込まれる18F-DOPAの線条体への取り込みをポジトロンCT(PET)で画像化を行った．同じ実験課題を用いてfMRI により脳の活性部位を調べた．６名の正常被験者について4条件で調べた。１）パネルの光スポットの注視（F条件）、２）注視しつつ4x4ボタン行列の中点灯する８個について、予め決められた順序を試行錯誤によって学習(N条件)、３)学習済み順序のボタン押し（L条件)、４）8個の中点灯する１個のボタン押し（C条件)．パネルに金銭報酬を提示した．fMRI によるN-C差分解析では背側部線条体、前頭前野、小脳が活性化した（$p<0.05$)．L-C差分画像ではSMA、帯状回、一次運動野、前運動野、小脳が強く活性化されたのに対して、線条体では有意な活性はみられなかった．PETによるN-F差分検定では線条体に有意な活性化がみられた(18F-DOPAの取込み上昇率6.0 %, $p<0.01$, t test)．この結果から、大脳基底核とドーパミン系がヒトの目的志向的な順序運動学習の基礎となることが示唆された．

PE3-233　海馬多孔分子層介在細胞群によるθ周波数ロック機構のモデル

山口　功[1]、市川　一寿[1]
[1]富士ゼロックス（株）・中央研究所

海馬神経細胞群膜電位の同期的θ振動は、記憶の構築に重要な役割を果たしていると考えられるが、その発生機構については不明な点が多い。本研究では、海馬におけるθ振動発生機構の候補としてCA1領域多孔分子層（LM層）介在細胞の形成する遅いGABA$_A$シナプスに着目し、これらの介在細胞群が外部からの入力をθ振動に変換する機構として機能しているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、遅いGABA$_A$電流のモデル、および遅い相互結合されたLM層介在細胞と錐体細胞から構成される神経回路モデルを構築した。構築した回路モデルにおいて、LM層介在細胞群の遅いGABA$_A$シナプスの相互結合コンダクタンス、およびLM層介在細胞群への入力電流の振幅ならびに周波数を変化させたところ、広いパラメータ範囲で錐体細胞膜電位にθ周波数での振動が発生した。以上の結果から、海馬LM層介在細胞群が遅いGABA$_A$シナプス後電流を用いて外部からの入力をθ振動に変換する機構として重要な役割を果たしていると考えられる。特に、内嗅野からのγ周波数入力から海馬θ振動を発生させる機構として機能していることが示唆される。

PE3-234　Multi-target 空間ワーキングメモリのための前頭前野神経回路モデルの後シナプス電流解析

飯田　正史[1]、田中　昌司[1]
[1]上智大学院・理工・電気電子

前頭前野神経回路が，空間ワーキングメモリとして複数のターゲットを表現あるいは処理することの可能性を調べるためには，回路ダイナミクスを知る必要がある。そのために，我々は3層（浅層，中間層，深層）からなる前頭前野神経回路モデルを構築し，回路シミュレーションによる後シナプス電流の時空間解析を行った。回路はAMPA, NMDA, GABAa, NaP, Ks型イオンチャネルをもつ1080個の錐体細胞と240個の介在ニューロンからなる。1つのターゲット情報が回路に入力されると，中間層，浅層，深層の順に，それぞれ100 ms以上の遅延を伴ってニューロン活動が立ち上がり，その後遅延期間に入る。この回路に第2のターゲット情報を入力すると，回路は複数の異なる応答を示す。反応の違いを決める重要なパラメターとして，NMDAチャネル・コンダクタンスとAMPAチャネル・コンダクタンスの比，およびcross-directional inhibitionの強さが示唆されている（Tanaka 2001)。回路シミュレーションによって，NMDAチャネルとAMPAチャネルを介する興奮性信号伝達，および二種類の局所抑制（iso- and cross-directional inhibition）の後シナプス電流の時空間構造等が求められた。

PE3-235　ドーパミンD1受容体活性化による memory field のモジュレーションに関する前頭前野回路シミュレーション

山下　幸樹[1]、田中　昌司[1]
[1]上智大院・理工・電気電子工学

近年、ドーパミンD1受容体のワーキングメモリー過程における重要性が示唆されている。さらに、Williams and Goldman-Rakic (1995) は、前頭前野ニューロンのmemory fieldがD1受容体によって「逆U字型」特性を示すことを明らかにした。我々は前頭前野の神経回路モデルを設計し、空間ワーキングメモリーにおけるD1受容体の影響を調べるシミュレーションを行った。モデルには、NMDAチャネル電流、AMPAチャネル電流、持続性ナトリウム電流、およびカルシウム依存性カリウム電流にドーパミンの効果を入れた。その結果、D1受容体の活性レベルが低い場合には回路全体の活動度が低く、ドーパミンレベル上昇に伴って遅延期間活動が次第に現れた。その際、pyramidal cellsの背景活動は徐々に低くなり、recurrent excitationとrecurrent inhibitionによって、より方向選択性が強まった。さらにドーパミンレベルが高くなると、interneuronsの背景活動が高まり、feed-forward inhibitoinが支配的となる結果、回路全体の活動が抑えられた。

PE3-236　Multi-target 空間ワーキングメモリを表現する前頭前野神経回路モデルの相関解析

師岡　一成[1]、田中　昌司[1]
[1]上智大学院・理工・電気電子工学

最近，空間ワーキングメモリ機能を司る神経回路の機能的結合を調べるために，ニューロン発火頻度の相互相関の解析がなされた(Funahashi and Inoue 2000; Constantinidis et al. 2001)。しかし，その結果と多重の回帰的結合をもつ大脳皮質神経回路の実際の結合との関係は定かではない。われわれは前頭前野神経回路モデルを構築し，ニューロン発火頻度の相互相関のコンピュータ・シミュレーションを行った。モデルは3層構造をしており，全部で1080個の錐体細胞と240個の介在ニューロンを有している。各ニューロンはAMPA, NMDA, GABAa, NaP, Ks型イオンチャネルをもつ，leaky integrate-and-fire neuron modelを用いて記述されている。シミュレーションは，複数個のターゲットを同時あるいは逐次提示した場合の前頭前野ニューロンの活動を調べた。その結果，同じターゲットをコードするニューロン間のrecurrent excitationの他に，異るターゲットをコードするニューロン間のrecurrent inhibition等が観測された。

人名索引

氏名	演題番号
A	
阿部　春樹	PA2-124
阿部　秀樹	**PE1-069**
阿部　寛	PA2-014
安倍　博	**PA1-181**
阿部　学	**PE3-074**
阿部　匡史	PE1-235
安倍　隆文	PA2-091
阿部　輝雄	PA2-035
阿部　哲也	PA1-148
阿部　康人	PA3-118
油谷　浩幸	PA1-105
足立　順子	PA3-033
足立　香代	**PA3-142**
安達　直樹	PA1-058
	PE2-157
足立　達美	**PE2-001**
Agarwala, Kishan	PA3-175
Agarwala, Kishan Lal	PA1-075
阿形　清和	PE2-052
吾郷　由希夫	PA2-055
饗場　篤	PA2-146
	S04-5
会田　勝美	PA2-139
相垣　敏郎	PA1-039
相原　英夫	**PE3-069**
相原　徳孝	PA1-088
相原　康二	PA2-054
會川　義寛	PE2-217
Aimi, Yoshinari	S39-4
	S42-4
相磯　貞和	PE2-016
	S41-2
藍澤　広行	PA3-158
相沢　慎一	PA1-009
安食　京子	PE2-185
安島　綾子	**PA1-151**
赤川　公朗	PE3-114
赤木　巧	PA3-176
	PE1-157
赤池　昭紀	PA1-089
	PA2-001
	PA2-020
	PA3-011
	PA3-123
	PA3-134
	PE2-085
	PE2-126
	PE2-188
	PE2-190
	PE3-011
	S14-5
赤池　紀扶	S34-6
赤池　忠	**PE2-223**
赤松　和土	PE2-023
赤尾　鉄平	PA3-051
赤尾　幸博	PA3-108
赤阪　啓子	PA1-079
赤坂　徹	PA2-009
赤崎　孝文	PA2-115
赤崎　安昭	PA2-058
	PA2-059
明石　馨	PA2-043
Akashi, Makoto	S35-5
赤須　崇	PA3-138
	PA3-143
	PE1-046
	PE1-047
赤谷　順子	PA3-039
Akazawa, Chihiro	S16-2
赤澤　智宏	**PA3-018**
	PE1-013
赤沢　年一	PE1-135
赤澤　幸恵	PA2-177
秋元　健吾	PE1-044
秋月　さおり	**PA3-167**
	PA3-168
秋月　祐子	**PE2-235**
	PE2-237
秋山　明胤	PA2-142
秋山　麹一	PA3-144
秋山　正志	PA2-132
秋山　聖子	PA1-019
阿久津　仁美	**PA1-127**
天田　直樹	**PA1-020**
天野　賢治	**PA1-075**
	PA3-176
天野　睦紀	PE3-130
天野　仁一朗	**PA3-102**
天野　託	PE3-062
甘利　俊一	PA2-111
天崎　真由実	PA1-055
網野　八重	PA2-108
Anantharam, Arun	S33-2
安東　宏徳	PE1-056
安藤　恵子	**PA2-029**
安藤　公祐	**PA2-027**
安藤　進	PE1-028
	PE3-002
安藤　富男	**PA2-016**
	PE2-026
安藤　敏夫	PE1-124
安東　嗣修	**PE2-088**
Andrasfalvy, B.K.	**PE3-003**
Angelika, Puti Sulistyo	PE1-162
	PE1-163
安間　忠弘	PA3-083
安斎　健	PE1-211
安西　祐一郎	PA2-187
青木　英子	**PA1-082**
	PE3-175
青木　純子	**PE1-108**
青木　謙二	**PE1-154**
青木　清	**S54-5**
青木　藩	PA2-026
	PA3-041
青木　俊介	PA3-105
	PE3-102
青木　貴宏	PA3-179
青木　岳也	**PE3-142**
青野　幸子	**PA1-078**
	PA3-021
	PA3-177
	PE1-106
	S05-3
青沼　仁志	PE2-112
青崎　敏彦	PA3-112
	PE2-193
青島　均	**PE3-080**
粟生　修司	PE3-192
	S20-4
青柳　共太	**PA2-045**
青柳　富誌生	PA2-017
	PE1-026
	PE1-199
青山　正明	PE1-223
青山　峰芳	**PE1-013**
荒幡　篤	PE2-183
新井　洋由	PA3-104
荒井　國三	**PA3-020**
	PE2-074
荒井　直亮	PE3-131
荒井　興夫	PE3-192
	S20-4
新井　良八	**PE1-114**
Araishi, Kenji	S28-2
荒川　彰	PA3-078
荒川　尚子	PA3-055
荒川　義弘	PA3-003
	PA3-006
荒木　一明	PA1-020
荒木　美和	**PE3-200**
荒木　辰之助	**PE2-077**
荒木　敏行	PE2-184
荒木　亘	PA3-150
	PE2-195
荒町　勝英	**PE3-112**
荒牧　勇	PA2-172
荒田　晶子	**PA2-140**
有賀　寛芳	PE3-131
有井　達夫	PA3-144
有松　靖温	PA2-125
有田　秀穂	PA1-156
	PA1-172
	PA1-184
	PE2-152
有竹　浩介	PE3-199
有海　秀人	**PE2-151**
浅田　明子	PE3-097
淺田　明子	PE3-100
浅原　俊弘	PE1-011
旭　雄士	**PA1-165**
浅井　清文	PA1-088
	PA2-063
	PE1-013
	PE1-016
	PE3-118
浅井　竜哉	**PA2-078**
浅野　秀徳	PA2-087
浅野　雅秀	PA1-079
浅野　昌雄	**PA2-061**
浅野　富子	PA3-001
浅沼　幹人	PA2-064
	PE2-089
	PE2-179
浅利　優	PE3-131
浅島　誠	PA1-061
阿相　皓晃	PA1-025
	PE2-001
	PE2-003
	PE2-005
	S41-3
	S41-4
	S41-6
安宅　豊史	**PE2-125**
跡部　好敏	PE1-151
	PE2-146
	PE3-176
阿閉　泰郎	**PE1-196**
熱海　佐保子	PA2-052
粟崎　健	PA1-123
粟田　主一	PE2-235
粟津　紀子	PA3-179
粟津　邦男	PE2-219
東　徳洋	PE2-006
東　朋子	PE3-077
東　泰孝	**PE3-110**
東　義隆	PA2-170
B	
馬場　明道	PA1-094
	PA1-167
	PA2-055
	PE3-058
	PE3-104
	PE3-117
	PE3-129
馬場　敦	PE3-082
Baba, Hiroko	**S16-3**
馬場　広子	PA3-023
	PE2-007
馬場　洋	PE2-125
馬場　勝弘	**PE1-087**
馬場　孝輔	PE1-100
	PE1-101
馬場　欣哉	**PA1-160**
	PE3-006
Bahn, S.	S51-3
白　日淑	PA1-115
白　万柱	**PA2-125**
V. J.　パルツァー	PE1-073
板東　武彦	PA2-124
	PE2-154
板東　良雄	**PE1-100**
	PE1-101
	PE2-090
Baptista, Gandhi R.	PA2-002
Barde, Yves-Alain	**PL-6**
Barnes, Carol	**S51-1**
Beatus, Paul	S44-1
別宮　洋子	**PE1-001**
Bereiter, David	PE2-129
Bereiter, Dominique	PE2-129

氏名	演題番号
バーグランド 健	**PE1-023**
Bernstein, Alan	PE1-116
	S49-3
別所 親房	**PE1-043**
ビブ ジェームス	PE3-096
尾藤 晴彦	PA1-152
	S08-2
Bjorklund, Anders	**PL-5**
許 波	PE3-054
Brand, Michael	PA1-006
Brooks, David J.	**PL-2**
	S36-1
Burke, James R.	PA3-113
Buzsaki, Gyorgy	**S18-5**

C

Caquineau, Celine	S10-5
Carlisle, Holly	PE1-040
Cermakian, N	S35-4
Chakrabortty, Shushovan	PE3-137
Charles N., Allen	PE2-165
Chen, Jiang-Fan	PE3-202
陳 玲	**PE1-109**
陳 小明	PE2-150
陳 耀星	PE1-159
Cheng, Chi	**PA1-044**
	PA1-047
Cheng, Shi-Bin	**PA2-059**
程 世斌	PA2-058
田 恩雨	PA3-016
千葉 惇	**PA3-085**
千葉 賢三	PE2-063
千葉 胤道	PA2-077
	PE1-099
千田 廉	**PA3-146**
知見 聡美	PA2-095
	PA2-099
知久馬 敏幸	PA2-060
地本 宗平	**PA1-118**
千野 直一	PE1-224
Chiueh, Chuang Chin	PE2-088
趙 龍昊	**PE1-021**
Chuai, Miao	PA3-093
	PE3-108
スイ ミョウ	PE3-103
Chun, Jerold	**S50-5**
Chung, H.J.	S28-1
Cohen, Leonardo	PA2-166
Cooper, Conan B.	PE3-011
コルファース ガブリエル	PA2-039
Csongor, Abraham	PE3-124
崔 翼龍	PE1-062
	PE2-218
	PE2-219
	PE2-220
Czarkowska-Bauch, Julita	PA2-104

D

Dai, Yi	**PE2-122**
Daniell, Laurie	PE1-048
Darnell, Robert	PE2-023
Datwani, Akash	PA1-136
Davis, Roger J.	PA3-026
De Camilli, Pietro	PE1-048
de Souza, Wania C.	**PA3-069**
De Zeeuw, Chris I.	**S28-4**
DeAngelis, G. C.	PA2-116
出口 恒夫	PE3-120
Delgado-Escueta, Antonio	PA3-176
出崎 順三	PA3-122
出澤 真理	**PE2-069**
Diverse-Pierluissi, Maria	**S33-2**
土肥 敏博	PE3-079
土井 邦雄	PA1-080
土居 雅夫	**PA1-178**
戸井 基道	**PE3-022**
土井 拓	PA3-121
	PE3-051
	PE3-066
土内 瞳	PA2-082
堂西 倫弘	PE1-186
Douglas, Alison	S10-5
銅谷 賢治	PA3-060
Drescher, Uwe	**S47-4**
Dubner, Ronald	PE2-131
Duman, Ronald S.	PA3-115
Duy Thuy, Dinh Ha	PA1-117

E

蛯原 功介	PA3-184
海老原 利枝	**PE1-076**
海老澤 尚	**PA2-134**
恵飛須 俊彦	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
江田 英雄	PE1-214
枝川 義邦	PA3-029
Edelman, Shimon	PA2-121
江川 秀文	PA1-142
江川 弘明	PA1-094
江口 直美	PA2-136
	PE3-199
	PE3-202
	PE3-203
江口 真透	PE1-053
永福 智志	PA3-069
	PE1-204
永楽 元次	**PA1-049**
江島 義道	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
	PA3-078
Ellis-Davies, Graham C. R.	PE3-018
Elwan, M.	**PE3-065**
Emery, Patrick	S35-1
Emson, P.C.	S51-3
榎並 太平	PE2-172
遠藤 克昭	PA2-188
	PA3-059
	PE2-076
	PE2-077
	PE2-078
	PE2-079
遠藤 健悟	**PE1-033**
	PE1-174
遠藤 光晴	PA1-048
遠藤 昌吾	PA1-080
	PE1-034
	PE1-111
遠藤 玉夫	PA1-026
	PA3-147
遠藤 利朗	**PE1-167**
遠藤 泰久	PE2-153
	PE3-090
遠藤 真澄	**PA3-015**
遠藤 博史	PA2-169
榎木 亮介	PE3-004
	PE3-010
	PE3-038
榎戸 靖	PA3-027
	PA3-086
	S14-3
榎本 明史	PE1-143
榎本 浩一	PA2-066
榎本 真理子	PE3-100
榎本 光裕	**PE2-068**
Erzurumlu, Reha	PA1-136
江藤 一洋	PA1-015
衛藤 義勝	PA1-109
	PA3-003
江連 和久	PE2-140

F

ファン キブン	PE1-120
范 新田	PA3-162
Fantus, Claire	PA2-062
Farajallah, Achmad	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
Felmy, F.	PL-3
Freeman, R. D.	PA2-116
Fu, Y.	**S35-9**
笛田 由紀子	**PA3-173**
藤江 紗代子	**PE2-112**
藤原 広明	PA2-130
藤井 浩美	PE1-145
	PE1-146
藤井 聡	PE1-175
藤井 健志	**PE2-173**
藤井 俊勝	**PE3-226**
	PE3-227
	PE3-228
	PE3-229
	PE3-231
藤井 喜信	PA3-039
不二門 尚	PE2-083
藤掛 伸宏	PA3-113
藤川 哲	PA3-133
藤川 孝満	PA2-188
	PA3-059
	PE2-077
	PE2-078
藤川 徹	PE3-172
藤牧 香代	PA1-025
	S41-5
藤目 杉江	PE1-124
富士道 涼子	PA2-146
藤宮 峯子	PE1-114
藤森 一浩	PE2-044
藤森 さゆ美	PE1-085
	PE1-089
藤本 勝巳	PE1-080
藤本 和	PE3-075
藤本 貞毅	**PA3-030**
藤本 崇宏	PE3-140
	S32-5
	S48-3
藤本 義人	PA2-004
藤村 幸一	PA3-185
	PE1-185
藤永 竜太郎	PE2-171
藤波 義明	**PE3-086**
藤岡 しほ	PA1-054
藤岡 保範	PA2-068
藤澤 肇	PA1-052
	PA1-124
藤澤 仁	PA2-085
藤沢 しげ子	**PE3-191**
藤澤 祐子	PE2-161
藤嶋 吉宏	PE2-206
藤田 秋一	**PE1-003**
藤田 恵理子	PA1-085
	PE2-092
藤田 一郎	PA2-120
	PA3-063
藤田 和生	**S02-4**
藤田 公和	PA3-103
藤田 雅文	PE2-206
	PE2-207
	PE2-208
	PE2-209
藤田 政隆	**PA1-088**
	PA2-063
	PE3-118
藤田 尚子	**PE2-178**
	PE2-179
藤田 玲子	PE1-094
	PE3-001
藤田 亮介	**PE2-095**
	PE2-097
藤田 聡	PA2-018
	PA2-019
藤田 哲也	PE3-105
	PE3-106
藤田 忍	PE2-199
藤田 正一	PE2-180
藤田 隆司	PE3-058
藤田 知宏	PE1-044
藤田 芳邦	PE2-183
藤田 悠一	**PE3-087**
藤戸 裕	PA2-026
	PE2-047
藤原 明士	PE1-159
藤原 道弘	S41-4
藤原 直仁	PA1-117
藤原 祐一郎	**PA2-007**
藤山 文乃	PE1-066
	PE1-068
	PE1-075
藤山 航	S38-4
深堀 良二	**PA1-155**
深田 斉秀	**PA1-043**

氏名	演題番号
深田　吉孝	PA1-178
深井　朋樹	PA2-017
	PA2-098
	PA2-184
	PE1-037
	PE1-042
	PE1-199
深作　貞文	PE2-154
深谷　賢司	S30-2
深谷　昌弘	PE1-056
	PE2-051
	PE3-074
深澤　洋滋	PA3-162
深澤　有吾	PA2-042
	PA2-046
福田　敦夫	PA1-042
	PA2-023
	PA3-135
	PA3-182
	PE1-221
	PE3-037
	PE3-067
	S43-3
福田　寛	PE2-229
	PE2-232
	PE2-235
	PE2-237
	PE2-238
	PE3-226
福田　博之	**PE2-138**
福田　潤	**PE2-041**
福田　和彦	PE1-009
福田　正治	**PA1-163**
福田　光洋	PA2-112
	PA3-062
福田　光則	**PE3-015**
福田　諭	**PE3-128**
福田　隆浩	PA3-171
福田　孝一	PA2-042
	PA3-173
福田　剛	PE2-039
福田　康一郎	PA1-171
福田　淳	PA2-123
	PE2-083
	PE2-084
福土　審	PA2-180
福井　彰雅	PA1-061
福井　裕行	PE1-080
福井　巌	**PA2-015**
福居　顯二	PE2-205
福井　義浩	PA3-087
	PA3-088
福間　五龍	PA3-175
服巻　保幸	PA2-149
福森　隆次	PE2-147
福村　正之	**PA3-133**
福永　浩司	PA1-060
	PA2-084
	PA3-126
	PA3-127
	PA3-173
	PE1-039
	PE1-191
福永　雅喜	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
福永　典子	**PE2-025**
福西　勇夫	PA3-117
福岡　哲男	PE2-121
	PE2-122
福島　順子	PA3-051
	PE1-131
福島　菊郎	PA3-051
	PE1-131
福嶋　宗久	PE1-031
福島　菜奈恵	PA1-131
	PE2-019
	PE3-138
福山　秀直	**S21-3**
福山　隆一	**PA1-070**
	PA3-082
	PE2-205
舩橋　利也	PA1-176
	PE3-190
船橋　新太郎	PE1-207
	PE1-208
	S17-3
Funakoshi, Hiroshi	**S39-6**
船越　健悟	PE2-146
	PE3-176
船津　宣雄	PE1-103
降旗　敬	PE3-019
古江　秀昌	**PE2-124**
古市　貞一	PE2-030
古川　直裕	PE2-138
古川　昭栄	PA3-005
	PA3-014
	PE3-133
	S14-1
古川　泰司	S33-5
古川　由里子	PE3-064
古澤　健一	**PA2-069**
	PA3-106
古田　享史	PA1-105
古田　大	PE1-012
古田　貴寛	PA1-129
	PE1-068
	PE1-230
古田　善伯	PA1-142
古谷一清木　誠	**S19-1**
古屋　泉	**PA2-181**
古屋　茂樹	**PE2-006**
古山　富士弥	**PA3-084**
古山　達雄	PA1-055
房岡　恵理	**PE2-052**
伏木　信次	PA1-070
	PA3-082
	PE2-205
伏木　亨	PA1-154
二村　隆史	**PA1-059**
二木　啓	**PE1-227**
	S27-2
不破　正博	**PA3-005**

G

氏名	演題番号
Gan, Yehua	**PE3-140**
甘　業華	S48-3
Ganesh, Sabramaniam	PA1-075
玄番　央恵	PA2-107
	PA2-108
	S53-2
Gibelin, N.	S20-3
郷　正博	PE2-040
郷田　直一	**PA3-073**
郷原　一寿	PE1-140
五條堀　孝	PE2-052
Goldman, Steven	**S44-5**
Goldman-Rakic, Patricia	PE1-206
Golfier, G.	S20-3
五味　文	PE1-165
キョウ　ケンセイ	PE1-120
ゴア　ジョアンナ	PA2-102
Goris, Richard	**PE1-151**
	PE2-146
	PE3-176
五島　史行	**PA1-111**
五嶋　良郎	PA1-044
	PA1-047
	PA1-048
後藤　文夫	PA1-101
後藤　順	PA3-109
	PE1-007
	PE1-008
後藤　勝年	PE3-198
後藤　恵	PA1-011
後藤　俊二	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
後藤　由季子	PA1-102
	PA3-026
	S40-5
Goulding, Martyn M.	PE1-232
Grant, Seth	PE1-040
Greenberg, Michael E.	PA3-026
Gu, Jian-Wen	**PA3-138**
Guan, Yun	PE2-131
軍司　敦子	PE3-230
郭　常顕	PA2-105

H

氏名	演題番号
暁　清文	PE2-098
	PE2-099
土生　美樹子	PA2-069
芳賀　達也	PA2-068
	PE1-077
萩本　繁	PE2-232
萩野　精太	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
萩野　泰道	PA3-079
萩野　由紀子	PE3-102
萩下　大郎	**PE1-028**
	PE3-002
萩原　明	PE3-075
萩原　正敏	PA2-088
	PE1-093
萩原　幸彦	**PE2-147**
白　文忠	**PE1-178**
白馬　伸洋	**PE2-098**
	PE2-099
浜　千尋	PA1-039
濱　江美	**PA3-158**
濱　裕	S31-5
濱　登希子	**PA1-091**
濱邊　和歌子	PE2-095
	PE2-096
濱田　潤一郎	PA3-127
	PA3-174
浜田　美保	PE1-092
濱田　俊	**S45-4**
浜田　隆史	PA2-170
浜田　剛	PE2-064
	PE2-065
濱村　みつ子	**PA2-149**
濱中　宗司	PE2-045
浜之上　誠	**PA1-109**
浜崎　禎	PA1-011
花田　智彦	PE3-062
	PE3-063
花井　淳	PE1-003
花川　隆	PA2-166
花村　健次	**PE2-035**
花沢　明俊	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
羽田　薫子	PA2-179
Haque, M Emdadul	PE2-089
原　淳子	**PE3-198**
原　毅	PA3-127
原　洋子	PA3-105
原　嘉信	**PA1-001**
原　雄二	PA2-006
	S33-3
原　由紀子	PA1-001
原田　彰宏	PE1-123
原田　昭子	PE2-035
原田　淳	PE2-232
	PE2-238
原田　英光	PE2-102
原田　信広	**S54-2**
原田　暢善	**PA2-169**
原田　智行	PA2-073
原田　嘉夫	**PE3-009**
原田　由美子	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
	PA2-128
	PE3-208
秋川　慎平	PE1-129
橋本一玉置　知子	PE2-021
長谷　隆生	PE2-080
	PE2-081
長谷部　敏郎	PE2-080
	PE2-081
長谷川　歩未	PA2-076
長谷川　潤	S15-5
長谷川　博	PA2-054
長谷川　功	PE1-209
長谷川　建治	PA2-133
	PE3-206

氏名	演題番号
長谷川 護	PA3-133
長谷川 光広	**S30-2**
長谷川 健	**PA3-050**
長谷川 志	PE3-127
橋田 秀司	PE1-007
橋口 浩志	PA3-090
	PA3-184
橋口 美津子	**PE2-201**
橋口 利雄	PE2-201
橋口 渡	PA2-058
	PA2-059
端川 勉	PA3-176
	PE1-067
	PE1-157
	PE3-107
	PE3-127
橋本 富美子	S11-2
橋本 博史	**PE2-210**
	PE2-211
橋本 均	PA1-167
	PE3-058
	PE3-129
橋本 和枝	**S19-2**
橋本 憲司	PE3-049
橋本 賢二	PA2-023
Hashimoto, Kouichi	S28-2
橋本 浩一	PE3-029
橋本 光広	**PA1-012**
橋本 典和	**PE1-020**
橋本 典夫	PE2-123
橋本 龍一郎	**PA2-174**
橋本 重夫	PE2-200
橋本 剛	PA1-153
橋本 享	**PA1-114**
橋本 恒一	**PE2-087**
橋本 容範	**PE1-005**
橋本谷 祐輝	PE3-204
橋岡 禎征	PA3-028
	PA3-152
橋詰 良夫	PE2-205
蓮尾 博	PA3-138
	PA3-143
畑 文明	PE1-003
秦 龍二	**PA3-122**
	PE2-098
畠 義郎	PA3-008
	PE1-168
畑 裕	**S45-5**
畠山 寛子	PA1-163
波多野 紀行	PE1-010
畑中 顯和	PA1-127
畠中 寛	PA1-058
	PA1-063
	PA1-064
	PA1-093
	PA1-104
	PA1-105
	PA1-106
	PA3-086
	PE1-017
	PE1-233
	PE2-067
	PE2-157
	PE2-184
	PE3-068
	PE3-179
	S14-3
	S22-1
畑中 伸彦	**PE1-216**
畠中 由美子	PE1-117
八田 崇	PA1-119
服部 功太郎	PE1-055
服部 聡子	**PA2-022**
服部 成介	PE3-081
早石 修	PE3-199
	PE3-201
	PE3-202
	PE3-203
早川 麻理子	PA1-142
早川 徹	PE2-086
	PE3-163
早川 亨	PA3-042
早川 佳芳	PE2-023
林 秀樹	PA1-159
	S12-1
林 日出喜	PE1-102
林 裕之	PA1-067
林 謙介	**PA1-051**
	PA1-101
林 光紀	**PE1-112**
	PE1-113
林 基治	PA1-062
	PA2-141
	PE2-066
林 直樹	PE1-114
林 成之	**S46-6**
林 良子	PA2-181
林 茂	PA3-071
林 しん治	PA1-157
	PA2-156
	PE3-181
	PE3-194
林 高志	PE1-043
林 崇	**PE1-079**
林 隆之	PA1-143
林 俊宏	PE1-209
林 泰秀	PE1-126
林 靖浩	**PE3-099**
林 要人	**PA3-025**
	PA3-121
	PE2-218
	PE3-051
	PE3-066
林 義之	PE2-200
林田 祐樹	PE1-153
波佐間 久美子	PE2-044
He, Jue	**PE1-171**
Hempstead, Barbara L.	**S47-1**
Hensch, Takao	PE1-030
	S11-3
ヘンシュ 貴雄	PA2-129
	S13-6
飛田 秀樹	**PA3-002**
	PA3-023
	PE2-082
	PE3-123
	PE3-134
秀 和泉	PE3-062
	PE3-063
	PE3-109
東 英穂	PA3-128
	PE1-092
	PE3-052
東 秀二	**PA1-017**
東 洋一郎	PA2-064
	PE2-089
	PE2-179
東島 眞一	PE1-224
	PE2-053
東山 浩之	PA3-113
東山 滋明	PE2-210
	PE2-211
肥後 範行	**PA2-141**
Higuchi, Chitose	S16-4
樋口 千登世	**PE2-011**
樋口 晴久	**PA1-069**
樋口 宗史	PA2-076
	PE1-060
	PE3-054
樋口 里	**PA2-001**
樋口 隆	PE3-182
日原 さやか	**PE3-213**
	PE3-214
樋掛 剛志	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
Hikida, Takatoshi	S39-2
疋田 清美	PE2-062
彦坂 和雄	**PE3-212**
彦坂 興秀	PE1-210
	S25-4
檜井 栄一	**PE1-085**
	PE1-089
日沼 州司	PE2-164
日置 寛之	PE1-066
	PE1-075
平場 久雄	**PA3-044**
平原 康寿	PE2-151
平林 淳	PA1-026
平林 敬浩	PE2-012
平林 義雄	PE2-006
平井 宏和	**PE1-036**
平井 直樹	PA3-048
平井 里香	PA1-051
平居 貴生	**PA2-086**
平川 聡史	PE1-001
平倉 穣	**PE1-095**
平松 正行	**PE1-192**
平松 敬人	PE3-209
平野 伸二	PA1-082
Hirano, Tomoo	**S28-3**
平野 丈夫	PA1-049
	PA2-147
	PE1-015
平野 好幸	PE2-208
	PE2-209
平島 雅也	PE2-227
Hirata, Harumitsu	PE2-129
平田 普三	S06-1
	S15-4
平田 和明	PA3-083
平田 和穂	PE3-135
平田 雅一	PE2-163
平田 たつみ	PA1-013
	PA1-014
	PA1-052
	PA1-124
	S07-3
平田 洋子	PA1-068
	PA3-012
平手 麻紀	PA3-187
平手 良和	PE2-037
平山 順	PA2-139
廣井 有理	**PA2-156**
廣川 信隆	PE1-123
	PE1-126
廣野 守俊	PA2-136
	PE2-165
廣瀬 謙造	PE1-098
広瀬 真人	**S26-3**
廣瀬 惠	PA1-167
	PE3-129
廣瀬 伸一	PA3-175
廣田 秋彦	**PA2-066**
廣谷 睦	**PA1-046**
	S32-1
広常 真治	**S50-6**
廣内 雅明	PA3-120
久原 真	PA3-149
久島 達也	PE1-151
久永 真市	PE2-201
	PE3-087
	PE3-096
	PE3-097
	PE3-100
	S11-2
久野 節二	PE1-070
	PE2-042
久岡 一恵	**PA3-013**
久恒 辰博	PA1-045
	PE3-126
	PE3-128
菱田 竜一	**PA1-116**
	PE1-220
人見 淳一	**PA3-031**
檜山 武史	**PE1-004**
Hoeijmakers, Jan H. J.	PA3-086
	S35-6
ホフマン ドナ	PE1-134
北條 泰嗣	PE2-172
保前 文高	**PA2-176**
本間 生夫	PA1-166
	PE2-141
	PE2-142
	PE3-168
	S53-4
本間 一弘	PE2-216
本間 光一	PA1-062
本間 良太	**PA3-066**
本田 章子	**PA3-155**
本多 敦子	**PA2-035**
本田 栄子	**PE3-185**

氏名	演題番号
本多　一文	**S10-2**
本田　和正	**PE3-182**
本多　健治	PE2-119
	PE2-120
	PE2-151
本田　学	PA1-169
	PA2-166
本田　伸一郎	S54-2
Honda, Shizuyo	S16-2
本田　岳夫	PA1-084
	PA1-086
本多　たかし	PA1-147
本田　孔士	PA3-123
	PE2-085
本多　祥子	PA3-042
本藤　久雄	PA3-114
洪　鍾哲	PE1-155
本郷　育子	**PA1-008**
本郷　道夫	PA2-180
本庶　佑	PA1-080
本間　明子	PA1-157
本間　研一	PA1-181
	PA2-127
本間　直幸	**PE3-100**
本間　さと	PA1-181
	PA2-127
本間　静	**PA1-157**
堀　あいこ	PA2-053
堀　悦郎	PE1-189
	PE1-204
	PE3-222
	PE3-223
	PE3-225
保利　一	PA3-173
堀　裕和	PA2-136
堀　均	PA2-032
堀　啓	PE3-027
	PE3-028
堀　修	PA2-065
	S46-2
堀　里子	PE1-158
	PE3-122
堀　琢弥	**PA3-014**
堀　哲郎	PA3-010
堀　智勝	**S52-6**
堀　雄一	PE2-077
堀江　秀典	PA3-018
	PE2-185
	S14-2
	S30-1
	S30-2
	S30-3
堀江　正男	**PA1-015**
堀江　俊治	PE3-078
堀口　正之	PE1-152
堀井　新	PA1-121
堀池　喜八郎	PE1-114
堀川　洋	PE3-076
堀川　順生	**PA1-119**
堀川　啓子	**PA2-041**
堀川　直史	PA3-117
堀込　和利	PA3-163
堀越　哲郎	PA2-163
堀野　智史	PE2-232
堀尾　修平	**PE1-080**
堀尾　嘉幸	**PA3-149**
堀田　悠人	PE3-056
堀内　秀樹	PA3-093
	PE3-103
	PE3-108
堀内　真	**PA1-024**
保坂　早苗	PE1-112
	PE1-113
星　英司	**PE1-136**
星　勝徳	PA3-053
星島　康	PE1-043
星川　雅充	**PE2-056**
星野　明美	**PE3-046**
星野　嘉恵子	**PE1-166**
星野　純尚	PA3-033
宝珠山　稔	PA1-150
細田　浩司	**PE3-205**
細田　律子	**PA3-097**
細井　裕司	PA1-122
細井　延武	**PE1-155**
細井　徹	**PE2-174**
細井　陽介	PA3-132
細川　直子	PE3-099
細木　俊宏	**PE2-154**
細野　剛良	PE2-230
細谷　純一	**PA1-084**
細谷　健一	PE1-158
	PE3-119
	PE3-120
細谷　修	**PE1-022**
細谷　幸雄	PA2-018
Hossain, Sheikh Julfikar	PE3-080
堀田　晴美	**PA3-137**
	PE2-217
堀田　喜裕	PE3-037
堀田　優子	PA1-084
	PA1-086
宝谷　剛志	**S42-1**
胡　秋平	PE1-173
黄　光哲	**PE1-032**
	S07-5
Huang, Zhi-Li	PE3-202
	PE3-203
黄　志力	PE3-201
Huganir, R	S28-1
Huganir, Richard	PE1-079
Hussam, Jourdi	S22-3
Huttner, Wieland B.	PA1-006
兵藤　行志	**PE2-216**
兵藤　知正	**PA1-161**
兵頭　純	PE2-098
[redacted]	
射場　美智代	**PE3-211**
	PE3-218
Ibanez, Carlos F.	**S39-1**
茨木　京子	PE3-076
井端　泰彦	PA2-137
	PA2-138
	PE2-164
衣斐　督和	PA3-011
Iborra, C.	S24-2
市堀　絢子	PE3-129
市江　雅芳	**S08-7**
一原　里江	**PE2-047**
一條　秀憲	**S23-3**
一條　裕之	PE1-070
	PE2-042
市川　大介	**PE3-077**
Ichikawa, H.	**PA1-141**
市川　久詞	**PE1-091**
	PE3-140
	S48-3
市川　一寿	PE3-233
	S31-3
市川　眞澄	PA1-125
	PA1-134
	PA2-152
	PE2-020
	PE2-110
	PE2-116
市川　道教	PE1-187
	S08-5
市川　量一	**PA2-049**
市村　通朗	PE1-057
一戸　紀孝	**PA3-061**
一瀬　千穂	PA3-079
Ichinose, Hiroshi	S39-2
一瀬　宏	PA2-056
	PA3-079
	PE1-093
市野瀬　志津子	PA1-001
一坂　吏志	**PA3-008**
	PE1-168
一谷　幸男	PA2-151
	PE1-181
	PE1-182
猪田　邦雄	PE2-082
井田　美樹	PE1-161
井出　千束	PE2-010
	PE2-076
	PE2-078
	PE3-116
	PE3-137
井手野　順一	S10-2
井戸　章雄	PE2-021
井戸　克俊	PE3-109
伊賀　徳周	PE1-041
五十嵐　広明	PE1-198
五十嵐　啓二	PA3-104
五十嵐　浩太郎	PE1-175
Igarashi, Michihiro	**S24-1**
飯田　正史	**PE3-234**
飯田　直幸	**PE3-081**
飯高　哲也	PA2-179
飯郷　雅之	**PA2-139**
飯島　通彦	**PA2-132**
飯島　典生	PA2-137
	PA2-138
	PE2-164
飯島　崇利	**PE1-116**
	S49-3
飯島　敏夫	PE3-231
飯野　昌枝	PE1-054
	PE3-033
飯野　正光	PE1-098
	PE3-018
飯尾　元彦	PA3-129
飯塚　洋人	PA3-099
	PA3-100
飯塚　眞喜人	**PE2-137**
飯塚　利彦	S45-5
池渕　穣	PA2-031
	PE3-032
池田　和隆	**PA1-170**
	PA3-163
池田　正明	PA2-135
池田　昌彦	PA2-023
	PE1-221
	PE3-037
池田　真行	PA2-136
	PE2-165
	PE3-088
池田　光子	PE1-009
池田　光徳	PA1-140
池田　水脈	PA1-137
池田　幸弥	PA3-132
池田　敏男	PA1-080
	PE1-228
池田　やよい	PE1-070
池田　良子	**PE2-199**
池上　浩司	**PA1-098**
池谷　裕二	PA1-168
	PA3-130
	PE3-082
池口　邦彦	**S38-6**
池本　敦	PA3-084
	PE1-190
池本　光志	PA3-167
	PA3-168
Ikenaka, Kazuhiro	S16-3
池中　一裕	PA1-027
	PA1-028
	PE1-232
	PE2-007
	PE3-008
	PE3-013
池尾　一穂	PE2-052
池島（片岡）宏子	**PE2-016**
池内　俊彦	PA1-093
	PA1-104
今川　美登里	**PA1-115**
今堀　良夫	**PE3-232**
今井　英樹	S20-5
今井　秀樹	**PA1-099**
	PA3-035
今井　啓雄	PE1-161
今井　健	**S43-4**
今井　貴雄	PE1-116
	S49-3
今井　嘉紀	PA1-023
今泉　和則	PA1-096
	PA3-031
	PE2-196
	PE3-089
	S12-4
	S23-4

氏名	演題番号
今泉 敏	PA1-122
今泉 忠淳	PE2-012
今泉 祐治	**PE1-010**
今城 純子	PE2-065
今城 俊浩	**PE3-193**
今水 寛	**PA2-167**
今村 一之	S25-5
今村 理佐	S20-2
今村 亨	PA3-167
	PA3-168
今中 國泰	PE1-141
今西 麻由美	PE2-056
今西 美知子	PA2-096
井辺 弘樹	**PA1-148**
	S30-4
Imendra, Kotapola	**PE2-103**
井本 啓二	PA3-175
井本 敬二	PE3-005
井村 幸介	**PE1-148**
	PE1-149
	PE2-143
稲葉 彰	PA3-104
稲田 健	**PE1-211**
	PE1-212
稲垣 千代子	S43-1
稲垣 秀人	PE1-093
稲垣 忍	PA1-046
	PA1-054
	PA1-055
	S32-1
稲垣 好昌	S30-1
稲毛田 清	**PA2-013**
稲熊 裕	PA3-119
稲木 公一郎	**PA1-132**
	PA1-133
稲熊 隆博	PA3-103
稲村 直子	**PA2-048**
	S49-5
稲野辺 厚	PA2-018
	PA2-019
稲瀬 政彦	PE2-228
稲瀬 正彦	PA3-085
稲留 涼子	PA1-050
稲澤 譲治	PA1-083
稲永 清敏	PE3-185
稲生 英俊	**PE1-099**
井ノ口 馨	PA2-042
	PA2-046
猪熊 泰子	PE2-114
猪股 智夫	PA3-146
井上 敦子	**PE3-062**
	PE3-063
	PE3-109
井上 英二	PA2-034
井上 治久	**PA3-089**
井上 宏子	**PE3-094**
Inoue, Kazuhide	S16-2
井上 和秀	PE3-016
	PE3-109
	PE3-113
	S34-2
井上 敬一	**PA3-141**
井上 健太郎	PE2-228
井上 喜久代	**PE2-038**
井上 聖啓	PA3-003
井上 浩太郎	PA3-168
井上 誠	PA3-133
	PE3-091
	S48-2
井上 真理枝	PA2-034
井上 雅司	PA2-024
	PE1-005
	PE1-217
	PE3-004
	PE3-038
井上 雅仁	PA2-117
	PA3-070
	PE3-215
	PE3-216
井上 正康	PE2-224
井上 順雄	**PA2-012**
井上 昌次郎	PA1-175
井上 修二	PA3-092
井上 武大	PA3-167
井上 猛	PE1-193
	S37-2
井上 徹	PE2-083
井上 富雄	**PA2-010**
	PE2-134
井上 剛	PE2-114
井上 渉	PA2-053
井上 芳郎	PA2-049
	PE2-007
	PE3-073
井上 雄一	PA2-134
井上 由香	PA2-102
井上 愼一	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
	PA2-128
	PE3-208
乾 誠	PA2-005
乾 匡範	S41-4
犬塚 博之	PE1-013
Ira, Pastan	PA2-092
	PA2-093
	PA2-094
入江 康至	S48-3
入來 篤史	PA2-182
	PE2-236
	PE3-213
	PE3-214
伊佐 正	PA2-102
	PA3-049
	PE1-052
	PE1-167
砂澤 裕子	**PA1-102**
	S40-5
伊勢田 努力	PE2-080
	PE2-081
伊関 憲	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
石橋 賢	S42-3
石橋 俊	S10-2
石橋 孝昌	**PA2-043**
Ishibashi, Tomoko	S16-3
石橋 智子	**PE2-007**
石田 和人	**PE2-082**
石田 真美	PA2-125
石田 直理雄	PA2-134
石田 康	**PA3-090**
	PA3-184
石田 佳幸	PE2-148
	S37-5
石田 雄介	PE2-101
	PE2-106
	PE2-075
石田尾 徹	PA3-173
石堂 正美	PE2-001
石毛 久美子	PA3-029
石郷岡 純	PE1-211
石黒 啓司	PA3-109
石黒 幸一	PE2-199
	PE3-096
石濱 孝二	PE1-143
石原 熊寿	**PA2-072**
石原 正規	**PE1-141**
石井 久淑	**PA2-009**
石井 勝好	PE1-157
	PE3-107
石井 優	**PA2-018**
	PA2-019
石井 直明	PA2-133
石井 聡	PE1-115
石居 進	PE2-161
石井 寿幸	PE1-229
石井 陽子	**PE2-021**
石川 晃教	**PE2-148**
石川 和宏	S48-4
石川 巧一	PA1-051
石川 良樹	**PE1-124**
石川 哲也	**PE1-119**
石川 智子	PA2-139
石川 保幸	**PA1-093**
	PA1-104
	PA1-105
	PE1-017
石川 陽子	PA1-100
石川 義弘	PE2-185
石川 陽一	PA1-113
	PE2-115
石松 秀	PE1-046
	PE1-047
石嶺 久子	PE2-041
石本 哲也	**PE1-233**
	S49-1
石村 和敬	PA2-032
石渡 貴之	**PA2-054**
石崎 茂生	PA2-133
	PE3-206
石崎 泰樹	PE2-031
石塚 健一	**PE3-166**
石塚 真由美	PE2-180
石塚 典生	**S17-1**
石塚 智子	**PA1-153**
石塚 徹	PE3-026
石塚 雄太	PA3-090
磯部 一郎	**PE2-013**
磯部 健一	PA1-068
	PA3-148
磯部 芳明	**PA1-173**
磯田 昌岐	PE1-137
礒島 康史	PE3-204
礒村 宜和	PA2-025
	PE1-135
板倉 誠	**PA2-036**
	PE3-045
伊丹 千晶	PA2-051
	S22-4
伊藤 明夫	PE1-114
伊藤 彰敏	PE2-124
伊藤 淳	**PE1-015**
伊藤 綾	PE3-160
伊藤 悦朗	PA1-130
	PE1-056
	PE2-005
	PE2-112
	PE3-157
	PE3-012
伊藤 文昭	PE3-086
伊東 秀記	PA3-119
伊藤 博信	PE1-148
	PE1-149
	PE1-150
	PE2-143
	PE2-144
	PE2-160
伊東 久男	PE2-086
伊藤 尚	PE2-036
伊藤 伊織	**PA1-130**
	PE2-112
伊藤 仁一	**PE2-014**
	PE2-015
伊藤 壽一	S06-1
伊藤 啓	PA1-123
	PA2-109
伊藤 憲一	PE1-175
	PE3-039
伊藤 雅宏	PA1-138
伊藤 正男	PA2-140
	PE1-034
	PE1-111
	S01-2
伊藤 正敏	PE3-226
	PE2-231
伊藤 南	PA2-114
伊藤 佐知子	**PE2-060**
伊藤 誠二	**S50-2**
伊藤 芳久	PA3-029
伊藤 雄一郎	**PA2-186**
伊東 由美	PE1-135
伊藤 英基	PA2-016
伊藤 壽一	PA1-089
伊藤 和夫	PA3-068
	PE2-073
伊藤 康一	**PA1-074**
	PA1-076
	S08-1
伊藤 正利	PA3-175

氏名	演題番号
伊藤　信行	PA3-011
	PE2-056
伊東　治	PE1-223
伊東　良太	PE2-200
伊藤　龍生	**PE2-200**
伊藤　剛	PA3-141
伊藤　善規	PA3-120
糸原　重美	PA1-080
	PA1-136
	PA2-148
	PA3-089
	PA3-141
	PE1-228
	PE2-203
井樋　慶一	PE3-206
	S10-4
伊藤　彰師	PE2-117
岩淵　禎弘	**PE3-115**
岩井　榮一	PA2-133
	PE3-206
岩井　孝志	PA2-038
岩木　直	**PA2-170**
岩倉　洋一郎	PA1-079
岩倉　百合子	**PE3-076**
岩本　郁子	PA3-119
岩本　真知子	PE1-028
	PE3-002
岩本　敬	PA2-005
岩本　武史	**PE1-083**
岩本　拓	**PA2-087**
	PE3-205
	S15-3
岩村　和花子	PA2-177
岩佐　博人	PA3-181
岩佐　峰雄	PE2-013
岩崎　広英	**PA2-006**
岩崎　克典	S41-4
岩崎　幸一	PE3-022
岩里　琢治	**PA1-136**
	PA3-089
岩沢　善一	PE3-077
岩瀬　真生	**PE2-233**
	PE2-234
岩瀬　みち子	**PE2-142**
	PE3-168
岩下　靖史	PE2-059
岩田　幸一	PA3-047
	PE2-122
	PE2-127
	PE2-132
岩田　修永	PE2-094
	S11-5
岩槻　健	PA1-030
岩山　賢一	PE2-036
伊豫　雅臣	PE1-055
	S48-5
伊崎　義憲	**PE1-188**
伊澤　栄一	**PA2-150**
井沢　優美	PE1-035
泉　明宏	PA3-046
和泉　博之	**PE2-145**
泉　七衣	**PE2-032**
泉　貴志	**PA1-179**
	PA1-182
	PA1-183
泉崎　雅彦	PE2-142

J

Jacquin, M.F.	PA1-141
Jahn, Reinhard	PE1-071
Jalal, IzadiMobarakeh	**PE2-135**
Janusz, Lipski	PA1-137
鄭　善容	PE1-007
	PE1-008
Jeromin, Andreas	PA2-062
	PE3-013
Jia , Yousheng	PE3-039
蒋　健	PE3-172
江　依法	PA1-142
神保　泰彦	PE1-065
	PE3-064
陣上　久人	S04-2
神宮　久香	PE2-169
神野　尚三	**PE3-055**
寺社下　浩一	PA3-104
実川　佐智恵	PE2-064
浄土　英一	**PA3-094**
John, Rothwell	PE1-130
城森　孝仁	PE2-057
Jones, CR	S35-9
Jue, He	PA1-152
鄭　且均	PA3-002
	PA3-023
	PE3-134
従ニ　直人	PE3-094
Juraj, Kopacek	PE3-124

K

桃　秀人	PA2-153
	PA2-154
	PE1-032
	PE2-109
	S07-5
蒲　真理子	PA1-184
兜　真徳	PA1-099
門田　宏	PE2-227
門田　哲夫	PE3-176
門屋　利彦	PA3-018
	S14-2
	S30-1
	S30-2
	S30-3
加我　君孝	PA2-185
鹿川　哲史	PA1-027
	PA1-028
	PE1-232
加賀谷　有行	PA3-013
影山　晴秋	PA3-092
蔭山　勝弘	PE2-225
影山　龍一郎	S06-1
	S15-4
	S40-1
甲斐　利弘	PE2-210
甲斐　豊	PA3-127
	PA3-174
貝原　宗重	PE1-102
貝淵　弘三	PE3-130
	PE3-156
海部　知則	**S41-4**
開発　壮平	PA2-053
貝塚　千奈	PE1-077
貝津　雅稔	PA2-076
鍛冶　光司	S41-4
梶原　茂樹	PA3-078
梶畑　俊雄	PA3-114
梶井　靖	**PA2-030**
	PA2-057
	S38-4
梶川　是直	S33-4
梶本　修身	PE2-234
梶本　武利	S03-3
梶村　尚史	PA2-134
梶田　泰一	PA1-150
賀数　康弘	PE3-021
掛川　渉	**PE3-033**
筧　慎治	**PE1-134**
柿木　隆介	PA1-150
	PA3-076
	PE2-118
	PE3-230
	S21-1
柿村　順一	S42-2
垣尾　敦子	**PA3-154**
柿澤　昌	**PA2-050**
	PE1-098
垣塚　彰	**S23-1**
角田　幸子	PE2-115
鎌田　仁	PA3-025
	PA3-121
	PE1-223
	PE3-051
	PE3-066
鎌田　真希	**PE3-139**
鎌倉　幸子	S40-5
亀田　幸彦	PE2-202
亀井　慶子	PA3-119
亀井　雄一	PA2-134
亀高　諭	**PA3-159**
亀谷　富由樹	**PE2-194**
	S41-5
亀山　克朗	PA3-008
	PE1-168
亀山　未帆	**PA2-136**
上　勝也	**PA3-024**
	S30-4
上口　裕之	**S32-4**
神野　耕太郎	PE3-162
上野川　修一	PA1-045
上崎　善規	PE2-128
	S32-2
紙谷　章弘	PE1-235
神鳥　和代	**PE1-104**
神谷　大雄	PE2-119
	PE2-120
	PE2-151
紙谷　尚子	PE3-122
神谷　敏夫	PE1-082
紙谷　義孝	PA2-003
鴨川　紘征	PA3-044
金丸　みつ子	PE2-142
	PE3-168
金松　知幸	**PE2-213**
金森　弓枝	**PA1-154**
金山　秀彦	S42-4
金澤　裕子	PA1-023
金澤　一郎	PA2-056
	PA3-109
	PE1-007
	PE1-008
	PE2-043
金沢　旬宣	PE1-234
神庭　重信	**S17-4**
神原　叙子	PE1-049
神田　健郎	**PE2-127**
諫田　泰成	PA3-169
	PE1-084
	PE3-174
金田　秀貴	PA1-030
金田　勝幸	**PA2-096**
	PA2-097
	PA2-098
金田　誠	PE1-156
	PE1-157
金田　学	PA3-020
金田　典雄	PE2-062
Kaneko, Akimichi	S18-4
金子　章道	PE1-153
	PE1-156
	PE1-157
金子　秀和	PA2-120
金子　仁	**PA2-162**
金子　健也	PE1-175
	PE3-039
金子　清俊	PE1-012
兼子　幸一	PE1-049
	PE1-051
	PE1-167
金子　律子	PA1-078
Kaneko, Satoshi	**S39-2**
金子　周司	PA1-089
	PA2-001
	PA2-020
	PA3-134
	PE2-126
	PE2-188
	PE3-011
	S33-6
兼子　直	PA3-175
金児　貴子	**PE3-130**
金子　武嗣	PA1-040
	PA1-129
	PA2-017
	PA2-093
	PE1-021
	PE1-031
	PE1-050
	PE1-066
	PE1-068
	PE1-075
	PE1-121
	PE1-213
	PE1-230

氏名	演題番号
	PE2-136
	PE3-183
金子 葉子	**PE3-053**
	PE3-061
金子 優子	**PA3-017**
金光 兵衛	**PA3-157**
姜 時友	PA2-111
姜 英男	**PA2-008**
	PA2-009
	PA2-017
	PE1-199
	PE2-077
	PE3-217
姜 英淑	PE3-119
	PE3-120
寒川 賢治	**S04-4**
神吉 秀明	PA2-001
神吉 浩明	PA3-141
神成 一哉	PA3-106
	PE2-177
菅野 洋	PE2-026
菅野 巌	PE2-222
管野 学	PE1-064
菅野 武史	PE1-074
管野 敏夫	**PA1-101**
加納 一郎	PE1-234
Kano, Masanobu	**S28-2**
狩野 方伸	PA2-050
	PA2-146
	PE3-029
	PE3-031
鹿野 理子	**PA2-180**
	PE2-231
彼末 一之	PA1-174
	PE2-150
	PE2-230
唐木 晋一郎	**PE3-170**
唐沢 博史	PE3-172
唐沢 淳一	**PA3-163**
唐沢 延幸	PE1-114
辛島 彰洋	**PA2-131**
刈田 啓史郎	PE2-145
仮浦 幸弘	PE3-102
笠置 泰史	PA3-075
笠木 陽子	PE3-193
笠原 恵美子	PE2-224
笠原 二郎	PA2-084
	PE1-039
笠原 浩二	PE1-106
河西 春郎	PE3-018
笠井 久隆	PE2-036
笠井 献一	PA1-026
河西 奈保子	**PE1-065**
	PE3-064
笠浦 毅	PE1-036
加瀬 広	PE1-057
樫葉 均	**PA3-009**
柏井 聡	PA3-123
	PE2-085
鹿島 晴雄	PE3-060
柏谷 英樹	**PA1-144**
春日 晃	**PE3-004**
片渕 俊彦	PA3-010
	PE2-176
	S53-5
片峰 茂	PE3-124
片岡 宏誌	PA3-004
片岡 宏隆	**PE2-051**
片岡 和哉	PE2-076
片岡 正和	PA2-027
	PE3-045
片岡 真司	PE2-102
片岡 洋祐	PA3-096
	PE2-218
	PE2-219
	PE2-220
片山 統裕	PA2-131
	PE1-038
片山 泰一	PA1-096
	PA3-031
	PA3-155
	PE1-100
	PE1-101
	PE1-165
	PE2-090
	PE2-196
	PE3-089
	S12-4
	S23-4
片山 芳文	S43-4
片山一盛田 真理子	PE1-228
加藤 明彦	**PA2-042**
	PA2-043
加藤 明	**PA2-147**
	PA2-148
加藤 晃	**S12-5**
加藤 総夫	PE3-016
	PE3-017
	PE3-128
加藤 春乃	PA1-161
	PE3-205
加藤 英之	PA2-098
	PE1-037
	PE1-042
加藤 宏司	PE1-175
	PE3-039
加藤 兼房	PA3-001
	PA3-119
加藤 啓一郎	PE1-162
	PE1-163
	PE3-217
加藤 康二郎	PE2-214
加藤 邦夫	PE3-046
加藤 誠	PA3-071
加藤 美智子	**PA3-098**
加藤 みどり	PE2-116
加藤 進昌	PA1-099
	PA3-035
	S20-5
加藤 伸郎	PE1-024
	PE3-049
加藤 隆一	**PA3-019**
加藤 征	PA3-171
加藤 聖	PA3-020
	PE2-074
加藤 泰治	PA1-088
	PA2-063
	PE1-013
	PE1-016
	PE3-118
加藤 丈夫	**S30-5**
加藤 武	PA2-060
	PA2-061
	PE2-192
	S11-1
加藤 寿章	PA3-103
加藤 譲	PA3-032
加藤 裕教	**PE1-105**
	PE1-107
	PE1-108
加藤 薫	S31-6
加藤 昌明	PA2-134
加藤 善弘	PA1-142
加藤 聖	PA3-095
香月 博志	PA1-089
	PA3-123
	PA3-134
	PE2-188
	S14-5
勝又 晴美	PE3-193
勝元 栄一	**PA2-073**
桂木 猛	PE2-119
	PE2-120
勝浦 五郎	S12-5
勝屋 弘忠	PE2-117
勝山 裕	PE1-002
河 和善	**PE3-043**
川畑 麻美	PE2-224
川端 いづみ	PE2-042
川端 慶吾	**PE2-086**
河邉 譲治	PE2-210
	PE2-211
川渕 優	PE3-135
河内 浩行	PA1-043
川岸 久太郎	PE2-019
	PE3-138
河岸 重則	PA3-102
川越 隆	**PA1-165**
	PA3-056
Kawaguchi, Ayano	S29-1
川口 綾乃	**PE2-028**
	PE2-029
川口 真以子	PE3-190
川口 誠	PE2-021
川口 美喜子	PA3-032
川口 三郎	PE2-078
	PE2-080
	PE2-081
Kawaguchi, Shin-ya	S28-3
川口 正	PE1-220
河原 克雅	PA2-014
河原 剛一	PE3-115
川原 正博	PA3-097
	PA3-156
川原 茂敬	PA2-143
	PA2-144
	PA2-145
	PA2-146
川原田 宗市	**PE2-136**
河合 章	PE2-141
川井 千景	PE1-119
河合 房夫	**PE1-152**
	PE2-113
河合 美和	PE1-012
川合 述史	PA3-125
	PA3-131
河合 徳枝	**PA1-169**
川合 亮	**PA2-163**
河合 良訓	**PA1-041**
	PA2-065
川市 正史	PA3-160
川上 昭雄	S10-2
川上 典子	**PE3-041**
川上 功	PA2-164
川上 真紀子	PE3-060
川上 順子	PA1-143
	PA1-144
	PA3-036
	PA3-180
川北 晃裕	**PE1-118**
川又 敏男	PE2-197
川元 博	PE3-077
川村 憲一	PE2-204
川村 清	PA2-165
川村 将仁	**PE3-016**
川村 名子	PE3-076
	PE3-081
河村 悟	PE2-111
河村 健	PA2-119
河村 吉信	PA2-024
	PE3-038
川村 勇樹	PA3-160
	PA3-161
川野 裕美	PE3-131
河野 史	**PE3-164**
川野 仁	PA1-015
	PA1-157
	PE2-185
	S05-4
	S38-2
河野 純	**PA1-180**
	PE2-168
河野 憲二	PA3-050
	PA3-060
川野 真太郎	PE2-102
河野 隆幸	**PA3-126**
	PA3-127
河野 友子	PE2-138
川野 常夫	PA2-170
川崎 敏	PE1-094
	PE3-001
川崎 能彦	**PA1-014**
川崎 隆史	**PE2-044**
川崎 隆之	PE2-080
	PE2-081
川嵜 敏祐	PA1-081
	PA1-083
河島 洋	PE1-044
川島 紘一郎	PE2-173
河島 則天	PA3-052
川島 麗	PE2-183
川島 隆太	PE2-229

氏名	演題番号
	PE2-232
	PE2-235
	PE2-237
	PE2-238
	PE2-239
	PE3-226
川島　祥子	**PA1-078**
	PA3-177
川島　友和	PA3-042
河田　光博	PA1-006
	PA2-070
	PA2-074
	PA2-075
	PA3-144
	PE2-158
	PE2-167
	PE2-170
	PE3-177
	PE3-189
	S15-2
川手　豊子	PA2-052
川人　光男	PA2-167
川戸　佳	PE2-166
	PE2-172
河内　明宏	PA3-058
川添　陽子	PA3-003
香山　雪彦	PA3-058
	PA3-094
	PE3-196
	S37-3
風間　北斗	PE1-014
Kazi, Ahsan Jamil	PE1-169
数井　健一	**PE3-222**
数野　安亜	PE1-173
数坂　昭夫	PE2-180
慶野　裕美	PA3-145
慶野　宏臣	PA1-078
	PA3-177
	S05-3
Kellenberger, Christine	PA2-020
見学　美根子	PA1-049
Kerem, Gulnisa	PE1-150
Kettenmann, Helmut	**S16-5**
Ketut, Sukardika	PA1-169
木田　裕之	**PA1-149**
喜田　聡	PA1-159
	PA1-161
	PA2-087
	PE1-033
	PE1-172
	PE1-174
	PE3-205
	S03-4
	S15-3
木谷　有里	**PE1-046**
	PE1-047
城所　良明	PA1-010
	PA2-033
	PA2-035
	PA2-160
木原　武士	PE2-190
吉川　知志	PE3-152
菊地　元史	PE2-161
菊地　臣一	PA3-140
菊池　建機	PE3-147
菊水　健史	PA1-127
金　ヘ亭	PA3-002
	PE3-134
金　貞娥	PA3-130
Kim, Ji-Eun	PA3-115
キム　ジョムヒ	PE2-051
金　圭子	PA2-134
キム　ソカン	PA3-047
木本　哲也	PE2-166
	PE2-172
木村　明彦	PA1-113
木村　晃久	**PE1-186**
貴邑　冨久子	PA1-176
	PE3-190
木村　文隆	**PA2-051**
	S22-4
Kimura, Hiroshi	S39-4
木村　宏	S42-4
木村　一郎	PA3-105
木村　一志	PE2-010
	PE3-116
Kimura, Mayumi	PE3-197
木村　昌由美	**PA1-175**
木村　實	PE3-210
	PE3-219
	PE3-232
木村　光宏	**PE1-195**
木村　眞吾	PE1-094
	PE3-001
木村　珠喜	PA2-069
	PA3-106
木村　哲也	PA1-130
木村　知寛	**PE2-214**
木村　智子	PA3-059
木村　聡貴	PE2-227
木村　芳滋	**PA2-088**
木村　友喜	PE1-116
	S49-3
木村-黒田　純子	PE1-128
	PE3-125
金　憲徳	PA3-116
木滑　恵未	**PE2-058**
木下　真理子	**PA2-020**
	S33-6
木下　雅恵	**PE1-056**
木下　暢暁	PE2-010
	PE3-116
絹笠　友則	**PE2-045**
絹田　正裕	PE1-235
切池　信夫	PA2-073
	PE2-210
	PE2-211
桐野　豊	PA2-143
	PA2-144
	PA2-145
	PA2-146
	PE2-114
Kishan, Agarwala	PA3-176
岸　清	PA1-113
	PE2-115
岸田　治夫	PE1-067
岸田　令次	PE1-151
	PE2-146
	PE3-176
岸上　哲士	PE1-067
岸川　正大	PA1-078
	PA3-145
岸本　恭紀	**S34-6**
岸本　健雄	PE3-096
岸本　年史	PE3-095
岸本　泰子	PA2-158
岸本　泰司	**PA2-146**
岸尾　正博	**PE2-165**
岸岡　史郎	PA3-162
木曽　良信	PE3-080
喜多　弘	PE1-027
北　一郎	**PA1-156**
	PA1-172
	PE1-141
	PE2-152
北田　容章	PE2-010
	PE2-076
	PE2-078
	PE3-137
北田　亮	**PE1-138**
北川　香織	**S43-1**
北原　健二	PE1-161
北原　糺	PA1-121
	PE1-031
北嶋　繁孝	PE2-204
北城　敬子	PE1-099
北間　敏弘	PA1-118
北村　邦男	**PE2-008**
北村　泰子	PE2-130
北村　俊雄	PA3-160
北村　佳久	**S42-2**
北村　美一郎	PE1-006
	PE3-056
北中　純一	**PA1-002**
北中　順惠	PA1-002
木谷　隆子	PA2-085
北野　英人	PA3-129
北野　勝則	PA2-098
	PE1-042
	PE1-199
北野　雅大	**PE3-085**
北野　敬明	PE2-221
北尾　康子	S46-2
北山　滋雄	**PE3-079**
北山　友也	PE1-088
	PE3-057
北澤　宏理	PA2-106
	PA2-148
	PE3-209
Kitazawa, Shigeru	**S28-5**
北澤　茂	**PA2-171**
鬼頭　昭三	PE1-096
	PE3-059
木津川　尚史	**PA2-100**
	PE1-213
木内　一壽	**PA1-068**
	PA2-186
	PA3-012
	PA3-142
	PE2-060
	PE3-155
木内　哲平	**PE1-153**
木村　宏	**S39-5**
木山　博資	PA1-092
	PA3-019
	PE1-031
	PE3-081
清原　壽一	PA1-072
	PA1-087
	PE2-156
清末　和之	PA2-040
	PE1-233
	PE3-044
Knopfel, Thomas	PE1-219
Ko, Hansuk	**PE2-093**
小橋　良子	**PE1-027**
小林　淳子	PA1-025
小林　加奈	PA2-083
小林　克典	PE3-041
小林　和人	PA2-092
	PA2-093
	PA2-094
	PE3-155
	PE3-156
	S03-2
	S38-3
小林　景	PA2-111
小林　憲太	PA2-092
	PE3-156
小林　牧人	**S54-3**
小林　正明	**PA2-089**
小林　三和子	PE3-131
小林　奈津子	PE2-232
小林　宣泰	**PA3-055**
小林　利佳	PE1-211
	PE1-212
小林　茂夫	PA1-135
	PA2-004
	PA2-053
	PE3-183
小林　真司	PE1-145
	PE1-146
	PE1-147
小林　俊介	PA3-083
小林　卓	**PA2-026**
小林　俊輔	PE1-210
小林　孝安	**PA1-019**
小林　拓也	PA1-152
小林　とも子	**PA2-093**
	S03-2
小林　恒之	**PE1-183**
小林　康	**PA2-102**
小林　靖	**PA2-068**
小林　百合	PA2-139
河内山　隆紀	PA3-077
	PE1-138
	PE1-215
国府田　稔	PA3-171
甲田　徹三	PA3-013
小高　泰	PA3-050
小玉　肇	PA1-140
Kodama, Tohru	**PE3-197**

氏名	演題番号
兜玉 裕司	**PA3-023**
児玉 裕司	PA3-002
	PE3-134
古賀 一成	PA3-174
古賀 健一郎	PE2-099
古賀 浩平	PE2-120
古郷 幹彦	PA1-046
	PA1-055
	PE1-143
高口 雅子	PE2-120
小浜 一弘	PE1-124
小原 圭吾	**S22-2**
小橋 隆一郎	PA3-099
	PA3-100
	S25-3
河野 隆一	PE2-190
郡 健二郎	PE3-123
Kohsaka, Shinichi	**S16-2**
高坂 新一	PA1-023
	PA3-018
	PE1-013
	PE1-104
	PE2-054
	PE3-109
鯉渕 啓	**PE3-181**
鯉淵 典之	**PE2-169**
	PE3-173
小井田 雅夫	PE3-084
	PE3-085
	PE3-086
鯉田 孝和	PE1-163
小池 正人	PA3-081
	PE1-164
小池 智	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
小池 達郎	PA1-057
	PA1-097
	PA1-098
	PA1-107
	PE3-101
小糸 寿美	**PE2-002**
Koizumi, Amane	**S18-4**
小泉 周	PE1-153
小泉 英彦	PE1-143
小泉 昌司	PE1-210
小泉 修一	**PE3-113**
	S34-2
小泉 信一	PA1-063
	PA1-064
小島 博文	PE2-104
小嶋 久子	**PE2-183**
小島 憲	PE2-080
	PE2-081
	S06-2
小嶋 麻紀	PE2-154
小島 正己	PA1-064
	PE1-017
	PE2-067
小島 雅代	PA3-079
児島 伸彦	**PE1-194**
	PE1-195
小島 良二	PE1-192
小島 拓哉	PA1-065
小亀 浩市	PA3-161
纐纈 大輔	**PE3-126**
古倉 健嗣	PA2-047
駒場 伸太郎	PA3-133
小牧 誠史	PE1-143
駒野 宏人	**PA3-160**
	PA3-161
小松 英彦	PA2-114
	PA2-118
	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
小松 泰彦	PA1-100
小松 由紀夫	PE1-029
米谷 快男児	PE3-195
木南 英紀	PE1-164
小南 思郎	PE2-172
小峰 由里子	**PA1-031**
小宮 義璋	PE1-127
	PE1-129
	PE2-031
小宮 百合子	PE3-172
小見山 上	PE1-040
小村 豊	**PA2-185**
小長谷 初枝	PE3-221
近藤 彩	PE1-162
	PE1-163
近藤 郁子	PE1-019
近藤 啓子	PA3-178
近藤 真啓	**PE1-090**
近藤 俊三	PE3-035
近藤 徹	**PE1-158**
近藤 哲哉	**PE2-176**
	S53-5
近藤 亨	**S40-3**
近藤 保彦	**PA1-158**
	PA1-162
	PE3-194
近藤 寿人	S19-1
小西 郁夫	PE1-214
小西 史朗	PA2-031
	PE3-032
	PE3-042
小西 俊一郎	PE3-193
小西 慶幸	PA2-047
今野 大治郎	PE3-027
	PE3-028
	PE3-036
小坂 俊夫	PE3-055
小柴 満美子	**PE3-147**
小清水 久嗣	PA1-063
	PE1-017
	PE2-184
越村 邦夫	**PA3-032**
小菅 康弘	**PA3-029**
古武 弥一郎	PA3-172
	PE2-187
	PE2-189
小谷 政晴	**PA1-030**
	PE2-022
小谷 定治	PA2-143
	PA2-145
小谷 進	**PE1-044**
Kotarski, Carolyn	S35-1
好田 裕史	PE3-080
高鹿 依子	PE2-092
講内 毅	PE1-220
	PE1-221
神山 暢夫	**PA3-036**
小山 宏義	PE2-013
小山 実	PE1-209
小山 なつ	**PE2-118**
小山 紗智子	PE3-230
小山 哲男	PE3-217
小山 司	PA3-115
	PE1-193
	S37-2
小山 純正	PA3-058
	PE3-196
	S37-3
小山 豊	PA1-094
	PA2-055
	PE3-104
	PE3-117
古谷野 好	PA1-110
	PA2-015
児矢野 聡	**PA1-061**
小酒井 貴晴	PA1-100
小崎 龍平	**PE3-104**
小堤 保則	PA3-154
Kreitman, Robert J.	S39-2
Krubitzer, Leah	**S02-5**
久場 博司	**PA1-110**
久保 英夫	PA1-030
久保 和彦	**PE3-192**
	S20-4
	S53-5
久保 健一郎	**PE3-153**
久保 稔	PE2-005
久保 理恵子	PE3-230
久保 幸穂	PA3-118
	PE1-019
久保 泰	**PA2-002**
久保 孝夫	PE2-147
久保 武	PA1-121
	PE1-031
久保 義弘	PA2-007
	PE1-069
	PE3-083
久保原 禅	PA1-101
久保田 力	PE1-117
久保田 英雄	PE1-053
久保田 競	PE1-214
窪田 美恵	**PE1-173**
久保田 美佐江	PE1-017
久保田 統	PE1-055
久保田 健	**PE1-006**
口岩 聡	**PA2-058**
	PA2-059
口岩 俊子	PA2-058
	PA2-059
工藤 一郎	PA2-053
工藤 和俊	**PE2-227**
工藤 基	PA1-018
	PE1-114
工藤 典雄	PE2-045
工藤 利彩	PA3-033
Kudo, Yoshihisa	S16-4
工藤 佳久	PA1-047
	PA2-024
	PE1-005
	PE1-217
	PE2-011
	PE2-212
	PE3-004
	PE3-010
	PE3-038
工藤 吉尚	PA2-134
工藤 雅治	PA1-116
	PE1-220
工藤 卓	**PE3-044**
工藤 千穂	PE2-128
Kuhlman, S.J.	S35-8
杭田 慶介	PE2-092
熊谷 圭	PE3-079
熊倉 鴻之助	PE1-112
	PE1-113
熊野 弘紀	**PA3-063**
神代 真里	PA2-182
久米 秀明	PE2-194
久米 利明	PA1-089
	PA2-001
	PA3-134
	PE2-188
	S14-5
組橋 堅太郎	PE3-136
公文 裕巳	PE1-235
国本 学	PE2-001
久野 貞子	PE2-059
功刀 章義	PE3-058
郭 哲輝	**PE2-050**
倉林 広明	PE1-089
倉知 正	**PE1-129**
倉知 正佳	**S17-5**
倉智 嘉久	PA2-013
	PA2-018
	PA2-019
倉井 利直	PA1-119
倉石 泰	PE2-136
	S34-5
倉持 浩	PE2-029
倉持 真人	PE1-035
倉持 有	PE2-215
倉本 恵梨子	PA1-055
藏本 博史	**PE3-169**
蔵本 博史	PE3-170
倉岡 晃夫	PE3-135
倉岡 康治	**PA3-046**
藏岡 直史	PA2-101
蔵田 潔	**PE1-133**
倉田 祥子	**PA2-165**
倉恒 弘彦	PE2-224
	PE2-233
	PE2-234
栗原 正	PE1-226
	PE2-054
	PE2-183
栗本 拓治	**PE2-084**

氏名	演題番号
栗田　啓司	S30-5
栗田　僚二	PA2-061
栗山　寛奈	PE3-067
	PE3-070
Kurkin, Sergei	PA3-051
	PE1-131
黒田　優	PE1-198
黒田　理佐	PA3-079
黒田　竜也	PA3-068
	PE2-073
黒田　朋枝	PA2-167
黒田　安計	S38-4
黒田　洋一郎	PA3-097
	PA3-156
	PE1-229
	PE2-020
	PE2-110
	PE3-125
	S20-1
黒岩　麻里	PA1-043
黒岩　俊彦	**S46-5**
黒川　清	**PA1-018**
	PE1-114
黒川　衛	**PE1-185**
黒川　理樹	**S15-1**
黒木　俊秀	**PA3-114**
黒木　康富	PA3-169
	PE1-084
	PE3-174
黒木　祥文	**PE1-234**
Kuromi, Hiroshi	**S24-3**
黒見　坦	PA2-035
黒沢　怜史	PE3-136
久留島　秀朗	S30-3
日下　永子	PA1-093
	PA1-104
草川　元一	PE3-096
九島　洋一	PA3-132
楠田　敏博	PA3-030
楠堂　圭	PA2-078
楠見　明弘	PE2-052
Kuwada, John	PE3-159
桑原　厚和	PE3-170
桑原　玲子	PE3-045
桑幡　裕子	PA2-136
	PE3-199
	PE3-201
	PE3-202
桑木　共之	PA1-171
桑子　賢一郎	PA3-027
	PA3-151
桑名　俊一	PE1-025
	PE3-167
桑野　良三	PA1-084
	PA1-086
桑田　治	**PA3-016**
	PE2-017
久宝　真一	**PA2-107**
	PA2-108
久和　茂	PE1-229

L

氏名	演題番号
Langstrom, Bengt	S50-3
Launey, Thomas	**PE1-034**
ローニー　トーマス	PE1-036
Lauwereyns, Johan	PE1-210
Lea, Robert W.	S54-4
Lee, Daniel	S35-1
李　炯夕	**PE3-229**
李　順姫	PA1-076
	PA1-077
Lemmon, Vance	PA1-077
Lendahl, Urban	**S44-1**
Leng, Gareth	S10-5
Leveque, C.	S24-2
李　航	PA3-105
Li, Hong	**PA1-079**
李　紅彬	**PA2-112**
	PA3-064
李　建民	**PE1-175**
李　順愛	PE1-235
Li, Liming	**PA3-022**
Li, Qin	PE3-159
李　慶華	**PE1-062**
	S25-5
李　勝天	PE1-041
	PE1-184
	PE3-048
	PE3-186
李　衛東	**PE3-019**
Li, Wei-Dong	PE3-203
李　曉白	**PE1-193**
李　一	PA3-104
李　永男	PA2-052
李　月	PE1-078
Li, Zhiyou	PE3-138
林　民	PA2-090
	PE1-011
Linden, D.J.	**S28-1**
凌　麗君	**PA1-147**
Liu , Ying	**PE2-075**
リュウ　イン	S37-5
劉　影	PA1-099
劉　中武	**PE2-074**
Longland, H.	S51-3
ロペス　アレックス	PA3-075
陸　海平	**PA2-070**
Ludwig, Mike	**S10-5**
Luu, Bang	PA2-020

M

氏名	演題番号
馬　寧	PE1-059
馬渕　圭生	S50-2
町田　武生	PE3-136
町田　武夫	PA1-076
町山　悦子	PA2-029
間田　裕美	PE3-062
	PE3-063
前橋　賢	PA3-146
前田　哲史	PA3-166
前田　明	PA1-020
前田　純	PE2-236
前田　正信	PA3-186
	PE1-179
前田　光代	PA3-133
前田　信明	PE3-154
	S05-5
前田　良太	PE1-033
	PE1-174
前田　定秋	PA1-095
	S32-2
前田　誠司	PE2-086
	PE3-163
前田　武彦	**PA3-162**
前田　哲也	PA2-069
	PE2-177
前田　泰弘	PE2-229
	PE2-232
	PE2-235
	PE2-237
	PE2-238
	PE3-228
Maejima, Takashi	S28-2
前島　隆司	**PE3-029**
	PE3-031
前川　昌平	PA1-072
	PE1-097
	PE1-103
前川　剛志	PA3-033
前野　善孝	PE2-013
前谷　俊樹	**PE2-099**
Magee, Jeffery	**S18-1**
Magee, JC	PE3-003
	PA3-186
真壁　恭子	PE1-179
牧　勝弘	**PA1-112**
間木野　泰祥	PA2-018
	PA2-019
牧坂　幸治	PE3-115
牧田　善二	PE2-202
眞部　孝幸	PE1-100
	PE2-196
	S23-4
真鍋　俊也	**S08-3**
真仁田　聡	**PA2-024**
	PE3-038
Mansouri, Farshad A.	**PE1-202**
Maria, Deli	**PE3-124**
毬山　利貞	**PE3-214**
丸野内　棣	PE3-154
丸山　悦子	**PA2-079**
丸山　敬	PE1-078
	PE2-194
丸山　慶子	PA3-014
丸山　六三	PA1-091
丸山　直記	PA3-118
	PE1-019
丸山　和佳子	**PA3-108**
丸山　豊	**PE2-180**
真砂　敦夫	PE2-214
正木　ルナ	PA3-083
真崎　義憲	PE2-041
政岡　ゆり	**PA1-166**
	S53-4
増谷　剛	S30-2
桝　和子	PE2-041
桝　正幸	**S05-2**
	S34-1
増渕　悟	PA1-181
増田　健	PE1-142
増田　健太	**PA1-054**
	S32-1
増田　正	PA2-169
増田　智浩	PA2-139
増田　義子	PA3-102
増田　裕次	PA3-047
馬杉　美和子	**PE3-075**
増子　貞彦	PE2-124
	PE3-158
	PE3-164
真角　あや	PE2-151
益本　創	PA3-158
升本　宏平	PA1-179
	PA1-183
	PA2-128
増尾　好則	**PA1-100**
舛重　正一	PA1-159
	PA1-161
	PA2-087
	PE1-033
	PE1-172
	PE1-174
	PE3-205
	S15-3
増山　典久	PA1-102
	S40-5
俣賀　宣子	**S11-3**
松原　篤	PE3-021
松原　佳穂	PA2-034
	PA2-041
松原　且明	S12-5
松原　聡	PE2-132
松林　弘明	PE3-062
松田　圭司	PA2-141
松田　賢一	PA2-075
	PE2-167
	PE3-189
松田　麻未	PA1-161
松田　尚人	PE2-033
	PE3-160
松田　理	**PE1-165**
松田　信爾	**PA2-003**
松田　敏夫	PA1-094
	PA1-167
	PA2-055
	PE3-104
	PE3-117
松田　洋一	PA1-043
松江　健太	PA1-174
松江　克彦	PE2-229
	PE2-232
	PE2-235
	PE2-237
	PE2-238
	PE3-228
松橋　眞生	PA1-117
松井　ふみ子	PA1-078
	PA3-177
	PE1-106
	S05-3
松井　秀樹	PE1-041
	PE1-184

氏名	演題番号
	PE3-048
	PE3-186
松井 稔	**PE3-172**
松川 通	PA3-020
	PE2-074
松木 則夫	PA1-168
	PA3-130
	PE3-082
松木 亨	**PE2-030**
松本 絵理子	**PA2-168**
松本 元	PA3-017
	PE1-176
	PE1-183
	S02-1
松本 勲武	PE2-003
松本 和政	PA1-002
松本 健一	PE3-131
松元 健二	PE1-202
松本 真知子	**PE1-064**
松元 まどか	PA3-065
	PE3-217
松本 尚子	**PA1-072**
	PE2-156
松本 直也	PE3-137
松本 有央	**PA3-060**
松本 茂二	PA1-137
	PA1-138
松本 伸治	PE3-069
松本 高広	S54-2
松本 朋樹	PE3-012
松本 知也	**PA1-058**
	PA1-106
	PE2-157
松本-宮井 和政	PE1-170
	S11-4
松村 昭	PE2-224
	PE2-225
	PE2-226
松村 譲兒	PA2-068
松村 潔	PA1-135
	PA2-004
	PA2-053
	PE3-183
松村 道一	PA3-077
	PE1-138
	PE1-215
松村 秀一	PE1-163
松永 英治	**PA1-003**
松永 隼人	**PE3-092**
松永 宗雄	PA2-069
	PA3-106
	PE2-177
松永 渉	**PA3-148**
松野 仁美	**PE1-018**
松野 聖	PE2-096
松尾 明典	S42-4
松尾 徳幸	PE2-090
Matsuo, S	PA1-141
松岡 秀忠	**PA1-108**
松岡 洋夫	PE2-235
松岡 一郎	PE2-058
	PE3-131
松岡 淳子	PA1-125
松岡 勝人	**PA1-125**
松岡 信也	**S12-6**
松岡 敏男	PA1-142
松岡 陽子	**PA1-152**
松岡 洋祐	**PE3-024**
松岡 由里子	PE3-024
松島 俊也	S54-5
松代 はるか	S03-1
松下 かおり	**PE3-005**
松下 正之	PE1-041
	PE1-184
	PE3-048
	PE3-186
松下 夏樹	PA2-094
	PE3-155
松谷 貴代	PE2-134
松浦 純子	PE2-165
松浦 和子	PA2-108
松浦 孝幸	PA2-016
松浦 哲也	**PE2-222**
松浦 徹	PA2-047
松脇 貴志	PE3-178
松矢 篤三	PA1-046
	PA1-055
	PE1-143
松山 清治	PA2-026
	PA3-041
	PE2-047
松山 誠一朗	**PE3-052**
松山 知弘	PA1-055
	PA3-129
	S46-2
松崎 勝巳	PA3-154
	S12-1
松崎 政紀	**PE3-018**
松崎 竜一	**PA2-108**
真崎 恵美	PA3-175
McCarley, Robert	**S13-3**
McConnell, Susan K.	**S29-2**
McDonald, Mike	S35-1
McKerracher, Lisa	**S47-6**
McMahon, D.G.	**S35-8**
目加田 英輔	PE2-007
蒙 輝	PA1-115
	PE2-139
道川 誠	**PE1-120**
	S12-1
道下 正貴	**PA1-080**
緑川 光春	PE1-023
Mignot, Emmanuel	**S13-1**
三池 輝久	PE2-234
三上 章允	PA2-117
	PA3-068
	PA3-070
	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
	PE3-216
	PE3-217
三上 雅久	PA3-011
三上 隆	PA2-188
三河 須美子	PE1-036
三木 明徳	PE3-151
三木 裕明	PA1-053
三木 直正	PE1-091
	PE2-050
	PE3-140
	S32-5
	S48-3
三木 崇範	PA1-177
三木 恒治	PA3-058
御子柴 克彦	PA1-012
	PA2-006
	PE1-227
	PE3-015
	PE3-114
	PE3-142
	PE3-143
	PE3-148
	PE3-153
	S27-2
美馬 佳寿子	**PA2-082**
美馬 達哉	**PE1-130**
三村 治	PE2-084
皆川 泰代	PA2-181
水上 令子	PA2-043
南 彰	PA3-187
南 宏美	PE3-026
	PE3-139
南 雅文	PA3-166
	PE2-061
	S46-4
南 史朗	PE3-193
南 敏明	S50-2
南本 敬史	**PE3-210**
湊川 洋介	PE1-119
峯 清一郎	PA3-181
峯田 克彦	PE2-052
Minoshima, Satoshi	**S36-4**
Miquelis, R.	S24-2
三坂 巧	**PE3-083**
美崎 佳寿代	PE3-148
	PE3-152
三崎 将也	PA2-168
三澤 日出巳	PA3-089
三島 和夫	PA2-134
三島 健一	S41-4
三島 誉範	PA3-179
三嶋 拓也	PE2-065
三品 昌美	PA1-045
	PA2-049
	PA2-129
	PA2-143
	PA3-183
	PE1-225
	PE2-033
	PE2-051
	PE3-074
	PE3-160
	S03-1
	S27-5
三谷 章	**PA3-124**
三谷 啓志	PA2-139
三谷 昌平	PA2-029
三苫 純也	PE2-006
三富 明夫	PA2-076
満田 憲昭	PA2-065
	PE1-118
満留 昭久	PA3-175
三井 千珠	PA1-097
三井 教寛	PA1-050
三津井 五智子	PA1-126
三本 靖洋	**PA1-081**
三山 吉夫	PA3-090
	PA3-121
	PE2-218
	PE3-051
三浦 健一郎	PA3-050
三浦 正巳	**PA3-112**
	PE2-193
三浦 正幸	**S41-1**
三浦 智史	S30-3
三浦 裕	PA2-063
	PE2-021
三輪 昭子	**PA2-067**
	PE3-072
三輪 英人	PE2-091
三輪 尚史	PE2-111
宮地 栄一	PA3-103
	PE1-152
	PE2-113
宮井 一郎	**PE1-214**
宮嶋 倫子	PA3-039
宮川 博義	PA2-024
	PE1-005
	PE1-217
	PE3-004
	PE3-010
	PE3-038
宮川 桃子	**PE3-144**
宮川 尚久	PA1-045
Miyakawa, Tsuyoshi	S39-3
三宅 進一	**PA2-065**
宮久保 浩子	**PA2-155**
	PE3-184
宮本 章弘	PE1-036
宮本 篤	PA3-149
宮本 英七	PA1-060
	PA2-084
	PA3-126
	PA3-127
	PE1-039
	PE2-198
	S01-1
宮本 浩行	**PA2-129**
	S13-6
宮本 敬	PA1-142
宮本 啓一	PE3-223
	PE3-225
宮本 茂昭	**PA1-053**
宮本 武典	PE2-103
宮本 嘉明	S48-4
宮本 有正	PA1-045
	PE3-126
	PE3-128
宮岡 等	PA3-092
	PE1-211
宮坂 尚幸	S46-5
宮坂 卓治	PE1-145

氏名	演題番号
	PE1-146
	PE1-147
宮下　英三	**PE1-139**
	PE1-140
宮下　英将	**PA1-007**
宮下　真信	**PA2-113**
宮下　暢夫	**PA3-101**
宮下　知之	PA2-152
	PA2-159
宮下　敏秀	**PA1-066**
宮下　俊雄	**PE2-037**
宮下　保司	PE1-209
	PE3-018
	S22-5
宮田　和子	PA2-188
	PE2-077
宮田　麻理子	**PA1-143**
	PA1-144
	PE3-193
宮田　清司	PA1-072
	PA1-087
	PE2-156
宮田　信吾	S49-2
Miyata, Takaki	**S29-1**
宮田　卓樹	PE2-028
	PE2-029
宮田　敏行	PA3-161
宮田　雄平	PE2-064
	PE2-065
宮武　正	PE1-012
宮内　哲	PA2-168
	PA3-071
	PE3-224
宮脇　敦史	PE2-029
	PE3-088
	S31-5
宮崎　育子	**PA2-064**
	PE2-089
	PE2-178
	PE2-179
宮崎　純一	PA1-055
宮崎　憲一	PE1-217
	PE3-026
宮崎　真	PE2-227
宮崎　信雄	PA1-054
宮澤　一仁	**PE1-041**
三好　耕	**PE3-089**
三好　智満	PE2-083
	PE2-084
溝口　明	PE3-116
	PE3-199
	S32-5
	S45-3
溝口　博之	S48-4
溝川　滋一	PE2-224
	PE2-225
	PE2-226
水井　利幸	PA3-125
	PA3-131
水間　広	**PA3-099**
	PA3-100
	S25-3
水村　和枝	PE2-117
	S34-1
水野　秀昭	S31-5
水野　勝重	PA3-169
	PE1-084
	PE3-174
水野　健作	PA1-048
水野　公美	PA3-084
水野　誠	**PE1-177**
水野　智之	**PA2-037**
水尾　圭祐	**PA3-164**
水澤　英洋	PA3-104
水澤　寛太	PA2-139
水島　伊知郎	PE3-031
水田　依久子	**PE2-059**
水谷　賢史	**PA3-054**
持田　啓	PA1-035
	PA1-036
	PA1-037
	PA1-038
	PE3-162
望月　秀紀	PE2-135
	PE2-231
望月　貴年	PE3-201
	PE3-202
	PE3-203
望月　登志子	PE1-203
最上　美保子	**PE3-123**
茂木　浩一	**PE1-070**
毛利　哲郎	PE2-063
Molnar, Elek	PE3-075
籾山　明子	**PE3-007**
籾山　俊彦	**PE3-014**
桃井　章裕	S19-1
桃井　隆	**PA1-085**
	PA1-103
	PE2-092
門司　晃	PA3-028
	PA3-152
Montal, Mauricio	PA3-175
文　彰鐘	PA1-139
森　明久	PE1-057
森　厚行	PE1-143
森　文秋	**PE1-058**
	PE2-012
森　大志	PA3-037
	PA3-038
	PA3-040
森　啓	PA3-157
	PE2-194
	PE2-210
	PE2-211
森　寿	PA1-045
	PA2-129
	PA2-143
	PE2-051
	S03-1
	S27-5
森　啓至	PE3-053
	PE3-061
森　憲作	PA1-126
	PA1-132
	PA1-133
	PE2-048
	S07-4
森　浩一	PA2-172
	PA2-181
森　将浩	PA3-037
	PA3-040
森　雅也	PE3-012
Mori, Nozomu	**S51-2**
森　望	PA1-065
	PA3-007
	PE1-122
	PE2-032
森　茂美	PA2-104
	PA3-037
	PA3-038
	PA3-040
	S26-2
森　しのぶ	**PE3-120**
森　琢磨	**PE2-066**
森　徹自	PA1-002
	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
森　若葉	PA1-167
森　泰生	PA2-001
	PA2-006
	PE3-005
	S33-3
	S33-5
森　泰丈	**S49-2**
森　裕司	PA1-127
	PA1-134
森井　博史	**PE1-122**
森泉　哲次	PA1-131
	PE2-019
	PE3-138
森川　耿右	**S04-2**
森川　吉博	PA1-148
	PE1-083
	S30-4
森本　高子	**PE1-014**
森本　壮	**PE2-083**
森本　俊文	PA3-047
	PE2-132
森野　忠夫	PA3-093
	PE3-103
	PE3-108
森信　繁	PA3-013
森岡　基浩	PA3-127
	PA3-174
森岡　徳光	PE3-062
	PE3-063
森島　義行	**PA3-026**
森田　文雄	PA3-122
森田　克也	PE3-079
森田　将史	**PE1-209**
Morita, Mitsuhiro	**S16-4**
森田　光洋	PE2-011
森田　規之	**PA1-006**
守田　知代	**PA3-077**
森田　泰博	**PE3-099**
森田　雄介	PA2-130
森脇　晃義	PE1-041
	PE1-184
	PE3-048
	PE3-186
森脇　俊道	PA2-170
守屋　敬子	PE2-020
守屋　孝洋	PA2-132
	PE3-200
守谷　哲郎	PA2-169
森山　朋子	PE2-119
	PE2-120
諸江　君保	PA3-159
諸橋　愛子	PE1-013
師岡　一成	**PE3-236**
諸冨　孝彦	PE2-102
Morris, Richard	PE1-040
モス　シェルダン	PA1-170
本村　大輔	PE3-172
本村　啓介	PA3-114
麦島　剛	PA3-117
ミウノッツ　ダグラス	PA2-102
Murad, Ferid	**PL-1**
村井　真知子	**PA3-086**
	S14-3
村井　紀彦	S06-1
村井　里菜	PE3-133
村上　富士夫	PA2-022
	PE1-117
	PE2-034
	PE2-035
	PE2-039
	PE3-150
村上　博淳	PE1-220
村上　浩司	**PE3-111**
村上　耕平	PA2-087
村上　邦夫	**PE1-198**
村上　誠	PA2-053
村上　信五	PE2-106
村上　新治	PE2-047
村上　朋重	PE1-048
村上　俊樹	PE3-166
村上　義典	PE2-149
	PE2-163
村上　宜男	PA3-032
村上　由希	PA3-178
村川　雅洋	PA3-139
村木　克彦	PE1-010
村越　隆之	PE1-173
村本　和世	PA3-097
	PE2-020
	PE2-110
村岡　範裕	**PA3-143**
村岡　修	PE1-060
	PE3-054
村岡　新一郎	S38-4
村崎　修	PE1-102
村瀬　一之	PA2-078
村田　哲	PA3-085
	PE2-228
村田　英俊	PE2-026
村田　拓也	PE3-182
村田　富保	**PE2-062**
村田　善晴	PA2-044

氏名	演題番号
村田 祐造	PE2-124
	PE3-158
村手 源英	PE1-067
村山 正宜	**PE1-217**
村山 宣人	**PA3-091**
村山 俊彦	PE3-078
村山 嘉延	PE1-218
室山 優子	PA1-027
	PA1-028
虫明 元	PE1-132
	PE1-201
武藤 厚	**PA3-132**
武藤 有子	PE1-067
N	
鍋倉 淳一	PE3-021
	S43-2
鍋島 俊隆	PA1-152
	PE1-171
	PE1-177
	S12-3
	S27-4
	S48-4
長藤 洋	PA3-175
長浜 真人	**PE3-175**
長濱 辰文	**PA2-028**
	PE2-105
長井 薫	PE1-074
	PE3-069
永井 克也	PE2-002
永井 里奈	PE3-044
永井 健治	PE2-029
	PE3-088
	S31-5
永井 義隆	**PA3-113**
長峯 隆	PA1-117
永野 昌俊	PE2-064
永野 忠聖	PE3-076
	S22-3
永野 隆	**PE1-117**
永野 義人	PE2-181
	PE2-182
永野間 祐一	PE3-056
長尾 伯	**PA1-126**
長尾 正崇	PE2-013
永雄 総一	PA2-106
	PA2-148
	PE3-209
長岡 司	S46-5
長岡 由修	PA3-149
永坂 竜男	PE3-227
	PE3-229
長坂 泰勇	PA3-070
長崎 幸雄	**PA1-142**
永沢 秀子	**PA2-032**
長瀬 隆弘	PA2-134
永瀬 佳孝	PA2-008
	PA2-009
永島 計	**PA1-174**
	PE2-150
	PE2-230
長洲 毅志	PA2-041
永田 功	**PE1-128**
	PE3-125
永田 啓一	PA3-175
永田 三郎	PA1-076
永田 豊	PA3-103
長友 医継	PA2-058
	PA2-059
永津 郁子	PE3-053
	PE3-061
Nagatsu, Toshiharu	S39-2
永津 俊治	PA2-056
	PA3-079
	PA3-109
	PE1-093
永山 晋	PA1-132
	PA1-133
長安 祐子	PE2-014
	PE2-015
内藤 輝	**PE1-145**
	PE1-146
	PE1-147
内藤 栄一	PE1-138
内藤 順平	**PE1-159**
内藤 眞	PA1-086
内藤 岳夫	PE3-106
内藤 岳史	**PE3-105**
内藤 智之	PA2-115
	PE3-230
中別府 雄作	**S30-3**
中舘 和彦	PE1-062
中福 雅人	PA1-014
	PA1-102
	PE1-104
中川 あや	**PA1-121**
	PE1-031
中川 裕之	PA1-053
中川 潤	PE1-006
中川 誠司	**PA1-122**
中川 伸	**PA3-115**
中河 志朗	PA2-059
	PE1-169
中川 貴之	PA3-166
	PE2-061
	PE2-126
	S48-1
中川 隆之	S06-1
中川 輝良	PE1-126
中川 幸則	**PA3-179**
中川原 章	PE1-013
中込 咲綾	**PA1-092**
中原 大一郎	PA3-184
中原 裕之	**PA2-111**
中原 仁	**S41-2**
	S41-4
中原 潔	PE1-209
中原 辰雄	PA3-114
中平 英子	**PE1-232**
中平 健祐	**PE3-008**
	PE3-013
中島 晶	S48-4
中島 暉	PA3-025
	PA3-121
	PE3-051
	PE3-066
中島 かおり	PE2-217
中陶 克己	PA2-104
	PA3-037
	PA3-038
	PA3-040
仲嶋 一範	PA1-109
	PE3-153
	PE3-161
	S19-3
中嶋 一行	**PE2-054**
	PE2-204
中島 光業	**PE2-193**
中島 良子	**PA2-060**
中島 龍一	**PE2-212**
中島 八十一	**PA2-172**
	PE2-227
中島 八束	PA3-129
中島 祥夫	PA3-075
中島 芳人	PA1-178
中條 浩一	**PE1-002**
中条 茂男	PE2-012
中木 敏夫	PA3-092
中道 範隆	**PE1-081**
中溝 知樹	PE2-190
中本 百合江	**PA3-117**
中村 晃	**PA1-171**
中村 恵美	PE2-138
中村 史雄	PA1-047
中村 夫左央	PA3-096
	PE2-224
	PE2-225
	PE2-226
	PE2-234
仲村 春和	PA1-003
中村 浩幸	**PA3-068**
	PE2-073
中村 純治	**PE2-061**
中村 克樹	PA3-046
中村 和彦	PA3-117
中村 和弘	PE1-105
	PE3-183
中村 和浩	PA2-131
中村 和生	PE2-183
中村 清彦	PA3-043
	PE3-214
中村 健	PE2-212
中村 公一	PE1-050
	PE1-121
	PE1-230
中村 直人	PA3-184
中村 美香	PE2-061
中村 望	**PE2-158**
中村 聡	PA1-169
	PE1-138
	PE1-215
中村 重信	PE2-181
	PE2-182
中村 静雄	PA3-091
中村 彰治	PE2-075
	PE2-148
	S37-5
中村 俊	PE3-081
	PE3-147
	S22-4
中村 高秋	PE1-114
中村 孝博	**PA1-176**
中村 敬之	PA2-038
Nakamura, Takeshi	**S18-2**
中村 岳史	**PA1-065**
中村 毅	PE2-181
	PE2-182
中村 達雄	PE2-079
中村 龍彦	PE2-221
Nakamura, Toshikazu	S39-6
中村 渉	PA2-127
中村 泰尚	PA3-116
Nakamura, Yasuko	S16-2
中村 泰子	PA3-018
中村 洋一	PA2-086
	PE1-081
	PE1-085
	PE1-087
	PE1-088
	PE1-089
	PE3-057
	PE3-111
	PE3-112
中村 昌美	PE2-013
中村 亨弥	PA2-169
中西 博	PE3-102
中西 宏之	PA2-034
	S45-3
中西 圭子	**PE1-016**
Nakanishi, Shigetada	S39-2
中西 重忠	PA2-080
仲野 裕美	PA2-177
中野 今治	S38-6
中野 伊津子	PE1-122
中野 紀和男	**PA3-178**
	PA3-179
中野 真人	PE1-151
	PE2-146
	PE3-176
中野 真人	**PE3-049**
中尾 一和	PA1-152
中尾 啓子	PA1-033
中尾 光之	PA2-131
	PE1-038
中桶 了太	PE3-124
中里 雅光	S42-3
中里 信和	PA2-178
中瀬 泰然	PA3-082
仲柴 俊昭	PA1-080
中島 昭	PE3-053
	PE3-061
中島 欽一	S40-2
中下 聡子	PA2-090
中田 泰司	**PA2-188**
	PA3-059
中田 裕康	PE1-082
中田 梨香	PA3-099
	PA3-100
	S25-3
中田 隆夫	PE1-123
	PE1-126
仲田 義啓	PE3-062

氏名	演題番号
	PE3-063
	PE3-109
中谷　俊幸	**PE3-131**
中谷　陽二	PA1-169
中谷　良人	PA2-053
中津　可道	PA3-086
中津　祐介	**PA3-172**
中塚　大策	PA1-105
	PE1-062
中山　均	**PE3-068**
中山　比登志	S46-1
中山　憲司	PA3-097
中山　貴美子	**PA2-040**
中山　耕造	PE2-070
	PE3-019
	PE3-020
	S38-1
中山　雅敬	PE3-130
中山　典子	PE2-070
中山　高宏	**PE3-114**
中山　たかね	PE3-132
中山　孝	PA1-044
	PA1-047
	PA2-012
中里　雅光	PE2-159
中里　泰三	**PA2-142**
中澤　健	PA3-075
中澤　公孝	PA3-052
	PE2-227
中澤　徹	**PA3-007**
難波　寿明	**PA1-056**
	S22-3
難波　恒久	**PE1-009**
南部　篤	PA2-025
	PA2-096
	PA2-097
	PA2-098
	PE1-135
	PE1-216
	PE2-213
南部　宏英	PE3-077
波平　昌一	PA1-181
濤川　一彦	PE3-081
並木　芳子	S33-5
直井　信	PA3-108
楢林　博太郎	PA3-101
楢林　洋介	PA3-101
成田　和巳	PE3-182
成田　正明	PA3-098
成田　年	PA1-143
	PA3-164
	PA3-165
成田　奈緒子	PA3-098
成田　真一	S15-5
成宮　周	PA1-152
	PE3-199
	PE3-202
	S50-7
成尾　鉄朗	S10-6
成瀬　聡	PA3-111
	PA3-110
鳴瀬　善久	**PA2-137**
	PA2-138
鳴島　円	PE1-218
夏目　季代久	PA3-173
	PE3-195
那波　宏之	PA1-020
	PA1-056
	PA1-059
	PA2-048
	PE2-184
	PE3-019
	PE3-076
	S22-3
	S49-5
Nawathean, Pipat	S35-1
根岸　学	PE1-105
	PE1-107
	PE1-108
	PE3-183
根岸　隆之	**PE1-229**
根岸ー加藤　みどり	PE2-020
	PE2-110
	PE3-125
Neher, E.	**PL-3**
根本　正史	PE2-223
根本　貴紀	**PE3-078**
根本　朋子	PE1-048
根本　知己	PE3-018
根本　康夫	**PE1-048**
ニュースホルム　エリック、エイ	PE1-063
二橋　尚志	**PA1-150**
二本松　伊都子	**PE3-023**
二階堂　隆人	PA2-132
二木　宏明	PA1-079
	PA1-170
	PA3-183
	PA3-184
	PE1-170
	PE1-194
	PE1-195
二ノ倉　欣久	**PE1-201**
二宮　文子	**PE1-170**
二宮　賢介	PE1-233
二宮　孝文	PA1-097
二宮　善文	PE1-001
二ノ宮　裕三	PA2-101
	PE2-104
	PE2-108
西　昭徳	**PE1-092**
	PE3-052
西　克典	**PE2-091**
西　真弓	PA2-074
	PA2-075
	PE2-167
	PE2-170
	PE3-189
西田　朗	PA3-013
Nishida, Eisuke	**S35-5**
西田　育巧	PA2-109
錦織　綾彦	PA3-009
西原　真杉	PE3-178
西井　一宏	PA3-109
西池　季隆	PA1-121
	S37-1
西嶋　千晶	PA3-006
西島　壮	**PA3-056**
西条　寿夫	PA1-165
	PA2-185
	PA3-069
	PE1-183
	PE1-189
	PE1-204
	PE3-222
	PE3-223
	PE3-225
	S17-2
西川　弘之	PA3-134
西川　淳	PE1-140
西川　香理	PA3-105
西川　重幸	**PA1-011**
西川　徹	PA2-030
	PA2-057
	S38-4
西川　利実	PA1-138
西森　利數	PA3-090
西本　征央	**S23-5**
西本　清一	PA3-154
西本　伸志	**PA2-116**
西村　裕之	PA3-129
西村　伊三男	**PA3-027**
	PA3-151
	PE2-024
西村　伸大	PA3-099
	PA3-100
	S25-3
西村　敏	PA1-099
西村　善彦	PE2-076
	PE2-079
西村　嘉洋	**PA2-090**
	PE1-011
西村　ゆう	PA2-068
西牟田　国博	PA2-101
西野　仁雄	PA3-002
	PA3-023
	PA3-084
	PE2-082
	PE3-123
	PE3-134
西尾　チカ	PE2-157
	PE3-179
西尾　元	**PE3-098**
西尾　昌洋	**PA3-169**
	PE1-084
	PE3-174
西尾　健資	**PE2-080**
	PE2-081
西岡　直人	PE3-011
西岡　智子	S30-3
西山　慶治	PA1-103
西山　信好	**PA1-168**
	PA3-130
	PE3-082
西崎　知之	**PE1-074**
	PE3-069
西園　啓文	PE3-149
西丸　直子	**PE2-221**
新田　淳美	PA3-005
	PA3-014
丹生　淳史	**PA3-125**
丹羽　仁史	PA1-055
丹羽　政美	PE2-208
	PE2-209
丹羽　正美	PE3-124
丹羽　修	PA2-061
延澤　秀二	PE2-233
野田　裕乃	PE2-040
野田　百美	PA3-105
	PE3-102
Noda, Masaharu	**S47-3**
野田　昌晴	PA1-043
	PA3-175
	PE1-004
	S47-3
野田　哲生	PE1-173
野田　幸裕	**S27-4**
野田坂　佳伸	PE2-223
野上　晴雄	PE1-070
野上　重治	PE2-021
野口　純矢	PE2-138
野口　光一	PE2-121
	PE2-122
	PE2-123
野口　幸子	PA2-029
野口　泰基	**PA2-175**
野島　浩史	PE2-136
野島　久美恵	**PE2-100**
野首　孝祠	PA3-047
野本　達也	PA3-131
野村　正彦	PA1-025
	PA2-135
	PE1-188
	PE2-008
	PE3-184
	PE3-191
	S27-1
	S41-5
野村　真樹	**PE1-026**
野村　理朗	**PA2-179**
野村　真	**PA1-013**
野村　隆英	PA3-079
野村　泰伸	PA3-059
野村　靖幸	PE1-110
	PE2-093
	PE2-174
野中　裕美	PE1-057
車田　正男	PA1-125
	PE1-166
法山　良信	**PE3-095**
能瀬　聡直	PE1-014
野瀬　出	PE2-228
	PE2-239
野下　敬史	PA3-091
納富　拓也	**PA2-011**
農山　賢次朗	**PE1-097**
野崎　大地	**PA3-052**
野崎　聡	PA3-096
	PA3-099
	PA3-100
	PE1-062
	PE2-218
	S25-3

氏名	演題番号
	S25-5
野添 新一	**S10-6**
野住 素広	PA1-053
額田 敏秀	**S33-5**
沼川 忠広	PA1-058
	PA1-063
	PE2-157
	PE3-068
	PE3-179
	S22-1
沼川 裕美子	**PE3-179**
沼野 利佳	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183

O

小原 平太郎	PE1-223
小畑 浩一	**PE2-121**
小幡 邦彦	PA2-081
	PE1-030
	PE1-049
	PE1-051
	PE1-072
	PE1-076
	PE1-167
	PE3-167
大林 茂	**PE2-236**
	PE3-213
Oberg, Camilla	S44-1
大日方 昂	PA2-047
	PE3-157
越智 宏暢	PE2-211
	PE2-225
落合 育雄	PA3-144
	PE2-167
	PE3-189
落合 哲治	**PE1-132**
小田 一郎	**PE1-214**
小田 哲子	PE2-115
織田 銑一	PE3-005
小田 洋一	PE1-218
小田 吉哉	PA2-041
小田垣 雄二	**PE1-086**
小田-望月 紀子	**PE2-219**
	PE2-220
小谷 昌司	PA1-084
O'Dell, Thomas	PE1-040
大賀 辰秀	PE1-130
緒方 元気	PA3-173
尾方 克久	PE1-007
	PE1-008
尾方 里香	PE3-192
	S20-4
尾形 直則	**PA3-093**
	PE3-103
	PE3-108
小川 明子	PE2-132
小川 弘	PA2-075
	PE2-170
小川 宏人	PA2-162
	PA2-165
	PA3-054
	PE1-006
	PE3-006
	PE3-056
小川 順子	**PA1-076**
	PA1-079
小川 健司	PA2-079
小川 真紀	PE1-080
Ogawa, Masaharu	S29-1
	S39-3
小川 正晴	PA1-004
	PA1-007
	PA1-009
	PE2-028
	PE2-029
小川 紀雄	PA2-064
	PE2-089
	PE2-178
	PE2-179
小川 智	PE2-090
	S46-2
小川 正	**PA2-118**
小川 陽一	PE3-095
荻野 涼子	PA3-091
荻野 真一	**PE1-110**
荻田 喜代一	**PE3-030**
	PE3-084
	PE3-085
	PE3-086
小倉 明彦	PE1-020
	PE1-222
	PE3-034
	PE3-035
小倉 香織	**PA3-110**
小倉 優子	PE2-180
小栗 和雄	PA1-142
小栗 貢	PA1-156
	PA1-172
	PE2-152
小栗栖 太郎	PA3-053
小原 収	PA2-134
大橋 一正	**PA1-048**
大橋 聡	PE1-064
大橋 十也	PA3-003
大林 典彦	PE2-056
大橋 俊夫	**S53-3**
大橋 憲太郎	PA2-137
	PA2-138
大井 華子	**PE2-017**
大日向 耕作	PE2-175
大平 英樹	PA2-179
大平 耕司	**PA1-062**
大平 美紀	PE1-013
大川 宜昭	**PA2-047**
大木 雅文	PA2-148
大木 紫	PA3-045
大久保 洋平	**PE1-098**
大熊 真人	**PE2-113**
大倉 多美子	PA2-032
大町 成樹	**PA3-011**
大宮 誠	**PE3-133**
近江谷 克裕	PA1-064
大森 大	PE2-153
大森 治紀	PA1-110
	PA2-015
大西 裕子	**PA1-162**
大西 浩史	PE3-045
大西 克則	PE2-076
	PE2-078
	PE2-079
大西 保志	PA2-186
大西 克則	PE2-077
大野 洋美	PA2-130
大野 博司	PE1-081
大野 浩司	PA1-042
	PA3-182
	PE3-067
	PE3-070
大野 浩二	PA2-023
大野 重昭	PA1-044
	PA1-047
大野 孝恵	**PE2-043**
大野 知親	PA3-091
大沼 清	**PE3-145**
大岡 嘉治	PA1-046
	PA1-054
	S32-1
太田 昌吉	PA1-119
大迫 俊二	**PA1-029**
	PA2-158
大澤 圭子	PA1-023
大澤 亮介	S06-1
大島 稔	PA3-008
	PE1-168
Ohshima, Toshio	**S29-4**
大島 登志男	PA1-047
大下 耕治	PA3-056
大杉 圭子	PE2-071
太田 尚	PE3-077
太田 潔江	PA1-070
	PA3-118
	PE2-059
太田 耕平	PE1-074
太田 光熙	PA1-070
	PA3-118
	PE2-059
太田 成男	PE2-064
太田 茂	PA3-172
	PE2-187
	PE2-189
太田 康彦	PA2-046
太田 靖一	PA1-034
太田 好美	PA1-070
	PA3-082
	PE2-205
太田 善夫	PA3-085
大瀧 純	PE2-013
大谷 賀一	PE2-061
大谷一金子 律子	**PA3-083**
大富 美智子	PA3-167
	PA3-168
	PE1-035
大塚 愛二	PE1-001
大塚 稔久	PA2-034
大槻 純男	PE1-158
	PE3-119
	PE3-120
	PE3-121
	PE3-122
大築 立志	PE2-227
大浦 清	PE3-110
大矢 進	PE1-010
大矢 博昭	PA3-025
	PA3-121
	PE1-223
	PE3-051
	PE3-066
大山 博之	**PA1-057**
大屋敷 孝雄	PA3-034
大江 瑞恵	**PA2-056**
	PA3-079
大澤 五住	PA2-116
大石 康二	S40-5
大石 高生	PA2-141
大岩 昌子	PE3-230
大岩 隆則	PA3-084
小島 久幸	PA1-113
	PA1-120
	PA2-110
岡 淳一郎	**PA2-038**
岡 浩太郎	PA2-162
	PA2-165
	PA3-054
	PE1-006
	PE3-006
	PE3-056
岡 美智子	**PA3-120**
岡 信男	PA3-075
岡 昌吾	PA1-081
	PA1-083
岡 哲志	PA3-091
岡 良隆	PA2-021
	PE2-160
岡部 明仁	PA1-042
	PA2-023
	PA3-135
	PA3-182
	PE3-037
	PE3-067
岡部 繁男	PE1-018
	PE2-068
	PE3-036
岡部-清水 千草	**PA1-042**
岡田 詔子	PE1-198
岡田 英嗣	**PA1-045**
岡田 裕之	PE2-233
	PE2-234
岡田 淳一	**PE3-173**
岡田 真人	PA3-060
岡田 誠剛	**PA2-039**
岡田 尚志郎	PE2-149
	PE2-163
岡田 尚巳	PA3-131
岡田 隆	**S52-2**
岡田 哲二	**S04-1**
岡田 知久	PA2-179
	PA3-077
	PE1-215
岡田 智久	PE2-230
岡田 泰昌	PE1-025
	PE3-167

氏名	演題番号
岡田　幸雄	PE2-103
岡戸　晴生	PA2-067
	PE1-090
	PE3-036
	PE3-072
岡戸　信男	PA3-098
	PE2-038
	S25-1
岡藤　辰也	**PE3-149**
岡市　廣成	PE1-044
岡本　治正	PA1-008
	PA1-010
岡本　洋	**PA2-184**
岡本　仁	PE1-224
	PE2-037
	PE2-053
岡本　和也	PE2-213
岡本　圭司	PE2-052
岡本　学	PE2-125
岡本　尚	PE3-020
岡本　泰昌	PA3-013
岡本　良夫	PA1-166
岡村　朗	PA3-174
Okamura, Hitoshi	**S35-3**
	S35-6
岡村　均	PA2-128
岡村　光英	PE2-210
	PE2-211
岡村　康司	PE1-002
岡野　照	PE3-019
	PE3-020
Okano, Hideyuki	S29-1
	S44-2
岡野　栄之	PA1-033
	PE1-116
	PE2-023
	PE2-028
	S49-3
岡野 J. 洋尚	**PE2-023**
岡野　俊行	PA1-178
岡野-内田　孝幸	**PE2-031**
岡内　隆	PE2-236
大川　匡子	PA2-134
岡澤　慎	**PA1-135**
冲永　貴美子	S46-1
沖田　克夫	PE2-239
奥　直人	PA3-187
奥　琢磨	PE1-010
奥田　洋明	**PE3-084**
	PE3-085
	PE3-086
奥田　次郎	PE3-226
	PE3-227
	PE3-228
	PE3-229
奥田　勝博	**PE2-187**
奥田　研爾	PE2-026
奥田　隆志	PA2-068
	PE1-077
奥井　理予	PE3-086
大熊　康修	PE2-174
奥村　宜明	PE2-002
奥村　新一	PE1-031
奥村　哲	**PA2-104**
	PA3-040
奥野　幸子	**PA2-085**
奥谷　文乃	PA2-153
	PA2-154
奥山　綾子	**PE3-151**
	PE3-152
奥山　治美	PA3-084
	PE1-190
表　圭一	**S34-3**
大村　実	PE3-192
	S20-4
尾仲　達史	PE2-159
	S10-1
	S10-2
鬼丸　洋	**PE2-141**
大西　暁士	**PE1-161**
	PE1-162
	PE1-163
鬼澤　徹	PA2-126
小野　勝彦	PE1-144
	PE3-141
	PE3-165
小野　健治	**PE2-072**
小野　堅太郎	PE3-185
小野　武年	PA1-165
	PA2-185
	PA3-069
	PE1-183
	PE1-189
	PE1-204
	PE3-222
	PE3-223
	PE3-225
	S17-2
	S52-3
小野　智憲	**PA3-185**
小野　常彦	PE2-198
小野　佳子	PE1-044
小野田　法彦	PE1-024
小野寺　英貴	PE2-065
尾上　浩隆	PE1-203
	PE1-205
	PE2-234
	PE3-220
小野嵜　菊夫	PE2-072
小野塚　実	PE2-206
	PE2-207
	PE2-208
	PE2-209
大貫　玲子	PE3-096
大橋　俊孝	PE1-001
大橋　力	PA1-169
大平　敦彦	PA1-015
	PA1-078
	PA3-021
	PA3-177
	PE1-106
	S05-3
大石　仁	PE2-078
	PE2-079
大河内　喜久	PE2-098
	PE2-099
大森　武則	PE3-180
大村　裕	PA1-160
	PE1-191
	S42-3
大野　加代子	**PA1-096**
大竹口　浩蔵	PE3-150
オッペンハイム　ロナルド	PA1-103
織原　美奈子	**PA1-039**
折笠　千登世	**PE3-194**
折戸　融	PE2-135
長田　俊哉	PE2-020
小坂　仁	**PA3-105**
小山内　たか	PA1-030
	PE2-022
大沢　康隆	PA2-122
大島　昇平	**PE3-071**
大島　知一	PA3-101
生塩　研一	PA3-085
大城　聰	**PE2-204**
Oskutyte, Diana	PE3-166
大杉　武	PA3-167
大隅　典子	PA1-013
	PA1-015
	PE1-231
	PE3-156
太田　明	PE3-053
	PE3-061
太田　英伸	PA1-181
太田　壮一	PE2-059
大竹　浩也	PE3-226
大竹　一嘉	**PA3-116**
尾谷　浩	PE1-064
大槻　泰介	PE2-213
落合　直之	PA3-057
大津　昌弘	**PE2-036**
大坪　靖一	PA1-160
大塚　岳	**PA2-091**
大槻　元	PE1-015
大綱　英生	**PA2-109**
尾内　康臣	PE2-233
	PE2-234
尾矢　剛志	PE2-021
	PE2-021
	PE2-055
大藪　友利子	PA2-032
小柳　清光	PA3-003
尾崎　清和	PE3-085
尾崎　美和子	PA2-149
	S08-4
尾崎　紀夫	PA2-134
尾崎　論司	PE3-077
尾崎　繁	PE2-045
尾崎　由美	**PE2-159**
小澤　史子	PA2-046
小澤　一史	PA2-070
	PA3-144
	PE2-158
	PE2-170
	PE3-177
小澤　敬也	PA3-131
小澤　健太郎	S46-2
小沢　雅人	PE1-038
小澤　瀞司	PA2-067
	PE1-054
	PE3-033
	PE3-072
	S52-2
尾関　宏文	PA2-115
尾関　祐二	PA2-134

P

Pando, MP	S35-4
Pastan, Ira	S39-2
Peng, Ying	S35-1
Peters, Christoph	PE1-164
フィリップス　アダム	PA3-065
Potier, M.-C.	**S20-3**
Ptacek, LJ	S35-9
Purwa, Samatra	PA1-169
秦　嶺	PA1-118

Q

Qu, Wei-min	**PE3-202**
	PE3-203
曲　衛敏	PE3-199
Quetglas, S.	S24-2
Quintero, G	S35-8
Quraish, Afraz Ul	PE2-115

R

Raj, Christopher Dinesh	PE1-219
任　進	PE1-012
Ren, Ke	PE2-131
Renger, John	PE1-030
Reppert, Steven M.	**S35-2**
Repunte-Canonigo, Vez	PE1-219
Rhee, Jeong-Seop	PE1-071
Rhodes, Kenneth J.	PE3-008
	PE3-013
Richardson, P.J.	PE1-057
リッチモンド　バリー	PA1-164
陸丸　幹男	PE2-097
Ringstad, Niels	PE1-048
力丸　裕	PA1-112
Robertson, H.A.	PA3-090
ロックランド　キャサリン	PA1-120
	PA2-112
	PA3-061
	PA3-064
	PE1-160
Rockland, Kathleen S.	**PA2-110**
Roder, John	PA2-062
六角　久美子	S10-2
ロペスアレックス	PA3-075
Rosbash, Michael	**S35-1**
Rosenmund, Christian	PE1-071
Ross, William	S18-2
Rossier, J.	S20-3
Ryan, M.	S51-3
劉　嘉忠	PE1-045

S

Sabatier, Nancy	S10-5
定金　理	**PA2-115**
定松　美幸	PA1-099
	PA3-035

氏名	演題番号
	S20-5
貞光 千春	PE2-104
定籐 規弘	PA2-179
	PA3-077
	PE1-138
	PE1-215
	PE2-230
	S21-2
三枝 弘尚	PE1-173
三枝 敬史	**PA3-181**
佐伯 万騎男	**S32-2**
Saftig, Paul	PE1-164
佐原 資謹	PE2-116
Sai, Xiaorei	**PA3-161**
蔡 暁蕊	PA3-160
齊田 要	PA1-100
Saido, Takaomi	**S51-4**
西道 隆臣	PA3-151
	PA3-158
	PE2-094
	S11-5
西郷 恵津子	PE2-161
三枝 徹	**PA2-133**
	PE3-206
西須 英雄	PA2-035
斉藤 大助	**PE3-187**
齋藤 洋	PA3-029
斎藤 淳	PE2-159
斎藤 淳一	PA3-054
斎藤 加奈子	PE2-028
	PE2-029
斎藤 麻衣	PA1-039
齋藤 真子	S22-3
斎藤 正明	PE1-126
斎藤 稔	**PE3-012**
齋藤 充	PA2-010
斎藤 尚亮	S03-3
	S42-5
斎藤 亮	PE2-151
斎藤 建彦	PA3-016
	PE2-017
斎藤 太郎	PE2-201
	PE3-087
	PE3-096
	PE3-097
	S11-2
斉藤 豊和	PE2-183
齋藤 剛	PE3-180
斎藤 義朗	**PE2-140**
斉藤 祐子	PE3-023
斎藤 祐見子	PA1-157
	PE1-078
齋藤 豊	**PE3-072**
齊藤 実	**PA2-159**
	PA2-161
斎藤 和也	**PE1-052**
斎藤 直人	S33-4
西東 規子	PE1-003
齊藤 修	PE1-082
斎藤 達哉	**PA1-107**
斎藤 喜人	PA2-046
斎藤 深美子	PA1-083
齊藤 武比斗	PA2-054
斎藤 文仁	**PA2-031**
	PE3-032
才脇 卓也	PA1-070
	PA3-082
佐治 英郎	**S36-2**
佐治 真理	PE1-211
	PE1-212
Sakaba, T.	PL-3
坂上 雅道	**PE1-210**
坂口 博信	PA2-157
	PE1-109
坂口 玲子	PE1-226
	PE2-215
阪口 豊	PE1-139
坂井 敦	PE1-053
酒井 久美子	PE1-190
酒井 邦嘉	PA2-173
	PA2-174
	PA2-175
	PA2-176
酒井 規雄	**S03-3**
	S42-5
坂井 理映子	**PE1-219**
坂井 朗子	**PE3-171**
坂井 貴臣	**PA2-160**
酒井 啓行	**PE3-129**
榊 佳之	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
榊原 学	PA2-163
	PE1-044
榊原 俊介	**PA1-016**
酒巻 和弘	PA2-155
	PE3-184
坂本 宏史	**PA2-052**
坂本 祐史	PE3-232
坂本 浩隆	**PE2-049**
坂本 淳	PA3-149
坂本 克彦	**PE3-207**
坂本 一寛	**PA2-126**
坂本 正裕	PA1-184
坂本 武史	PE1-124
坂本 敏郎	**PA3-183**
	PE1-170
	PE1-194
坂本 剛	**PA3-003**
坂本 佳正	PA2-041
阪中 雅広	PA3-122
坂野 仁	**S07-1**
酒田 英夫	PA3-067
	PA3-068
坂田 守	PA3-164
坂田 宣夫	PE2-021
坂田 秀三	**PE1-213**
坂田 ひろみ	PA3-087
	PA3-088
坂谷 智也	**PA3-049**
阪上 匡紀	PA1-167
	PA2-055
坂谷 英亨	PA1-066
酒寄 秀一	PA1-118
崎村 建司	PE3-074
	S03-1
作花 範子	PE2-190
佐久間 康夫	PA1-158
	PA1-162
	PE3-194
作見 邦彦	S30-3
桜庭 均	PA1-030
櫻田 忍	PE2-135
桜川 宣男	PA1-061
	PE2-071
	PE3-065
櫻井 マミ	PE1-190
桜井 正樹	PA2-037
	PE2-043
櫻井 省花子	PA3-105
櫻井 孝司	PA1-090
	PA2-062
	PE1-125
桜井 孝	PE1-045
櫻井 武	PE3-180
桜井 武	PE3-198
	S13-2
櫻井 照美	**PE2-155**
桜井 洋子	**PA1-025**
	PE2-001
	PE2-005
	S41-5
櫻井 芳雄	PA2-187
	PE1-213
	PE3-215
作田 直記	**PA3-057**
鮫島 道和	PA3-135
	PE1-221
鮫島 正純	PE3-023
佐村 知紀	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
佐内 豊	PE2-022
三五 一憲	PA1-157
	PA3-018
	PE2-185
佐野 裕美	**PA2-094**
	S03-2
	S38-3
佐野 孝太	PA1-127
佐野 訓明	**PA1-021**
	PE1-022
佐野 護	PE1-119
佐野 新一	**PA1-184**
佐野 慎一郎	PE1-017
佐野 良威	**PE2-203**
猿渡 正則	**PA2-117**
笹 征史	PA2-072
	PE2-129
	PE3-062
笹原 正清	PE2-021
	PE2-055
笹井 芳樹	**S40-4**
笹川 展幸	PE1-112
	PE1-113
佐々木 寛	PE1-175
佐々木 宏	PA3-042
佐々木 仁	**PA2-123**
佐々木 和彦	PE1-094
	PE3-001
佐々木 和男	PA1-160
	PE1-191
	PE3-222
	S42-3
佐々木 光美	**PE2-139**
佐々木 幸恵	PE1-012
佐々木 誠一	PA3-042
	PA3-057
佐々木 真一	PA1-035
	PA1-036
	PA1-037
	PA1-038
	PE3-162
佐々木 孝寛	S11-2
佐々木 丈夫	PE2-239
佐々木 翼	**PA1-026**
佐々木 俊郎	PA2-016
Sasaki, Yo	S16-2
佐々木 洋	PA1-023
佐々木 幸生	PA1-044
	PA1-047
	PA1-048
笹本 一茂	**PA2-101**
佐瀬 一郎	**PE1-214**
Sassone-Corsi, P.	**S35-4**
佐竹 伸一郎	**PE3-042**
Sato, A.	S24-2
佐藤 晶	PA3-110
	PA3-111
佐藤 二美	**PA3-042**
佐藤 史江	PA3-051
佐藤 宏道	PA1-149
	PA2-115
佐藤 斎	PA1-115
佐藤 斉	PE2-127
佐藤 勝重	PA1-035
	PA1-036
	PA1-037
	PA1-038
	PE3-162
佐藤 和則	PE2-229
	PE2-232
	PE2-238
佐藤 健一	**PE1-231**
佐藤 康司	PA2-023
	PE3-037
佐藤 康二	PA1-042
	PA2-065
	PA3-182
	PE3-067
	PE3-070
	PE3-118
佐藤 真	PE1-117
佐藤 正晃	**PA2-080**
佐藤 仁彦	PA1-065
佐藤 直也	PE2-196
佐藤 玲	PE3-012
佐藤 了	PE3-012
佐藤 俊輔	PA3-059
佐藤 貴子	PA3-044
佐藤 隆夫	PE2-200
佐藤 孝行	**PA2-119**

氏名	演題番号
佐藤　多加之	PA3-062
佐藤　輝幸	**PE2-232**
佐藤　智美	**PE1-225**
佐藤　寿晃	PE1-145
	PE1-146
佐藤　俊哉	PA3-112
佐藤　野衣	PA3-105
佐藤　泰史	**PA1-052**
	PA1-124
佐藤　洋助	**PE2-067**
佐藤　悠	PA1-118
佐藤　雄治	**PA3-147**
佐藤　優子	PE2-229
	PE2-232
	PE2-238
佐藤　寛栄	**PE1-156**
佐藤　敬	PE2-012
佐藤　公道	PA2-001
	PA2-020
	PA3-166
	PE2-061
	PE2-126
	PE3-011
	S46-4
	S48-1
佐藤　武正	**PE3-219**
佐藤　託実	**PA1-105**
佐藤　輝幸	PE2-238
佐藤　容子	**PA1-035**
	PA1-036
	PA1-037
	PA1-038
	PE3-162
佐藤　義英	PE3-166
佐藤　秀臣	PE3-115
佐藤　岳史	PA1-117
佐藤　岳志	PE1-130
Satriotomo, Irawan	**PA1-177**
澤田　元	PE2-069
澤田　秀幸	**PE2-190**
	S14-4
澤田　浩秀	**PA3-109**
澤田　和彦	**PA3-087**
	PA3-088
澤田　誠	PE2-072
	PE3-060
澤口　俊之	PE3-211
	PE3-218
	PE3-224
Sawai, Hajime	**S47-5**
澤井　元	PE2-083
澤井　信彦	PE1-148
	PE1-149
澤村　裕正	PE1-137
	PE1-200
澤村　直哉	S12-1
沢野　朝子	S31-5
Schiff, Max	S33-2
Schneggenburger, R.	PL-3
Seagar, Michael	**S24-2**
瀬上　夏樹	PE1-024
瀬川　昌也	**S25-2**
勢井　宏義	**PA2-130**

氏名	演題番号
清家　正博	**PA1-140**
清野　進	S43-5
清和　千佳	**PE2-003**
	S41-2
関　真	PE2-086
	PE3-163
Seki, Tatsunori	**S29-5**
石　龍徳	PA3-181
	PE2-203
	PE3-144
関　由成	PA1-156
	PA1-172
	PE2-152
関戸　洋美	PE2-057
関口　雅樹	PA2-014
関本　正規	PA2-134
関根・藍澤　陽子	PA3-158
関野　祐子	PE3-040
	PE3-047
	PE3-050
	S31-4
関谷　陽子	**PE2-189**
仙波　恵美子	PA1-041
	PA1-148
	PA2-065
	PA3-009
	PA3-024
	PE1-083
	S30-4
仙波　純一	**PA3-170**
仙波　禮治	**PE1-059**
	PE3-175
仙波　りつ子	PA1-091
	PA3-001
	PA3-008
千田　隆夫	PE1-120
瀬尾（桐生）寿美子	PA3-019
瀬田　祐司	PE2-102
瀬藤　光利	PE1-126
薛　富義	PE1-180
	PE3-152
脊山　洋右	PE2-094
セイドモハマド　ミルボド	PA1-142
Shafer, Orie	S35-1
Shakya, Shakti	PE2-128
社本　博	PA2-178
シャリフルイスラム　エーティーエム	PE3-135
Sharp, P.J.	PE2-161
Sheena, Josselyn	PE1-172
沈　活	PE2-177
沈　勁松	PA3-003
盛　子敬	**PE2-168**
	PE2-171
施　虹	S32-5
柴　智子	PE2-135
柴崎　浩	PA1-117
	PE1-130
	PE2-190
	S26-1
柴崎　貢志	PE3-008
	PE3-013
柴田　江里子	PE2-221
柴田　治樹	PE2-188

氏名	演題番号
柴田　秀史	**PE1-197**
柴田　昌宏	PA3-159
	PE1-164
柴田　理一	PE3-013
柴田　理志	PE3-024
柴田　重信	PA2-132
	PE3-200
	S31-1
柴田　尚武	PA3-185
柴田　修明	**PE3-021**
柴山　健三	PA3-103
渋井　佳代	PA2-134
澁木　克栄	PA1-116
	PE1-220
渋谷　佳子	PE3-102
渋谷　賢	**PA3-045**
七田　芳則	PE1-161
七田　瑞枝	PA3-089
志賀　葉月	**PE2-005**
志賀　隆	PE2-038
重松　誠	PE2-225
重森　稔	PA3-143
重本　和宏	**PA3-118**
	PE1-019
重本　隆一	PA2-011
	PA2-096
	PE2-102
	PE3-075
重本-最上　由香里	PE3-113
重村　憲徳	**PE2-108**
重永　凱男	PA2-008
重田　真由美	PA1-140
繁冨　英治	**PE3-017**
志柿　則子	PA3-039
嶋　昭紘	PA2-139
嶋　啓節	PE1-137
	PE1-200
島　奈緒子	**PA2-071**
島田　厚良	PA1-078
	PA3-145
	PE1-115
島田　昌一	PE1-061
	PE2-101
	PE2-106
	PE2-214
	PA3-107
島田　孝子	PA1-103
島田　洋一	PA3-095
嶋村　健児	S19-2
島崎　久仁子	PA3-125
	PA3-131
島崎　聡立	PA1-168
七五三木　聡	PA1-149
志水　彰	PE2-233
	PE2-234
清水　秀夫	PE2-013
清水　慶子	PE2-066
清水　基宏	PE2-006
清水　奈穂	PA3-006
清水　信義	PE3-086
清水　典史	PA3-162
清水　亮作	PA2-162
清水　孝雄	PE1-115

氏名	演題番号
	PE3-046
	S50-1
清水　健史	PA1-027
	PA1-028
清水　慶彦	PA3-059
	PE2-079
霜田　靖	PA1-025
	S41-3
	S41-5
	S41-6
下田　裕太	PE2-036
下郡　博明	S06-3
下濱　俊	PA3-030
	PE2-190
	S14-4
下畑　光輝	PA3-110
	PA3-111
下畑　享良	PA3-111
下條　信弘	PA1-169
下川　嘉仁	PE3-012
下山　一郎	**PA3-075**
志村　剛	PA1-154
	PE2-107
Shin, Dong Hoon	**PE2-004**
辛　龍文	PA3-112
新出　道代	PE3-104
	PE3-117
進藤　政臣	PE1-145
	PE1-146
	PE1-147
新道　智視	**PE1-057**
新貝　鋤蔵	**PA3-053**
新郷　明子	**PE1-096**
	PE3-059
新明　康弘	PE1-131
篠田　晃	PE2-075
	PE2-168
	PE2-171
	S37-5
篠田　陽	**PE1-222**
篠田　陽子	PE2-006
篠田　義一	PA2-105
篠原　温美	PA1-089
篠原　一之	PA1-176
四宮　謙一	PE2-068
篠崎　克洋	PE1-145
	PE1-146
	PE1-147
新谷　紀人	**PA1-167**
	PE3-129
新関　亮	PE2-031
塩入　俊樹	PE2-154
塩見　春彦	**S49-4**
塩見　進	PE2-211
塩坂　貞夫	PA2-092
	PE1-170
	S11-4
塩崎　隆也	PA2-090
調　恒明	**PE3-159**
白井　康仁	S03-3
	S42-5
白石　弘章	PA3-079
白石　武昌	PE1-191

氏名	演題番号
	S42-3
白岩 伸子	PA1-103
白川 久志	**PA1-089**
白川 哲夫	PA2-127
白木 琢磨	PA1-135
	PA2-004
	PA2-053
白倉 雅之	**PA3-133**
白尾 智明	PE1-212
	PE3-040
	PE3-047
	PE3-050
白崎 康文	PA3-026
白澤 卓二	PE2-193
城出 裕子	PA1-159
	S15-3
城川 哲也	PA3-148
	S37-4
城谷 圭朗	PA3-158
	PE2-094
宍倉 朋胤	PE1-013
設楽 浩志	PA1-030
少作 隆子	**PE3-031**
東海林 亙	**S19-5**
正村 和彦	**PA3-136**
庄野 修	**PE1-176**
束 放	PE3-070
周尾 卓也	PE1-106
	S05-3
	PA1-078
	PA3-177
首藤 文洋	PA2-106
	PA2-148
Silos-Santiago, I	PA1-141
Silva Alcino J.	PE1-172
	PE1-174
Silva, Alvaro R.B.	PA2-002
Silver, Rae	**S35-7**
塩見 春彦	**S49-4**
白石 修平	PA2-164
設楽 宗孝	**PA1-164**
祖父江 和哉	PA2-063
祖父江 憲治	PE3-027
	PE3-028
	PE3-036
曽我 智子	PA2-012
曽我部 正博	PA2-157
	PE1-109
相馬 良明	S30-1
染川 真吾	PE2-153
染矢 俊幸	PE2-154
宋 文杰	PA2-022
	PA2-091
曽良 一郎	PA1-170
	PA3-163
	PE2-192
征矢 英昭	PA3-056
	PE3-180
祖山 晃子	PA1-085
Starkey, Mike	**S51-3**
スティーブン ファウラー	PA1-170
Straka, Hans	PA1-111
ストリック ピーター	PE1-134
Strittmatter, Warren J.	PA3-113
Stuart, Greg	**S18-3**
Su, Fengyun	PE3-159
蘇 衛東	PE1-001
Subramaniam, Ganesh	**PA3-176**
須田 俊宏	PE2-177
須田 年夫	PA3-174
須田 容子	PA1-009
須藤 カツ子	PA1-079
須藤 亮	PA2-067
末次 妙子	PE3-090
須賀 哲弥	PE1-226
	PE2-215
菅原 一真	S06-3
菅原 一幸	**S05-1**
須貝 外喜夫	PE1-024
菅沼 大行	PA3-103
菅生 康子	PA3-060
菅原 清	PA3-020
菅原 正伯	PE2-186
菅原 隆	PA3-175
菅原 康志	PA3-125
菅原 美子	**PE1-025**
	PE3-167
杉原 泉	**PA2-105**
杉原 忠	**PA2-121**
杉森 道也	PA1-102
Sugimoto, T	PA1-141
杉本 哲夫	S42-1
杉岡 幸三	**PE1-180**
杉下 真理子	PA2-134
杉田 實	PA3-129
杉谷 加代	PA3-020
杉浦 弘子	PA1-073
	PA1-125
杉浦 元亮	PE2-229
	PE2-232
	PE2-235
	PE2-237
	PE2-238
杉浦 隆之	**S50-4**
杉浦 健之	**PE2-117**
	S34-1
杉浦 康夫	PA1-147
杉山 博之	PA2-042
	PA2-043
杉山 一郎	PE2-003
杉山 昌一	PA3-132
杉山 崇	PA2-136
	PE2-165
	PE3-088
杉山 陽子	S54-5
須原 哲也	PE2-236
筋野 貢	PA1-179
	PA1-183
	PA2-128
角 真理子	PE1-111
澄川 勝美	PE3-039
角野 隆二	PE2-133
Sun, Woong	S39-6
宣 雄	S39-6
砂口 眞毅	**PA2-074**
駿河 絵理子	PA2-177
Suryobroto, Bambang	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
鈴江 俊彦	**PE2-046**
鈴木 章円	**PE1-172**
鈴木 篤	PA2-020
	PE3-011
鈴木 映二	**PA3-092**
	PE1-211
鈴木 英雄	PE3-012
鈴木 宏光	PE1-152
鈴木 宏志	PA3-104
鈴木 郁子	PA1-156
	PA1-172
	PA1-184
	PE2-152
鈴木 一弘	**PA2-033**
鈴木 一典	PA2-080
鈴木 慶	**PA2-173**
鈴木 健二	PE2-067
鈴木 廣一	PE3-098
鈴木 孝治	PE1-006
鈴木 京子	PE2-076
	PE2-079
鈴木 匡子	**PA2-178**
	PE3-227
鈴木 香子	PA1-073
鈴木 麻希	PE3-226
	PE3-227
	PE3-228
	PE3-229
鈴木 正昭	PA1-105
	S50-3
鈴木 真佐子	PE1-111
鈴木 正寿	**PE3-178**
鈴木 昌幸	PA3-132
鈴木 成教	**PA2-144**
鈴木 昇	PE1-227
鈴木 礼子	PA1-159
鈴木 辰吾	**PA1-064**
鈴木 信太郎	PA1-082
鈴木 崇弘	**PE1-093**
鈴木 貴美	**PA3-048**
鈴木 健雄	PA3-112
鈴木 猛志	**PE2-057**
鈴木 龍雄	PE3-019
	PE3-020
鈴木 智久	**PE3-109**
鈴木 利治	PE2-203
鈴木 俊光	PA1-075
	PA3-176
鈴木 俊雄	PA2-077
鈴木 恒彦	PE1-214
鈴木 勉	PA1-143
	PA3-164
	PA3-165
鈴木 康博	PA1-092
鈴木 康夫	PE2-006
鈴木 喜明	PA3-094
鈴木 義久	PA2-188
	PE2-076
	PE2-077
	PE2-078
	PE2-079
鈴木 祥夫	PE1-006
鈴木 義孝	PE1-196
鈴木 裕子	PE2-180
Svendsen, Clive	**S44-4**

T

氏名	演題番号
田畑 秀典	**PE3-161**
	S19-3
田部井 久男	PA2-061
田平 武	PA3-150
	PE2-195
田渕 明子	PA1-066
	PA1-067
	S20-2
田渕 英一	**PE1-189**
	PE1-204
	PE3-222
	PE3-223
	PE3-225
橘 篤導	**PA3-037**
	PA3-038
	PA3-040
立花 政夫	PE1-023
	PE1-155
橘 吉寿	**PA3-047**
多田 豊曠	PA1-088
	PA2-063
多賀 厳太郎	**S26-4**
田賀 哲也	**S40-2**
田口 勝敏	**PA1-087**
田口 恭治	PE1-012
田口 良太	PA1-089
	PA3-134
田口 隆久	PA2-040
	PE1-233
	PE2-044
	PE3-044
	S49-1
田原 一樹	S30-3
平 英一	PE1-091
	PE3-140
	S48-3
泰羅 雅登	PA3-067
	PE2-228
	PE2-239
田嶋 信義	**PE2-026**
田島 世貴	**PE2-234**
田島 陽一	PA1-030
高畠 愛子	PE2-203
高田 耕司	PA3-105
高田 昌彦	PA2-025
	PA2-096
	PA2-097
	PA2-098
	PE1-135
	PE1-216
	PE2-213
高田 律子	PA2-124
高田 慎治	PA1-027
	PA1-028
高寺 恒雄	**PA3-034**
高川 清	PE2-021

氏名	演題番号
高木　博	PE3-012
高木　恭仁子	PE2-175
高木　峰夫	PA2-124
高木　充弘	**PE1-226**
	PE2-215
高岸　芳子	**PA2-044**
高濱　祥子	**PA2-151**
高橋　絵里	**PA3-107**
	PE1-061
	PE2-101
	PE2-106
高橋　史峰	PE2-064
	PE2-065
高橋　秀典	PA1-050
高橋　秀人	**PE3-047**
高橋　浩士	PE3-023
高橋　均	PA1-086
	PE1-058
	PE2-012
高橋　泉	PE2-069
Takahashi, Jun	**S44-3**
高橋　一彰	PE3-155
高橋　和巳	**PE3-196**
高橋　清久	PA2-134
高橋　正治	**PE1-218**
高橋　正身	PA2-027
	PA2-036
	PA2-045
	PE3-023
	PE3-045
高橋　将文	PE3-156
Takahashi, Masayo	**S47-2**
高橋　正行	PE3-157
高橋　尚宏	PE2-208
	PE2-209
高橋　信弘	PA1-077
高橋　良輔	PA3-089
	PE2-191
高橋　成子	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
高橋　信一	PE3-172
高橋　真司	PA3-163
高橋　昭喜	PE3-227
	PE3-229
高橋　修市	PE2-151
高橋　晋	**PA2-187**
	PE3-215
高橋　泰城	**PE2-166**
高橋　哲也	**PE2-181**
	PE2-182
高橋　智幸	PA2-039
	PE3-041
	S33-4
高橋　俊光	PE3-231
高橋　祐二	**PE1-007**
	PE1-008
高橋　雄二	PA1-132
	PA1-133
高井　伸彦	PE2-100
高井　里美	PE1-017
	PE2-184
高井　俊行	S41-4
高井　義美	PA2-034
	PA2-041
	S45-3
高木　裕美	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
高倉　大匡	PE3-223
	PE3-225
高倉　伸幸	PA3-174
高草木　薫	PE1-052
高松　寛之	PE2-156
高松　研	PA1-109
	PA2-089
	PE3-143
	PE3-204
	S27-3
高松　昌子	S15-5
高松　芳樹	PA1-029
	PA2-158
高宮　正也	**PA3-004**
高森　茂雄	**PE1-071**
高本　晃子	**PE1-073**
高長　明律	PE2-086
	PE3-163
高永　博実	PE2-001
高長　ひとみ	PE1-158
	PE3-119
	PE3-120
	PE3-121
	PE3-122
高野　博通	PA3-026
高野　雅彦	PE2-069
高野　由喜子	PA2-093
高野　行夫	PE2-119
	PE2-120
	PE2-151
高尾　絵津子	**PA2-034**
高瀬　光雄	**PA2-183**
高島　浩一郎	**PE1-094**
	PE3-001
高須　千慈子	PA3-037
	PA3-038
	PA3-040
高田　邦昭	PA1-051
	PA1-101
高田　俊宏	PE1-045
高月　香菜子	**PA2-143**
高矢　知宏	PA2-162
高山　千利	**PE3-073**
高柳　雅朗	**PA1-113**
	PE2-115
高安　幸弘	**PE1-054**
高崎　理紗	**PE2-024**
武　幸子	**PA3-010**
竹葉　淳	PA3-093
	PE3-103
	PE3-108
武田　厚司	**PA3-187**
竹田　礼子	PA3-105
武田　弘志	PE1-191
武田　純	PE1-070
武田　和也	**PA3-150**
	PE2-195
竹田　和良	**PE1-207**
竹田　摩美	PA2-002
武田　守	**PA1-137**
	PA1-138
竹田　真己	PE2-233
武田　雅俊	PE2-233
	S12-2
	S12-7
武田　憲昭	PA1-121
竹田　扇	PE1-126
武田　茂樹	PE2-022
	S04-3
武田　志津	PE2-203
竹田　俊明	**PA2-177**
武田　常広	PA2-169
武田　泰生	PA1-076
	PA1-077
	PA1-079
	PA3-003
竹田　雄一	**PA1-055**
竹居　孝二	PE1-048
	PE1-235
竹居　光太郎	**PE3-143**
武井　延之	PA1-020
	PA1-056
	PA1-058
	PA2-048
	PE3-076
	S22-3
	S49-5
武井　陽介	PE1-123
	PE1-126
竹市　雅俊	PA1-071
	S45-2
武市　紀人	**PA3-051**
竹川　高志	**PA2-017**
竹宮　孝子	**PA3-180**
竹本　誠	PE2-039
竹村　基彦	PA1-002
竹中　千香子	PE2-188
竹中　修	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
竹縄　忠臣	PA1-053
竹島　浩	PE3-077
竹下　彰	PE2-169
竹下　和秀	**PA1-117**
竹下　亘	PE3-100
竹下　真一郎	**PE2-129**
武藤　誠	PE3-172
武富　雅則	**PE2-010**
	PE3-137
竹内　昭憲	PE2-117
武内　恒成	PA1-015
	PE2-052
	S05-4
竹内　勝一	PA2-034
	PA2-041
竹内　正義	**PE2-202**
竹内　真由美	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
竹内　正吉	PE1-003
竹内　達也	PA2-175
竹内　倫徳	S03-1
竹内　義喜	PA1-177
武内　ゆかり	PA1-127
竹内　有輔	**PA1-060**
瀧　公介	**PA1-040**
	PE1-230
瀧上　周	**PA2-152**
瀧井　猛将	PE2-072
滝本　裕	PA3-129
滝田　順子	PE1-126
瀧田　正寿	PA3-056
	PE1-035
滝沢　昇	PA3-095
滝沢　修一	PA3-105
滝沢　琢己	S40-2
詫間　浩	PA3-157
田熊　一敞	PA1-094
玉田　篤史	**PE2-034**
玉井　信	PA3-007
玉井　靖彦	PE1-186
玉井　洋一	PE2-183
玉井　良尚	PE2-200
玉川　俊一	**PE1-142**
Tamamaki, Nobuaki	**S29-3**
玉巻　伸章	PA1-040
	PE1-050
	PE1-121
	PE1-230
玉置　大器	PE2-021
田丸　輝也	**PE3-204**
玉谷　実智夫	PA2-065
保　智己	PE3-035
田村　晃	**S46-1**
田村　悦臣	PE2-172
田村　弘	**PA2-120**
田村　守	PE2-223
	S21-5
田村　了以	PA1-165
	PA2-185
	PA3-069
	S52-3
田村　眞理	PA1-019
田村　隆明	PA2-047
田村　拓也	PA2-159
	PA2-161
田村　泰久	PE2-218
	PE2-219
	PE2-220
田邊　宏樹	PE1-214
	PA3-071
田辺　圭子	PA1-063
田辺　伸聡	PE2-166
	PE2-172
田邊　勉	PE1-173
	S34-4
田辺　康人	**S15-5**
田中　明	PE2-154
田中　千賀子	PE2-197

氏名	演題番号
田中 忠蔵	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
田中 英明	PA1-044
	PE2-040
	PE3-149
田中 秀和	**S32-5**
田中 秀幸	PE2-006
田中 宏喜	PA3-063
田中 洋康	PA2-069
	PA3-106
田中 いく子	PE2-140
田中 順一	PA3-171
田中 淳一	PA2-155
	PE3-016
	PE3-184
	PE3-191
田中 潤也	PA3-122
田中 一裕	PA1-167
田中 啓治	PA2-121
	PE1-202
田中 健一	PE2-178
	PE2-179
田中 謙二	**PE2-072**
	PE3-060
田中 亀代次	PA3-086
田中 光一	PA3-124
	S52-2
田中 宏一	PE2-086
	PE3-163
田中 耕太郎	**S46-3**
田中 雅彰	**PA3-096**
	PE2-224
	PE2-225
	PE2-226
田中 正彦	**PE3-154**
田中 雅樹	PA2-137
	PA2-138
	PE2-164
田中 聖之	**PA3-095**
田中 満由美	PE2-168
	PE2-171
田中 美智雄	PA2-182
田中 幹衛	PE2-060
田中 宗穀	S10-6
田中 暢明	**PA1-123**
田中 紀子	PA3-170
田中 理	PA2-014
田中 隆一	PE1-220
田中 聡一	PE1-212
	PE3-040
田中 繁	PA1-151
	PA2-113
	PA2-114
田中 昌司	PE3-234
	PE3-235
	PE3-236
田中 秀逸	PA1-107
	PE3-101
田中 稔久	**S12-2**
田中 康一	PE1-028
	PE3-002
田中 陽一郎	PE1-045
田中 庸介	**PE1-126**
田中 善之	**PA3-058**
田伸 祐介	**PA1-128**
田中館 明博	PA2-133
	PE3-206
田中ー中舘 佐和子	PE1-062
谷 利樹	**PA2-114**
Tanibuchi, Ikuo	**PE1-206**
谷藤 学	PA2-112
	PA3-062
	PA3-064
	PA3-065
	PA3-066
谷川 昌司	**PA3-078**
谷口 昌史	PE2-098
	PE2-099
谷口 あき	**PE2-150**
谷口 寿章	PE2-198
谷口 郁夫	PA1-119
谷口 学	PA2-065
	PA3-031
	PE2-090
	PE3-089
谷口 雅彦	PA1-047
	S19-6
谷口 睦男	**PE2-109**
谷口 泰造	**PE2-197**
谷口 隆之	S42-2
谷川 恭子	PA1-163
谷本 直之	**PA2-124**
谷本 武	PA1-137
	PA1-138
谷野 浩子	PA3-030
谷岡 利裕	PA2-053
谷内 一彦	**S36-3**
谷浦 秀夫	**PA1-022**
	PE2-024
	PE2-025
谷山 紘太郎	PE1-102
丹-竹内 京子	**PA1-004**
丹治 順	PE1-132
	PE1-136
	PE1-137
	PE1-200
	PE1-201
丹治 和世	PA2-178
丹治 邦和	PE1-058
	PE2-012
田野 保雄	PE1-165
	PE2-083
竹内 京子	S41-2
	S41-4
田岡 三希	**PA1-145**
	PA1-146
田里 博	PA3-059
田代 文	PA1-055
田代 啓	PA1-080
田代 謙一郎	PA3-028
	PA3-152
田代 学	PE2-231
田代 信維	PA3-028
	PA3-114
	PA3-152
大城 敬良	PA2-168
田代 朋子	PE1-127
	PE1-129
舘野 美成子	PA3-089
楯谷 一郎	**S06-1**
辰巳 治之	PA2-049
龍野 正実	PA2-111
龍岡 穂積	**PA2-077**
俵田 真紀	PA2-041
田積 徹	PE1-204
手塚 智章	PA1-020
程 肇	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
滕 俊琳	**PE1-123**
寺田 洋明	PE3-048
寺田 純雄	PE1-126
寺川 進	PA1-090
	PA2-062
	PE1-125
寺西 仁志	PE2-161
寺崎 哲也	PE1-158
	PE3-119
	PE3-120
	PE3-121
	PE3-122
寺嶋 真一	**PA1-139**
寺島 俊雄	PA1-016
	PE1-180
	PE3-142
	PE3-148
	PE3-151
	PE3-152
寺下 彰	**PE1-103**
寺内 智哉	PA1-135
寺山 隆司	**PE2-131**
照井 直人	PE2-155
手塚 満恵	PE1-078
Thisse, Christine	PE3-159
田 慶宝	PE3-019
	PE3-020
鳥羽 裕恵	**PA3-082**
Tobler, Irene	**S13-5**
戸田 春男	PA2-124
戸田 一雄	PE2-103
戸田 重誠	PA2-030
戸田 孝史	PA1-145
	PA1-146
戸田 達史	PA3-113
戸高 健臣	PA3-174
藤堂 剛	PA2-139
戸所 一雄	PA1-020
富樫 英	**PA1-071**
	S45-2
富樫 広子	PE1-064
Toguchi, Marcia	PA1-054
Toh, K	S35-9
遠山 日出男	PA3-099
	PA3-100
遠山 稿二郎	PE3-107
遠山 正彌	PA1-069
	PA1-096
	PA2-065
	PA3-031
	PA3-155
	PE1-100
	PE1-101
	PE1-118
	PE1-165
	PE2-090
	PE2-196
	PE3-089
	S12-4
	S23-4
	S46-2
	S49-2
遠山 陽子	PE1-226
	PE2-054
樋田 一徳	PA2-032
問田 有香	PA1-039
戸島 拓郎	**PE3-157**
渡嘉敷 晶子	PE2-185
時田 賢一	**PE2-107**
時田 義人	PA1-078
	PA3-021
	PA3-177
	PE1-106
	S05-3
徳丸 潤	PA3-121
	PE3-051
	PE3-066
徳光 浩	PA2-088
徳永 暁憲	**PA1-033**
徳永 叡	PA1-021
	PE1-022
徳永 太	**PE3-025**
	PE3-026
徳野 博信	**PA2-095**
	PA2-097
	PA2-099
	PE1-216
	PE2-213
徳岡 宏文	**PE2-033**
徳岡 涼美	**PE1-115**
徳重 直子	PE3-143
徳武 百合子	**PE2-070**
徳富 孝志	PA3-143
徳山 宣	**S22-5**
Tombler, Eugene	S33-2
登美 斉俊	PE3-119
富永 真琴	PE2-117
	S34-1
富永 雅孝	PA2-058
	PA2-059
冨永 光俊	**PE2-027**
冨永 貴志	**PE1-187**
	S08-5
冨永 洋子	PE1-187
冨永-吉野 恵子	PE1-020
	PE1-222
	PE3-034
	PE3-035
富岡 正典	**PE2-094**
冨岡 良平	PA2-100
	PE1-050
	PE1-230

氏名	演題番号
冨田　一彦	PE1-104
富田　進	PE2-203
冨山　誠彦	PA2-069
	PA3-106
富山　貴美	PA3-157
富澤　一仁	**PE1-041**
	PE1-184
	PE3-048
	PE3-186
友村　美根子	**PE3-127**
友岡　康弘	PA1-024
	PE2-027
Tonchev, Anton	PA3-123
外池　光雄	PA1-122
	PA2-170
	PA2-169
外崎　肇一	PE2-208
	PE2-209
	PE2-206
Tooyama, Ikuo	**S39-4**
	S42-4
鳥光　慶一	PE1-065
	PE3-064
登坂　恒夫	PE3-171
戸塚　昌子	PE1-049
東原　和成	PA3-004
外山　敬介	PA3-078
	PE3-232
豊田　博紀	PA1-042
	PA2-023
	PA3-182
	PE3-037
豊野　　孝	**PE2-102**
豊岡　和彦	PA1-059
豊岡　美帆	PA2-177
豊島　至	**PE2-186**
豊島　邦昭	PE2-102
豊嶋　良一	PA2-134
戸崎　秀俊	PE1-074
戸塚　佳子	PA3-034
Tran, Manh Hung	S12-3
トラン　マンハング	PE1-177
Travnickova, Z	S35-4
Triller, Antoine	**S24-4**
Trimmer, James S.	PE3-008
	PE3-013
坪井　貴司	PA1-090
	PA2-062
坪井　美行	**PE2-133**
坪田　裕司	**PA3-186**
	PE1-179
土田　英人	PA2-057
土田　健	PA2-060
槌本　佳子	**PE1-030**
土屋　和雄	**S26-5**
土屋　喜照	S46-1
津田　誠	PE3-113
	S34-2
津田　正明	PA1-066
	PA1-067
	S20-2
津田　守弘	PE1-127
津田　基之	**PA2-164**

氏名	演題番号
辻　省次	PA3-110
	PA3-111
	PA3-112
	PE1-126
辻本　哲宏	S33-4
達本　徹	PA3-038
	S21-4
辻田　勝吉	S26-5
辻田　実加	**S03-1**
塚田　章	PA1-160
塚田　秀夫	PA3-038
	PE1-205
	PE2-233
	PE2-234
	PE3-220
	S25-6
塚田　信吾	PE2-041
塚田　裕三	PE2-213
塚川　貴久	PA2-091
塚原　伸治	**PE3-188**
塚元　葉子	**PA2-025**
塚本　吉彦	PE1-023
塚本　吉胤	PE2-090
月田　香代子	PE2-191
月田　承一郎	**S45-1**
月浦　崇	PE3-226
	PE3-227
	PE3-228
	PE3-229
	PE3-231
津森　登志子	**PE1-144**
	PE3-141
	PE3-165
津本　忠治	PA2-051
	PA3-008
	PE1-168
	S22-2
	S22-4
綱田　丈二	PE2-180
角田　和繁	PA3-065
角田　吉昭	**PA3-043**
鶴渕　雄士	PA3-175
弦巻　立	**PE1-060**
	PE3-054
鶴岡　正吉	PA2-010
	PE2-134
筒井　秀和	**PA2-021**
筒井　和義	PE2-049
	PE2-161
	PE2-162
	S54-4
筒井　研	PA1-021
	PE1-022
筒井　健一郎	**PA3-067**
筒井　公子	PA1-021
	PE1-022
堤　治	S20-5
堤　享枝	PA1-075
都筑　馨介	PE3-033
	PE3-072
続木　雅子	PA3-145
	PE3-175

U

氏名	演題番号
内田　敦子	**PE1-127**
内田　豪	PA3-062
内田　仁司	PE3-093
内田　勝久	**PA3-135**
内田　克哉	**PE3-136**
内田　敬子	PA2-006
内田　将博	PA2-058
	PA2-059
内田　さえ	PA3-137
	PE2-217
内田　彩子	PA1-061
	PE2-071
内田　周作	**PA1-159**
	S15-3
内田　靖之	PA3-009
内田　洋子	**PA3-153**
内田　穣	PA1-047
打出　毅	PA1-100
内原　俊記	PA3-104
内野　基	S42-5
内野　善生	PA1-115
内山　博之	**PA2-189**
内山　真	PA2-134
内山　武久	S48-4
内山　安男	PA1-103
	PA3-081
	PA3-159
	PE1-164
	S23-2
上尾　達也	**PE2-111**
植田　弘師	PE2-095
	PE2-096
	PE2-097
	PE3-091
	PE3-092
	PE3-093
	S48-2
上田　浩	PA3-001
上田　睦明	**PA1-023**
植田　睦美	PE2-097
植田　規史	PA3-118
上田　秀一	**S38-5**
植田　高史	PA3-107
	PE1-061
	PE2-101
	PE2-106
上田　至宏	PA3-009
植田　勇人	PA3-025
	PA3-121
	PE2-218
	PE3-051
	PE3-066
上原　孝	PE1-110
	PE2-093
植木　裕司	PA3-114
植木　孝俊	PE3-070
	PE3-118
上松　正和	**PA1-034**
上村　公一	**PA3-033**
植村　修	**PE1-224**
上野　健一	PE1-064

氏名	演題番号
上野　幸子	**PE2-015**
上野　伸哉	**PE2-119**
	PE2-120
上野　易弘	PA3-033
上田　祐司	PA2-032
上田　陽一	PE2-159
	S10-3
植月　太一	PA3-027
	PA3-151
	PE2-024
上園　保仁	**PE1-102**
上江洲　章吉	**PA2-084**
鵜川　眞也	PA3-107
	PE1-061
	PE2-101
	PE2-106
程　久美子	**PE2-064**
	PE2-065
氏家　あづさ	S41-4
宇賀　貴紀	PA3-063
鵜飼　良	PE1-192
鵜飼　洋司郎	PA3-120
浮穴　和義	PE2-049
	PE2-161
	PE2-162
	S54-4
梅田　匡朗	PE2-213
梅田　雅宏	PA3-072
	PA3-073
	PA3-074
梅田　奈苗	PA1-179
	PA1-182
	PA1-183
梅宮　正志	PE3-026
梅野　克身	PE1-189
	PE1-204
	PE3-222
	PE3-223
	PE3-225
梅津　篤司	PE3-227
	PE3-229
海野　麻未	PA2-057
	S38-4
采女　大悟	PA1-119
海野　俊平	**PA3-070**
	PE3-217
宇野　敦彦	PA1-121
	PE1-031
魚住　尚紀	PE3-046
裏出　良博	PA2-136
	PE3-199
	PE3-201
	PE3-202
	PE3-203
	S13-4
浦野　明央	PE1-056
	PE3-187
浦野　扶美	PA3-079
浦瀬　香子	PA1-085
売野　智之	PA3-036
漆戸　智恵	PE3-036
漆原　良	PA2-130
漆谷　真	**PE2-191**

氏名	演題番号
宇佐美 美穂子	PE2-194
宇佐美 智子	PA3-089
牛首 文隆	PA1-152
生塩 之敬	PA1-011
	PA3-126
	PA3-127
	PA3-174
牛山 英理子	PE2-070
臼田 信光	PE3-020
臼井 美恵子	PA2-010
臼井 審一	**PE3-027**
	PE3-028
内海 秀子	PA2-100
宇都宮 郁	**PE1-012**
宇都宮 一泰	PE2-218
上野 照子	PA1-165
	PA2-185
V	
van der Horst, G.T.J.	**S35-6**
	PA3-086
Virshup, D	S35-9
von Figura, Kurt	PE1-164
W	
和田 千鶴	PE2-186
和田 浩則	**PE2-053**
和田 一丸	PA3-175
和田 圭司	PA3-105
	PE3-102
和田 健二	S12-2
和田 真	S34-1
和田 直己	**PA3-039**
和田 圭樹	**PA1-027**
	PA1-028
和栗 聡	**PA3-081**
	PA3-159
	PE1-164
若林 孝一	PA3-106
	PE1-058
	PE2-012
若林 篤光	PA3-053
若林 良明	PE2-068
若林 嘉浩	**PA1-134**
若井 綾子	PE2-125
若松 大将	PE3-104
若森 実	PE3-005
若山 健太郎	**PE3-121**
若園 佳彦	PA2-062
	PE1-125
脇田 真清	PA3-068
和久 敬蔵	S50-4
和久田 真紀	PA3-170
和中 明生	PA1-002
	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
張田 由希	**PA2-157**
Wang, XiangDi	**PA3-123**
王 艶	**PE1-137**
王 玉来	PA3-105
鷲澤 賢太郎	PA3-133
渡部 文子	**PE1-040**
渡部 和彦	PA3-003
	PA3-133
渡井 孝幸	PE2-202
渡我部 昭哉	**PE2-018**
	PE3-107
渡我部 育子	PA1-043
渡辺 絢子	PA1-183
	PE3-208
Watanabe, Dai	S39-2
渡辺 英治	PE1-004
渡辺 文寛	PE2-051
渡邊 太志	PE2-099
渡邉 英宏	PE2-213
渡辺 丈夫	PE2-237
	PE2-238
	PE2-229
	PE2-232
	PE2-235
渡邊 和子	**PE2-206**
	PE2-207
	PE2-208
	PE2-209
渡部 和男	PE3-037
渡辺 和忠	PA1-076
	PA1-077
	PA1-079
	PA3-003
渡辺 リサ	**PE2-130**
Watanabe, Masahiko	**S16-1**
渡辺 雅彦	PA1-084
	PA2-049
	PA2-050
	PE1-056
	PE2-006
	PE2-009
	PE2-051
	PE3-071
	PE3-074
	PE3-075
渡部 昌美	PE1-048
	PE1-235
渡部 眞三	**PA3-021**
	PE2-084
渡邊 正孝	PE3-212
渡辺 美菜子	PE1-192
渡辺 桃子	**PE1-203**
渡辺 典子	PE2-202
渡辺 るみ	PE3-192
渡辺 恵	**PE2-114**
渡辺 茂	**S52-1**
渡辺 昌子	**PA3-076**
渡辺 修一	PE3-013
	PE3-008
渡邊 利明	**PA3-171**
渡邉 正	**PE1-140**
渡辺 隆史	PE1-226
	PE2-215
渡辺 高志	PE2-237
渡辺 崇	**PA1-010**
渡邉 建彦	PE2-135
渡辺 豪	**PA3-166**
渡辺 武	PE2-135
	PE3-201
	PE3-203
渡辺 剛	PA2-134
渡辺 康裕	PA3-169
	PE1-084
	PE3-174
渡辺 恭良	PA1-105
	PA3-096
	PA3-099
	PA3-100
	PE1-062
	PE1-205
	PE2-218
	PE2-220
	PE2-224
	PE2-225
	PE2-226
	PE2-233
	PE2-234
	PE3-220
	S25-3
	S25-5
	S50-3
渡辺 好章	PA1-122
渡辺 義文	PE2-168
	PE3-142
渡部 芳彦	PE3-228
渡邉 有紀	**PE3-122**
渡辺 由美子	**PE1-208**
	S50-3
Watson, Stanley	S10-4
魏 范研	**PE3-097**
	S11-2
温 同春	PA3-122
Wenk, Markus R.	PE1-048
Werhahn, Konrad	PA2-166
Wess, Jurgen	S39-3
Wingfield, John C.	**S54-1**
Woolf, Clifford J.	**PL-4**
X	
呉 春珍	PA3-002
	PE3-134
呉 海松	PA2-105
呉 軍	PE2-133
呉 暁華	PE2-205
Xia, J	S28-1
肖 恒怡	PA1-068
肖 瑞亭	PE3-231
謝 蔵霞	PA3-144
	PE2-158
	PE3-177
熊 国祥	**PA2-106**
徐 帆	PA2-061
許 暁彬	S20-5
Xue, Haogang	**PE1-150**
	PE2-143
Y	
矢部 千尋	PE2-057
	PE2-087
矢部 博興	PE3-230
矢田 俊彦	S10-1
八木 健	PA1-047
	PA1-128
	PE1-049
	PE3-074
	S02-2
	S45-4
八木 哲也	PA3-022
	PE1-153
	PE1-154
八木 透	**S08-6**
	PA2-186
八木沼 洋行	**PA1-103**
柳沼 重弥	**PA2-122**
八木下 知子	**PE2-230**
Yagita, Kazuhiro	S35-3
矢倉 一	PE1-214
矢島 義識	PA1-143
山田 博美	PE2-119
	PE2-120
山田 浩司	PE1-048
	PE1-235
山田 久信	S33-3
山田 久夫	PE2-218
	PE2-219
	PE2-220
山田 一郎	S46-5
山田 仁三	PE2-130
山田 純司	PE1-226
	PE2-215
山田 順子	PA2-023
山田 一夫	PE1-181
山田 和雄	PA1-088
	PA2-063
	PE2-214
	PE3-118
山田 一登	PA1-061
山田 和之	PA2-050
山田 清文	PA1-152
	PE1-171
	PE1-177
	S12-3
	S48-4
山田 晃司	PA3-109
山田 麻紀	PA3-130
	PE3-082
山田 雅弘	S31-6
Yamada, Masahisa	**S39-3**
山田 雅司	**PA1-063**
	PA1-064
	PA1-106
	PE1-017
	PE2-067
	PE2-184
山田 光則	PA1-086
山田 尚登	PA2-134
山田 伸明	PA2-067
	PE3-033
	PE3-072
山田 玲子	PE3-230
山田 登美子	PE1-122
山田 康枝	**PA2-005**
山田 泰英	S42-3

氏名	演題番号
山田　祥岳	PE1-153
山鳥　重	PA2-178
	PE3-226
	PE3-227
	PE3-228
	PE3-229
	PE3-231
	S53-1
山形　要人	PA1-073
	PA1-125
	PA3-180
	PE1-091
	S19-7
	S32-5
	S48-3
山肩　葉子	**PA2-081**
山岸　公子	PA1-134
山岸　覚	PA1-058
	PA1-106
	PE2-157
山岸　昌一	PE2-202
山口　淳	PA2-065
山口　功	PA2-136
	PE3-233
	S31-3
山口　勝之	**PA2-103**
山口　清子	PA2-122
山口　雅彦	PA1-122
山口　正洋	**PE2-048**
	PE3-128
山口　政光	PA3-113
Yamaguchi, Shun	S35-3
山口　峻司	PE1-142
山口　朋美	PE2-136
山口　剛	**PA2-076**
	PE1-060
山口　賀章	**PE1-107**
山口　宜秀	PA2-071
山口　浩二	PE2-224
	PE2-233
山門　誠	**PE3-146**
山上　芳雄	PA2-010
山川　英子	PE3-100
山川　和弘	PA1-075
	PA3-175
	PA3-176
山国　徹	PE1-093
山森　英長	S12-2
山森　早織	PA2-036
	PE3-045
山森　哲雄	PA1-031
	PA2-100
	PE1-161
	PE1-162
	PE1-163
	PE1-213
	PE2-018
	PE3-107
	S02-3
山元　大輔	PE3-094
	S31-2
山本　晴康	PA3-093
	PE3-103
	PE3-108
山本　秀子	PA3-163
	PE2-192
山本　秀幸	**PE2-198**
山本　洋紀	**PA3-072**
	PA3-073
	PA3-074
山本　博之	PA3-162
山本　順一	PA1-117
	PE1-130
山本　勝信	PA2-061
山本　兼司	PE3-049
山本　浩一	PA1-153
山本　愛美	PA1-088
山本　賢	**S11-1**
山本　光璋	PA2-131
	PE1-038
	PE3-196
山本　三幸	PA1-009
山本　直樹	PA1-088
	PA2-057
	PA2-063
山本　直之	PE1-148
	PE1-149
	PE1-150
	PE2-143
	PE2-144
	PE2-160
山本　亘彦	PE2-035
	PE2-039
	S19-4
山本　梨絵	PA3-166
山本　悟史	**PA3-128**
山本　清二	**PA1-090**
	PA2-062
山本　茂幸	PE2-234
	PE3-220
山本　慎也	PA2-171
山本　昌司	**PA1-083**
山本　貴啓	PA1-046
山本　隆宣	**PE1-063**
山本　隆	PA1-154
	PA1-155
	PE2-107
山本　武夫	PA3-133
山本　達朗	**PE3-148**
	PE3-152
山本　哲朗	PA2-090
	PE1-011
山本　知子	PA2-053
山本　友美	**PE1-072**
山本　敏文	PE2-192
	PA3-163
山本　欣郎	PE1-196
山本　幸正	PE1-142
山本　由美子	PA1-153
山村　博平	PA1-050
山室　晶子	PA1-094
	PA1-095
Yamanaka, Akihiro	S39-3
山中　博樹	**PE2-123**
山中　健太郎	PE2-227
山中　直岐	PA3-004
山根　茂	PA3-060
山根　貴子	PA3-055
Yamane, Tetsuo	PA2-002
山根　ゆか子	PA3-064
	PA3-065
	PE2-005
山西　整	**PE1-143**
山野　眞利子	**PA3-080**
山野辺　貴信	PE1-131
山之端　万里	**PE3-132**
山内　兄人	PE3-188
山崎　敦	PA3-059
山崎　浩誠	PE3-011
山嶋　哲盛	PA3-123
	S52-4
山下　晶子	PA2-141
山下　廣	PA3-171
山下　拓史	PE2-181
	PE2-182
山下　裕司	S06-3
山下　純宏	PA3-123
	S30-2
山下　佳代子	PA3-083
山下　圭一	PE2-235
	PE2-237
山下　仰	PE2-233
山下　幸樹	**PE3-235**
山下　勝幸	PE3-095
山下　登	**PE2-009**
山下　俊英	PA1-069
	PA2-065
	PE1-101
	PE1-118
山下　陽子	PE1-105
山下　ゆきえ	PE2-040
山谷　仁志	**PA1-124**
大和谷　厚	PA1-153
山内　英美子	PE2-198
山内　忍	PA1-078
	PA3-177
	PE1-106
	S05-3
山内　卓	PA2-082
	PA2-083
山内　知房	**PE2-085**
山内　俊雄	PE1-086
	PA2-134
山浦　晶	PA3-181
山脇　成人	PA3-013
山崎　眞津美	**PE2-063**
闇　剣虹	PE2-008
梁川　功	PE3-227
柳川　右千夫	**PE1-049**
	PE1-051
	PE1-072
	PE1-076
	PE1-167
柳　茂	**PA1-050**
柳田　敏雄	PA3-071
	PE1-018
柳原　大	PE1-036
柳原　衛	PE2-138
柳澤　勝彦	PA3-154
	PA3-160
	PA3-161
	PE1-120
	S12-1
柳澤　亮	S40-2
柳沢　正史	PE3-198
柳橋　諭	**PE1-055**
谷内　一彦	PA2-180
	PE2-135
	PE2-231
	S36-3
柳瀬　由紀子	PE2-202
Yang, Bo	**PE1-045**
楊　春英	PE1-150
	PE2-143
楊　宏偉	PE1-126
楊　俊麗	PE2-115
楊　仙玉	PA2-002
楊　易木	PA1-006
矢野　秀樹	**S43-5**
矢野　雅文	PA2-126
矢野　真人	PE2-023
矢野　良治	PA2-079
	PE1-067
	PE3-127
矢野　茂敏	**PA3-127**
	PA3-174
矢野　孝彦	PE2-164
Yap, Chan Choo	**PE1-067**
八十島　安伸	**PA2-092**
	PA2-094
	S03-2
安田　映津子	PE1-059
	PE3-175
安田　新	**PA1-073**
安田　ゐう子	PE3-105
	PE3-106
八杉　貞雄	PE2-029
安原　昌宏	PA1-067
Yasuhara, Osamu	S39-4
安原　治	**S42-4**
安井　幸彦	PE1-144
	PE3-141
	PE3-165
安松　啓子	**PE2-104**
安松　伸明	PE2-172
安松　信明	PE2-166
安岡　克倫	**PE3-135**
安岡　高志	PA2-163
八尾　寛	PE3-025
	PE3-026
	PE3-139
矢崎　和盛	PA1-134
矢澤　格	PA1-035
	PA1-036
	PA1-037
	PA1-038
	PE3-162
呂　さんよぶ	PE2-037
尹　延植	PE2-040
依田　宏樹	S19-1
養王田　正文	PE3-147
横地　博子	**PA2-182**

氏名	演題番号
横藤田 純子	PE1-198
横井 功	PA2-114
横倉 正倫	PA1-042
	PA3-182
横幕 大作	PA1-058
	PA1-106
	PE2-157
	PE3-179
横野 浩一	PE1-045
横須賀 誠	**PE2-116**
横田 茂文	PE1-144
	PE3-141
	PE3-165
横田 隆徳	**PA3-104**
横田 敏勝	PE2-118
横谷 邦彦	**PE2-149**
	PE2-163
横内 久美子	**PA1-131**
	PE2-019
	PE3-138
横屋 幸彦	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
横山 ちひろ	PE1-205
	PE2-233
	PE2-234
	PE3-220
横山 秀克	PA3-025
	PA3-121
	PE1-223
	PE3-051
	PE3-066
横山 郁子	**PA1-094**
横山 信治	PE2-014
	PE2-015
四方 哲也	PE3-145
米田 文郎	PE2-096
米田 憲秀	PE3-031
米田 託成	PA1-096
米田 悦啓	PE3-024
米田 幸雄	PA2-086
	PE1-073
	PE1-081
	PE1-085
	PE1-087
	PE1-088
	PE1-089
	PE3-057
	PE3-084
	PE3-085
	PE3-086
	PE3-111
	PE3-112
米原 典史	**PE2-128**
米原 伸	PE2-092
米倉 義晴	PA2-179
	PA3-077
	PE1-138
	PE1-215
	PE2-230
米本 恭三	PE2-036
米本 昌平	**S01-3**
米山 雅紀	**PE1-088**
	PE3-057
依岡 幸子	**PE3-224**
吉田 明	PE3-091
	PE3-093
	S48-2
吉田 綾	PE1-033
	PE1-174
吉田 英彰	PE1-025
吉田 秀見	PE2-012
吉田 一郎	**PA3-028**
	PA3-152
吉田 純	PA1-150
吉田 一之	PE2-006
吉田 謙一	PA3-033
吉田 耕平	**PE2-126**
吉田 玲子	PA1-009
吉田 竜介	**PE2-105**
吉田 祥子	PA1-034
吉田 敏	**PE1-190**
吉田 繁	PA3-185
	PE1-004
吉田 成孝	PA2-092
	S32-3
吉田 盛史	PA2-147
Yoshida, Takayuki	S28-2
吉田 隆之	PE3-029
吉田 太郎	PE1-174
	PE1-033
吉田 知之	PE2-033
	PE3-160
吉田 圭一	PA3-078
吉原 亨	**PE1-182**
吉原 良浩	PA1-133
	PE1-018
	S07-2
吉川 悦次	PE2-233
	PE2-234
吉川 和明	PA1-022
	PA3-027
	PA3-151
	PE2-024
	PE2-025
吉川 泰弘	PA3-133
	PE1-229
吉川 正明	**PE2-175**
吉本 真	PE1-058
	PE2-012
吉本 正美	PE1-148
	PE1-150
	PE2-143
	PE2-144
芳本 信子	**PA3-103**
吉本 高志	PE1-231
吉村 弘	**PE1-024**
吉村 和法	PA1-025
	S41-5
吉村 恵	PE2-124
	PE3-192
吉村 亮一	**PE2-153**
	PE3-090
吉村 好之	**PA2-083**
吉村 由美子	**PE1-029**
吉野 賢一	PA3-102
吉野 雅文	PA3-086
吉野 美幸	PA2-188
	PE2-077
吉岡 博	PE3-105
吉岡 和晃	**PE1-082**
吉岡 耕一	**PE1-053**
吉岡 真世	PE2-179
吉岡 充弘	PE1-064
吉岡 亨	PA2-027
	PA2-136
	PE1-095
	PE2-165
	PE3-088
	S31-3
吉岡 利福	PA2-167
吉岡 靖啓	**PA1-095**
	PE3-117
吉澤 利弘	PA2-056
Yu, Wangjie	**PA2-135**
ユ ウェイ	PE1-120
于 一民	PA3-142
湯浅 純一	PA1-043
湯浅 茂樹	PA3-181
	PE1-055
	PE2-016
ユエン シーテー	PE2-022
由井 大錦	PA1-096
湯川 和典	PA3-186
	PE1-179
靱負 正雄	**PE3-221**
	S52-5
湯本 浩司	PA3-034
Yunden, Jinsmaa	PE2-175
由利 和也	PA2-071
湯山 耕平	**PE2-192**
柚崎 通介	PA2-003
	PE1-036

Z

Zamponi, Gerald W.	PE3-011
	S33-1
前正 秀宣	PA3-013
張 純	PE2-204
Zhang, Jie	**PE3-050**
張 敬姫	**PA2-153**
張 日輝	PA3-036
張 玉想	PA1-005
	PA1-032
	PA3-139
	PA3-140
	S05-6
趙 春杰	PE1-126
趙 豊宇	S46-5
Zhao, Jie	S35-1
Zhao, Liang	PA3-123
Zhao, Yingluan	PE2-055
	PE2-021
曽 玲暉	PE2-050
鐘 咏梅	**PE1-160**
Zhong, Yun	**PE2-039**
周 虹	PA2-006
周 里鋼	**PA1-129**
Zhou, Ming	**PA2-014**
Zhou, Weibin	PE3-159
朱 玲玲	S10-1
宗 淑琴	PE1-173
ゾウ クン	PE1-120

キーワード索引

数字

1-BROMOPROPANE PA3-173
2-ARACHIDONOYLGLYCEROL S50-4
2ND DIMENSIONAL ELECTROPHORESIS PA2-083
2-PYRROLIDINONE PE3-069
3D PA3-067
3D MORPHOLOGY PA2-103
3PGDH PE2-009
3' UTR PE1-116
S49-3

A

A CURRENT PE1-002
ABC TRANSPORTER PE3-122
ABLATION PA2-093
PA2-122
PE3-198
S03-2
ABSENCE EPILEPSY PA3-095
ACCELERATION PA2-126
ACCESSORY OLFACTORY BULB PA1-134
PE1-032
PE2-020
PE2-109
PE2-116
S07-5
ACCUMBENS PA3-162
ACETYLCHOLINE PA3-004
PE2-113
PE2-147
PE2-173
PE3-172
S42-4
ACETYLCHOLINE RECEPTOR PA2-002
PA3-016
PE3-068
ACETYLCHOLINE RELEASE PE2-217
ACETYLCHOLINESTERASE [ACHE] PA1-126
PE2-045
ACIDOSIS PE3-051
ACOUSTIC STARTLE REFLEX PE1-179
ACTH S10-2
ACTIN PA1-048
PE1-108
PE1-117
PE1-124
PE3-028
S08-2
S31-6
ACTIN CYTOSKELETON PA1-062
PA2-046
PE1-112
PE3-047
ACTION POTENTIAL S18-4
ACTIVATION PE2-222
PE3-054
PL-2
ACTIVE CHLORIDE ION TRANSPORTER S43-1
ACTIVIN PA1-061
ACTIVITY PA2-047
PA2-165
PE2-044
S08-2
S19-7
ACTIVITY DEPENDENT PA2-040
PE3-047
ACTIVITY DEPENDENT PLASTICITY PA1-116
ACTIVITY DYNAMICS S08-4
ADAPTATION PA2-148
PA3-078
PE3-209
ADAPTER PA1-065
ADAPTOR PROTEIN COMPLEX-4 PE1-067
ADDICSIN PA3-167
PA3-168
ADENOSINE PE1-082
PE3-050
PE3-170
S13-3
S31-4
ADENOSINE A2A RECEPTOR PE1-057
ADENOSINE RECEPTOR PE1-074
ADENOVIRUS PA2-067
PA3-003
PA3-110
PE3-072
ADENOVIRUS RECEPTOR PA1-086
ADENOVIRUS VECTOR PA1-012
ADHD S20-5
ADHESION PA1-071
PA1-081
PA1-125
PE2-039
PE3-117
S32-4
S32-5
S45-2
S45-3
ADHESION MOLECULE PA1-073
PA1-086
PE2-038
PE2-173
S19-7
ADHESION PROTEIN PA1-085
ADRENAL PE2-149
ADRENAL MEDULLA PE2-062
ADRENALECTOMY PE2-170
PE3-177
ADRENALINE PA1-070
ADULT RAT BRAIN PE2-168
ADULT RAT FOREBRAIN PE3-135
ADVANCED SLEEP PHASE SYNDROME S35-9
AFFECTIVE PRIMING PA2-179
AFFERENT PA1-111
AFFERENT STIMULATION PA3-052
AFTERDISCHARGE PA3-180
AFTERHYPERPOLARIZATION PA2-010
AGGREGATE S23-1
AGGRESSION PA2-055
S54-1
AGING PA2-161
PA3-030
PA3-144
PA3-145
PA3-146
PA3-147
PA3-149
PE1-027
PE1-028
PE1-044
PE2-200
PE2-206
PE2-207
PE2-208
PE2-217
PE3-002
PE3-096
PE3-225
S51-1
S51-2
S51-3
S51-4
AGONIST PE1-069
AIR RIGHTING REFLEX PE1-142
AKT PA3-012
PA3-024
PA3-127
ALCOHOL PE3-080
PE3-098
ALDOLASE C MRNA PA2-149
ALDOSE REDUCTASE PE2-057
ALEXITHYMIA PA2-180
ALIGNMENT PA2-112
ALLODYNIA PE2-120
PE2-128
S50-2
ALPHA PA3-075
ALPHA 2 ADRENOCEPTOR PA1-137
ALPHA CAMKINASE 2 PE1-033
PE1-174
ALPHA-ADRENERGIC RECEPTOR PA3-169
ALPHA-PINENE PA1-127
ALS PE2-186
S30-5
ALTERNATIVE SPLICING PE1-121
PE3-079
S42-4
ALZHEIMER PA3-026
PA3-027
PA3-091
PA3-150
PA3-151
PA3-152
PA3-155
PA3-158
PA3-159
PA3-160
PA3-161
PE2-193
PE2-194
PE2-196
PE2-198
PE2-200
PE2-202
PE2-205

	PE2-210
	PE2-211
	S12-1
	S12-2
	S12-3
	S12-4
	S23-4
	S23-5
	S51-4
ALZHEIMER DISEASE	PE2-203
	S11-5
ALZHEIMER'S DISEASE	PA3-025
	PE2-199
	PE2-201
	S12-6
	S12-7
	S36-4
AMACRINE CELL	PE1-153
	PE1-154
AMINERGIC	S37-3
AMINERGIC NEURON	PE3-196
AMINO ACID	PE2-006
	PE3-078
	PE3-166
AMLOID BETA PROTEIN	PA3-029
AMNESIA	PA2-122
AMPA	PA3-130
AMPA RECEPTOR	PA2-036
	PE1-034
	PE1-079
	PE1-182
	PE3-003
	PE3-042
	PE3-069
	PE3-076
	S18-1
	S28-1
	S52-2
AMYGDALA	PA1-009
	PA1-121
	PA1-163
	PA3-036
	PA3-166
	PA3-168
	PE1-051
	PE1-193
	PE1-194
	PE1-204
	PE2-107
	S17-2
	S17-5
	S37-2
AMYGDALOHIPPOCAMPECTOMY	S52-6
AMYLOID	PA3-156
	PA3-160
	PA3-161
	PE2-194
	S12-1
	S12-3
	S12-7
	S51-4
AMYLOID BETA PEPTIDE	PA3-158
AMYLOID BETA PROTEIN	S43-1
AMYLOID PRECURSOR PROTEIN	PE2-203
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	PE2-191
ANALGESIA	PE2-132
	PE2-175
ANALYSIS	PE1-215
ANALYSIS SYSTEM	PA2-188
ANATOMY	PA2-109
ANDROGEN RECEPTOR	PE2-158
	PE2-167
ANESTHESIA	PA2-123
	PE1-009
ANETRIOR HYPOTHALAMIC AREA	PE2-147
ANGIOGENESIS	PA3-174
ANGIOTENSIN	PE3-191
ANGULAR GYRUS	PE3-229
ANIMAL MODEL	S46-1
ANOREXIA	S10-6
ANTAGONIST	PE3-077
	S47-6
ANTERIOR OLFACTORY NUCLEUS	PE3-061
ANTERIOR CINGULATE	PA1-164
	PA2-179
	S17-5
ANTERIOR CINGULATE CORTEX	PE1-197
ANTEROGRADE TRACER	PE2-086
ANTEROGRADE TRACING	PA1-120
ANTEROGRADE TRANSPORT	PE1-119
ANTIBODY	PE2-044
	PE2-205
ANTICHOLINERGIC	PE1-181
ANTICIPATION	PE2-227
ANTIDEMENTIA	S12-7
ANTIDEPRESSANT	PA3-013
	PA3-115
ANTIGEN	PE2-205
ANTI-OXIDANT	PA3-121
	PE3-051
ANTISENSE	PA3-083
	PA3-090
	PE1-211
	PE1-212
	PE3-040
	S13-3
ANTISENSE RNA	PA1-031
ANXIETY	PA1-166
	PA3-117
	PE1-193
	S37-2
	S53-4
	S53-5
AP-1	PA2-086
	PA3-095
	PE3-084
	PE3-085
APICAL DENDRITE	PE3-003
APLYSIA	PA2-028
	PE1-094
APOA-I	PE2-014
APOLIPOPROTEIN E	PA3-157
APOPTOSIS	PA1-094
	PA1-095
	PA1-097
	PA1-100
	PA1-102
	PA1-103
	PA1-104
	PA1-106
	PA1-107
	PA1-109
	PA3-026
	PA3-028
	PA3-030
	PA3-031
	PA3-034
	PA3-035
	PA3-108
	PA3-126
	PA3-131
	PA3-141
	PA3-150
	PA3-151
	PE2-082
	PE2-084
	PE2-086
	PE2-088
	PE2-089
	PE2-093
	PE2-095
	PE2-097
	PE2-100
	PE3-089
	PE3-156
	S12-4
	S14-3
	S23-3
	S40-5
	S48-3
APP	PA3-027
AQUAPORIN	PA2-063
ARACHIDONIC	PE2-149
	PE3-078
	S50-1
	S50-4
ARCUATE POMC NEURON	PE3-164
AREA	S02-3
AREA 5	PE1-200
AREA AIP	PE2-228
AREA TE	PA3-064
ARGININE	PE3-175
ARGYROPHIL III	PE2-082
ARM CROSSING	PA2-171
AROMATASE	PE2-171
	S54-1
	S54-2
AROUSAL	PA1-172
	PE2-152
	PE3-180
ASCIDIAN	PA2-164
ASPARTATE	PE1-073
ASSOCIATION	PA2-183
ASSOCIATION CORTEX	PA1-116
ASSOCIATIVE LEARNING	PA2-163
	PE3-224
ASSOCIATIVE MEMORY	PE3-231
ASTROCYTE	PA1-025
	PA1-026
	PA1-094
	PA2-063
	PA2-064
	PA3-139
	PE1-229
	PE2-001

PE2-006
PE2-011
PE2-013
PE2-014
PE2-015
PE2-016
PE2-056
PE2-059
PE2-204
PE3-058
PE3-103
PE3-111
PE3-112
PE3-113
PE3-115
PE3-116
PE3-117
PE3-118
PE3-137
S05-6
S16-4
S40-2
S48-1
ATAXIA PA2-003
PA3-087
PE3-005
ATBF1 PE2-021
PE2-021
ATF3 PE2-121
ATMT[ADVANCED TRAIL MAKING TEST] PE2-234
ATP PE1-082
PE2-061
PE2-095
PE2-096
PE2-120
PE2-126
PE2-219
PE3-101
PE3-109
PE3-111
PE3-113
S16-2
S34-1
S34-2
ATTENTION PA2-117
PA3-050
PE1-202
PE2-231
PE3-210
PE3-211
ATTENTION DEFFICIT HYPERACTIVITY PE1-047
ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER PE1-046
ATTENTIONAL SHIFT PA2-178
A-TYPE POTASSIUM CURRENT PE1-010
AUDITORY PA1-076
PA1-110
PA2-169
AUDITORY ASSOCIATION CORTEX PA1-120
AUDITORY BRAIN RESPONSE PA2-170
AUDITORY CORTEX PA1-113
PA1-116
PA1-119
PA1-122
PA2-125
PA2-181
AUDITORY CORTICAL ACTIVITY PA1-114
AUDITORY EVOKED MAGNETIC FIELD PA1-117
AUDITORY MAGNETIC FIELDS PA1-122
AUDITORY MOTONEURON PE1-109
AUDITORY PARABELT PA2-110
AUDITORY SYSTEM PA1-079
PA1-112
PA2-015
AUTISM MODEL PA3-098
AUTONOMIC PE2-154
PE2-155
PE3-172
PE3-176
AUTONOMIC NERVE SYSTEM S53-2
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM PE2-151
PE2-153
AUTONOMIC SYSTEM PA1-127
AUTOPHAGY S23-2
AUTOPHOSPHORYLATION PE3-087
AUTORADIOGRAPHY PE1-073
PE2-226
AXON PE1-059
PE2-007
PE2-039
PE3-156
S05-3
S05-4
S19-6
AXON GUIDANCE PA3-140
PE2-034
PE2-038
PE2-053
PE3-160
S05-2
S32-1
AXON REFLEX PE2-118
AXON REGENERATION PA1-051
AXON TERMINAL PA2-163
PA3-148
PE1-160
S37-4
AXONAL GROWTH PE2-035
AXONAL PROJECTION PA3-042
PE2-124
S07-4
AXONAL REGENERATION PE2-080
PE2-081
S05-6
S30-1
AXONAL SWELLING S30-5
AXONAL TRANSPORT PE1-114
PE1-126
PE1-127
AXONOGENESIS PA1-039
AXOTOMY PA1-051
PA3-007
PA3-019
S16-2

B

BACE PA3-159
BACKPROPAGAING SPIKE S18-5
S18-3
BACKPROPAGATION PE3-006
BARREL PA1-017
PA1-136
PA1-149
PE3-146
BARREL CORTEX PA1-151
PA2-051
S22-4
BARRIER PE1-158
PE3-121
BASAL DENDRITES PE3-010
BASAL FOREBRAIN PA1-005
BASAL FOREBRAIN CHOLINERGIC PROJECTION PE1-198
BASAL GANGLIA PA2-093
PA2-094
PA2-095
PA2-096
PA2-098
PA2-101
PA2-150
PA3-042
PA3-090
PE1-052
PL-2
S03-2
S25-4
S39-2
BAX PA1-093
PE2-045
BCL-2 PA1-093
PA3-108
PE2-088
BDNF PA1-058
PA1-060
PA1-062
PA1-063
PA1-064
PA1-066
PA1-067
PA2-080
PA3-001
PA3-003
PA3-005
PA3-007
PA3-008
PA3-148
PE1-090
PE1-168
PE1-177
PE2-054
PE2-121
PE2-184
PE3-064
PE3-133
S14-1
S20-2
S22-1
S22-2
S22-4
S22-5
S37-4
S49-5
BEHAVIOR PA1-152
PA1-154
PA1-159
PA1-167
PA1-169

PA2-099
PA3-053
PE1-033
PE1-170
PE1-172
PE1-174
PE1-205
PE2-135
S13-5
S17-2
S50-7
S54-1
S54-2
S54-3
S54-4
BEHAVIOR GENES S31-2
BENZODIAZEPINE PA2-026
S12-5
BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR PA2-074
BETA ADRENERGIC RECEPTOR PA2-031
BETA ENDORPHIN PE2-165
BETA-AMYLOID PA2-038
PA3-025
PA3-026
PA3-091
PA3-150
PA3-152
PA3-153
PA3-154
PA3-157
S11-5
S23-5
BETA-CATENIN PE2-195
BHLH S40-1
BICARBONATE S43-5
BINDING PA2-183
BINOCULAR DISPARITY PA3-063
BIOGENIC AMINE S25-1
BIPOLAR CELL PE1-156
BIRD S52-1
BISPHENOL A PE3-192
BLINDNESS S08-6
BLINDNESS-DEAFNESS PA2-172
BLOOD FLOW PE1-151
PE1-216
PE2-222
BLOOD PRESSURE PE2-148
PE3-162
BLOOD-BRAIN PE3-121
BLOOD-BRAIN BARRIER PE1-004
PE3-119
PE3-120
PE3-122
BMAL1 PA2-135
PE3-205
BMP PE2-058
PE3-131
BODY TEMPERATURE REGULATION PA3-084
BONE MARROW PE2-072
BONE MARROW STROMAL CELL PE3-134
BONE MARROW TRANSPLANTATION PE2-078
BONE MORPHOGENETIC PROTEIN S40-2
BONE-CONDUCTED SOUND PA1-122
BRACHIORADIALIS PE1-147
BRADYKININ PE2-117
PE2-129
S34-1
BRAIN PA1-078
PA2-065
PA2-076
PA3-030
PA3-149
PE1-226
PE2-004
PE2-036
PE2-162
PE2-200
PE2-218
PE2-219
PE2-224
PE2-226
PE3-098
PE3-099
PE3-100
S01-2
S21-4
S25-5
S36-2
S46-6
BRAIN ACTIVITY PE2-227
BRAIN EDEMA S46-5
BRAIN FUNCTION S21-5
BRAIN GRAFT PA3-125
BRAIN IMAGING PE2-225
BRAIN INJURY PA3-140
BRAIN ISCHEMIA S46-3
S46-5
BRAIN MAPPING PA2-105
PA2-173
PA2-175
BRAIN SLICE PA3-138
PE1-038
PE2-212
BRAIN STEM PE2-131
BRAINSTEM PA3-058
PA3-184
PE2-140
PE2-148
PE3-152
PE3-162
S25-5
S37-3
BROWN ADIPOSE TISSUE PE2-150
PE3-183
BURST PA2-090
PA2-091
PE3-217

C

C ELEGANS PA2-029
PA2-088
PA2-133
PA2-165
PE3-022
CA IMAGE PROCESSING PE1-043
CA CHANNEL PA2-019
PE3-026
S33-4
S33-5
CA IMAGING PE1-217
PE3-187
CA1 PA3-124
PE1-039
CA1 NEURON PE3-003
CA1 PYRAMIDAL NEURON PE3-004
PE3-010
CA3 PE3-016
PE3-041
CADHERIN PA1-125
S02-2
S32-5
S45-4
CAG REPEAT PA3-112
CAGED-GLUTAMATE PE3-018
CALBINDIN-D28K PE1-178
CALBINDINE S20-3
CALCINEURIN PE3-157
CALCITONIN PE1-061
CALCIUM PA1-058
PA1-066
PA2-006
PA2-027
PA2-044
PA2-067
PA2-085
PA2-089
PA3-028
PE1-007
PE1-081
PE1-095
PE1-098
PE2-058
PE2-103
PE2-111
PE2-188
PE3-017
PE3-026
PE3-036
PE3-049
PE3-068
PE3-088
PE3-113
PE3-115
PE3-143
S01-1
S08-2
S16-4
S16-5
S20-2
S22-1
S27-3
S31-5
S33-2
S33-3
S43-3
S52-2
CALCIUM ANTAGONIST PA3-006
CALCIUM CHANNEL PA2-001
PA2-045
PE1-173
PE2-165
PE3-001
PE3-002
PE3-005
PE3-014

PE3-025
PE3-050
S34-4
CALCIUM CHANNEL BLOCK PA3-120
CALCIUM DEPENDENT CATION CHANNEL PA2-017
CALCIUM IMAGING PE1-038
PE1-218
PE2-105
PE3-006
PE3-123
CALCIUM OSCILLATION PA3-097
PE2-011
CALCIUM RELEASE S18-2
CALCIUM SENSITIVITY PA2-031
CALCIUM WAVE PA1-045
CALCIUM-ACTIVATED PE1-009
CALCIUM-ACTIVATED CHANNEL PA2-078
CALCIUM-PERMEABLE AMPA RECEPTOR PE3-033
CALLOSOTOMY PA3-185
CALLOSUM PA3-185
PE3-142
CALMODULIN PA2-018
PA2-085
PE2-050
PE2-198
S24-2
CALMODULIN KINASE PA2-083
CALMODULIN KINASE II PE1-014
CALMODULIN-DEPENDENTPROTEINKINASE PA2-082
CALPAIN PA3-151
PE2-094
PE3-087
S52-4
CALRETININ PA1-040
PE3-138
CALYX OF HELD PL-3
S33-4
CAM PE2-156
CAMKII PE3-069
S24-1
CAMKINASE PA1-060
PA2-084
PA2-085
PA2-088
PA2-158
PA3-173
PE1-039
PE3-019
CAMP PE1-097
C-AMP PA2-033
CANNABINOIDS PE3-031
S50-4
CAP PE2-099
CAPSAICIN PA1-139
PA1-144
PE2-106
CAPSAICIN RECEPTOR PA2-004
S34-1
CAR PA1-084
CARBON MONOXIDE PA3-033
PE1-192
CARDIAC PE3-163
CARDIOVASCULAR PE2-151
PE2-154
CAROTENOIDS PA3-103
CASEIN KINASE S35-5
CASPASE PA1-102
PA1-103
PA3-030
PA3-031
PA3-034
PA3-150
PE2-094
S41-1
CASPASE 3 PE2-082
PA3-151
CASPASE-12 PE2-092
CAT PA1-118
PA2-114
PA2-124
PA3-021
PA3-039
PA3-040
PA3-041
PA3-044
PE1-168
PE2-084
CATECHOLAMINE PA1-169
PE3-053
PE3-060
PE3-079
S27-4
CATHEPSIN PE1-164
S52-4
CATHEPSIN D PA3-081
CCI PE2-121
CD9 PE2-007
CDCREL-1 SEPTIN PA2-030
CDK PA1-047
PE3-087
PE3-100
S11-2
S29-4
CDK5 PA1-044
PE1-092
PE3-096
PE3-097
CDNA PA3-149
PE1-226
CDNA CLONING PE3-149
CELL PE2-093
CELL ADHESION PA1-001
PA1-075
PA1-082
PE2-040
CELL ADHESION MOLECULE PA1-072
PA1-077
PE1-018
S11-4
S29-5
CELL CULTURE PA1-074
CELL CYCLE INHIBITION PE3-140
CELL DEATH PE2-090
PE2-179
PE2-185
PE2-190
PE3-088
PE3-179
S23-1
S23-2
S32-2
S41-1
CELL DENSITY PE2-001
CELL DIFFERENTIATION S30-3
CELL GROWTH S30-3
CELL LINE PA1-024
PE2-027
CELL MIGRATION PA1-014
PE1-117
CELL PROLIFERATION PA3-035
PE2-153
CELL RECOGNITION S45-4
CELL SYNCHRONIZATION PA1-034
CELL TRANSPLANTATION PL-5
CENTRAL FATIGUE PE1-063
CENTRAL PATTERN GENERATOR PA3-054
PE2-105
S26-5
CENTROSOME S50-6
CEREBELLAR PE2-031
PE3-127
CEREBELLAR CORTEX PA2-105
PE3-023
CEREBELLAR GRANULE CELL PA1-021
PA3-081
S03-1
CEREBELLAR GRANULE NEURON PA1-106
PA1-107
PE3-008
CEREBELLAR LTD PA2-143
PE1-111
CEREBELLAR PURKINJE CELL PE3-029
CEREBELLUM PA1-012
PA1-034
PA1-049
PA2-031
PA2-104
PA2-106
PA2-141
PA2-144
PA2-145
PA2-149
PA3-040
PA3-086
PA3-125
PE1-015
PE1-034
PE1-053
PE1-054
PE1-067
PE1-142
PE1-148
PE1-180
PE2-030
PE2-051
PE2-169
PE3-032
PE3-073
PE3-074
PE3-116
S08-4
S14-3
S16-1
S16-5
S28-2

S28-5
CEREBELLUM-PONS-MEDULLA PREPARATION PA2-140
CEREBRAL BLOOD FLOW PA3-137
S21-2
CEREBRAL CIRCULATION PE2-223
CEREBRAL CORTEX PA1-040
PA1-045
PA3-088
PA3-134
PE1-117
PE1-128
PE3-130
PE3-133
PE3-161
PE3-179
S19-3
CEREBRAL CORTICAL SLICE PA3-120
CEREBRAL ISCHEMIA S46-1
C-FIBER PA1-144
PA1-147
C-FIBERS PE2-118
C-FOS PE1-055
C-FOS MRNA PA2-149
CGMP PE1-097
PE2-112
CHANNEL PA2-006
PA2-011
PE1-002
PE1-004
PE2-007
PE2-101
S16-3
S33-2
S33-3
CHANNEL MODULATION S33-5
CHAPERONE PA3-119
CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE PE1-126
CHATTERING NEURON PA2-017
CHEMOKINE S46-4
CHEMOKINE MRNA PE2-061
CHEMORECEPTOR PE2-141
PE3-173
CHEMOTAXIS S16-2
CHICK PA1-003
PA1-004
PA1-110
PA2-150
PE1-159
PE2-064
PE3-147
CHICK BRAIN PA2-066
CHICK EMBRYO PE3-141
CHICK PINEAL GLAND PA1-178
CHILDREN PE2-239
CHLORIDE PA2-023
PA3-182
PE1-221
PE3-009
PE3-037
S43-2
S43-3
S43-5
CHLORIDE CHANNEL S43-4
CHLORIDE CONCENTRATION PE1-156
CHLORIDE COTRANSPORTER PA1-042
CHLORIDE PUMP S43-1
CHOLESTEROL PA3-154
PA3-155
PE1-103
PE1-120
PE2-014
PE2-015
S12-1
CHOLINE PE1-077
CHOLINE ACETYLTRANSFERASE PE2-173
S39-4
S42-4
CHOLINE TRANSPORTER PA2-068
CHOLINERGIC PA2-028
PA3-089
PE1-166
PE3-169
S37-3
S39-2
S39-4
CHOLINERGIC NEURON PE3-196
CHONDROITIN SULFATE S05-1
CHOROID PLEXUS PE2-034
PE3-137
CHROLIDE PE3-067
CHROMAFFIN PE1-112
PE1-113
CHRONIC FATIGUE SYNDROME PE2-176
CICHLID FISH PE2-144
CILIARY MOVEMENT PE1-125
CINGULATE MOTOR AREA PE1-135
CIRCADIAN PA1-174
PA1-182
PA2-127
PA2-137
PE3-204
PE3-207
S31-1
S35-1
S35-2
S35-4
S35-5
S35-7
S35-8
S35-9
CIRCADIAN CLOCK PA1-178
PA2-139
CIRCADIAN CLOCK GENE PA2-160
CIRCADIAN RHYTHM PA1-173
PA1-179
PA1-180
PA1-181
PA1-183
PA2-132
PA2-133
PA2-134
PA2-135
PA2-139
PE3-200
PE3-205
PE3-206
PE3-208
S25-2
S49-4
CIRCUIT PE1-149
C-JUN KINASE PA3-026
CLASSICAL CONDITIONING PE2-176
CLASSICAL EYEBLINK CONDITIONING PA2-146
CLAUDIN S45-1
CLIMBING FIBER PA2-049
PA2-050
PA2-105
PE3-029
CLOCK PA1-176
CLOCK GENE PA1-181
PA2-134
PA2-135
PA2-139
S35-2
S35-6
CLOCK GENES S35-8
CLONING PA1-080
PA1-083
PE1-007
PE3-159
CLUSTERING PA3-060
CM-PF PE3-210
CNS PE1-001
S42-4
CO2 LASER STIMULATION PE2-118
COACTIVATOR S15-1
COCHLEA PE2-098
PE2-099
COCULTURE PE2-020
PE3-134
COFILIN PA1-048
PE3-157
COGNITION S53-1
COGNITIVE PA2-166
COGNITIVE ENHANCER S12-5
COHERENCE PE3-223
COINCIDENCE DETECTION PA1-110
S18-3
COLD PA1-135
COLD INJURY PA1-100
PA3-141
COLD TOLERANCE PA3-084
COLLYBISTIN PE3-070
COLOR PA3-077
COLOR VISION PE1-161
PE1-162
PE1-163
COMMISSURE PA1-115
PE1-196
COMMUNICATION SOUND PA1-112
COMPLEX PE2-195
COMPLEX SPIKE S28-5
COMPUTATIONAL PE3-234
PE3-235
PE3-236
COMPUTATIONAL MODEL PE1-199
COMPUTATIONAL THEORY PE3-233
COMPUTER PA3-053
S02-1
COMPUTER SIMULATION PE1-153
PE3-012
CONDITIONED FEAR PE1-193
S10-1
S37-2
CONDITIONED KNOCKOUT PE1-227

CONDITIONING PA3-046
CONDUCTANCE PA1-110
CONDUCTIVE POLYMER PA2-186
CONFORMATION PA3-156
CONNECTION PE1-197
CONNEXIN PE2-017
CONNEXIN-43 PE3-118
CONTEXT PA3-050
PE2-235
CONTEXT MEMORY PE3-228
CONTEXTUAL PE1-176
CONTEXTUAL MODULATION PA2-115
CONVERGENCE PA1-111
PA1-113
PA1-120
PA2-124
COREPRESSOR S15-1
CORRELATION PE3-236
CORTEX PA1-004
PA1-042
PA2-090
PA2-106
PA2-138
PA3-144
PA3-185
PE1-216
PE1-220
PE1-231
PE3-064
PE3-105
PE3-153
S05-4
S15-5
S29-1
CORTICAL CELL LAYER FORMATION PE1-118
CORTICAL DEVELOPMENT PE2-028
CORTICAL GLUTAMATE NEURON PA3-114
CORTICAL MAGNET RESPONSE PE3-230
CORTICAL NETWORK PA2-115
CORTICAL STIMULATION PA2-178
CORTICOSPINAL TRACT PE2-077
CORTICOSTERONE PE2-163
PE3-177
COURTSHIP CONDITIONING PA2-160
COX-2 KNOCKOUT PA3-180
CRANIAL NERVE NUCLEI PA1-037
CRE RECOMBINASE PE1-228
S03-1
CRE/LOXP RECOMBINATION SYSTEM PA3-089
CREATINE KINASE PE2-036
CREB PA1-066
PA2-087
PA2-088
PA2-089
PA2-153
PA2-160
PA3-111
PA3-115
PE1-039
PE1-041
PE2-005
PE3-208
S03-4
S08-2
S15-3
CREB/ATF PA1-092
CREM PA1-161
CRF PA1-155
PA3-087
PE2-149
PE3-193
CRMP PA1-043
PA1-050
CROSSMODAL PA3-071
CROSS-TALK PE1-160
CRY S35-3
S35-6
CULTURE PE1-016
PE2-028
PE3-044
PE3-125
PE3-145
PE3-150
CULTURE CELL PE1-006
CURRENT STIMULATION PA3-022
CYCLIC AMP PA3-034
PE3-050
PE3-058
PE3-099
PE3-157
S27-4
CYCLIC GMP PA1-095
PE3-099
PL-1
CYCLOOXYGENASE PA3-142
PE3-063
CYTOCHROME OXIDASE PA3-103
PE2-192
CYTOKINE PA1-061
PA3-019
PE1-110
PE2-011
PE2-060
PE3-104
S40-2
S46-4
S53-5
CYTOSKELETON PA2-034
PE1-108
PE1-128
PE1-129
PE2-165

D

D2O PE1-095
DAB1 PE1-118
PE3-142
DAP12 S41-4
DARK NEURON PE2-082
DARK PERIOD PE1-185
DARK REARING PE1-030
DEACTIVATION PE3-224
DEATH PA1-105
S14-4
DECEREBRATE PA2-145
DECISION PA2-184
DEDIFFERENTIATION S40-3
DEEP CEREBELLAR NUCLEI PA2-103
DEFENCE REACTION S53-3
DEGENERATION PA3-113
PE2-013
DELAYED APOPTOSIS S30-3
DELAYED NEURONAL DEATH PA3-133
PE2-098
DELAYED RECTIFIER POTASSIUM CHANNEL PA2-022
DELAYED RESPONSE PE1-135
DELAYED-MATCHING-TO-SAMPLE PA3-067
DELTA RECEPTOR PE1-067
DELTA2 GLUTAMATE RECEPTOR PE1-036
DEMENTIA PE2-207
PE2-210
PE2-211
S12-5
S36-4
S41-4
DENDRITE PA1-087
PA3-130
PE1-123
PE1-153
PE3-024
S05-3
S16-1
S18-2
S18-4
DENDRITE OUTGROWTH PE1-120
DENDRITIC PA2-048
S49-5
DENDRITIC DEGENERATION PA3-145
DENDRITIC INTEGRATION PE3-012
DENDRITIC MRNA S49-2
DENDRITIC SPIKE PE3-004
PE3-006
DENDRITIC SPINE PA2-046
PE2-158
DENSITY DEPENDENT PE2-096
DENTATE GYRUS PA2-046
PE2-100
PE3-128
PE3-139
S29-5
DENTATE NUCLEUS PA2-103
DEOXYHEMOGLOBIN PE2-223
DEPOLARIZATION WAVE PA1-035
PA1-036
DEPRESSION S17-4
DESCENDING MODULATION PE2-131
DESENSITIZATION PE1-080
DETERGENT SOLUBILITY PE2-191
DEVELOP PE3-021
DEVELOPMENT PA1-001
PA1-002
PA1-003
PA1-004
PA1-006
PA1-009
PA1-012
PA1-034
PA1-040
PA1-041
PA1-042
PA1-043
PA1-045
PA1-074
PA1-102
PA1-103

PA1-117
PA2-022
PA2-048
PA2-140
PA3-016
PA3-086
PA3-095
PA3-099
PE1-015
PE1-016
PE1-062
PE1-105
PE1-127
PE1-166
PE1-231
PE1-232
PE2-010
PE2-029
PE2-030
PE2-039
PE2-141
PE2-169
PE3-009
PE3-014
PE3-026
PE3-041
PE3-043
PE3-125
PE3-127
PE3-130
PE3-143
PE3-150
PE3-155
PE3-158
PE3-161
PE3-167
S02-1
S06-1
S14-3
S15-4
S15-5
S19-3
S19-4
S22-3
S25-5
S29-1
S29-2
S29-3
S38-2
S38-4
S40-4
DEVELOPMENT OF BRAIN S25-2
DEVELOPMENTAL DISORDER S20-1
DEVELOPMENTAL EXPRESSION PA2-066
DIABETES PE1-158
PE2-057
PE2-120
PE2-183
PE2-185
PE2-202
DIABETIC NEUROPATHY PA2-069
DIABETSE PE1-083
DIACYLGLYCEROL PA2-016
DICISTRONIC PE1-226
DIENCEPHALON PE1-169
DIF
DIFFERENTIAL DISPLAY
DIFFERENTIATION
DIFFERNTIAL DISPLAY
DINE
DIOXIN
DIPOLE TRACING METHOD
DIRECTIONAL
DISCRIMINATION
DISCRIMINATIVE LEARNING
DISEASE
DISEASE MODEL
DISSOCIATION CONSTANT
DISTRIBUTION
DISUSE
DNA
DNA FRAGMENTATION
DNA MICROARRAY
DNA STRUCTURE
DNPI
DOMAIN
DOMINANT NEGATIVE
DOPA
DOPAMINE
PE2-144
PA1-101
PA2-057
PE1-233
S38-4
S49-1
PA1-005
PA1-020
PA1-021
PA1-022
PA1-023
PA1-025
PA1-026
PA1-028
PA1-029
PA1-031
PE1-013
PE2-005
PE2-020
PE2-022
PE2-024
PE2-025
PE2-031
PE2-032
PE2-062
PE2-071
PE3-131
PE3-134
PA1-049
PA3-019
PA2-058
PA2-059
PA1-166
PA1-149
PE1-203
PE1-178
PA2-134
PA3-103
PE1-006
PA2-071
PE1-008
PE3-067
PA3-119
PE1-161
PE2-050
S51-3
PA1-090
PA1-100
S20-3
PA1-021
PE1-070
PA2-004
PE3-205
PA3-106
PA2-028
PA2-055
PA2-064
PA2-094
PA2-142
PA2-150
PA3-162
PA3-164
PA3-171
PE1-055
PE1-064
DOPAMINE AGONIST PE2-178
DOPAMINE D2 RECEPTOR PE2-178
DOPAMINE DENERVATION PE2-177
DOPAMINE METABOLISM PE2-087
DOPAMINE NEURON PE2-188
PE3-219
S25-4
S38-5
DOPAMINE RECEPTOR PA1-060
PA2-094
S38-3
DOPAMINERGIC PA1-011
PE2-090
PE2-184
S14-4
S38-1
DOPAMINERGIC NEURON PA3-002
PA3-011
PE1-052
PE2-070
PE2-091
S44-2
DORSAL COLUMN PE2-133
DORSAL FUNICULUS PE2-010
DORSAL HORN PA1-138
PA1-148
PA2-052
PE2-125
DORSAL RAPHE PA1-168
DORSAL RAPHE NUCLEUS PA2-070
DORSAL ROOT GANGLION PA1-054
PA1-135
PA1-148
PA3-019
PA3-027
S43-4
DORSAL SPINAL CORD PA1-027
DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX PE3-216
DOSE-RESPONSE PE1-069
DOWN REGULATION PE1-080
DREBRIN PE1-212
PE3-040
PE3-047
DRG PA1-048
PE2-024
PE2-121
PE1-092
PE2-180
PE2-206
PE3-052
PE3-061
PE3-065
PE3-095
PE3-155
PE3-235
PL-2
PL-5
S03-2
S36-1
S38-2
S38-3
S38-4
S38-6
S48-4
S48-5

PE2-122
DRG CELL PE3-062
PE3-063
DRG NEURON PA3-015
DRINKING PE3-184
PE3-191
DROSOPHILA PA1-029
PA1-039
PA1-123
PA2-033
PA2-109
PA2-158
PA2-159
PA2-161
PE3-094
S31-2
S35-1
S49-4
DRPLA PA3-112
DRUG PA2-099
DRUG ADDICTION S48-4
D-SERINE PA2-057
PE1-059
DTA PE1-228
DYNAMICS PE1-139
PE1-140
S24-4
DYNAMIN PE1-235
DYSTROPHIC PA3-105

E

EAR PA1-150
S06-1
S06-3
EARTHWORM PA3-054
PE3-056
EEG PA1-166
PA2-119
PA2-136
PA3-075
PA3-076
PA3-186
S21-1
S53-4
EEGS, THETA WAVE PE3-223
EGF PE3-118
EL MICE PA3-178
PA3-179
ELECTRICAL PE2-083
ELECTROCONVULSIVE SHOCK PA2-072
PA2-073
PA2-081
ELECTRON MICROSCOPY PA2-052
PE3-107
PE3-116
ELECTRONIC STIMULATION S08-6
ELECTROPHYSIOLOGY PA2-116
PA3-063
PA3-094
PA3-162
PE1-102
PE2-148
ELECTROPORATION PE1-231
PE1-232
PE3-141
ELECTROSENSORY LOBE PE1-025
ELECTROTONIC COUPLING S28-4
ELONGATION FACTOR-2 PE3-186
EMBRYO PA1-023
PA1-108
PE1-121
PE2-046
EMBRYONIC BRAIN PA1-035
EMBRYONIC HINDBRAIN PA1-037
EMG PA3-039
PA3-047
PE1-142
PE2-233
S08-7
EMOTION PA1-158
PA1-159
PA1-163
PA1-165
PA2-177
PE1-033
PE1-204
PE2-209
PE2-233
S15-3
S17-2
S17-3
S53-1
S53-2
S53-3
S53-4
EMOTIONAL FACE PA2-180
ENBRYONIC SPINAL CORD PA1-036
ENCODING PE2-209
PE3-226
ENDOCRINE DISRUPTER PE3-190
S20-1
S20-2
S20-5
ENDOCYTOSIS PA2-035
PA2-062
PE1-048
PE1-235
PE3-020
S24-3
S32-4
ENDOGENOUS AMINE PE2-187
ENDOPSASMIC RETICULUM S46-2
ENDORPHIN PA1-155
PA1-169
ENDOTHELIAL PE3-124
ENDOTHELIAL CELL PE3-123
ENDOTHELIN PE3-117
ENDOTOXINE PE1-234
ENERGY METABOLISM PE2-219
PE2-221
PE3-088
ENHANCER PE1-224
ENKEPHALIN PE1-031
ENOLASE PA2-032
ENTERIC PE3-175
ENTERIC NERVOUS SYSTEM PE3-170
ENTOPEDUNCULAR PA2-095
PA3-106
ENTORHINAL CORTEX S17-1
ENTRAINMENT S35-7
ENVIRONMENTAL PE1-087
ENVIRONMENTAL ENDOCIRINE DISRUPTER PE3-192
ENVIRONMENTAL HORMONE S20-4
ENVIRONMENTAL-POLLUTING CHEMICAL PA3-172
EPENDYMAL CELL PE3-137
EPH PE2-040
EPH RECEPTOR PE1-104
EPHRIN PA1-044
EPIDERMAL GROWTH FACTOR PE3-132
EPILEPSY PA2-060
PA2-178
PA3-175
PA3-176
PA3-177
PA3-178
PA3-179
PA3-182
PA3-185
PA3-186
PA3-187
PE1-223
EPITHELIUM S45-1
EPR PA3-025
PA3-121
PE3-051
PE3-066
EPSC PE2-124
EPSP PA3-138
PE3-010
S18-1
S18-3
EQUILIBLIUM STATE PA1-142
ER PA1-096
PA3-031
PA3-155
PA3-167
S23-4
ER STRESS PA3-129
PE2-092
PE3-089
S12-4
ER[ENDOPLASMIC RETICULUM] STRESS PA3-029
ESOPHAGUS PE3-169
ESSENTIAL TREMOR PA3-101
ESTRADIOL S14-4
ESTROGEN PA1-158
PA1-162
PA1-175
PA1-176
PA2-071
PA2-155
PA2-156
PE1-096
PE2-157
PE3-059
PE3-179
PE3-184
PE3-189
PE3-191
S54-2
ESTROGEN RECEPTOR PA2-071
PE2-167
PE2-171
PE3-181
PE3-188

PE3-189
ESTROGEN RECEPTOR BETA PA2-070
PE3-194
ESTROUS CYCLE PA2-155
ETHER STRESS PE2-199
ETHICS S01-3
ETHIDIUM HOMODIMER PA3-036
ETS PA1-010
EVALUATION FUNCTION PA2-183
EVANESCENT WAVE MICROSCOPY PA2-062
EVENT RELATED PE1-209
PE2-229
PE2-232
EVENT RELATED FUNCTIONAL MRI PE2-238
EVENT-RELATED FMRI PE2-228
EVH1 PE3-027
EVOLUTION PE1-149
PE2-052
S02-1
S02-2
S02-3
S02-5
EXCITOTOXICITY PA1-090
PA3-036
PA3-124
EXERCISE PE3-180
EXOCYTOSIS PA2-027
PA2-029
PA2-030
PA2-036
PA2-062
PE1-112
PE1-113
PE3-015
PE3-045
S24-1
S24-2
S24-3
S24-4
EXPECTATION PA3-043
PE3-212
EXPLORATION PE2-206
EXPRESSION PA1-068
PA2-047
PA2-177
PE1-008
PE1-072
PE1-076
PE1-226
S07-1
EXPRESSION CLONING PA1-030
EXTERNAL GRANULAR LAYER PE3-141
EXTRACELLULAR CALCIUM PA2-078
EXTRACELLULAR POTASSIUM PA2-012
EXTRACELLULAR RECORDING PE3-217
EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE PE1-084
EXTRACELLULAR SPACE PE1-221
EXTRASTRIATE VISUAL CORTEX PA3-068
EYE MOVEMENT PA2-124
PA2-148
PA3-049
PA3-050
PA3-051
PE1-131
EYE POSITION PA2-148
EYEBLINK CONDITIONING PA2-130
PA2-143
PA2-144
PA2-145

F

FACE PA2-177
PA2-182
PA3-062
PA3-076
PE1-204
PE3-231
FACE NEURON PA3-044
PA3-060
PA3-069
PE1-204
FACE RECOGNITION PA3-069
FACIAL PA3-046
FACIAL EXPRESSION PE1-203
PE2-233
FACIAL NERVE PA2-023
FACIAL NERVE AXOTOMY PA3-018
FACIAL NUCLEUS PE3-181
FACILITATION PA1-149
PE1-074
PE1-145
PE3-041
FACS PE3-132
FAS FAMILY PL-6
FAST PA1-161
PA1-174
PA2-076
FAST SPIKE PA2-015
FASTIGIAL NUCLEUS PA2-104
PA3-040
FATIGUE PA3-096
PE1-205
PE2-224
PE2-234
FATTY ACID PE1-190
FATTY ACID METABOLISM PE2-215
FDG PET PA3-038
FEAR PA1-163
PE1-176
FEAR CONDITIONING PE1-170
PE1-194
PE1-195
FEEDBACK PE1-160
FEEDBACK CONNECTION PA2-125
FEEDBACK LOOP S35-1
S35-2
S35-6
FEEDBACK PROJECTION PA1-113
FEEDING PA1-153
PA1-157
PA1-160
PA1-161
PA1-181
S04-4
S10-5
S10-6
S42-3
FERROUS ION PE1-081
FETAL ALCOHOL SYNDROME PA3-088
FETAL OTOCYST CELL S06-2
FEVER PE3-183
FGF SIGNAL PA1-008
FIBROBLAST GROWTH FACTOR PA3-011
PE2-056
PE3-132
FIELD POTENTIAL PA2-108
FILAMIN PE1-117
FILOPODIA PA1-053
PE1-018
PE1-124
S05-3
FINGER PA3-045
PA3-055
FISH S54-3
FK506 PE2-091
FLAVOPROTEIN PE1-220
FLEXOR REFLEX PE2-127
FLOOR PE3-150
FLOOR PLATE PE2-065
S05-2
FLUCTUATION PA2-169
FLUORESCENCE PE1-220
FLUORO-GOLD PA2-070
FM1-43 PA2-165
PE1-028
PE2-041
S24-3
FM1-43 IMAGING PA2-162
FMRI PA2-167
PA2-168
PA2-172
PA2-173
PA2-174
PA2-176
PA3-071
PA3-072
PA3-073
PA3-074
PE1-209
PE2-208
PE2-209
PE2-227
PE2-230
PE2-239
PE3-224
PE3-228
PE3-229
PE3-231
FOOD INTAKE PE2-175
FOOD SEARCH PE1-185
FOREBRAIN PA1-006
FORSKOLIN PE1-222
FOS PA2-059
PA2-100
PA3-080
PA3-090
PA3-096
PA3-111
PA3-116
PA3-184
PE1-171
PE3-085
S10-3
FRACTALKINE PA3-015
FREE RADICAL PA3-025

PA3-121
PA3-152
PE3-051
PE3-066
FREE RADICALS PA3-082
FREEZE FRACTURE PE3-075
FREQUENCY PA1-128
PE3-049
S08-3
FREQUENCY ANALYSIS PA2-162
FRET PA2-075
PA2-087
FRONTAL PE1-131
FRONTAL EYE FIELD PE3-209
FRONTAL LOBE PA2-173
PA2-174
PA2-175
PA2-176
PE3-226
PE3-228
FUNCTIONAL S21-3
S36-3
FUNCTIONAL ELECTRICAL STIMULATION S08-7
FUNCTIONAL IMAGING PA3-065
PE3-227
FUNCTIONAL MAP PA2-113
FUNCTIONAL MRI PE2-229
PE2-232
PE2-235
PE2-237
S21-2
FURA-2 PA3-097
PE2-103
FURA-PE3 PA3-028
FYN PE3-098

G

G PROTEIN PA2-013
PA2-018
PE1-086
PE1-089
PE1-105
PE3-001
PE3-042
PE3-081
PE3-083
S33-1
S33-6
G PROTEIN COUPLED RECEPTOR PE3-091
PE3-093
GABA PA1-018
PA1-040
PA1-042
PA1-130
PA1-168
PA2-023
PA2-124
PA3-090
PA3-182
PE1-015
PE1-016
PE1-050
PE1-064
PE1-089
PE1-156
PE1-221
PE3-032
PE3-037
PE3-042
PE3-167
S13-5
S18-4
S20-3
S28-3
S43-2
S43-3
GABA RECEPTOR PA1-041
PA3-053
PA3-095
PE3-075
PE3-080
GABA SYNAPSE PA2-031
GABA TRANSPORTER PA2-073
PE1-076
GABAA RECEPTOR PA2-009
PA2-039
PA2-066
PA2-151
PE2-137
PE3-070
GABAA RECEPTORS PE3-073
GABAB RECEPTOR PE1-086
GABAERGIC PE1-076
PE1-166
GABAERGIC INTERNEURON PE1-025
GABAERGIC NEURON PE1-049
PE1-051
PE3-055
GABAERGIC RECEPTOR PE3-039
GABAERGIC SYNAPSE PE1-053
GAD PE1-030
PE1-049
PE1-090
GAD65 PA1-018
GAD67 PA1-018
GALECTIN-1 PA1-026
PA3-024
S30-2
S30-4
S30-5
GALECTIN-1 DISTRIBUTION PA3-018
GAMMA OSCILLATION PE1-188
GAMMA RHYTHM PA2-017
GANGLION PE2-146
GANGLIOSIDE PA3-154
PE2-022
GAP JUNCTION PA1-035
PA1-036
PE2-017
PE3-090
S28-4
GAP-43 PA2-141
GASTROINTESTINAL PE1-003
GATING PA1-150
GAZE DETECTION PA3-069
GDNF PA1-068
PA3-003
PA3-012
PA3-013
PA3-014
PA3-133
PA3-170
PE2-058
PE2-060
S39-1
GDNF FAMILY PA3-009
GEL FORMATION PE1-129
GEL SHIFT ASSAY PE3-059
GENDER DIFFERENCE PE2-129
GENE PA1-068
PA1-083
PA2-159
PA2-161
PE1-072
PE3-131
S07-1
S10-4
S19-4
GENE CLONING PA1-002
PE1-225
GENE EXPRESSION PA1-021
PA1-057
PA1-161
PA3-009
PA3-153
PA3-168
PE1-093
PE2-108
PE3-072
S02-3
S20-2
S48-3
S51-3
GENE KNOCK-OUT MICE S13-4
GENE PROMOTOR S13-3
GENE REGULATION PE2-032
S51-2
GENE STRUCTURE PA1-002
PE2-215
GENE THERAPY S38-6
GENERAL VISCERAL SYSTEM PE2-144
GENOME ANALYSIS S04-3
GENOME STRUCTURE S45-4
GEPHYRIN PE1-030
GERBIL PE1-175
GFA PA1-099
GFAP PA3-080
GFP PA2-074
PA2-075
PA2-087
PE1-049
PE1-051
PE1-167
PE1-219
PE1-224
PE1-230
PE1-233
PE2-048
PE2-072
PE2-167
PE2-186
PE3-008
PE3-027
PE3-036
PE3-141

PE3-155
PE3-189
S03-3
S15-2
S42-5
S49-1
GFP REPORTER S35-8
GFRALPHA S39-1
GHRELIN S04-4
S10-2
GI-COUPLED RECEPTORS PE1-102
GIRK PA2-013
GLIA PA2-065
PE1-110
PE2-006
PE2-012
PE2-080
PE3-175
PE3-193
S16-1
S16-4
S16-5
S40-1
S42-2
GLIAL CELL PA2-014
GLIOMA PA3-174
PE3-114
GLOBUS PALLIDUS PA2-096
PA2-097
PE1-057
GLOMERULUS PA1-126
S19-6
GLT1 PA3-124
S48-1
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 PA2-038
GLUCOCORTICOID PA1-099
PE2-166
PE2-174
S10-4
GLUCOCORTICOID RECEPTOR PE2-168
PE3-177
GLUCOSE PA2-061
PE2-097
PE2-224
GLUCOSE TRANSPORTER PE3-114
GLUR PA2-036
GLUR CHANNEL S27-5
GLUR2 PE3-076
GLUTAMATE PA1-034
PA1-058
PA1-090
PA3-132
PA3-166
PE1-025
PE1-064
PE1-065
PE1-066
PE1-068
PE1-070
PE1-071
PE1-075
PE1-085
PE1-092
PE2-011
PE2-085
PE2-098
PE2-114
PE2-129
PE2-157
PE3-064
PE3-066
PE3-095
PE3-097
PE3-197
S04-2
S04-5
S11-2
S14-5
S16-4
S22-1
S42-5
GLUTAMATE METABOLISM PE2-213
GLUTAMATE NEUROTOXICITY PA3-134
GLUTAMATE RECEPTOR PA2-003
PA2-069
PE1-035
PE1-043
PE1-079
PE3-018
PE3-075
S22-4
GLUTAMATE RECEPTOR DELTA 2 PA2-147
GLUTAMATE RECEPTOR DELTA2 SUBUNIT PA2-049
GLUTAMATE RELEASE PE3-030
GLUTAMATE TOXICITY PA1-101
GLUTAMATE TRANSPORTER PA2-024
PE1-073
PE1-074
PE3-038
S39-6
S48-1
GLUTAMIC ACID PE2-160
GLUTAMIC ACID RECEPTOR PE1-056
GLUTATHIONE PE2-178
GLYCINE PE1-059
S43-2
GLYCINE RECEPTOR PE3-070
S24-4
GLYCINE TRANSPORTER PE1-072
GLYCINERGIC IPSC PE2-125
GLYCOPROTEIN PA1-081
PA3-147
PE1-190
PE2-008
GLYCOSAMINOGLYCAN S05-5
GLYCOSYLTRANSFERASE PA1-081
PA1-083
GNRH PE2-160
PE3-187
PE3-194
GOLGI PE1-100
PE1-101
GOLGI STAIN PE1-230
GONADOTROPIN PE2-161
GPI-ANCHORED PROTEIN PA1-072
PA1-076
PA1-077
S05-4
GRADED DEPOLARIZATION PE1-153
S18-4
GRANULE PA1-049
GRANULE CELL PE2-048
PE2-116
GRANULIN PE3-178
GREEN FLUORESCENCE PROTEIN PE1-010
GROWTH PA1-022
GROWTH CONE PA1-053
PE1-119
S19-5
S31-6
S32-4
S43-4
GROWTH FACTOR PA1-056
PA1-059
PA1-070
PE2-055
PE2-065
PE3-082
PE3-136
PE3-178
S05-1
GROWTH HORMONE S04-4
GROWTH INHIBITORY MOLECULE S47-6
GTP CYCLOHYDROLASE I PE1-093
PE3-053
GUANYLYL CYCLASE PL-1
GUIDANCE PA1-044
PA1-047
S19-5
GUIDANCE MOLECULE S47-4
GUINEA PIG PA1-119
PA2-145
PE3-163
GUINEA PIG VOCALIZATION PA1-114

H

HABITUATION PA2-164
PA2-165
HAIR CELL PROGENITOR S06-2
HALOPERIDOL PA3-163
HAND PA2-182
HAND MANIPULATION PE2-228
HCN PA2-011
H-CURRENT PA2-008
HEAD MOVEMENT PA3-048
HEAT PA1-139
PA2-004
HEAT SHOCK PROTEIN PA3-092
PE2-004
PE3-086
HEAT TOLERANCE PA3-084
HEME OXYGENASE-1 S42-2
HEMISPHERE PA2-180
HETERO-OLIGOMERIZATION PE1-082
HGF S39-6
HINDBRAIN S15-4
HIPPOCALCIN PA2-089
S27-3
HIPPOCAMPAL PA2-079
PE1-045
PE3-027
PE3-082
HIPPOCAMPAL BLOOD FLOW PE2-217
HIPPOCAMPAL CA1 PA2-072
HIPPOCAMPAL CA1 PYRAMIDAL CELL S18-1

HIPPOCAMPAL CULTURE PA2-040
HIPPOCAMPAL FORMATION S17-1
S52-5
HIPPOCAMPAL GRANULE CELL PE3-177
HIPPOCAMPAL LEARNING PA2-146
HIPPOCAMPAL LESION PE1-181
HIPPOCAMPAL NEURON PE2-220
HIPPOCAMPAL SLICE PA2-024
PA2-026
PA3-143
PE1-005
PE3-195
HIPPOCAMPUS PA1-080
PA1-088
PA1-091
PA1-094
PA1-099
PA2-025
PA2-030
PA2-037
PA2-039
PA2-075
PA2-086
PA2-089
PA2-143
PA3-001
PA3-035
PA3-056
PA3-112
PA3-115
PA3-116
PA3-125
PA3-131
PA3-144
PA3-169
PE1-035
PE1-037
PE1-038
PE1-040
PE1-096
PE1-122
PE1-171
PE1-173
PE1-175
PE1-176
PE1-180
PE1-183
PE1-184
PE1-186
PE1-187
PE1-188
PE1-189
PE1-191
PE1-196
PE1-222
PE2-100
PE2-157
PE2-158
PE2-166
PE2-168
PE2-172
PE2-207
PE2-209
PE3-016
PE3-023
HISTAMINE PA1-153
PE2-135
PE2-152
PE3-201
PE3-203
HISTAMINE RECEPTOR PE1-080
HISTAMINE RELEASE PE3-091
PE3-093
HISTOLOGY PA1-123
HISTONE DEACETYLASE PA3-149
HIV-TAT PROTEIN PE1-184
HOMER PA2-080
PE1-069
HOMOVANILLIC ACID PE3-120
HORIZONTAL CONNECTION PA3-064
HORMONE PA1-159
PE2-108
HPER2 S35-9
H-REFLEX PA3-052
HSV-TK PE2-016
HU PE2-023
HUMAN PA1-078
PA2-103
PA2-130
PA2-172
PA3-045
PE1-145
PE1-146
PE2-071
PE3-225
S26-1
S36-3
S53-2
HUMANOID S26-3
HUMOR PE2-232
PE3-025
PE3-026
PE3-028
PE3-031
PE3-034
PE3-035
PE3-036
PE3-038
PE3-039
PE3-046
PE3-050
PE3-055
PE3-059
PE3-095
PE3-128
PE3-136
PE3-222
S01-1
S08-3
S08-5
S12-6
S18-2
S18-5
S27-3
S29-5
S31-4
S44-5
S52-1
S52-3
S52-4
HUNTINGTON PA3-113
HUNTINGTON DISEASE PA3-109
HVC PA2-157
HYBRIDIZATION PA1-081
HYDROCEPHALUS PA3-088
HYPERACTIVITY PA1-167
HYPERALGESIA PA3-093
PE2-132
HYPERTENSION PA3-085
HYPERTHERMIA PE2-142
PE2-176
HYPERTONICITY PA2-033
HYPOTHALAMUS PA1-087
PA1-160
PA1-162
PA1-168
PA1-180
PA3-010
PA3-092
PE1-070
PE1-083
PE2-147
PE2-161
PE2-163
PE3-186
PE3-190
S42-3
S53-5
HYPOTHERMIA PA3-033
PA3-093
PE2-099
S46-6
HYPOXIA PA1-171
PA2-063
PA3-033
PA3-174
PE2-142
PE2-196
HYPOXIC INJURY PA3-120

I

IA PE1-002
IBOTENIC ACID PA3-091
PE3-138
ICA PA2-090
IGG SUPERFAMILY PA1-072
ILLUSION PA3-077
PE1-138
IMAGE PROCESSING PE2-212
IMAGERY NAVIGATION PE3-223
IMAGING PA1-116
PA2-087
PA3-038
PA3-076
PE1-006
PE1-098
PE1-187
PE1-220
PE1-223
PE2-231
S08-5
S15-3
S21-1
S25-6
S26-1

S36-4
S48-5
S50-3
IMMEDIATE EARLY GENE PE1-099
PE1-195
PE1-213
S30-3
S48-3
IMMEDIATE-EARLY GENE PA3-114
IMMORTALIZATION PE2-062
IMMUNE PE2-175
IMMUNE RESPONSE PA1-175
IMMUNGLOBULIN SUPER FAMILY PA1-085
IMMUNITY PA3-010
PE3-110
IMMUNOCYTOCHEMISTRY PA2-052
PE1-058
PE2-022
PE2-171
IMMUNOELECTRON MICROSCOPY PE3-075
IMMUNO-ELECTRON MICROSCOPY PE2-170
IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY PA1-075
PA1-077
PE2-052
IMMUNOHISTOCHEMISTRY PA1-076
PA1-086
PA2-068
PA2-152
PA2-158
PA3-032
PA3-184
PE1-022
PE1-066
PE1-068
PE1-075
PE1-088
PE1-105
PE1-178
PE2-138
PE2-162
PE2-170
PE3-105
PE3-106
PE3-199
IMMUNOPHILIN PE2-179
IMMUNOSUPPRESSION PE2-179
IMMUNOTOXIN PA2-092
IN SITU PE3-159
IN SITU HYBRIDIZATION PA2-066
PA2-068
PA2-069
PE1-195
PE2-018
PE3-067
PE3-107
PE3-149
PE3-151
PE3-152
IN VITRO PE1-143
PE2-046
IN VITRO CONDITIONING PA2-162
IN VIVO S18-5
IN VIVO MICRODIALYSIS PA3-114
IN VIVO PROTEOLYSIS S11-5
INA PA2-090
INACTIVATION PA2-021
PE1-200
PE3-218
INDEPENDENT COMPONENT ANALYSIS PA2-187
INDUCTION PA3-161
PE2-070
S19-7
S38-1
INFECTION PA3-015
INFERIOR COLLICULUS PA1-113
PA3-183
INFERIOR LOBE PE2-143
INFERIOR OLIVE PA2-105
INFERIOR TEMPORAL CORTEX PA3-063
INFEROTEMPORAL PA2-121
INFEROTEMPORAL CORTEX PA3-062
PA3-065
INFEROTEMPORAL LOBE PA2-122
INFLAMMATION PE2-122
PE2-131
PE2-174
PE3-101
S34-4
INFLAMMATORY PAIN S34-3
INFRALIMBIC CORTEX PE2-148
INFRARED LASER PE2-219
INFRARED RECEPTOR PE1-151
INHIBITION PE1-146
INHIBITOR S23-5
INHIBITORY CORTICAL CIRCUIT PA1-151
INHIBITORY FACTOR PA1-027
INHIBITORY NEURON PE1-167
INHIBITORY POSTSYNAPTIC POTENTIAL PE1-046
PE1-047
INHIBITORY SYNAPSE PE1-218
PE3-039
INHIBITORY SYNAPSES PE3-073
INJURY PA1-055
PA3-177
PE3-193
S32-3
S46-6
INPUT MODALITY PA2-176
INSECT PE3-006
PE3-090
INSIGHT PE3-213
INSULA PE2-107
INSULIN RECEPTOR PE1-083
INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I PA2-050
INTERFERENCE PE1-210
INTERLEUKIN PE2-174
PA3-010
INTERNAL REPRESENTATION PA2-167
INTERNALIZATION PE2-136
PE3-076
INTERNEURON PA3-041
PE1-213
PE3-233
S39-2
INTRACELLULAR PA1-058
INTRANUCLEAR AGGREGATES PA3-109
INTRINSIC PE3-163
INTRINSIC IMAGING PA1-151
INTRINSIC OPTICAL IMAGING PA1-038
PE3-162
INTRINSIC SIGNAL PA1-133
INTRINSIC SIGNAL IMAGING PA3-064
PA3-065
INVERTEBRATE PA2-162
INWARD RECTIFIER PA2-007
ION CHANNEL PA2-014
PA3-107
PE1-007
PE2-113
S42-1
ION TRANSPORT PE3-170
IONTOPHORESIS PA1-138
IP3 PA1-090
PE1-098
PE3-017
S18-2
S22-1
IP3 RECEPTOR S27-2
IP3 RECEPTOR 1 PE1-116
S49-3
IP3-INDUCED CALCIUM RELEASE PE1-199
IPSC PA2-039
PE1-057
PE3-021
IRE1 PA1-096
PE3-089
IRON REGULATORY PROTEIN PE2-204
ISCHEMIA PA3-122
PA3-123
PA3-124
PA3-125
PA3-126
PA3-127
PA3-128
PA3-132
PA3-133
PA3-134
PA3-135
PA3-136
PA3-137
PE2-097
PE2-098
PE2-099
PE3-106
S44-3
S46-2
S46-4
ISCHEMIC TOLERANCE PA3-131
ISLAND CULTURE PE1-020
ISLET-1 PE1-224
ISOFORM PA2-056

J

JAPANESE MONKEY PE3-213
JAPANESE QUAIL S54-5
JAW MOVEMENT PA2-101
JAW MUSCLE PA3-102
JNK PA1-019
JUN PA1-092
JUN KINASE PA3-083
JUNCTION S45-1

K

K CHANNEL PE3-012
KAINATE PA3-128

PA3-177
PA3-187
PE3-084
PE3-085
PE3-086
PE3-097
S50-1
KAINIC ACID PA1-088
PA1-091
KCC2 PA2-023
KCHIP PE3-013
KINASE PA1-047
PE2-182
S33-2
KINASE ACTIVITY PA2-084
KINDLING PA3-181
KINDLING DEVELOPMENT PA3-180
KINESIN PE1-126
KNOCK-IN MOUSE PA3-109
KNOCKOUT PA1-141
PA1-167
PA3-005
PA3-079
PA3-141
PE1-040
PE1-115
PE3-131
PE3-201
PE3-202
S27-1
S39-3
S50-1
S50-5
S54-2
KNOCKOUT MICE PA2-143
PE1-126
PE1-179
PE3-203
S11-3
S11-5
S27-5
KNOCKOUT MOUSE PA1-055
PA1-136
PA3-129
PE1-004
PE1-227
PE3-074
PE3-167
S03-1
S20-3
S34-4
KOLLIKER-FUSE NUCLEUS PE3-165
KV1 KVBETA PA2-022
KV4.2 PE3-013
KV4.3 PE1-010

L

L1 PA1-074
S11-4
S32-4
LABYRINTH PA1-115
PE1-031
LACTATE PA3-056
PE1-045
LACTATION PE3-182
LAFORIN PA3-176
LAMINA PE2-018
S19-4
LAMININ PE3-144
LANGUAGE PA2-170
PA2-173
PA2-174
PA2-175
PA2-176
LASER PE2-110
PE2-220
LATENT LEARNING S27-4
LATERAL GENICULATE PE3-037
LATERAL OLFACTORY TRACT PA1-014
PA1-131
LATERAL SEPTUM PE3-188
LATERALITY PA2-181
LATERALIZATION PE3-147
LAYER 1 PA2-110
L-DOPA PA3-023
LEARNING PA2-142
PA2-155
PA2-167
PE1-170
PE1-175
PE1-183
PE1-190
PE2-047
PE2-175
PE3-213
PE3-219
PE3-229
S01-1
S27-1
S27-2
S27-5
S51-1
LEARNING AND MEMORY PE1-173
PE1-174
LECTIN PA1-026
PA1-148
LEPTIN PE1-191
PE2-174
PE3-054
S10-2
LEUCINE ZIPPER PE3-028
LIGAND BINDING DOMAIN S03-4
LIGHT PA1-172
PE3-204
LIGHT ENTRAINMENT PA1-178
LIGHT RESPONSE PE1-155
LIM KINASE PA1-048
LIMBIC SYSTEM PA2-107
PE1-024
S17-2
LINK PROTEIN PE1-001
LIPID PE1-115
PE3-046
S50-5
LIPIDS PA3-084
LIPOSOME PE1-235
LIVING CELL IMAGING PA2-074
LOCAL CIRCUIT PE1-021
LOCAL NEUROGENESIS PE2-019
LOCAL PROTEIN SYNTHESIS PE3-024
S49-2
LOCALIZATION PA3-167
PE3-013
PE3-083
PE3-178
LOCALIZED MRNA PE1-116
S49-3
LOCOMOTION PA2-104
PA3-038
PA3-039
PA3-040
PA3-041
PA3-054
PA3-099
PA3-100
PA3-164
PE1-214
S26-1
S26-2
S26-4
S26-5
LOCOMOTION BEHAIVOR PE1-225
LOCUS COERULEUS PA3-148
PE1-046
PE1-047
PE2-134
PE3-192
S20-4
S37-1
S37-4
LONG-TERM MEMORY PE2-238
LONG-TERM POTENTIATION PA2-037
PE1-038
LOT CELL PA1-014
LPS PE3-104
L-SERINE PE2-009
LSO PE3-021
LTD PA2-044
PA2-140
PA2-144
PA2-148
PE1-029
PE1-035
PE1-036
PE3-049
S08-3
S28-4
LTP PA2-038
PA2-042
PA2-043
PA2-046
PA3-146
PA3-173
PE1-029
PE1-032
PE1-039
PE1-040
PE1-041
PE1-043
PE1-044
PE1-045
PE1-184
PE1-187
PE1-191
PE3-038

PE3-039
PE3-044
S08-3
L-TRANS PDC PE3-066
L-TYPE CALCIUM CHANNEL PE3-171
LURCHER PA2-147
LYSOSOME PA2-029
PA3-081

M

M6A PA1-052
MACACA FUSCATA PA2-121
PA3-037
PA3-068
PE1-203
MACAQUE PE1-210
MACAQUE MONKEY PA1-145
PA2-118
PA2-122
PA2-141
PA3-038
PA3-066
PE1-200
PE1-205
PE1-209
PE2-066
PE2-236
PE3-211
PE3-214
PE3-220
PE3-221
S52-5
MACROPHAGE PA3-142
S14-2
MAGNETIC FIELD PA2-086
MAGNETIC FIELDS PA2-077
MAGNETIC RESONANCE PE2-213
MAGNETOENCEPHALOGRAPHY PA1-150
PA3-078
MAGSTIMU PA2-166
MANUAL AIMING MOVEMENT PE1-141
MAP PE1-123
MAP KINASE PA1-062
PA1-073
PA1-094
PA1-108
PA2-038
PA2-080
PA2-081
PA2-153
PE1-176
PE2-013
PE2-122
PE2-192
PE3-058
PE3-081
PE3-109
PE3-129
PE3-174
S23-3
S35-5
MAP2 PE3-092
MAPPING PA1-133
S07-2
MASTICATION PA3-044
PA3-047
PE2-207
PE2-208
MATING S31-2
MATRIX METALLOPROTEINASE PA3-141
MAUTHNER CELL PE1-218
MAZE LEARNING PE1-181
MCH RECEPTOR PA1-157
MDAB1 PE3-148
MDEG1 PA3-107
MECHANOSENSORY PA1-141
PE2-041
S43-4
MEDIAL AMYGDALA PA1-158
MEDIAL TEMPORAL CORTEX PE3-221
MEDIAL TEMPORAL LOBE PE3-227
MEDIAN NERVE PE1-147
MEDIAN PREOPTIC NUCLEUS PE3-164
MEDULLA PE2-138
PE2-141
MEG PA2-169
PA2-170
PA3-076
S21-1
MEK PA2-042
MEMBRANE DEPOLARIZATION PA1-107
MEMBRANE ESTROGEN RECEPTOR PE1-084
MEMBRANE POTENTIAL PE2-220
MEMBRANE POTENTIAL OSCILLATION PE3-233
MEMBRANE TARGETING SIGNAL PE1-230
MEMBRANE-PROTEIN PA1-030
MEMORY PA1-165
PA2-156
PA2-159
PA2-160
PA2-161
PA2-174
PE1-036
PE1-172
PE1-181
PE1-185
PE1-186
PE2-208
PE3-215
PE3-223
PE3-225
PE3-232
S01-1
S02-2
S03-4
S07-5
S11-1
S12-5
S12-6
S17-1
S27-1
S27-3
S27-5
S51-1
S52-3
MEMORY AND LEARNING PE1-192
MEMORY/LEARNING PE1-182
MENTAL RETARDATION S25-1
S49-4
MENTHOL PA1-135
METABOLISM PA1-174
PA3-172
METABOTROPIC S04-2
S04-5
METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR PA1-143
PA2-043
PA2-096
PA2-146
PE1-155
METALLOTHIONEIN PA3-171
METHAMPHETAMINE PA1-059
PA2-132
PA3-164
PA3-169
S38-4
S48-3
S48-4
S48-5
MGLUR PE1-069
PE2-102
PE3-007
PE3-029
MGLUR1 PE1-095
MGLUR2 PA2-154
MICE PA3-005
PE2-046
PE2-120
PE3-168
S13-5
MICROARRAY PE2-030
MICRODIALYSIS PA1-153
PA2-054
PA2-055
PA2-061
PA2-155
PA3-056
PE2-216
PE3-168
PE3-197
MICROELECTRODE S08-5
MICROENCEPHALY PE1-180
MICROGLIA PA3-142
PE1-229
PE2-054
PE2-056
PE2-061
PE2-072
PE2-204
PE3-060
PE3-101
PE3-102
PE3-103
PE3-104
PE3-105
PE3-106
PE3-107
PE3-108
PE3-109
PE3-110
PE3-111
S16-2
S30-4
S42-2
MICRO-PET(POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY) PE2-225
MICROSCOPY S31-6

MICROSTIMULATION PA3-102
MICROTUBLE-ASSOCIATED PROTEIN 2 PE1-121
MICROTUBULE PA1-097
PA1-098
PE1-122
PE1-123
PE2-073
PE2-197
S51-2
MICROTUBULE ASSEMBLY PE3-092
MICROTUBULE ASSOCIATED PROTEIN 2 PE1-120
MICROTUBULE STABILITY PE1-120
MICTURITION PA3-058
PE2-139
MIDBRAIN PA1-016
PA1-112
S15-4
S38-2
MIDBRAIN CENTRAL GRAY PE3-188
MIGRATION PA1-007
PA1-011
PA1-023
PA1-049
PE1-115
PE1-123
PE1-232
PE3-133
PE3-144
PE3-153
S19-2
S29-4
S50-6
MILK EJECTION PE3-182
MISMATCH FIELD PA2-169
MISMATCH NEGATIVITY PE3-230
MITOCHONDRIA PA2-065
PA3-082
PA3-108
PA3-179
PE1-006
PE1-114
PE2-085
PE2-089
PE2-189
PE3-083
PE3-085
PE3-088
PE3-104
PE3-206
MITRAL CELL PA1-131
MITRAL TUFTED CELL PE2-116
MK-801 PA3-132
MODEL PA3-086
PA3-186
S26-4
MODEL ANIMALS PE2-052
MODULATION PA2-016
PE1-094
MOLECULAR MECHANISM S31-3
MOLLUSC PA1-130
PE2-112
PE2-114
MONITORING PA2-061
MONKEY PA1-164
PA2-099
PA2-102
PA2-117
PA2-119
PA2-120
PA2-182
PA3-046
PA3-062
PA3-067
PA3-070
PE1-134
PE1-135
PE1-136
PE1-137
PE1-161
PE1-162
PE1-163
PE1-169
PE1-201
PE1-206
PE1-207
PE1-208
PE2-213
PE3-065
PE3-215
PE3-216
PE3-217
PE3-218
S21-4
S25-6
S26-2
MONOAMINE PA3-096
PA3-098
PE1-051
S25-3
S25-5
S25-6
S37-5
MONOAMINE NEURON S25-2
MONOAMINE OXIDASE PE1-114
MONOCLONAL ANTIBODY PE2-040
MONOCULAR PA3-051
MOOD DISORDER S17-4
MORPHINE PA3-166
PA3-168
MORPHINE DEPENDENT S48-1
MORPHOLOGY PA2-163
MOSSY FIBER LTP PE3-033
MOTION PA3-070
MOTION VISION PA2-126
MOTIVATION S17-3
S17-4
MOTONEURON PA1-103
PA2-010
PA3-003
PA3-004
PA3-006
PA3-052
PE2-045
PE2-064
PE2-065
PE2-105
PE3-009
PE3-071
PE3-181
S39-5
S39-6
MOTOR PA2-100
PE1-216
MOTOR BEHAVIOR PL-5
MOTOR CORTEX PA2-098
PA2-107
PA3-044
PE1-021
PE1-130
PE1-133
PE1-136
PE1-214
PE2-239
MOTOR FUNCTION PA3-059
MOTOR IMAGERY PE1-138
MOTOR INHIBITION PE2-229
MOTOR LEARNING PA3-037
PE1-133
S28-4
S28-5
MOTOR NEURON PE3-149
PE3-156
S30-5
MOTOR SEGMENTS S26-2
MOUSE PA1-024
PA1-030
PA1-043
PA1-108
PA1-128
PA1-157
PA1-170
PA1-171
PA3-049
PA3-086
PA3-145
PE1-049
PE1-157
PE1-185
PE2-109
PE3-201
PE3-202
PE3-207
S15-4
MOUSE HIPPOCAMPAL SLICE PE1-043
MOVEMENT PA1-170
PA2-093
PA2-164
PA3-045
PA3-046
PA3-055
PA3-146
PE1-132
PE1-136
PE2-046
S03-2
S31-6
MPTP PE2-088
PE2-090
PE2-213
MRI S46-5
MRNA PE2-183
PE3-062
MRNA LOCALIZATION PE3-024
MRNA TRANSPORT PE1-233
S49-1

MS-377 PA3-163
MSG PE1-178
MSH S10-5
MU OPIOID RECEPTOR PE2-136
MULTIJOINT ARM MOVEMENT PE1-139
MULTIPLE SCLEROSIS S41-2
MUSCARINIC PA2-051
PE2-125
PE3-172
S39-3
MUSCARINIC RECEPTOR PE1-054
PE2-173
MUSCIMOL PE1-200
PE1-210
PE3-209
MUSCLE PA1-147
MUSCLE AFFERENTS PE1-145
PE1-146
MUSCLE REGENERATION S30-4
MUSHROOM BODY PA1-039
MUTANT PA1-006
PA1-009
PA1-013
PA2-127
PE2-044
MUTANT MICE PA1-079
S27-4
MUTANT MOUSE PA3-183
PE3-005
PE3-073
MUTANT RAT S38-5
MUTATION PA2-007
PA2-134
PA3-107
PA3-175
PE1-012
PE3-205
MYASTHENIA PA3-118
MYELIN PE2-003
PE2-007
PE2-008
PE2-010
PE2-183
S16-3
S41-2
S41-5
S41-6
MYELIN-ASSOCIATED GLYCOPROTEIN PE2-002
MYOCLONUS PA3-176
MYOSIN PA1-001
PA2-047
PE1-124
MYOSIN V PA2-044
MYOSIN-V S24-1

N

NA+/K+ PUMP PA2-008
NADPH-DIAPHORASE PE3-158
NA-K ATPASE PA2-012
NA-K-ATPASE ALPHA 3 SUBUNIT PE2-074
NAME PE3-231
NAP-22 PE1-103
NARCOLEPSY S13-2
NAVIGATION PE3-222
N-CADHERIN PA1-088
NCAM PE1-190
NCK2 PA1-064
NCS-1/FREQUENIN PE3-013
NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY PA2-181
NECDIN PE2-024
NECROSIS PA1-097
PA3-033
PA3-036
PE2-095
PE2-096
PE2-097
NECTIN S45-3
NEMATODE PA3-053
NEOCORTEX PE2-018
PE2-035
PE2-039
PE3-126
S02-3
S02-5
S19-4
S29-2
S29-3
NEOCORTICAL PYRAMIDAL NEURON S18-3
NEONATAL PA2-156
NEONATAL MOUSE PE3-152
NEONATAL RAT PE1-143
PE2-137
NEPRILYSIN PA3-158
NERVE PA1-139
PE2-074
NERVE CONDUCTION VEROCITY PA3-057
NERVE DEGENERATION PA3-103
NERVE FIELD PA2-189
NERVE INJURY PE2-128
NERVE TRANSECTION S30-1
NESTIN PE2-071
PE2-073
PE3-128
NESTIN-GFP S44-2
NETWORK PA2-025
PA2-116
PE1-217
PE3-145
NETWORK ACTIVITY S18-5
NEURAL PA1-055
PA2-047
S40-5
NEURAL ACTIVITY PA3-058
NEURAL ARCHITECTURE PA2-189
NEURAL CELL ADHESION MOLECULES S08-1
NEURAL CIRCUIT PA1-123
PA2-109
S54-5
NEURAL CODING PA1-128
PA2-120
PE1-139
NEURAL CONNECTION PA1-082
NEURAL CREST S40-4
NEURAL DEATH PE1-020
NEURAL DEVELOPMENT S08-1
NEURAL DIFFERNTIATION PA1-019
NEURAL FORMATION PA1-061
NEURAL INDUCTION PA1-008
NEURAL INJURY S05-6
S31-3
NEURAL NETWORK PA1-039
PE1-133
PE2-236
NEURAL NETWORK FORMATION PE2-052
NEURAL PLASTICITY PA3-057
S32-3
S48-2
NEURAL PROJECTIONS PE1-147
NEURAL RECOGNITION MOLECULE PA1-079
NEURAL STEM CELL PA1-024
PE3-134
S40-1
S40-2
S47-2
NEURAL STEM CELLS PE2-068
S40-3
NEUREGULIN PA2-039
NEURITE PE1-108
PE1-122
PE2-036
PE3-127
PE3-143
S05-1
S05-5
NEURITE DEGENERATION PA1-098
NEURITE OUTGROWTH PA1-052
PA3-139
PE1-107
PE2-063
PE2-067
NEUROBLAST MIGRATION PE1-128
NEUROBLASTOMA PA3-012
PE1-078
PE2-187
S32-2
NEURODEGENERATION S12-7
NEUROENDOCRINE PE2-164
S10-6
NEUROEPITHELIAL CELL LAYER PA1-001
NEUROFILAMENT PE1-127
PE1-129
PE2-026
S11-2
NEUROGENESIS PA1-020
PA1-029
PA1-033
PA1-085
PA1-086
PA3-001
PA3-115
PA3-181
PE1-115
PE2-021
PE2-021
PE2-048
PE2-069
PE3-057
PE3-126
PE3-136
PE3-138
PE3-139
S29-5
S40-1
S50-5
NEUROGLYCAN C PA1-078

NEUROMEDIN U PE2-159
NEUROMODULATION PA3-187
PE2-160
PE3-082
PE3-187
S50-4
NEUROMUSCULAR PA2-002
PA3-118
PE1-019
NEUROMUSCULAR JUNCTION PA2-033
PE1-027
PE3-022
PE3-090
NEURON PA2-012
PA2-014
PE1-087
PE1-229
PE2-022
PE2-024
PE2-031
PE2-100
PE2-204
PE2-215
PE3-040
PE3-217
S16-5
S22-2
S43-1
NEURON CULTURE PA2-186
NEURON NETWORK PE3-215
NEURONAL PE2-093
PE2-222
S30-2
NEURONAL ACTIVITY PE1-065
PE1-189
PE2-188
PE3-212
S08-1
NEURONAL CELL PA2-082
PA3-167
NEURONAL CELL DEATH PA1-101
PA3-029
PE2-094
PE3-084
NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS PE1-164
NEURONAL CIRCUIT PE2-042
S17-1
NEURONAL CLONE PE1-128
NEURONAL DEATH PA1-089
PA3-137
PE1-084
PE2-193
PL-6
S23-5
S46-3
S52-4
NEURONAL DEVELOPMENT PA1-010
PA1-108
NEURONAL DIFFERENTIATION PA1-030
PA1-075
PE2-023
PE2-026
PE2-027
NEURONAL MIGRATION PE1-118
PE3-161
S19-3
NEURONAL NETWORK PE1-219
PE2-138
NEURONAL REGENERATION PA3-020
NEURON-GLIA INTERACTION PE3-113
NEUROPATHIC PAIN PE2-123
NEUROPATHOLOGY PA3-085
S46-5
NEUROPATHY PE2-183
S34-5
NEUROPEPTIDE PA1-153
PA2-045
PA2-060
PA2-076
PE1-060
PE1-078
PE2-161
PE2-162
PE2-164
PE3-176
S11-1
NEUROPILIN PA1-050
PA1-080
PA1-126
S19-5
NEUROPROTECTION S14-4
S46-1
NEUROPSIN PE1-170
S11-4
NEUROPSYCHOLOGICAL TEST S52-6
NEUROSCIENCE S01-2
NEUROSPHERE S44-4
NEUROSTEROID PA1-089
PA3-156
PE2-172
PE3-091
PE3-092
PE3-093
S54-4
NEUROSTEROIDS PE2-049
NEUROTENSIN PE3-052
NEUROTOXICITY PA2-058
PA2-059
PA3-091
PA3-172
PA3-173
PE2-187
PE2-189
PE2-202
S14-5
NEUROTOXIN PA2-002
NEUROTRANSMISSION PE1-074
PE3-015
NEUROTRANSMITTER PA2-027
PA2-061
PE2-218
PE3-065
S10-4
NEUROTRANSMITTER RELEASE PA2-045
PE1-028
S33-1
NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER PE3-079
NEUROTROPHIC PA1-054
PA3-122
PE2-059
PE2-064
S14-5
S39-1
S39-6
NEUROTROPHIC FACTOR PA1-106
PA3-011
PA3-029
PE2-062
PE2-179
PE3-064
S14-1
S22-5
NEUROTROPHIN PA1-065
PA3-008
PE2-035
PE2-066
PE2-067
PL-6
S08-4
S22-2
NEW LEARNING PE3-220
NEWT PA3-017
PE1-125
NEWT OLFACTORY RECEPTOR CELL PE2-113
NEWT RETINA PE2-017
NF KAPPA B PA1-109
NG108-15 PA1-053
PE3-157
NGF PA1-057
PA1-063
PA3-027
PA3-111
PE1-107
PE2-057
PE2-063
NGF FAMILY PA3-009
NICOTINE PE3-059
S36-2
NICOTINIC PA2-051
PE3-068
NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR PE3-174
NICOTINIC RECEPTOR PA2-016
NIMODIPINE PA3-006
NIRS PE1-215
NITRIC OXIDE PA1-095
PA2-100
PA2-144
PA3-032
PA3-092
PE1-111
PE2-063
PE2-088
PE2-112
PE2-128
PE2-163
PE2-192
PE3-056
PE3-063
PE3-078
PE3-102
PE3-108
PE3-111
PE3-158
PE3-163
PE3-175

PL-1
S12-3
S34-3
NITRIC OXIDE SYNTHASE PL-1
NITRIC OXIDE SYNTHESIS PA3-120
NMDA PA2-057
PA3-130
PA3-183
PE1-040
PE1-055
PE1-085
PE1-088
PE1-211
PE2-128
PE2-166
PE3-010
PE3-057
PE3-072
PE3-076
PE3-084
PE3-086
PE3-097
PE3-204
S11-1
S45-5
NMDA RECEPTOR PA1-089
PA1-101
PA1-136
PA2-005
PA2-040
PA2-067
PA2-080
PA2-129
PE1-029
PE1-059
PE1-081
PE1-090
PE1-182
PE1-194
PE2-131
PE3-071
PE3-074
S13-6
S48-2
NMDA RECEPTOR EPSILON 2 PA1-045
NMR PE2-221
NOCICEPTIN PE2-126
PE3-077
NOCICEPTIN RECEPTOR S48-2
NOCICEPTION PA1-145
PA1-156
PE2-126
PE2-127
PE3-091
NODE PE1-001
S16-3
NOISE PA2-120
NONLINEAR DYNAMICS PE1-026
NONLINEAR OSCILLATOR S26-4
NON-PYRAMIDAL NEURON PE1-198
NON-STATIONARY FLUCTUATION ANALYSIS PE3-003
NORADRENALINE PE1-032
PE1-046
PE1-047
PE3-032
S10-1
S37-1
NORADRENERGIC PE2-163
NORADRENERGIC PROJECTION PA3-148
S37-4
NOREPINEPHRINE UPTAKE PE3-079
NORTHERN HYBRIDIZATION TECHNIQUE PE1-192
NOTCH PA1-033
S44-1
NOXIOUS STIMULATION PE2-136
NPY PE3-054
NPY RECEPTOR PE1-060
NR2B PE3-048
NT-3 PA1-063
PA1-067
S47-1
NTS PE1-143
PE3-162
NUCLEAR COACTIVATOR PE2-170
NUCLEAR MEDICAL IMAGING S36-2
NUCLEAR RECEPTOR PA1-159
S15-1
S15-3
NUCLEAR TRANSLOCATION PE1-091
NUCLEUS BASALIS OF MEYNERT PA3-137
NUCLEUS ISTHMI PE1-150
NUCLEUS LATERALIS VALVULAE PE2-143
NUCLEUS PARACOMMISSURALIS PE1-148
NUCLEUS PRETECTALIS PE1-150
NUCLEUS RETICULARIS GIGANTOCELLULARIS PE2-136
NUCLEUS TRACTUS SOLITARIUS PA1-041
NURR1 PE1-099
NYSTATIN PE2-109

O

OBESITY PE2-153
OBJECT RECOGNITION PA2-121
PA3-064
PA3-065
PA3-066
OBJECT SEQUENCE PE1-201
OCAM PA1-132
OCTOPAMINE PA3-054
OCULAR DOMINANCE PE1-030
OCULAR DOMINANCE PLASTICITY S11-3
OCULOMOTOR PA3-050
OCULOMOTOR NEURON PE1-011
ODOR PA1-127
PA1-165
ODOR DISCRIMINATION PE2-115
O-GLYCOSYLATION PE1-100
OLFACTION PA1-123
PA1-125
PA1-128
PA1-130
PA1-131
PA1-134
PA2-152
PE2-114
PE2-115
S07-2
OLFACTORY PA1-013
PA1-126
PE2-111
PE3-151
S07-1
S19-6
OLFACTORY BULB PA1-124
PA1-131
PA1-132
PA1-133
PE2-019
PE2-034
PE2-048
PE3-061
S07-2
OLFACTORY CORTEX PA1-124
OLFACTORY ENSHEATHING CELLS PE3-144
OLFACTORY LEARNING PA2-153
PA2-154
OLFACTORY NEURON PE1-125
PE3-160
OLFACTORY PLACODE PE3-144
OLFACTORY PROCESSING PE2-112
OLFACTORY SYSTEM S07-3
S07-4
OLIGODENDROCYTE PA1-027
PA1-028
PA1-074
PA1-109
PE2-001
PE2-002
PE2-003
PE2-005
PE2-010
S16-3
S32-3
S41-1
S41-2
S41-3
S41-4
S41-5
S41-6
OLIGODENDROCYTE PROGENITOR S40-3
OLIGODENDROGLIA PA2-053
PA3-136
OPERANT S27-1
OPIATE[MORPHINE] PA3-165
OPIC NERVE REGENERATION S47-6
OPIOID PA3-165
PE3-077
PE3-110
S34-6
S48-2
OPIOID PEPTIDE PA1-129
OPIOID RECEPTOR S33-6
OPTIC PE2-074
OPTIC TECTUM PE1-056
PE1-150
OPTIC TRACT PE2-042
OPTICAL IMAGE PA2-112
OPTICAL IMAGING PA2-114
PA3-062
PA3-066
PE1-109
PE1-221
S21-5
OPTICAL INTRINSIC SIGNAL PE2-223
OPTICAL RECORDING PA1-035
PA1-036

PA1-037
PA1-114
PA1-119
PA2-024
PA3-143
PE1-015
PE1-219
PE3-004
OPTICAL SIGNAL PA2-078
OPTICAL TOPOGRAPHY PA2-175
OPTOKINETIC RESPONSE PA2-147
ORAL MOTOR CORTEX PA2-101
ORAL REPRESENTATION PA1-146
ORAL STEREOGNOSIS PA1-146
ORBITOFRONTAL PE3-212
OREGON GREEN 488 BAPTA-1 PE1-217
OREXIN PE3-180
PE3-196
PE3-197
PE3-198
PE3-203
S10-3
S13-1
S13-2
ORGANOPHOSPHATE PE2-013
ORGANOTYPIC PA2-127
ORGANOTYPIC CULTURE PA3-162
PE2-188
ORGANOTYPIC SLICE CULTURE PE3-154
ORIENTATION PA3-073
PA3-077
ORIENTATION COLUMNS PA2-112
ORIENTING PE3-210
ORPHAN RECEPTOR PE1-099
S04-3
OSCILLATION PA1-130
PA2-091
PE1-024
PE3-195
S31-3
S31-5
S42-5
OSCILLATOR PE1-026
PE3-207
OSMOLYTE PE2-214
OSMOTIC PRESSURE PE1-125
PE3-185
OTOLITH PA1-111
OUTGROWTH PA1-076
PE2-036
PE2-044
PE3-129
PE3-143
OVER EXPRESSION PE1-033
OVEREXPRESSION PA1-032
OXIDATION PE1-223
PE2-178
PE2-181
PE2-193
OXIDATIVE STRESS PA3-104
PE1-165
OXIDIZED GALECTIN-1 S14-2
S30-1
OXYGEN STRESS PA3-172
OXYHEMOGLOBIN PE2-223
OXYTOCIN PA1-156
PE1-041
PE2-156
PE3-182
PE3-186
S10-1
S10-5

P

P35 PE2-094
P38 MAP KINASE PA1-106
P75 PA1-069
PACAP PA1-167
PE3-058
PE3-062
PACAP38 PA2-045
PAG608 PE2-089
PAIN PA1-143
PA1-144
PE2-122
PE2-124
PE2-125
PE2-130
PE2-132
PE2-133
PE2-135
PE3-007
PL-4
S34-2
S34-4
S34-5
S34-6
S50-2
PAIRED PULSE FACILITATION PL-3
PALMAR SWEATING S53-3
PANIC DISORDER PE2-154
PAR PROTEINS S35-3
PARABRACHIAL PE2-107
PARAFASCICULAR THALAMIC NUCLEUS PE1-144
PARAFLOCCULUS PA2-106
PARAHIPPOCAMPAL GYRUS PE3-226
PARALLEL FIBER PA2-049
PARALYSIS S08-7
PARASAGITTAL STRIPE PA2-149
PARASYMPATHETIC PE2-145
PE3-166
PE3-172
PARAVENTRICULAR PA1-156
PA1-172
PE2-152
PARAVENTRICULAR NUCLEUS PE2-159
S10-3
PARIETAL PA2-182
PA3-067
PA3-071
PARIETAL CORTEX PA2-108
PA3-061
PA3-068
PE2-239
PARKINSON PA2-096
PA3-011
PA3-105
PA3-106
PA3-108
PE2-059
PARKINSON DISEASE PE2-177
PARKINSON' S DISEASE PA2-099
PA3-101
PE2-091
PE2-187
S36-1
S38-6
PATCH CLAMP PA1-135
PA1-137
PA2-010
PA2-026
PE1-011
PE1-014
PE1-034
PE1-167
PE2-109
PE2-113
PE2-220
PE3-011
PE3-102
PE3-185
PATHWAY FORMATION S38-2
PATTERN S19-2
PATTERN FORMATION PA1-012
PA1-014
S19-1
PAX3/7 PA1-003
PAX6 PA1-013
PC12 PA3-028
PE1-107
PE2-063
PE2-087
PE2-089
PE2-180
PE3-072
PE3-078
PC12 CELL PE3-068
PCR PA2-009
PDGF-B PE2-055
PDZ PA1-084
PE3-048
S45-1
PEDUNCULO PONTINE TEGMENAL NUCLEUS PA2-102
PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS S25-2
PENTOBARBITAL PA3-121
PENTOSAN POLYSULPHATE PE3-124
PENTYLENETETRAZOL PA2-060
PENUMBRA PE2-095
PEPTIDE S04-4
PEPTIDE INHIBITOR PA2-020
PER S35-3
S35-7
PER1 S35-8
PER2 S35-4
PERCEPTION PA2-119
PE2-237
PE2-070
PE2-180
PE2-181
PE2-182
PE2-189
PE2-190
PL-2
S26-1
S44-2

PERIAQUEDUCTAL GRAY S34-6
PERICYTE PE1-158
PERIOD PA1-176
PA1-183
PERIOD GENE PA2-132
PERIOD, MPER, CLOCK PA2-137
PERIPHERAL PE3-207
S39-4
PERIPHERAL AFFERENT PA3-039
PERIPHERAL NERVE PE2-055
PE2-079
S30-1
PERIPHERAL VISION PA2-110
PERIPHERAL-TYPE BENZODIAZEPINE RECEPTOR PA3-117
PERIRHINAL CORTEX PA2-107
PEROXISOME PE1-119
PET PA2-180
PE2-210
PE2-231
PE2-233
PE3-220
PE3-226
PE3-232
S21-3
S21-4
S25-6
S36-1
S36-3
PET [POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY] PE1-138
PE2-226
PE2-234
S50-3
PGO WAVE PA2-131
PH REGULATION S43-5
PHASE PA3-075
PHASPHATE-ACTIVATED GLUTAMINASE PE3-165
PHENCYCLIDINE PA1-059
PA3-094
PA3-170
PHEROMONE PA1-134
S07-5
PHORBOL ESTER PA2-042
PHOSPHACAN PA1-015
PHOSPHATASE PA3-176
PE1-092
S05-5
PHOSPHATIDYL INOSITOL PE1-235
PE3-045
PHOSPHODIESTERASE PE1-097
PE3-099
PHOSPHOINOSITIDE PE1-048
PHOSPHOLIPASE PA1-143
PA2-136
PE3-046
S50-1
PHOSPHOLIPID PE1-103
PHOSPHORYLATION PA1-093
PA1-104
PA2-012
PA2-081
PA2-083
PA2-084
PA3-083
PA3-119
PE1-034
PE1-080
PE1-106
PE1-111
PE1-129
PE2-005
PE3-045
PE3-052
PE3-140
PE3-204
PE3-208
S12-2
S28-3
S33-5
PHOTIC ENTRAINMENT PE3-200
PHOTOLYSIS PE2-041
PHOTORECEPTOR PA2-163
S47-2
PI3-K PE1-177
PICK1 S28-1
PIGEON PE1-196
PIT ORGAN PE1-151
PITUITARY PA3-085
PE2-161
PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE PE3-129
PKC PA2-141
PA3-165
PE1-023
PE1-113
PE2-197
S03-3
S28-1
S34-1
S42-5
PKG PE1-111
PKN PE2-197
PLACE S52-3
PLACE CELL PE1-183
PE3-222
PLACE LEARNING PA1-163
PLASMINOGEN ACTIVATOR S11-3
PLASTICITY PA1-087
PA1-136
PE1-031
PE1-037
PE1-044
PE1-140
PE1-168
PE1-186
PE1-222
PE2-110
PE2-127
PE2-156
PE2-157
PE3-034
PE3-035
PE3-046
PE3-047
PE3-146
PL-4
S06-3
S08-4
S25-1
S32-5
S37-5
S40-3
S51-2
S54-3
PLATEAU POTENTIAL PA2-091
PA3-052
PLATELET PA3-117
PLEXIN PA1-046
PA1-047
PA1-050
PE2-037
S32-1
PO/AH PA2-054
POINT SPREAD PA3-072
POLYAMINE PE3-112
POLYGLUTAMINE PA3-109
PA3-110
PA3-111
PA3-112
PA3-113
PE2-092
S23-1
POLYPHENOL PE2-087
POMC PA1-155
S10-5
PONS PE2-139
PONTINE GRAY PA2-106
PONTINE MICTURITION CENTER PE2-139
POSSESSION TRANCE PA1-169
POSTCENTRAL SOMATOSENSORY CORTEX PA1-146
POSTERIOR CINGULATE PE1-189
POSTERIOR CINGULATE CORTEX PE3-221
POSTNATAL PE1-062
POSTNATAL DEVELOPMENT PA1-038
POSTSYNAPTIC DENSITY PA2-083
POSTURAL DISORDER PA2-092
POSTURE PA1-142
POTASSIUM PE1-002
PE1-003
POTASSIUM CHANNEL PA2-007
PA2-015
PA2-018
PA2-077
PE1-009
PE1-010
PE1-012
PE1-219
PE2-026
PE2-165
PE3-008
PE3-171
POTASSIUM CURRENT PA1-056
PE1-011
POTENTIATION PE3-069
PE3-080
PPI PE1-211
PE1-212
PPT PE3-062
PREDICTION PA2-185
PE2-227
PREFERENCE PA1-155
PREFRONTAL PE1-137
PE1-188
PE1-202
PE1-209
PE2-232
PE2-235

PE3-211
PE3-218
PE3-234
PE3-235
PE3-236
PREFRONTAL CORTEX PA1-120
PA3-061
PE1-035
PE1-197
PE1-201
PE1-206
PE1-207
PE1-210
PE3-215
S17-3
PREGANGLIONIC PE3-166
PREMOTOR PA2-166
PE1-132
PE1-137
PREMOTOR CORTEX PE1-133
PE1-134
PE1-136
PREOPTIC AREA PE2-150
PE3-190
PE3-194
PREPULSE INHIBITION PA2-123
PE1-179
PRESENILIN PA3-031
PA3-160
PA3-161
PE2-193
PE2-194
PE2-195
PE2-196
S12-4
S23-4
PRESYNAPSE PA2-027
PA2-030
PRESYNAPTIC PA3-138
PE3-025
PE3-045
S34-6
PRESYNAPTIC FUNCTION S33-1
S33-6
PRESYNAPTIC INHIBITION PE3-042
PRESYNAPTIC TERMINAL S33-4
PRIMARY AFFERENT S30-4
PRIMARY AFFERENT AXON PE2-038
PRIMARY AUDITORY CORTEX PA1-118
PRIMARY CULTURE PA1-051
PA2-001
PE1-090
PE3-123
PRIMARY CULTURED HIPPOCAMPAL NEURONS PA2-074
PRIMARY MOTOR CORTEX PE1-140
PRIMARY SENSORY NEURONS PA3-009
PRIMARY VISUAL CORTEX PA2-116
PRIMATE PE1-201
PE1-229
S02-4
PRION PA3-156
PROBABILISTIC ATLAS PA3-074
PROBABILITY PA3-043
PE1-215
PROCEDURAL MEMORY PE2-236
PROCESSING PA3-110
PROCESSING ENZYME PA2-060
S11-1
PROCESSING STREAM PE1-160
PRODYNORPHIN MRNA PE1-192
PROGENITOR S40-5
S44-5
PROGENITOR CELL PE2-028
PROGESTERONE PE2-049
S54-4
PROGESTERONE RECEPTOR PE3-190
S54-4
PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY PA2-056
PROJECTION PA3-061
PE1-196
PE2-164
S47-3
PROJECTION NEURON PA1-129
PROLIFERATION PA3-001
PA3-017
PE2-031
PE3-103
PE3-117
S14-3
S47-1
PROMOTER PA1-066
PA1-067
PA1-083
PA3-089
PE1-076
PE2-016
PE2-060
S44-5
PROMOTERACTIVITY PA2-082
PROSPECTIVE MEMORY PE3-227
PROSTAGLANDIN PA1-105
PA1-152
PA2-053
PA3-034
PE2-151
PE3-108
PE3-136
PE3-183
PE3-199
PE3-202
S13-4
S34-3
S34-5
S50-2
S50-3
S50-7
PROTEASE PA3-123
S11-2
S11-4
S32-3
PROTEASOME INHIBITOR PA3-083
PROTEIN PE2-050
PROTEIN AGGREGATION PA3-113
PROTEIN EXPRESSION PE2-203
PROTEIN KINASE PA1-069
PA2-085
PE2-198
PE2-201
PE3-096
PE3-127
PROTEIN KINASE A PE3-160
S33-5
PROTEIN LOCALIZATION PE3-008
PROTEIN PHOSPHORYLATION PE3-094
PROTEIN PROTEIN INTERACTION PE2-203
PROTEIN SYNTHESIS PA2-048
PE1-172
S49-5
PROTEIN TRANSDUCTION PE3-048
PROTEIN TYROSINE PHOSPHORYLATION PE1-194
PROTEINASE PA3-159
PROTEOGLYCAN PA1-078
PA3-021
PA3-139
PA3-177
PE1-001
PE1-106
S05-1
S05-2
S05-3
S05-4
S05-5
PROTEOLIPIDPROTEIN PA1-052
PROTEOLYSIS PE3-096
S51-4
PROTON PE3-173
PRP106-126 PE3-124
PRRP S10-1
PSD PA2-041
PE3-019
PE3-027
PE3-028
PE3-036
PE3-048
PSD95 PA1-084
PSD-95 PA2-005
PSTH PE1-147
PTP (PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE) PE3-154
PULVINAR PA2-108
PUPIL PE2-154
PURE TONE STIMULI PA1-118
PURIFY PE1-234
PURINE PE1-157
PURINERGIC PE2-119
PE3-016
PE3-017
PURINERGIC RECEPTOR PE1-082
PURKINJE CELL PA2-044
PA2-049
PA2-050
PA2-140
PA3-087
PE1-036
PE1-098
PE3-043
PE3-125
PE3-154
S04-5
S28-1
S28-2
S28-3
S28-5
PURKINJE NEURON PE2-049
PURSUIT PA3-051
PE1-131

PUTAMEN PA2-097
PA2-098
PYRAMIDAL CELL PE1-199
PYRAMIDAL TRACT AXOTOMY PA3-080
PYRIFORM PA1-007
PYTHON PE1-151

Q

QUANTAL ANALYSIS PE1-053
QUANTIFICATION PE2-212

R

RADIAL GLIA PE3-135
RADIAL MAZE PE1-182
RADIAL MAZE BEHAVIOR PA2-151
RAFT PA1-077
PE1-017
PE1-097
PE1-103
PE1-106
RAPHE PA2-058
PE3-183
RAPHE NUCLEI S37-1
RASGAP PE3-019
RASPBERRY PE2-115
RAT PA1-013
PA1-175
PA1-183
PA3-032
PA3-088
PA3-099
PA3-100
PA3-102
PA3-131
PA3-132
PE1-005
PE1-011
PE1-058
PE1-142
PE1-183
PE1-189
PE2-043
PE2-047
PE2-150
PE2-216
PE2-218
PE3-105
PE3-106
S52-3
RAT BRAIN PA2-014
PA2-071
PE3-002
RAT BRAIN SLICE PE2-221
RAT CEREBELLUM PE3-154
RAT DORSAL HORN PA2-078
RAT HIPPOCAMPUS PE1-065
PE1-084
PE1-217
REACHING PE1-132
REACTION TIME PA2-166
PA2-184
PA3-043
PA3-048
PE1-141
REAL-TIME OPTICAL RECORDING PA2-157
REAL-TIME RT-PCR PA1-100
RECEPTIVE FIELD PA1-138
PA2-115
PA2-116
PE1-154
S47-5
RECEPTOR PA1-091
PA2-064
PA2-076
PE1-061
PE1-062
PE1-087
PE1-088
PE2-101
PE2-106
PE2-115
PE2-135
PE2-169
PE3-054
PE3-077
PE3-102
PE3-169
PE3-193
S04-1
S04-2
S07-1
S15-2
S25-3
S33-2
S33-3
S34-2
S36-2
S36-3
S42-1
S47-4
S50-3
S50-7
RECEPTOR ACTIVITY MODIFYING PROTEIN PE1-061
RECEPTOR ANTAGONIST S46-4
RECEPTOR RELATED PROTEIN PE3-070
RECEPTOR RESPONSES PE1-094
RECEPTOR TYROSINE KINASE PE2-040
RECIPROCAL SYNAPSE PE1-032
RECOGNITION PE1-061
RECOGNITION MEMORY S52-5
RECONSOLIDATION PE1-172
RECORDING SYSTEM PA2-188
RECRUITMENT PA2-079
RECURRENT NETWORK PA2-184
REELER PA1-007
PA1-017
PE3-142
PE3-148
REELIN PA1-004
PA1-007
PA1-009
PA1-011
PA1-016
PE3-148
PE3-151
PE3-152
PE3-153
PE3-161
S02-2
S19-3
REELIN SIGNAL PE1-118
REGENERATION PA3-016
PA3-017
PA3-021
PA3-024
PA3-059
PE2-008
PE2-055
PE2-074
PE2-076
PE2-077
PE2-078
PE2-079
PE2-104
PE2-185
S06-1
S14-2
S30-2
S37-5
S39-5
S47-5
REGULATORS OF G PROTEIN SIGNALLING PA2-018
REHABILITATION PE1-214
REINFORCEMENT LEARNING PA2-102
PA2-150
PA2-185
PE3-214
PE3-232
RELEASE PA2-142
PE3-101
REM SLEEP PA2-129
PA2-131
PA2-136
RESPIRATION PA1-166
PA1-171
PA3-082
PA3-179
PE2-137
PE2-140
PE2-141
PE2-142
PE3-165
PE3-167
PE3-168
PE3-173
S53-4
RET PA3-012
S39-1
RETENERATION PE2-069
RETICULAR FORMATION PE2-130
RETINA PA3-007
PA3-016
PA3-017
PE1-022
PE1-152
PE1-154
PE1-155
PE1-156
PE1-157
PE1-158
PE1-164
PE1-165
PE1-169
PE2-004
PE2-029

S14-2
S47-2
S47-3
RETINAL BIPOLAR CELL PE1-023
RETINAL GANGLION CELL PA3-021
PA3-022
PA3-123
PE2-042
PE2-083
PE2-084
RETINAL PROGENITOR CELL S47-1
RETINAL REGENERATION PE2-017
RETINITIS PIGMENTOSA PE1-164
RETINOPETAL NEURON PE1-169
RETINOTECTAL PE2-033
PE2-042
RETINOTECTAL PROJECTION S47-4
S47-5
RETROGRADE PE1-050
RETROGRADE FACTOR PE1-014
RETROGRADE LABELING PE3-055
RETROGRADE SIGNAL PE3-022
PE3-031
S28-2
RETROGRADE TRANSPORT PE1-119
RETROSPLENIAL CORTEX PE1-197
PE1-198
PE3-221
REWARD PA1-170
PA2-185
PE1-202
PE2-235
PE3-212
PE3-232
S25-4
REWARD EXPECTANCY PA1-164
RFAMIDE PEPTIDE PE2-162
RGS PA2-019
RHO PE1-105
PE1-107
PE1-108
PE3-001
PE3-156
S47-6
RHO-KINASE PE3-130
RHUBARB PA3-138
RHYTHM PA2-128
PA2-137
PE1-003
PE3-195
RHYTHM ACTIVITY PA3-101
RHYTHMIC ACTIVITY PA1-184
RIGHT-LEFT ASYMMETRY PA2-177
RNA PA3-002
PA3-004
PE1-096
PE1-234
PE2-064
RNA BINDING PROTEIN PE1-116
PE2-023
S49-3
RNA EXPRESSION PE3-129
RNA LOCALIZATION PA1-032
RNA SPLICING PA1-020
RNA SPLICING VARIANT PE3-011
RNA-BINDING PROTEIN S41-3
S49-4
ROBO PE2-037
ROBOT S26-3
S26-5
ROD PE1-152
ROLLING WHEEL PA2-126
ROSTRAL MIGRATORY STREAM PE2-019
PE3-135
PE3-138
ROSTRAL VENTROLATERAL MEDULLA PE2-147
ROTENONE PA3-171
RTINAL GANGLION CELL PE1-159
RT-PCR PA1-137
PA2-073
PE1-007
PE1-008
PE1-121
PE1-195
PE2-119
RUBROSPINAL PE2-081
RUNNING PA3-056
RYANODINE PE3-017
RYANODINE RECEPTOR PE3-049
S27-2

S

SACCADE PA2-102
PA2-118
PA3-043
PA3-048
PA3-049
PE1-207
PE1-208
S25-4
SALIVARY FLOW RATE S53-2
SALIVARY GLAND PE3-166
SARCOPLASMIC RETICULUM PE3-171
SCG10 PE1-122
SCHIZOPHRENIA PA3-094
S17-5
SCHWANN CELL PA3-015
PE2-057
PE2-058
PE2-069
S30-2
SCIATIC PE2-008
SCIATIC NERVE PE2-009
SCIENCE S01-3
SCN PA1-177
PA1-179
PA1-182
PA1-183
PA2-128
PA2-135
PE3-208
SECOND LANGUAGE PE3-229
SECOND MESSENGERS PE1-102
SECOND SOMATOSENSORY CORTEX PA1-145
SECRETASE PA3-159
SECRETIN S25-3
SECRETION PA1-061
PE2-180
SEENSORY NEURON PE1-224
SEGMENTATION PA1-037
SEIZURE PA1-088
PA1-091
PA3-175
PA3-182
PA3-183
PA3-184
PA3-186
SEIZURE BEHAVIOR PA3-180
SELECTIVE ATTENTION PE1-213
SELF S17-5
SELF-ORGANIZATION PA2-113
SELF-STIMULATION PA1-170
SEMAPHORIN PA1-046
PA1-050
PA1-054
PA1-055
PA3-020
PE2-034
S19-5
S19-6
S32-1
SENDAI VIRUS PA3-133
SENSITIZATION PA2-164
PE2-117
SENSORIMOTOR PA3-045
PA3-071
PE1-025
PE1-138
SENSORIMOTOR CORTEX PE1-021
SENSORIMOTOR,RECOVERY PE2-047
SENSORY CONVERGENCE PA2-110
SENSORY EPITHELIUM S06-2
SENSORY NEURON PA3-105
S34-5
SENSORY NEURONS PA1-140
PA2-053
PE2-041
PE2-185
SEPTUM PE3-055
SEQUENTIAL PA3-047
SEQUENTIAL EFFECT PE1-140
SERINE PA2-057
PE2-006
S16-1
SERINE PROTEASE PE2-123
SEROTONERGIC PE1-114
PE2-075
SEROTONERGIC AGONIST PE3-200
SEROTONERGIC NEURON PA1-184
SEROTONERGIC SPROUTING PE2-177
SEROTONIN PA1-168
PA2-054
PA2-055
PA2-058
PA2-070
PA3-098
PA3-099
PA3-100
PE1-062
PE2-015
PE2-103
PE2-114
PE2-176
PE3-001
PE3-056

PE3-121
PE3-168
S36-1
S37-2
SEROTONIN RECEPTOR PA2-072
SEROTONIN TRANSPORTER S53-5
SEROTONIN-2 RECEPTOR AGONIST PA3-114
SEX BEHAVIOR PA1-158
PA1-162
SEX DIFFERENCE PA2-156
PE3-194
SEX DIFFERENTIATION S20-4
SEX HORMONE PE3-123
SEXUAL DIFFERENTIATION PE3-192
SEXUAL DIMORPHISM PE3-188
S20-4
SHAKING RAT KAWASAKI PA1-016
SHAPE PA3-070
SHC PA3-007
SHELF PA2-157
SHIVERER MUTANT MOUSE PE2-003
SIGMA PE2-096
SIGMA RECEPTOR PA3-134
PA3-163
PE1-086
SIGNAL PE3-100
SIGNAL SEQUENCE PA1-080
SIGNAL SEQUENCE TRAP PE3-149
SIGNAL TRANSDUCTION PA1-046
PA1-092
PA1-107
PE1-091
PE1-104
PE1-109
PE1-179
SIGNALING S35-4
SILENCER PE2-032
SILENT SYNAPSE PE3-044
SIMPLE CELL PA2-113
SIMULATION PA2-021
PE1-042
PE3-214
SINAPTIC TRANSMISSION PE1-109
SINDBIS VIRAL VECTOR S52-2
SINDBIS VIRUS PE1-230
PE3-033
SINGLE UNIT PA1-112
SINGLE UNIT RECORDING PA1-145
PA1-164
SINGLE-CELL RT-PCR PA2-022
SKIN STIMULATION PA2-171
SLEEP PA1-171
PA1-175
PA2-130
PE3-196
PE3-199
PE3-201
PE3-202
PE3-203
S13-1
S13-3
S13-4
S35-9
S37-3
SLEEP DEPRIVATION S13-5
SLICE PA2-025
PE2-226
PE3-043
SLICE CULTURE PE3-034
PE3-035
PE3-139
SLIT PA3-140
PE2-037
SLOW WALLERIAN DEGENERATION MUTANT PA1-098
SLOW WAVE SLEEP PA2-129
S13-6
SMOOTH MUSCLE PE3-171
SMOOTH PURSUIT PE3-209
SNARE COMPLEX S24-2
SNP PE1-077
SOCIETY S01-3
SOD-1 PE2-186
SODIUM PE2-104
SODIUM [NA] PE1-004
SODIUM CALCIUM EXCHANGER PA1-057
SODIUM CHANNEL PA2-021
PA3-175
SODIUM/MYO-INOSOTOL CO-TRANSPORTER PE2-214
SOLEUS PA3-119
SOMATOSENSORY PA1-149
PA1-150
PE1-130
PE1-134
PE2-222
PE2-230
PE2-231
SOMATOSENSORY CORTEX PA2-125
SOMATOSTATIN PA2-093
PE1-213
S12-6
SOUND INFORMATION PA2-015
SOUND PITCH PE2-237
SOUND VOLUME PE2-237
SOUR PE2-101
SPATIAL PE3-234
SPATIAL COGNITION PE1-134
PE1-180
SPATIAL LEARNING S52-2
SPATIAL MEMORY PE1-171
PE1-173
PE1-177
PE1-184
PE2-206
S52-1
SPATIAL PERCEPTION PA2-168
SPATIAL VISION PA3-068
SPATIO-TEMPORAL PA2-111
S31-5
SPATIO-TEMPORAL PROPERTIES PA3-022
PE1-154
SPECT PE2-211
SPEECH DEVELOPMENT PA2-181
SPEECH SOUNDS PE3-230
SPHINGOMYELIN PE2-014
SPIKE PA2-111
PE2-130
SPIKE SORTING PA2-187
SPIKE TIMING PE1-042
SPINAL CORD PA1-038
PA2-068
PA3-041
PA3-059
PA3-147
PE1-145
PE1-146
PE2-009
PE2-038
PE2-043
PE2-065
PE2-068
PE2-076
PE2-077
PE2-078
PE2-126
PE2-127
PL-4
S15-5
S34-3
SPINAL CORD INJURY PA2-077
PA3-014
PA3-142
PE2-080
SPINAL NERVE PA1-038
SPINAL TERMINAL PA1-147
SPINE PA1-071
PA3-093
PE2-110
PE3-018
PE3-040
SPINE SYNAPSE PE2-049
SPINOTHALAMIC PE3-007
SPLICING PE2-196
S23-4
S39-4
SPM PE3-020
SPONTANEOUS EPSC PE1-054
SPRIT-BRAIN MONKEY S22-5
SPROUTING PA1-140
PA3-153
PE2-075
STARTLE RESPONSE PA2-123
PE2-134
STEM CELL PA1-023
PA1-033
PA3-023
PE1-104
PE2-019
PE2-025
PE2-070
PE2-071
PE3-128
S29-1
S38-1
S44-1
S44-3
S44-4
STEM CELL DIFFERENTIATION PE3-132
STEROID S15-2
S54-3
STEROID HORMONE PE1-099
S54-5
STEROID HORMONE RECEPTOR PA2-075
STEROID HORMONES PE1-094
STIMULATING ELECTRODE PE1-005
STIMULATION PA2-186

PE2-083
STRESS PA1-096
PA1-127
PA1-152
PA3-010
PA3-116
PA3-117
PE1-101
PE2-075
PE3-180
S10-2
S10-3
S10-4
S10-6
S37-5
S50-7
STRESS PROTEIN S42-2
STRETCH REFLEX PE2-045
STRIATUM PA2-094
PA2-095
PA2-097
PA2-098
PA2-100
PA2-142
PA2-151
PA3-002
PA3-102
PE1-055
PE1-064
PE2-073
PE2-177
PE3-014
PE3-052
PE3-158
STROKE PA3-129
STRUCTUE-ACTIVITY RERATIONSHIP PE2-189
STRUCTURE S04-1
S04-2
SUBARACHNOID HEMORRHAGE PE2-214
SUBCELLULAR DISTRIBUTION PA2-042
SUBCELLULAR LOCALIZATION PA2-043
PE2-167
PE3-074
SUBFORNICAL ORGAN PE3-164
PE3-185
PE3-191
SUBSTANCE P PA2-052
PA2-095
PE2-073
PE2-146
PE3-063
PE3-169
PE3-170
SUBSTANTIA NIGRA PA2-097
PA2-101
PA2-151
PE1-144
PE2-184
SUBTEMPORAL APPROACH S52-6
SUBTHALAMIC PA2-091
SUBTHALAMIC NUCLEUS PA2-092
SUBTRACTION PA2-138
PE1-165
PE2-027
PE2-051
SUBVENTRICULAR ZONE PE3-135
SUCROSE PE2-104
SULFATASE S05-2
SUPERIOR COLLICULUS PA3-042
PA3-049
PE1-167
SUPERIOR LARYNGEAL NERVE PE2-140
SUPERIOR TEMPORAL SULCUS PA3-070
SUPEROXIDE DISMUTASE 1 PE2-191
SUPPRESSION PE2-134
SUPRACHIASMATIC PA2-127
S31-1
SUPRACHIASMATIC NUCLEI PA1-173
SUPRACHIASMATIC NUCLEUS PA1-180
PA1-181
S35-2
S35-3
S35-7
SUPRAOPTIC NUCLEUS PA1-015
PE2-159
SURFACE PA2-114
SURFACE EXPRESSION PA2-003
SURVIVAL PA3-006
PE2-083
S14-1
S40-5
SWALLOWING PE1-143
PE2-140
SWIMMING PE2-224
SYMPATHETIC PE2-146
PE2-149
PE2-155
PE3-176
S31-1
SYMPATHETIC NEURON PA1-057
PA1-098
SYNAPSE PA1-041
PA1-072
PA2-032
PA2-034
PA2-050
PA3-145
PE1-013
PE1-016
PE1-017
PE1-019
PE1-020
PE1-022
PE1-058
PE1-071
PE2-110
PE3-016
PE3-020
PE3-023
PE3-029
PE3-043
PE3-164
S07-3
S22-3
S25-1
S28-2
S32-1
S32-5
S44-3
S45-2
S45-3
S45-4
S45-5
SYNAPSE FORMATION S20-1
SYNAPSE LOCATION S18-1
SYNAPSIN I PA2-081
SYNAPTIC ACTIVITY PA1-056
SYNAPTIC CURRENT PE3-014
PE3-185
SYNAPTIC EXOCYTOSIS PE1-028
SYNAPTIC MEMBRANE PA2-032
SYNAPTIC MODULATION PA2-028
PE3-031
PE3-195
SYNAPTIC PLASTICITY PA1-073
PA2-041
PE1-042
PE3-032
S07-5
S13-6
S19-7
S27-2
S28-3
SYNAPTIC RESPONSE PE2-124
SYNAPTIC TRANSMISSION PA2-026
PA3-135
PE1-155
PL-3
SYNAPTIC VESICLE PA3-163
PE1-023
PE1-048
PE1-071
PE3-030
S24-3
SYNAPTIC VESICLE POOL PA2-035
SYNAPTOGENESIS PA1-071
PE1-014
PE1-017
PE1-018
PE2-033
PE3-034
PE3-035
PE3-095
S22-4
SYNAPTOSOME PA2-032
PA2-079
PA3-178
PE3-002
PE3-030
SYNAPTOTAGMIN PA2-035
PE3-015
SYNCHRONIZATION PA2-017
PA2-111
PA2-131
PE1-026
PE3-009
SYNPRINT SITE PE3-011
SYNTAXIN PE3-114
S24-1
SYNTHESIS S14-1
SYNUCLEIN PE1-058
PE2-012
SYSTEM PE2-047

T

TACTILE PA2-172
TAG-1 PA1-015
TAIL BLOOD FLOW PA1-174
TARGET RNA PE2-023
TARGETING PE2-081
S03-3
TASTE PA1-154
PE2-101
PE2-103
PE2-104
PE2-105
PE2-106
PE2-107
TASTE BUD PE2-102
PE2-106
PE2-108
TAU PA1-044
PA1-176
PE2-197
PE2-198
S12-1
S12-2
TAU PHOSPHORYLATION PE2-199
PE2-201
TAU PROTEIN KINASE PE2-199
TAURINE PE3-119
TECTUM PA1-003
PA3-020
PE1-159
S47-3
TELENCEPHALON PE1-018
PE1-148
PE1-149
PE2-143
PE2-144
S19-1
TELEOST PA3-020
PE1-148
PE1-149
PE1-150
PE2-143
PE2-160
PE3-176
TEMPERATURE PA1-139
PE2-230
PE3-200
TEMPORAL CODING PE1-026
TEMPORAL CORTEX PA3-060
PA3-061
TEMPORAL INDUCTION PA1-119
TEMPORAL LOBE EPILEPSY S52-6
TEMPORAL MEMORY PA2-146
TEMPORAL ORDER JUDGMENT PA2-171
TEMPOROMANDIBULAR DISORDER PE2-129
TENASCIN PE2-016
TESTOSTERONE PA1-177
PE2-158
S54-1
TETRAHYDROBIOPTERIN PA3-032
PA3-079
PA3-096
PA3-100
PE1-093
PE3-053
THALAMIC RETICULAR NUCLEUS PE1-144
THALAMO-CORTICAL PA2-051
THALAMOCORTICAL PROJECTION PA1-017
PA2-108
THALAMOFUGALPATHWAY PE3-147
THALAMUS PA1-143
PA1-144
PA1-165
PA1-180
PA2-104
PA2-136
PA2-185
PA3-042
PA3-101
PA3-116
PE1-166
PE1-193
PE1-206
PE1-208
PE2-035
PE3-146
PE3-210
PE3-227
S19-2
THERMOGRAPHY PE2-118
THERMOREGULATION PA2-054
PE2-150
THETA OSCILLATION PE1-199
THETA-RHYTHM PA2-025
PA2-131
PE3-233
S31-4
THIOESTERASE PE2-215
THRESHOLD TEMPERATURE PE2-117
THYMOSIN BETA4 PE3-107
THYROID HORMONE PE2-001
S20-1
THYROXINE PA3-097
PE2-168
PE2-169
PE3-125
TIME LAPSE PA1-051
TIME-LAPSE PE2-028
TIMING PA2-184
TISSUE OXIDATION PE2-218
TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR PE2-123
TLCK PA1-097
TNF PA1-109
PE3-103
PE3-108
TNF ALPHA PE3-109
TOLERANCE PA3-165
TONGUE PA1-146
TOOL USE PA2-167
PE3-213
PE3-214
TOPOGRAPHY PE1-214
S47-3
S47-4
S47-5
TOXICITY PA2-067
PE2-192
PE3-124
TRACER PA1-133
PE1-137
TRACT PE3-007
TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION PE2-216
TRANSCRIPTINAL FACTOR PA1-010
TRANSCRIPTION PA1-029
PA1-067
PA2-137
PE2-032
PE2-050
S15-1
S35-1
TRANSCRIPTION FACTOR PA1-002
PA1-008
PA1-015
PA1-031
PA1-092
PA3-139
PE1-110
PE2-021
PE2-021
PE3-024
S05-6
TRANSECTION PA1-162
TRANSFER OF LEARNING PE2-236
TRANSGENIC PA3-089
PA3-107
PE3-189
S03-3
S04-5
TRANSGENIC MICE PA2-092
PE1-174
PE3-199
S03-4
S07-3
TRANSGENIC MOUSE PA3-129
PE1-227
S03-1
TRANSIENT EXPRESSION PE3-181
TRANSLATION PA2-048
S49-5
TRANSMISSION PE3-025
S34-2
TRANSMITTER S21-3
TRANSMITTER RELEASE PA2-024
PE1-023
PE3-038
TRANSPLANT PA2-128
TRANSPLANTATION PE2-068
PE2-069
PE2-072
PE2-081
PE3-150
S06-2
S44-3
S47-2
TRANSPORT PE1-067
PE3-112
S22-2
TRANSPORTER PA2-064
PE1-066
PE1-068
PE1-070
PE1-071
PE1-075
PE1-077

PE3-065
PE3-067
PE3-119
PE3-120
PE3-121
S43-2
S43-3
S43-5
S48-5
TRAUMATIC EPILEPSY PA3-143
TREADMILL PA3-037
S26-2
TRIAL AND ERROR PE3-219
TRIGEMINAL PA2-010
PA3-047
PE2-145
TRIGEMINAL GANGLION PA1-137
TRIGEMINAL MESENCEPHALIC NEURON PA2-008
TRIGEMINAL NERVE PE2-053
TRIMETHYLTIN PA1-099
PA3-035
TRK PA1-063
PA1-065
PA1-141
PA3-005
PE2-067
TRK B PE1-177
TRKB PA1-062
PA1-064
TRK-C S47-1
TROPHIC FACTOR PA3-002
S22-3
TRP CHANNEL PA2-001
TRYPTOPHAN PE1-063
TSLC1 PA1-085
TTX PE1-020
TUBULIN PA2-035
PE3-092
S50-6
TUFTED CELL PA1-124
TUMOR NECROSIS FACTOR S48-4
TWO-HYBRID SYSTEM PA1-096
TYROSINE PE2-181
PE2-182
TYROSINE HYDROXYLASE PA1-068
PA2-056
PA3-023
PA3-079
PA3-087
PE1-093
PE2-020
PE3-053
PE3-061
PE3-155
TYROSINE KINASE PA2-005
PE1-079
PE3-082
PE3-094
PE3-098
PL-6
TYROSINE NITRATION S12-3
TYROSINE PHOSPHORYLATION PA1-065
PE1-079

U

ULTRASOUND PE1-216
ULTRASTRUCTURE PA3-144
UMAMI PE2-102
UNIT PA1-154
PE1-186
UPTAKE INHIBITOR PE3-030
URINARY BLADDER PA3-058
UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR PE2-123
UTRICULUS PA1-115

V

V1 PA2-115
V4 PA2-117
PA2-118
PA3-077
VACUOLE S23-1
VAGAL AFFERENT PA1-138
VAGUS HYPERACTIVITY PE2-153
VANILOID RECEPTOR 1 PE2-117
VARICOSITY PA3-130
VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL PE3-174
VASOACTIVITY PE2-155
VASOMOTION PE2-155
VASOPRESSIN PA1-087
PA1-173
PE2-156
PE2-159
PE3-186
VASOTOCIN PE3-187
VEMTROLATERAL PREFRONTAL CORTEX PE3-216
VENTRAL S44-2
VENTRAL MEDULLA PE3-173
VENTRAL PALLIDUM PA1-129
VENTRAL PREMOTOR CORTEX PE2-228
VENTRAL RESPIRATORY GROUP PE3-165
VENTRAL STRIATUM PA1-129
VENTROMEDIAL PREFRONTAL CORTEX PE3-224
VERGENCE PA3-051
PE1-131
VESICLE PA2-036
PA2-062
PA2-079
PE1-066
PE1-068
PE1-075
VESICLE RECRUITMENT PE1-112
PE1-113
VESICLE SECRETION PE3-022
VESICULAR GABA TRANSPORTER PA1-018
VESTIBULAR PA1-121
PE1-031
S37-1
VESTIBULAR NEURON PA1-111
PA1-115
VESTIBULO-OCULAR REFLEX PA2-147
VIBRISSA[WHISKER] PE3-146
VIEW INVARIANCE PA2-121
VIGILANCE S13-2
VIRTUAL REALITY PE3-222
VIRUS VECTOR PA3-023
PA3-158
VISCERAL MUSCLE PE3-090
VISION PA2-119
PA3-072
PA3-073
PA3-074
PA3-078
S08-6
S26-4
VISUAL PA2-109
PA2-123
PA3-008
PE1-132
PE1-159
PE1-161
PE1-162
PE1-163
PE1-215
VISUAL AREA PA2-179
VISUAL ATTENTION PA2-178
VISUAL COMPLETION S02-4
VISUAL CORTEX PA2-112
PA2-113
PA2-120
PA2-125
PE1-024
PE1-029
PE1-168
PE2-018
PE3-037
S11-3
VISUAL DISCRIMINATION PE1-205
PE3-220
VISUAL EVOKED POTENTIALS PA3-075
VISUAL LONG-TERM MEMORY S22-5
VISUAL PERCEPTION S02-4
VISUAL PROSTHESIS S08-6
VISUAL RECOGNITION PE2-238
VISUAL SEARCH PA2-117
PA2-118
VISUAL STIMULATION PE3-147
VISUAL SYSTEM PA2-129
S13-6
VISUAL TARGET PE1-141
VITAMIN PA3-104
PA3-123
PA3-146
VOLTAGE CLAMP PA2-007
VOLTAGE SENSITIVE DYE PA1-017
PA3-066
PE1-187
PE1-222
PE3-004
S08-5
VOLTAGE-DEPENDENT CALCIUM CHANNEL PA2-020
PE3-011
S33-1
S33-6
VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNEL PE1-008
VOLUME TRANSMISSION S13-4
VOMERONASAL ORGAN PA1-134
VOMERONASAL SYSTEM PA2-152
VOMITING PE2-138
VON HIPPEL LINDAU GENE PE2-026
VOTAGE SENSITIVE DYE PA1-114
VPS45 PA2-029
VTA [VENTRAL TEGMENTAL AREA] PA1-154

W

WAKING PE3-197
WALKING PA3-037
PE2-217
WATER PE1-234
WATER CHANNEL PA2-063
WATER MAZE PA3-098
PE1-211
PE1-212
WAVE PA1-053
PE3-115
WGA S07-3
WHISKER PA1-151
WHITE MATTER PE1-050
WHOLE CELL RECORDING PE3-044
WITHDRAWAL REFLEX PE2-134
WNT PE2-033
WNT FAMILY PA1-027
WORKING MEMORY PE1-042
PE1-135
PE1-188
PE1-206
PE1-207
PE1-208
PE3-211
PE3-216
PE3-218
PE3-234
PE3-235
PE3-236
S17-3

X

XENOPUS PE2-146
XENOPUS OOCYTE PE1-009
PE1-102
PE3-080

Y

YAWNING PA1-156
PA1-172
PE2-152
YEAST TWO-HYBRID SYSTEM PA1-069
YOTARI PE3-142
PE3-148
YOUNG RAT PA2-153
YOUNG RATS PA2-154

Z

ZEBRA FINCH PA2-157
ZEBRA FISH PE1-218
PE2-053
PE3-159
ZEBRAFISH PA1-006
PA1-032
PE1-225
PE2-033
PE2-037
S19-1
S35-4
ZEBRAFISH EMBRYO PE3-160
ZINC PA2-005
PA3-187
ZINC FINGER PE2-021
PE2-021
ZINC SALFATE PE3-151

謝　辞

本合同大会を開催するにあたり、下記の企業および団体から多大な御援助を戴きました。ここに衷心より感謝の意を表します。(第24回日本神経科学大会・大会長，第44回日本神経化学会・大会長代行)

御寄附・御助成

大阪医薬品協会

アストラゼネカ(株)
小野薬品工業(株)
(株)三和化学研究所
住友製薬(株)
東和薬品(株)
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
扶桑薬品工業(株)
ロート製薬(株)
(株)アズウェル
興和新薬(株)
シェリング・プラウ(株)
大日本製薬(株)
日本新薬(株)
バイエル薬品(株)
丸石製薬(株)
ウェルファイド(株)
沢井製薬(株)
塩野義製薬(株)
武田薬品工業(株)
日本シエーリング(株)
菱山製薬(株)
マルホ(株)
(株)大塚製薬工場
参天製薬(株)
新日本薬品(株)
田辺製薬(株)
日本臓器製薬(株)
藤沢薬品工業(株)
メルク・ホエイ(株)

(社)東京医薬品工業協会

旭化成(株)
エーザイ(株)
化研生薬(株)
杏林製薬(株)
呉羽化学工業(株)
第一製薬(株)
(株)ツムラ
テルモ(株)
日研化学(株)
日本たばこ産業(株)
萬有製薬(株)
三笠製薬(株)
明治乳業(株)
雪印乳業(株)
アベンティス ファーマ(株)
エスエス製薬(株)
科研製薬(株)
協和醗酵工業(株)
グレラン製薬(株)
大正製薬(株)
テイカ製薬(株)
トーアエイヨー(株)
日本化薬(株)
日本ロシュ(株)
ファイザー製薬(株)
三菱東京製薬(株)
持田製薬(株)
わかもと製薬(株)
アムジェン(株)
エルメッドエーザイ(株)
カネボウ(株)
キリンビール(株)
佐藤製薬(株)
大鵬薬品工業(株)
帝国臓器製薬(株)
富山化学工業(株)
日本ケミファ(株)
日本ワイスレダリー(株)
ブリストル製薬(株)
(株)ミノファーゲン製薬
森永乳業(株)
栄研化学(株)
大塚製薬(株)
キッセイ薬品工業(株)
グラクソ・スミスクライン(株)
三共(株)
中外製薬(株)
帝人(株)
鳥居薬品(株)
日本製薬(株)
ノバルティス ファーマ(株)
北陸製薬(株)
明治製菓(株)
山之内製薬(株)

上記協会以外

(株)アズバイオ
サントリー(株)
東レ(株)
日本全薬工業(株)
ファルマシア(株)
八洲薬品(株)
アラガン(株)
三和理研(株)
日本アルコン(株)
日本イーライリリー(株)
藤本製薬(株)
片山化学工業(株)
帝國製薬(株)
日本オルガノン(株)
(株)日立メディコ
ポーラ化成工業(株)

財団等

(財)細胞科学研究財団
(財)内藤記念科学振興財団
(財)ブレインサイエンス振興財団
Human Frontier Science Program
(財)代謝異常治療研究基金
成茂神経科学研究助成基金
(財)ルイ・パストゥール医学研究センター

機器展示

(株)アイシス
(株)エイコム
オリンパスプロマーケティング(株)
コスモ・バイオ(株)
シグマ　アルドリッチジャパン(株)
住友ベークライト(株)
堂阪イーエム(株)
TRANSGENOMIC Japan, INC.
ナモト貿易(株)
日本光電工業(株)
(株)日本ローパー
浜松ホトニクス(株)
(株)プラネトロン
松浪硝子工業(株)
(株)メディカル・エイジェント
(有)ユニテクス
World Precision Instruments
(株)インターメディカル
(有)EGG（エッグ）
カールツァイス(株)
(株)サイメディア
ショーシンEM(株)
ダイヤメディカルシステム(株)
トミーデジタルバイオロジー(株)
ナカライテスク(株)
(株)成茂科学器械研究所
日本バイオ・ラッド　ラボラトリーズ(株)
(株)ニューロサイエンス
ビー・エー・エス(株)
プライムテック(株)
室町機械(株)
(株)免疫生物研究所
横河電機(株)
インビトロジェン(株)
エッペンドルフ(株)
(有)キミタケコーポレーション
三和通商(株)
スターメディカル(株)
(株)東京インスツルメンツ
豊田通商(株)
(株)夏目製作所
(株)ニコンインステック
日本ミリポア(株)
バイオリサーチセンター(株)
(株)フィジオテック
松下電器産業(株)
盟和商事(株)
(株)ユニークメディカル 企画
ライカマイクロシステムズ(株)

書籍展示

エルゼビア・サイエンス(株)
シュプリンガー フェアラーク
大阪大学生活協同組合・京都大学生活協同組合
ネイチャー・ジャパン(株)
オックスフォード大学出版局
ワイリー・ジャパン

ランチョンセミナー

インビトロジェン(株)
クロンテックカンパニー
日本イーライリリー(株)
ファイザー製薬(株)・エーザイ(株)
オリンパス プロマーケティング(株)
住友製薬(株)
浜松ホトニクス(株)
松下電器産業(株)
カールツァイス(株)
田辺製薬(株)
ファイザー製薬(株)
明治製菓(株)・藤沢薬品工業(株)

広告

(株)アイシス
アムジェン(株)
(株)インターメディカル
(株)エイコム
グラクソ·スミスクライン(株)
三和通商(株)
清水実験材料(株)
住友製薬(株)
ダイヤメディカルシステム(株)
帝人(株)
富山化学工業(株)
日本光電工業(株)
(株)ニューロサイエンス
浜松ホトニクス(株)
フナコシ(株)
(株)山本製作所
旭化成(株)
家田貿易(株)
インビトロジェン(株)
(有)キミタケコーポレーション
沢井製薬(株)
(株)三和化学研究所
ショーシンEM(株)
第一製薬(株)
宝酒造(株)
東芝メディカル(株)
(株)成茂科学器械研究所
日本新薬(株)
ノバルティス ファーマ(株)
阪東印刷紙器工業所
松下電器産業(株)
和研薬(株)
(株)アトムス
(株)医学書院
ウェルファイド(株)
協和醗酵工業(株)
三共(株)
塩野義製薬(株)
(株)スズケン
大正製薬(株)
中外製薬(株)
東和薬品(株)
(株)南江堂
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
バイオリサーチセンター(株)
(株)フィジオテック
三菱東京製薬(株)
和光純薬工業(株)

(五十音順、2001年8月15日現在)

学会掲示板

文部科学省特定領域研究（B）
「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」
第10回東海ニューロサイエンス研究会
合同公開シンポジウム

日　　時：平成13年10月13日（土）
場　　所：第二豊田ホール（名古屋市中村区名駅4-10-27　TEL：052－584－7123）
主　　催：文部科学省科学研究費補助金特定領域研究（B）
共　　催：東海ニューロサイエンス研究会　ノバルティスファーマ（株）
プログラム

10:00～10:10　開会の挨拶　吉田　　純（名古屋大学医学部）

[セッションⅠ]

座長：浅井　清文

10:10～10:40　貝淵　弘三（名古屋大学医学部）
「神経細胞の軸索・樹状突起の運命決定と細胞極性」

[東海ニューロサイエンス研究会招待講演]

座長：吉田　　純

10:40～11:25　桐野　高明（東京大学医科学研究所）
「虚血性脳血管障害治療の展望」

座長：池中　一裕

11:25～12:10　伊藤　正男（理化学研究所）
「21世紀の脳科学への期待」

[セッションⅡ]

座長：和田　圭司

13:10～14:10　池中　一裕（岡崎国立共同研究機構生理学研究所）
「特定領域研究（B）「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」研究班の主な成果」

[特定領域研究（B）招待講演]

座長：木山　博資

14:10～14:55　堀田　凱樹（国立遺伝学研究所）
「ショウジョウバエ神経系細胞の運命決定と glial cells missing 遺伝子」

座長：渡辺　雅彦

15:25～16:10　小澤　瀞司（群馬大学医学部）
「小脳ベルクマングリアにおけるカルシウム透過性AMPA型グルタミン酸受容体の機能」

[セッションⅢ]

座長：高坂　新一

16:10～16:40　工藤　佳久（東京薬科大学生命科学部）
「これからのグリア研究」

16:40～16:50　閉会の挨拶　池中　一裕（岡崎国立共同研究機構生理学研究所）

連絡先：岡崎国立共同研究機構・生理学研究所　岩崎　靖乃、池中　一裕
TEL：(0564)55－7842　E-mail：glia@nips.ac.jp

第12回世界精神医学会横浜大会　演題応募のお願い

第12回世界精神医学会横浜大会
組織委員会委員長　大熊　輝雄
国内プログラム委員会委員長　中根　允文

第12回世界精神医学会（WPA2002横浜）がアジアではじめて開催されます。21世紀はこころの健康を守る「こころの世紀」であると言われています。世界大会の目的は、こころの幸せのために全世界の英知を結集することにあります。そのために横浜大会は、「手をつなごう　心の世紀に」（Partnership for Mental Health）というメインテーマのもとに開催されます。

精神医学関連学会員ならびに精神保健・医療・福祉関連団体の皆様には、第12回世界精神医学会横浜大会に一般演題や講演にご応募いただき、この大会をより意義深いものにして下さるようにお願いいたします。

日　　時：2002年8月24日～29日
場　　所：パシフィコ横浜（横浜国際平和会議場）
応募締切日：2001年12月1日（一般演題、ポスター、講演の申し込み）
連　絡　先：第12回世界精神医学会横浜大会事務局
〒107－0052　港区赤坂9－5－24　赤坂日本ビル (株)コンベンションリンケージ内
TEL：03－5770－5549　FAX：03－5770－5580
E-mail：info@wpa2002yokohama.org
URL：http://wpa2002yokohama.org

千里ライフサイエンスセミナー
「ゲノムの損傷を修復するメカニズム」

日　　時：平成13年10月5日(金)10:00～17:00
場　　所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール
コーディネーター：花岡　文雄（大阪大）、田中亀代次（大阪大）
プログラム

1．ゲノム全体で働くヌクレオチド除去修復の分子機構
理化学研究所細胞生理学研究室専任研究員　　菅澤　　薫
2．ヌクレオチド除去修復、特に転写とカップルした修復について
大阪大学細胞生体工学センター教授　　田中亀代次
3．塩基損傷と単鎖切断の修復機構
東北大学加齢医学研究所教授　　安井　　明
4．二重鎖ＤＮＡ切断修復とＮＢＳ１遺伝子機能
広島大学原爆放射能医学研究所教授　　小松　賢志
5．RecQヘリカーゼの変異によるゲノム維持機構の破綻と疾病
(株)ジーンケア研究所ターゲット探索研究部長　　嶋本　　顕
所長　　古市　泰宏
6．ＸＰＶポリメラーゼによる損傷乗り越え複製のメカニズム
大阪大学細胞生体工学センター助手　　益谷　央豪

大阪大学蛋白質研究所セミナー
「多機能性カルモデュリン依存性タンパク質リン酸化酵素：活性化機構と機能」

日　　時：平成13年11月27日（火）、28日（水）
場　　所：大阪大学蛋白質研究所一階講堂
世 話 人：山内　卓（徳島大学）、徳田　雅明（香川医大）、吉川　和明（蛋白研）

11月27日（火）

13:00～13:05　あいさつ　永井　克也（大阪大・蛋白研）
13:05～13:40　山本　秀幸、宮本　英七　（熊本大・医）
「カルモデュリン依存性プロテインキナーゼIIの多様性とその生理的意義」
13:40～14:15　五十嵐道弘（新潟大・医歯）
「CaMKIIとsyntaxinのCa^{2+}/ATP依存性相互作用」
14:15～14:50　森　　泰丈、遠山　正彌（大阪大・医）
「αCaMKII mRNAの樹状突起への輸送機構」
14:50～15:25　山内　　卓（徳島大・薬）
「カルモデュリン依存性プロテインキナーゼIIと神経機能調節」
15:25～15:40　休憩
15:40～16:15　市村　　徹、礒辺　俊明（東京都立大・理）
「14-3-3ファミリーの標的リン酸化タンパク質のプロテオーム解析」
16:15～16:50　道川　貴章、御子柴克彦（東京大・医科研）
「カルモデュリンによるイノシトール3リン酸受容体チャネルの活性制御」
16:50～17:25　稲垣　昌樹　（愛知県がんセンター研）
「Ca^{2+}・カルモデュリン依存性キナーゼと細胞骨格中間径フィラメント」
16:25～18:00　渡邊　泰男、徳田　雅明　（香川医大）
「CaMキナーゼを介したカルシウムとNOシグナルのクロストーク」

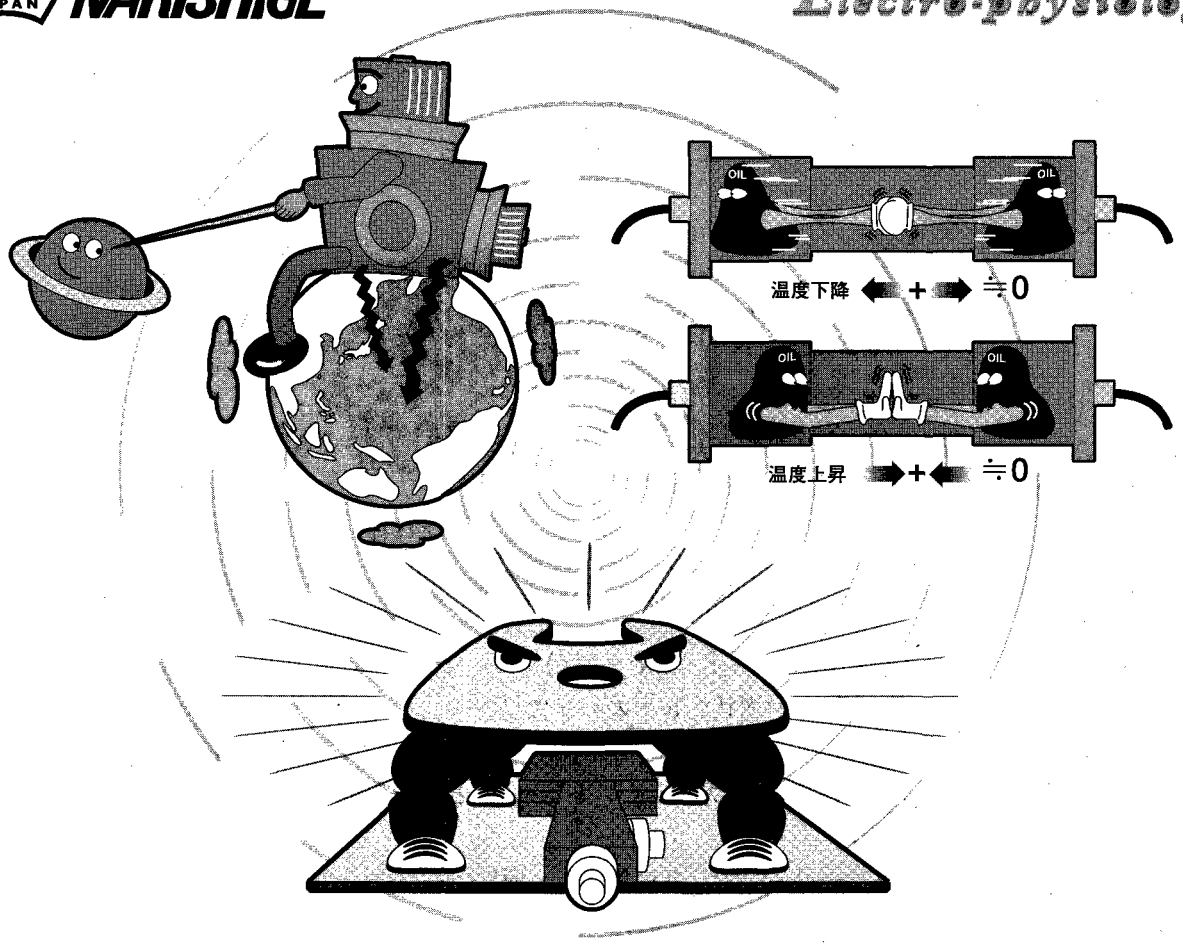
11月28日（水）

9:00～ 9:35　藤澤　　仁（旭川医大）
「CaMキナーゼカスケードの概説」
9:35～10:10　中村　泰尚（東京医科歯科大）
「カムキナーゼ類の脳内、ニューロン内分布。形態学的側面。」
10:10～10:45　松下　正之（岡山大・医）
「Ca^{2+}/CaM依存性キナーゼIの構造制御機構」
10:45～11:20　亀下　　勇（香川大・農）
「CaMキナーゼホスファターゼ；基質特異性と酵素活性制御」
11:20～11:55　徳光　　浩、小林　良二（香川医大）
「CaMキナーゼカスケードの調節機構と生理機能」

[参加費・申込] 不要
[連 絡 先] 〒565－0871　大阪府吹田市山田丘3-2　大阪大学蛋白質研究所　吉川　和明
Tel. 06－6879－8621　Fax. 06－6879－8623

NARISHIGE JAPAN **NARISHIGE**

Electro-physiology



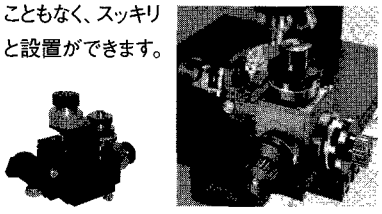
安定が一番

長時間のパッチクランプで、
細胞にダメージを与えないことを最優先に考えました。

手動三次元マイクロマニピュレーター

NMN-21/25

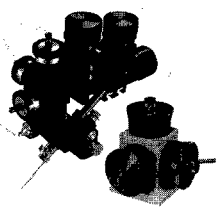
手動でありながら手の振動を針先に伝えない独自の構造を採用。電気コードやチューブがないので、電気障害などに悩まされることもなく、スッキリと設置ができます。



三次元油圧マイクロマニピュレーター

MWO-3

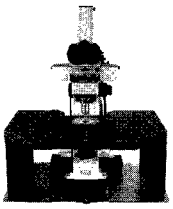
油圧なのに室温が変わってもドリフトが起きにくい画期的なWカートリッジ方式を採用。長時間のパッチクランプでも実験中に電極が抜けるようなことがないので安心してご使用いただけます。



アイソレーションテーブルシステム

ITS-N/0/Z/Z2/L

各種顕微鏡に対応したアイソレーションシステムです。剛性、耐震性・安定性に優れ、複数のマニピュレーターを自由な位置にセット可能。大型ハンドルを装備したXYステージは、重たい顕微鏡もスムーズに移動させることができます。



詳しくは当社担当までお問い合せください。

インターネットホームページなら、他の各種製品の詳細も手にとるように判ります。 http://www.narishige.co.jp

株式会社成茂科学器械研究所

〒157-0062 東京都世田谷区南烏山4丁目27番9号 TEL.03 -3308-8233 FAX.03-3308-2005 e-mail: sales@narishige.co.jp

エレクトロニクスで病魔に挑戦

NIHON KOHDEN

50

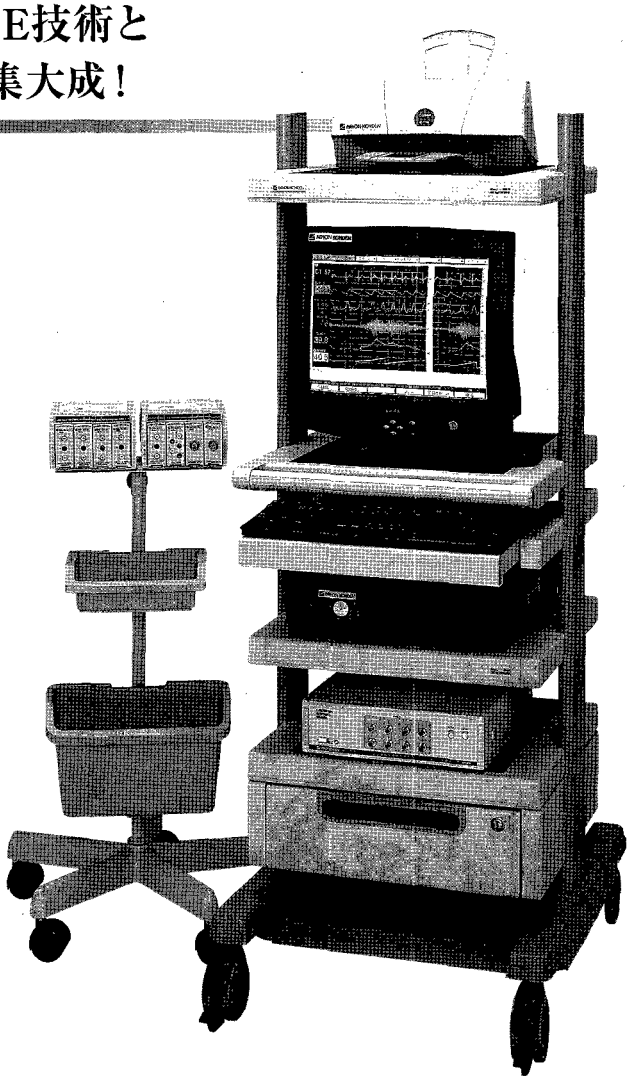
おかげさまで50年
あたたかい、未来のために。

パーソナルコンピュータベースのポリグラフ

ポリグラフシステム

Polygraph System / PEG-1000

**日本光電が長年にわたり培ったME技術と
ポリグラフの経験を、最新技術で集大成！**



多岐にわたる研究分野の、データ収集・演算・解析・レポート作成を見やすい画面表示と簡単操作でサポートします。

■各分野の専用機に近い操作性

分野別ソフトウェアを用意。研究目的に即した実験環境を提供。使用者ごとの個別環境構築も容易。

■見やすく多彩な波形表示

最大16チャネルの波形とイベント入力を表示。コントロール波形表示、計測値表示、デュアルタイムベース(低速、トレンド)表示、解析グラフ表示等各種用意。

■データを有効活用

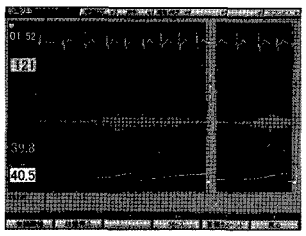
データのテキスト出力可能。各種検索機能、波形計測・各種演算・解析・レポート作成機能搭載。

■検体周りをシンプルにレイアウト

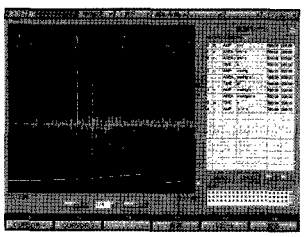
デジタルアイソレーション方式、小型軽量フロントエンド、最大16チャネルの入力構成が可能。

■既存装置からのアナログ信号取り込み可能

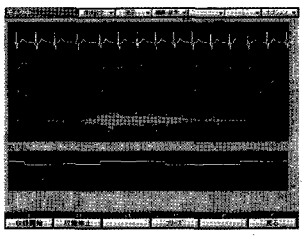
●画面例



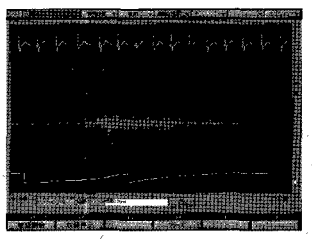
オンライン複合画面



オフライン波形計測画面



デュアルタイムベース表示画面



全画面通常掃引画面

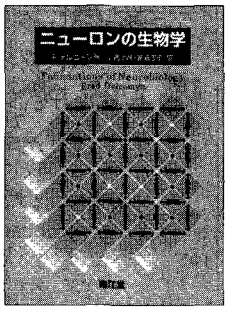
日本光電 東京都新宿区西落合1-31-4
〒161-8560 ☎03(5996)8028

＊カタログをご希望の方は当社までご請求ください。

http://www.nihonkohden.co.jp/

K05-013

ニューロンの生物学



●原著　Delcomyn, F　　●訳　小倉明彦　大阪大学教授　冨永恵子　大阪大学理学部

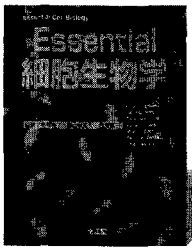
◆脳・神経に関連する研究は著しい発展を続けており，21世紀生命科学の主要な研究テーマの一つとなっている．◆原書は神経生物学を基礎から学べるよう新たに書き下ろされたもので，Nature誌上でも絶賛された定評ある教科書である．◆一貫した流れのある内容構成のもとに，鮮明な写真とわかりやすく美しいカラー図表が豊富に用いられ，本書を通読することによって神経生物学の系統的な理解が可能である．◆各項目の最後にはポイントが短くまとめられ，知識を整理しながら読み進めることができる．◆本文と関連の深いトピックスやアドバンスを解説したボックス（コラム）が随所に配され，章末には厳選された参考図書と原著論文のリストが掲げられており，より専門的な知識を得るための配慮もなされている．

■A4変型判・662頁
定価（本体8,000円十税）
ISBN4-524-22431-9

（本書は，㈱トッパンから南江堂が版権を引き継いだものです．）

主要目次

第1部　神経生物学を学ぶために
神経系への招待／神経系を築く諸要素／神経系の構造
第2部　細胞間コミュニケーション
静止状態のニューロンの電位／神経の興奮／シナプス伝達／神経伝達物質とその放出／シナプス活動の統合
第3部　感覚系
感覚系の性質／感覚情報の符号化と調節／視覚系／聴覚／化学感覚／体性感覚とその他の感覚
第4部　運動系
筋肉とその制御／反射とパターン発生／運動出力の感覚による調節／脳と運動出力
第5章　統合系と運動行動の神経基盤
逃避行動の機構／単純な行動の解析／複雑な行動の神経基盤
第6部　神経系の柔軟性
神経系の発生／発達に伴う可塑性／行動の可塑性：学習／ホルモンと神経系
付章　体の位置の名づけ方



Essential 細胞生物学

●監訳
中村桂子・藤山秋佐夫・松原謙一

世界的に定評のある「細胞の分子生物学」のエッセンシャル版．「細胞の分子生物学」と同じ編集執筆陣が，初学者向けに新たに編集．ビジュアルなカラーの図を多用し，基礎から最新のトピックスまで，要点を押さえたわかりやすい記述と適切なボリュームは講義のテキストとしても個人の学習用としても最適．生命科学を学ぶ者にとって必読のテキスト．

■A4変型判・764頁　定価（本体8,000円十税）　ISBN4-524-21781-9

nkd 南江堂

〒113-8410　東京都文京区本郷三丁目42－6
（営業）TEL 03-3811-7239　FAX 03-3811-7230

クリエイティブな

●書籍
●広告
●カタログ
●ポスター
●ホームページ作成　etc・・・

あらゆる出版物からホームページ作成まで
GOOD JOBしてます

阪東印刷紙器工業所
〒553-0004
大阪市福島区玉川3丁目6番4号
TEL. 06-6443-0936（代）FAX. 06-6443-1684
E-mail：bandopv@skyblue.ocn.ne.jp

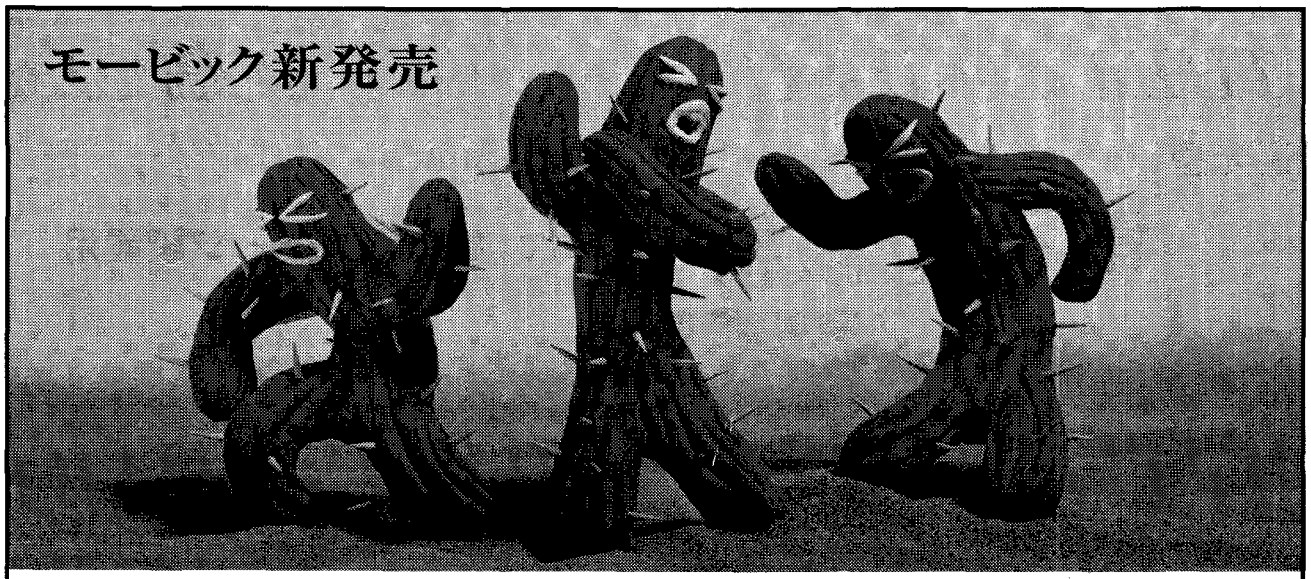
人にやさしい“くすり”を世界の人びとに

SKK

株式会社 三和化学研究所

本社/名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

●ホームページ http://www.skk-net.com/



新発売
薬価基準収載

非ステロイド性消炎・鎮痛剤 劇薬 指定医薬品

モービック®カプセル 5mg・10mg

Mobic® Capsules 5mg・10mg（メロキシカム製剤）

薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書等をご覧ください。

製造発売元

Boehringer Ingelheim 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

資料請求先：学術情報部

〒101-0064 東京都千代田区猿楽町2-8-8 住友不動産猿楽町ビル13階

2001年2月作成（2000.12）

YAMAMOTO

全自動生産ラインにより、ハイ・クオリティ，ロー・コストな製品をお届けします。

滅菌シャーレ

【特長】

① 高質ポリスチレンを使用。透明度が特に高く光学的観察に最適です。
② 肉厚で、破損しにくい製品です。
③ フタの内面に３ヶ所リブがついているため、通気性をそこないません。
④ フタ上面にすべり止めがあり、積み重ねて使用できます。
⑤ フタ上面にすり部分があり、試料名などを鉛筆等で記入できます。
⑥ 電子線滅菌または、γ(ｶﾞﾝﾏ)線滅菌のいずれかをご指定下さい。

YS-90-15　90φ×15（浅型）　500入り（10枚包装×50袋）
YS-90-20　90φ×20（深型）　500入り（10枚包装×50袋）

ヒートシールバッグ

【特長】

① －８０℃から＋８０℃まで使用できます。
② 通常のシール機で簡単にシールでき、完全密封が可能です。
③ 少々のことでは破れません。（特殊ラミネートフィルム製）
④ シワがよらないので均一にハイブリダイゼーションが行えます。
⑤ パウダー等は一切使用していません。

Mサイズ　２００×２００　１００枚入り
Ｌサイズ　２００×３００　１００枚入り

株式会社 山本製作所

〒605-0981　京都市東山区本町二丁目81番地
(TEL)075-541-8144　(FAX)075-561-4715

THERMO-DISC

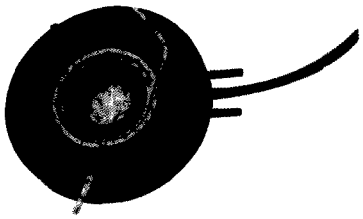
新製品　研究用

透過光型　　**DTC-300C**

電子恒温槽（5℃～50℃）顕微鏡ステージ設置用







数々の特長

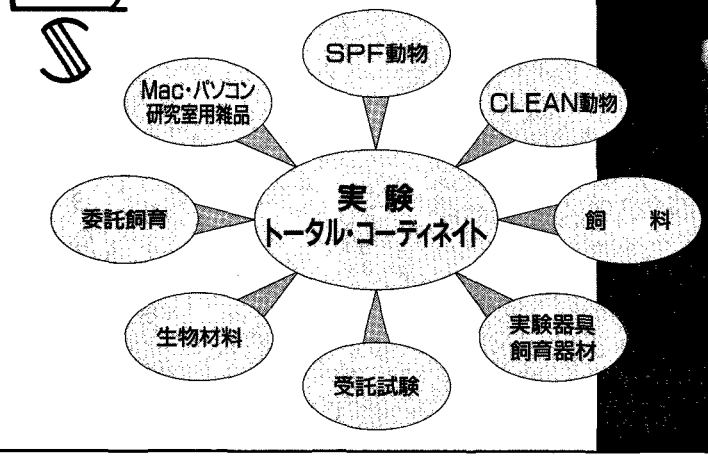
☆ 細胞培養皿（カルチャーディッシュ）内の温度を一定に維持します。
☆ 注入薬液は予熱溝にて予熱します。
☆ 5℃～50℃までの任意温度に設定
☆ 温度暴走を発生しない新たな構造です。
☆ 実際の任意部位を、別センサーにて高精度の計測をします。
☆ ノイズは発生しません。

価格 本体 ¥330,000－　バス ¥220,000－

ダイヤメディカルシステム株式会社

〒185-0012　東京都国分寺市本町３丁目14番地10号
TEL　042－328－2678　FAX　042－328－2682
E-mail:diamedical@mri.biglobe.ne.jp

SHIMIZU
Laboratory Supplies



健康社会づくりのお役に立つことの誇りが、
厳しい品質管理を支えています。



日本エスエルシー株代理店

実験動物・実験器具生産販売　京都・滋賀・大阪・兵庫・岡山・福山・広島・島根・鳥取まで、定期便でお届けします。

清水実験材料株式会社

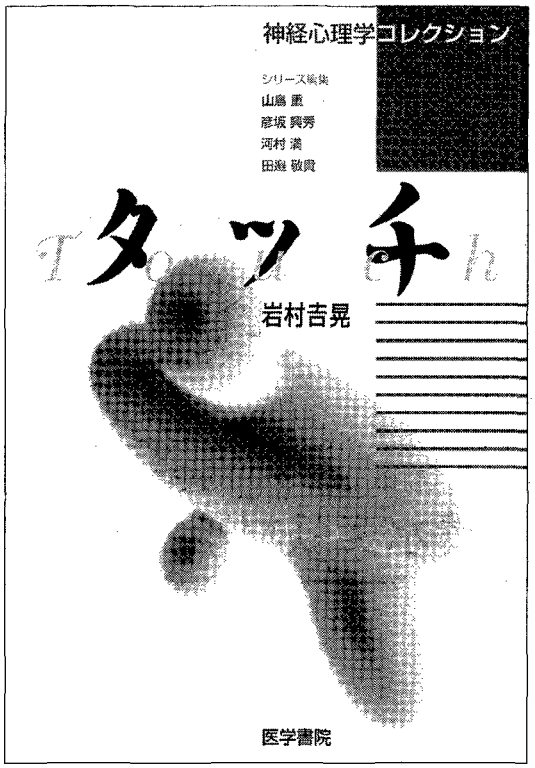
〒606-8304
京都市左京区吉田下阿達町37　TEL.075-752-0531㈹　FAX.075-771-9741

ダイナミックで複雑な脳の働きを新しい切り口でとらえ直す『神経心理学コレクション』第3弾!

《神経心理学コレクション》
タッチ

新刊

岩村吉晃　東邦大学教授・第一生理学



人間にとって最も基本的な感覚である体性感覚研究の世界的第一人者である著者のライフワークの結晶。とりわけ本書では、手の機能と身体感覚という視点から触感や認知に関わる問題を取上げ、大脳の構造的基盤を分かりやすく論ずるとともに、注意や自己意識のほか、その異常や情動など多様な問題についても言及している。

主要内容

第1章　タッチの感覚
第2章　タッチの生理学
第3章　タッチの大脳表現
第4章　痛み、痒み、温度感覚、内臓感覚の大脳表現
第5章　手の運動と体性感覚
第6章　さわる、さわられる
第7章　認識の基盤としての体性感覚
第8章　体性感覚系の基礎知識

●A5　頁296　2001年
定価(本体3,500円+税)　送料実費
[ISBN4-260-11855-2]

好評発売中

《神経心理学コレクション》既刊本

痴呆の症候学

ハイブリッド CD-ROM付

田邊敬貴　愛媛大学教授

●A5　頁116　2000年　定価(本体4,300円+税)
送料実費　[ISBN4-260-11848-X]

神経心理学の挑戦

山鳥　重　東北大学教授／河村　満　昭和大学助教授

●A5　頁200　2000年　定価(本体3,000円+税)
送料実費　[ISBN4-260-11847-1]

『神経心理学コレクション』続刊予定

シリーズ編集
山鳥　重・彦坂興秀・河村　満・田邊敬貴

- 表情を解剖する（C.Bell 著／岡本　保 訳）
- 記憶の神経心理学（山鳥　重）
- 認知神経解剖学（河村　満・望月　聡）
- 道具使用の神経心理学（入来篤史）
- 側頭葉の神経心理学（池田　学）

医学書院　〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3　(販売部) TEL 03-3817-5657　FAX 03-3815-7804
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp　http://www.igaku-shoin.co.jp　振替 00170-9-96693

ATMS DIGITALS Medical Library
CD-ROM & BOOK Information



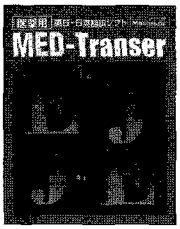
Microsoft Excel 医学統計アドインソフト
StatMate III (スタットメイト3)

開発：高橋　泰生
（天理よろづ相談所病院小児科）

¥36,000 CD-ROM Mac版・Win版別売

Microsoft Excelの関数・マクロ機能を駆使して作成された医学用統計プログラムの画期的な集大成。Excelのデータをそのままコピー&ペーストし，計算ボタンを押すだけで統計処理を行うことができる。また，主要な検定法はグラフを作成することができる。256ページのリファレンスが付属，サンプルデータも用意されているので，医療統計の学習にも利用できる。わずらわしいデータ変換や新たな操作方法を覚える必要がなく，Excelユーザなら，その日から統計処理が可能である。

動作環境		
	Macintosh	最小稼動メモリ：48MB以上／ハードディスク空き容量：18MB以上／ディスク装置：CD-ROMドライブ／Macintosh版 Microsoft Excel 98 あるいは Microsoft Excel 2001が必須および動作すること
	Windows	最小稼動メモリ：32MB以上／ハードディスク空き容量：20MB以上／ディスク装置：CD-ROMドライブ／Windows版 Microsoft Excel 97 あるいは Microsoft Excel 2000が必須および動作すること



医薬用　英日・日英翻訳ソフト
MED-Transer

開発元・販売元：（株）ノヴァ
販売：（株）アトムス

¥398,000 CD-ROM Mac版・Win版別売

※Med-Transerの体験版CD-ROMをご入用の方は，アトムスまでお問い合わせください。

業務用翻訳ソフトで最も定評ある「PC-Transer」の医療特化型が新発売。医学論文の翻訳，各種申請書類の作成を支援する。国際的な医薬規制用語集のMedDRA用語を優先訳として，より正確な翻訳が可能となり，医薬用基本辞書は英語約28万語，日本語30万語を収載している。英日では，約10万語の医療・医学辞書を領域別に５つに細分化し目的に合わせた辞書を設定することにより，翻訳の効率を高めている。データベースに蓄積した例文を利用して翻訳する「対訳データベース」機能を搭載しているので，柔軟な翻訳表現が可能になった。

動作環境		
	Macintosh	対応OS：MacOS7.6～9（PowerPCのみ）／対応機種：PowerPC搭載機以降／使用メモリ：ej・jeともに15MB以上／ハードディスク空き容量：ej … 110MB以上（19分野専門辞書は250MB以上），je … 85MB以上（19分野専門辞書は75MB以上）／対応ブラウザ：Netscape Communicator4.0/4.7（日本語版），Internet Explorer　4.0/5.0/5.5（日本語版）
	Windows	対応OS：Windows Me/2000/98/95/NT4.0（日本語版）／使用メモリ：ej・jeともに29MB以上／ハードディスク空き容量：ej … 105MB以上（19分野専門辞書は180MB以上），je … 85MB以上（19分野専門辞書は 75MB以上）／対応ブラウザ：Netscape Communicator4.0/4.7（日本語版），Internet Explorer 4.0/5.0/5.5（日本語版）
	＊ ej＝MED-Transer/ej（英日），je＝MED-Transer/je（日英）	



Stedman's Electronic Medical Dictionary, Ver.5.0
ステッドマン電子医学辞書，第5版

(Lippincott Williams & Wilkins)

¥15,990 CD-ROM Hybrid

医学領域で愛用され，最も定評ある「ステッドマン」改訂27版の電子辞書。10万2千語の医学用語とその解説をすべて収録。CD-ROM第5版では，鮮明なカラーイラストや写真を1,000以上収載。発音は3万5千語聴くことができる。単語，発音，語源，ハイフンなどを正確・迅速に調べることができる。

動作環境		
	Macintosh	PowerPC 以上／MacOS 7.6.x 以降（9.0.4 動作確認済）／メモリ空き容量48MB以上／HD空き容量25MB以上／3万2千色モード以上／2倍速以上のCD-ROMドライブ
	Windows	Pentium 以上／Windows 95/98 （Windows2000 Professionalで動作確認済）／メモリ空き容量32MB以上／HD空き容量25MB以上／16bitカラー以上／2倍速以上のCD-ROMドライブ



Stedman's Plus Spellchecker 2001
ステッドマン スペルチェッカー 2001

(Lippincott Williams & Wilkins)　New

¥19,990 CD-ROM Hybrid

レポート，論文作成やプレゼンテーション作成時に役立つ，英語医学用語のスペルチェッカー。英語版ワープロのMSWord，日本語版のマイクロソフトワードに組み込むことができる。整形外科学，腫瘍学，心臓病学，産婦人科学，放射線学，病理学，検査医学など57領域の50万語を収録。

動作環境		
	Macintosh	MS-Office 98（Word 98）にて動作確認済み
	Windows	MS-Office2000（Word 2000）にて動作確認済み



DeltaGraphによるグラフ作成テクニック

著者：小西　宏明（自治医科大学胸部外科）

¥3,400　B5変型判・190ページ

レポートや論文の作成には，グラフを効果的に用いることが重要である。本書は，グラフ作成ソフトとして最も定評あるDeltaGraphの使い方を，多数の図によりわかりやすく解説している。一歩差をつけるレポートの作成を目指す方には必須の情報が多く収載されている。

株式会社 アトムス
ATMS 〒113-0033 東京都文京区本郷2－25－2 桝水ビル4F　TEL. 03-3813-6431　FAX. 03-3813-6432
URL:http://www.atms.co.jp/　Mail: support@atms.co.jp

※記載した価格は本体価格です。別途消費税が必要です。　※記載した価格は為替レートの変動，原定価の改訂により変更される場合があります。

Bioptechs
マイクロオブザベーションチャンバー

生細胞の顕微鏡観察に最も進んだチャンバーシステムです。



ΔTディシュで培養し、三重染色した腫瘍細胞



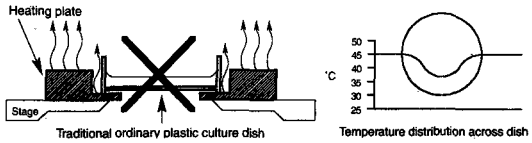
FCS2クローズドシステムで培養したA375ヒトメラノマ細胞

ΔT Dish System

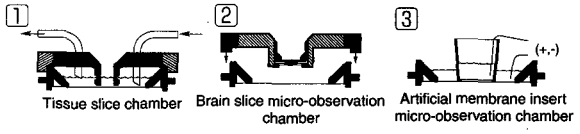
ΔT ディシュは底面に自発熱性のガラスを使用する事により、培養面全体を均一温度に保ちます。

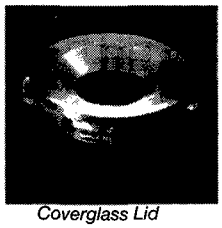


これに対し一般的なディシュでは、ワームプレートを用いて加温するため、中心部の温度が10℃近くも下がってしまいます。



ΔT ディシュはアダプターを接続する事により、さまざまなアプリケーションに対応する事が出来ます。





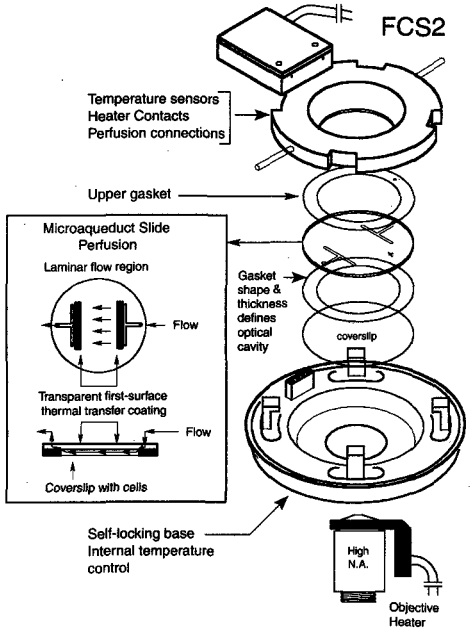
Coverglass Lid



Coverglass Lid with Perfusion

FCS2 Closed System

FCS2 クローズドシステムは細胞を長期にわたり、顕微鏡のステージ上で培養し観察する事が出来ます。



細胞はパテントとなっているマイクロアキダクトスライドのカバースリップ上に培養します。少量の培地が迅速に灌流し、その流れは常にパラレルです。また、構造上から加温により発生した気泡はすべて流れ出すため、顕微鏡の視界を邪魔しません。さらに、高倍率のレンズには対物レンズを加温するオブジェクティブヒーターが有効です。

輸入販売元

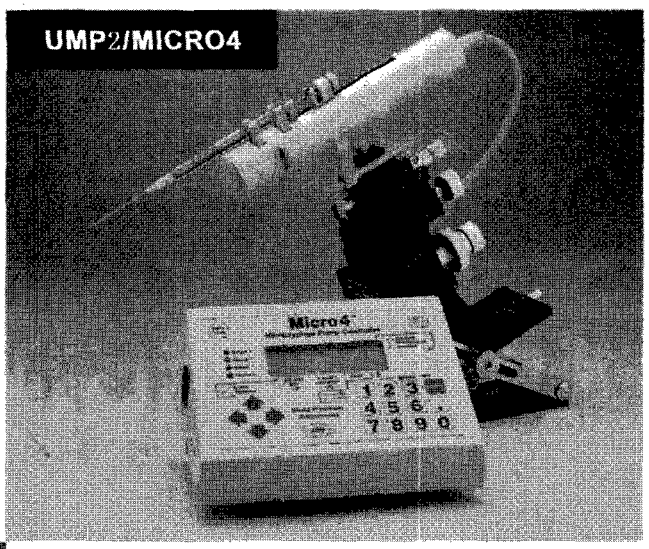
IEDA 家田貿易株式会社

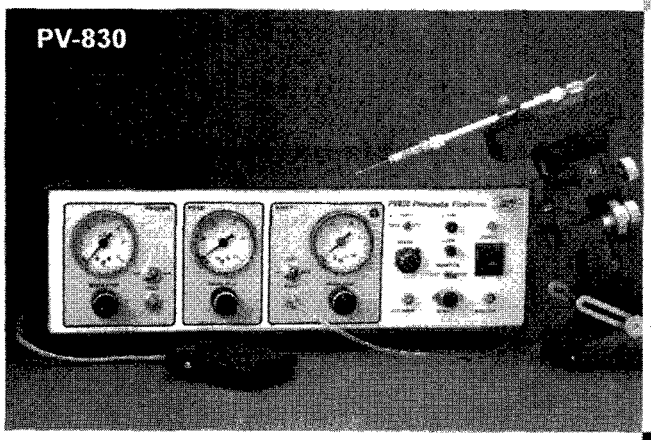
〒113-0033　東京都文京区本郷3-14-16
TEL.03-3816-2861　FAX.03-3814-5347
〒564-0044　大阪府吹田市南金田1-14-5
TEL.06-6338-1518　FAX.06-6338-5626

World Precision Instruments
Laboratory Equipment

マイクロシリンジポンプ
UMP2/MICRO4

◆ 卵母細胞への注入や、生化学薬品及び、染色剤の微量吐出等、幅広い用途に使用できます。
◆ 専用コントローラー（ＭＩＣＲＯ４）を使用し、注入量、注入速度を制御できます。
◆ 0.5μl～1ml のシリンジが使用可能です。



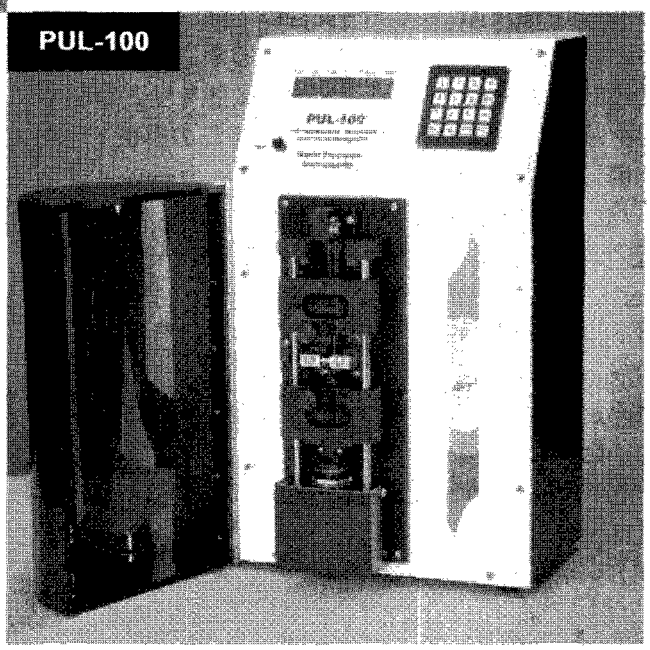


ピコポンプ
PV-830

◆ 細胞内への注入や各種微量注入に最適です。外部圧力源より得た圧力を、本製品内で圧力調整し、陽圧，陰圧をそれぞれ細かく設定できます。
◆細胞を固定しながらの注入が可能です。

マイクロピペットプラー
PUL-100

◆ パッチ電極やイントラ，オーサイト用のガラス電極作成が可能です。
◆ 本体内に10 種類のプログラムを記憶でき、ユーザー別の設定ができます。
◆ オプションのホルダーを使用することによりマルチバレルピペットを引くことが、可能です。
◆ ボックスフィラメントを使用している為、再現性の良い電極作成ができます。



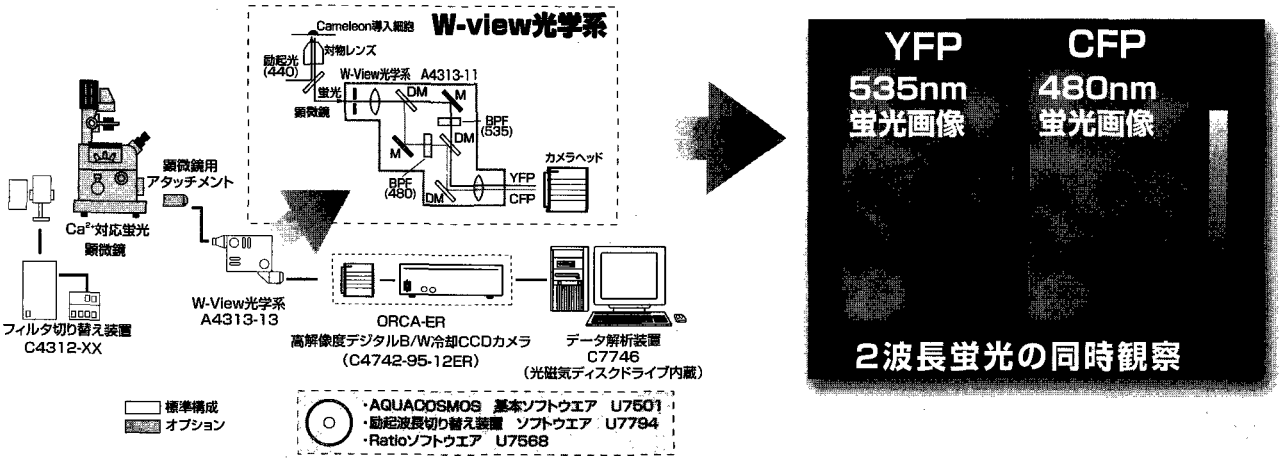
☆ カタログのご請求、お問い合わせは下記までご連絡下さい。

Physio-Tech
総代理店 株式会社 フィジオテック

〒101-0032
東京都千代田区岩本町1-6-3 秀和第三岩本町ﾋﾞﾙ4F
TEL:03-3864-2781　FAX:03-3864-2787
E-mail:sales@physio-tech.co.jp
URL：http://www.physio-tech.co.jp

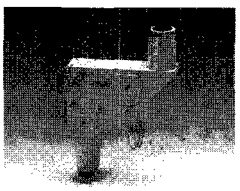
HAMAMATSU

2波長蛍光画像の同時観察による FRET 解析



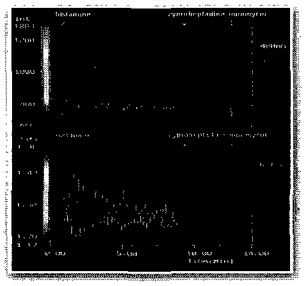
FRETとは、donorであるエネルギー供与体からacceptorであるエネルギー受容体へ励起エネルギーが移動する現象で、この現象を用いる事により、細胞内で起こる生体高分子の構造変化や動態をリアルタイムで画像化することが可能です。近年このFRET現象を利用した蛍光ｃAMP指示薬（フリッカー）、蛍光Ca^{2+}センサ（cameleon）等が開発され、細胞内情報伝達の解明が行われるようになってきています。

AQUACOSMOS/RATIO（FRET対応システム）は、高速冷却CCDカメラとW-VIEW光学系（2波長画像分割光学系）を組み合わせる事で、donorとacceptor 2波長蛍光の同時観察と測定中のレシオ画像の観察が可能です。

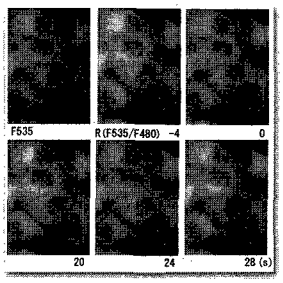


特 長

- W-view光学系を用いたFRETシグナル2波長蛍光画像同時測定
- 高速冷却CCDカメラを用いた高速サンプリング（最速500枚/秒）
- 高速と高精度の2種類の読み出しモード
- 蛍光退色防止のためのシャッター機能
- その他周辺装置とのトリガ入出力



▲各蛍光強度とレシオの経時変化グラフ（サンプリング間隔：4秒）



▲蛍光画像とスーパーインポーズ画像（ビニング：4×4、励起波長：440nm、蛍光波長：480nm/535nm）

データ提供：理化学研究所　脳科学総合研究センター　宮脇淳史先生

AquaCosmos/RATIO（アクアコスモス／レシオ）FRET対応システム

浜松ホトニクス株式会社

システム第一営業部　〒430-8587　浜松市砂山町325-6　TEL（053）452-2148
E-Mail：salesi@sys.hpk.co.jp　　HomePage：http://www.hamamatsu.com
東京支店（03）3436-0491　　大阪営業所（06）6271-0441　　仙台営業所（022）267-0121

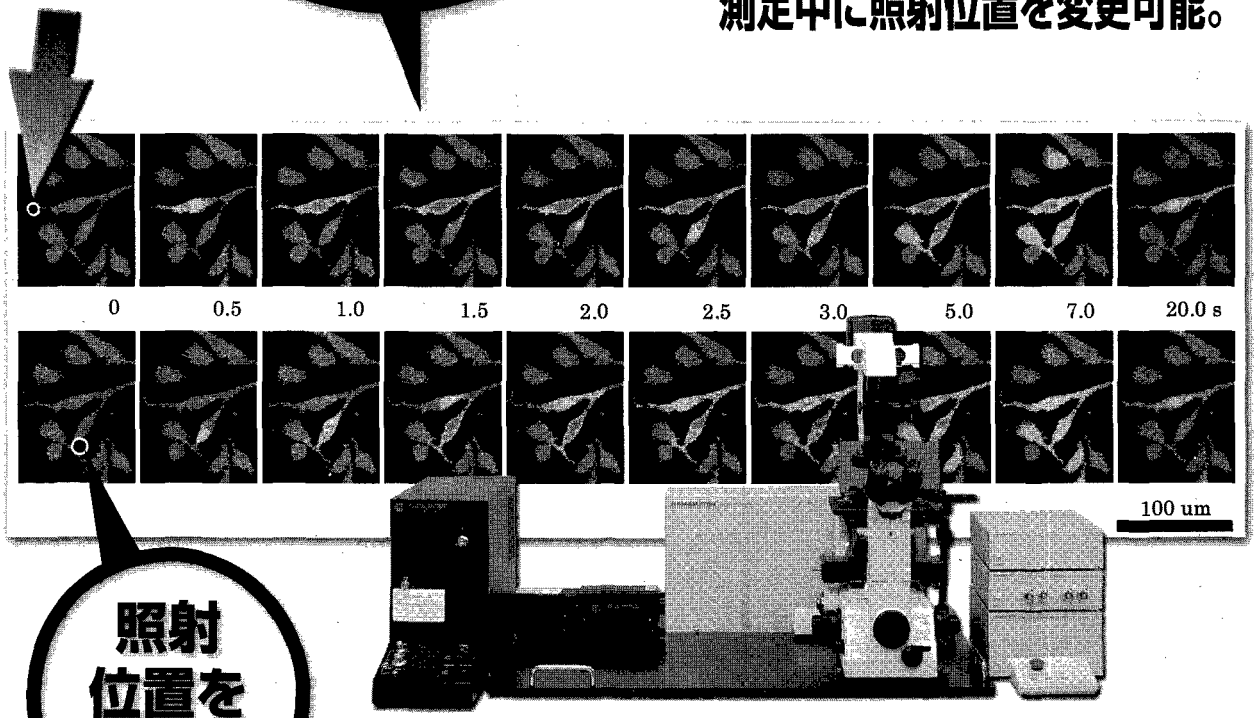
製品Webサイト

http://www.hpk.co.jp/Jpn/products/SYS/RATIOJ.htm

HAMAMATSU

微小領域でのフォトリシスを実現

レーザスポット光で
Caged化合物を解離、
瞬時に細胞内の微小エリアに
生理活性物質を生成。
ガルバノスキャナミラーの採用で
測定中に照射位置を変更可能。



CalciumGreen-1をロードした牛大動脈血管内皮細胞の外液に500μMケージドATP存在下で、2個所の異なる微小領域（上段、下段）でフォトリシスしてATPを生成させた条件での細胞内カルシウムシグナル伝達の違いを観察した測定例。（矢印で示した丸印がレーザ照射部位）

ランダムスキャン型レーザフォトリシスシステムは、生物分野用画像解析システムAQUACOSMOSと組み合わせることにより、Ca^{2+}等の蛍光イメージングの測定中にフォトリシスを行いそれに伴う細胞内のダイナミックな変化を測定することが可能です。

AQUACOSMOSシステムから照射位置、強度、タイミングを制御できますので、複雑な細胞の情報伝達系をより詳細にかつより積極的なアプローチによって解析することが可能です。

特 長

- 高い時間・空間分解能
- 任意の照射位置を自由に設定可能
- 画像取得に同期した照射タイミング
- フォトリシスと蛍光測定の同時観察が可能
- AQUACOSMOSプラグイン

ランダムスキャン型 レーザフォトリシス システム C7350-20シリーズ

浜松ホトニクス株式会社

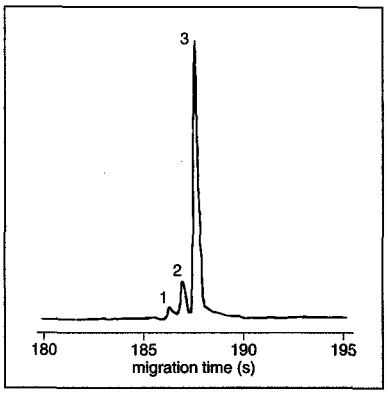
システム第一営業部　〒430-8587　浜松市砂山町325-6　TEL（053）452-2148
E-Mail：salesi@sys.hpk.co.jp　　HomePage：http://www.hamamatsu.com
東京支店（03）3436-0491　　大阪営業所（06）6271-0441　　仙台営業所（022）267-0121

製品Webサイト
http://www.hpk.co.jp/Jpn/products/SYS/RATIOJ.htm

ZETALIF
レーザー励起蛍光検出器

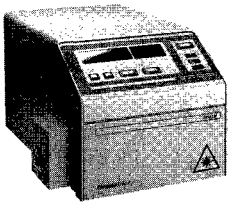
10^{-12} M Rhodamineを S/N ＞ 10で検出

ドーパミンとノルアドレナリンの検出



レーザー：He−Cd 442 nm 10 mW
使用機器：キャピラリー電気泳動装置
試　　料：Microdialisys (30 seconds fraction)
試料容量：1.1 nl
標準サンプル液：10 nmol Noradrenaline, Dopamine
感　　度：0.34 nmol Noradrenaline (250 zmol)
1.8 nmol Dopamine (1.3 amol)
測定結果：① Dopamine
② Noradrenaline
③ Dihydroxybenzylamine (内部標準)

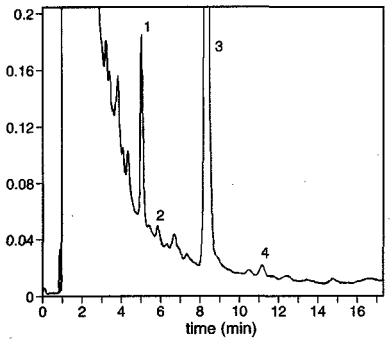
●この高感度検出器により、神経化学、薬理学、生化学、分子生物学、免疫学、農業、食品、環境その他多くの分析分野で研究成果の著しい進歩が実現しました。●ユニークなモジューラデザインを採用しているために、既存のCEやHPLCと結合できます。●可視から近紫外線の範囲（325～800nm）の蛍光物質あるいは蛍光ラベル付き物質を検出します。●酵素、蛋白質、炭水化物、アルコールやチオール、アミン（アミノ酸、ペプチド、神経伝達物質）、アルデヒドやケトン、有機酸などの分析に最適です。●薬物動態学研究のサンプリングがこれまでの10分～30分毎から、80秒毎に短縮でき、また異なる物質を同時に検出できます。●LIF検出器専業メーカーならではの最高性能と汎用性を兼ね備えています。



DECADE
電気化学検出器

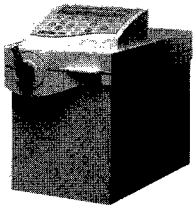
電極の安定時間30分、保証期間5年間 フローセルの内容積は 作用電極部で0.005 μL

血中のカテコールアミンの検出



使用機器：HPLC
カ ラ ム：C-18, ø2×100 mm L
使用セル：VT−03 flowcell. GC working electrode
試　　料：Human plasma
試料容量：20μl
流　　量：0.2 ml / min
測定結果：Peak 1 : Norepinephrine 31 pg
Peak 2 : Epinephrine 2.9 pg
Peak 3 : DHBA(IS) 200 pg
Peak 4 : Dopamine 1.5 pg
E-cell ：600 mV

＜検出器＞●カラム・フローセル・パルスダンパー・インジェクターはファラディシールドオーブンに収納され、従来のアンペロメトリック検出器と異なり、外部の温度や静電気等の電磁波に影響されず安定したベースラインが高S/N比で。●フローセル用チューブと電気ケーブルは極く短かく、ノイズを最小に。●自動バルブで脳透析・静脈透析分野のオンライン分析。●操作はDCモード/パルスモード（PAD）/スキャンモードから選択。●検出条件設定プログラムソフトDIALOGでDECADEをスレーブ/マスターモード操作。＜電極＞●ユニークな設計で高S/N比。●用途に最適なフローセルを多種類から選択。●簡単に洗浄できる作用電極と参照電極。●VT-03の保守用液は塩素酸相当品で無毒性。●作用電極のディスク交換が可能。

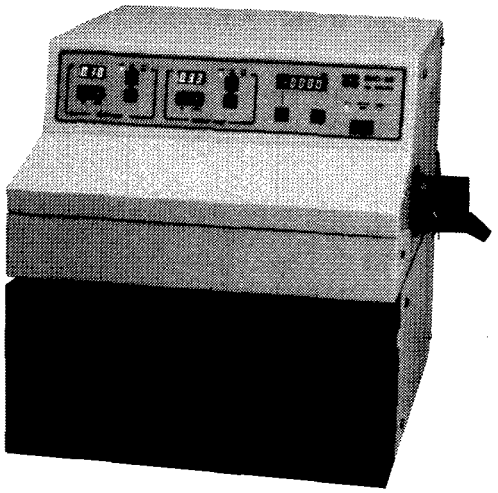


三和通商株式会社 〒108-0023 東京都港区芝浦2-6-16 Tel: (03) 3454-6371 Fax: (03) 3452-3360 e-mail: mailto@sanwatsusho.com

酸化窒素分析システム

EiCOM

液体クロマトグラフとグリース試薬法のドッキング——ENO−200シリーズ



生体試料の測定に最適です

NO Analyzer

NO_2^- NO_3^-の測定から極めて測定が難しい
生体内 NOの動態を知ることができます

- ■0.1ピコモルの他に例を見ない高感度
- ■NO_2^- NO_3^-をカラムで分離するから高精度
- ■安定性と再現性が抜群の実績ある測定法
- ■簡単操作で高稼動率
- ■移動相・反応液の空運転防止機能付

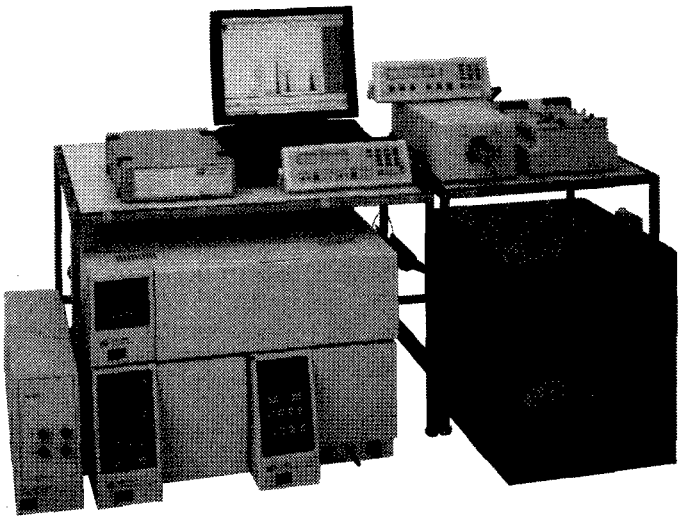
ニトロチロシンの測定についても知見があります

マイクロダイアリシス分析システム

EiCOM

超高感度・高安定の実現——300シリーズ

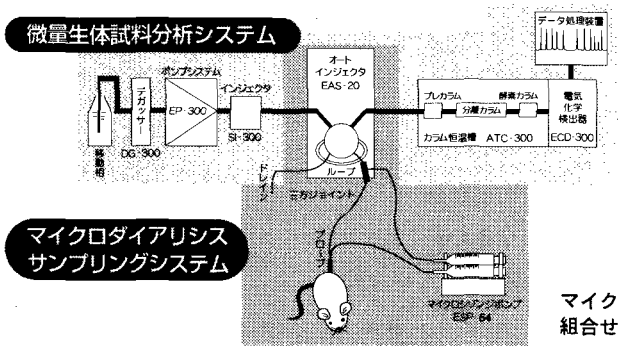
- ◎モノアミン分析システム
- ◎アセチルコリン分析システム
- ◎アミノ酸分析システム
- ◎酸化窒素分析システム
- ◎自動血液サンプリング装置



今まで測定不能だった生体内微量
成分の分析の可能性を追求します

生体内高感度分析についての知見があります

- ●DA 5-HT NE などの神経伝達物質
- ●血中・尿中カテコールアミン
- ●組織中のモノアミン・アセチルコリン
- ●アセチルコリンのエゼリンフリー分析
- ●Glu. GABA などの神経アミノ酸
- ●8OH-dG·DHBA などのフリーラジカル関連成分
- ●GSH·Cysなどのイオウ化合物



- ■ドーパミン、セロトニン、
  ノルエピネフリンでは0.1pgの感度。
- ■エゼリンフリーのアセチルコリン
  分析も可能。

マイクロダイアリシスサンプリングシステムと微量生体試料分析システムの
組合せにより実験動物のフリームービングの状態で測定することができます

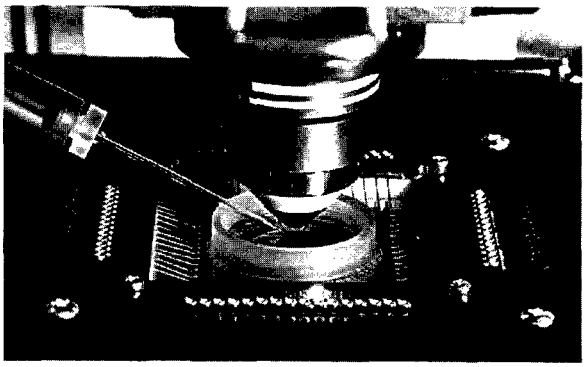
EiCOM 株式会社 エイコム

本　　社：京都市伏見区下鳥羽円面田町24-2　〒612-8474
TEL(075) 622-2112　FAX(075) 622-2114
東京営業所：TEL(03) 3818-5223　FAX(03) 3818-4540
札幌営業所：TEL(011) 813-3268　FAX(011) 813-6001
http: //www.eicom.co.jp　E-mail: eicom@ po.sphere.ne.jp

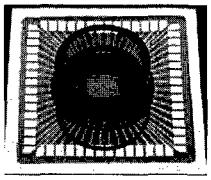
in vitroマルチチャンネル・レコーディングシステム

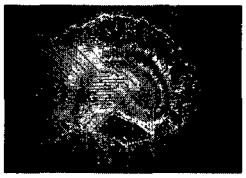
マルチ電極アレー MEA60システム

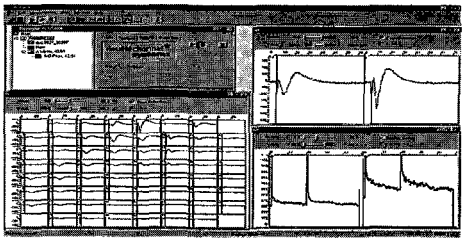
multi channel systems



★マルチ電極アレーは培養細胞、スライス標本を用いて60chに及ぶ連続記録を行います。
★電極はガラス板に最新の印刷・エッチング処理により10μmの電極をマトリックス状に配置しています。
★電極材料はチタン化合物（Ti/TiN）を、絶縁にはシリコンナイトライドを用いて生体への高い親和性、高性能、高耐久性を対応させています。
★マルチ電極アレーに使用されているチタン電極表面は一般の白金電極に比べ単一面積あたりの表面積が数倍の表面積を持ち確実なコンタクトが得られます。
★専用のプリアンプは電極アレーを囲む形で数センチのところに配置され、高いS/N比が得られます。顕微鏡下でシングルセルレコーディング、パッチクランプとの併用も可能です。







マルチ電極アレー

電 極 数：60チャンネル
プレート外寸：5cm × 5cm
電　　極：Ti/TiN 10μmφ、30μmφ
電極抵抗：50～300KΩ（電極に依る）
電極間隔：100μm、200μm、500μm
絶縁材質：シリコンナイトライド500nm（PECVD）

プリアンプ部

ゲ イ ン：標準 ×1200(オプション×500～×5000)
バ ン ド：10～3000Hz(オプション1～5000Hz)
入力抵抗：$10^{11}\Omega$ (3pF)
ノ イ ズ：＜800nV RMS
出　　力：±5
電極接点：ゴールドプレート、スプリング式
サ イ ズ：165×165×20 mm
Pt100温度センサー内蔵
プレートヒーター標準装備

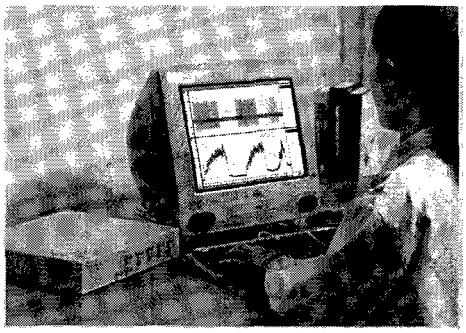
バイオリサーチセンター株式会社
本社 名古屋市東区泉2-28-24（ヨコタビル4F）TEL(052)932-6421 FAX(052)932-6755
東京 東京都千代田区岩本町2-9-7（RECビル）TEL(03)3861-7021 FAX(03)3861-7022

アナログデータ収録・解析システム

PowerLab データの収集から解析・処理まで…… パワーラブシステム

For Macintosh & For Windows

PowerLab ADInstruments



☆高速パワーラブ/Sシリーズ（連続10KHz/16ch） ☆標準パワーラブ/Eシリーズ（標準1KHz/8ch）
USB/SCSI対応　最大サンプリング速度 200KHz　最大サンプリング速度100KHzバースト

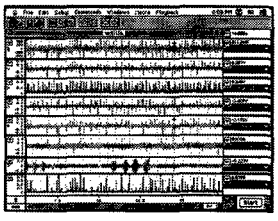
PowerLab/4sp ：高速4ch入力
PowerLab/8sp ：高速8ch入力
PowerLab/16sp：高速16ch入力

PowerLab/200：標準2ch入力
PowerLab/400：標準4ch入力
PowerLab/800：標準8ch入力

PowerLab 新シリーズ
基礎医学実習システム

PowerLab/410：標準4ch入力、+2Bio, 2GP, 1stim
PowerLab/4st：高速4ch入力、+2Bio, 2GP, 1stim

《Chartソフトウェア》
パワフルな
多目的チャートレコーダ
機能を網羅！



設定&データ

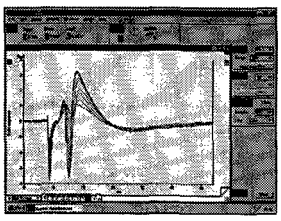
●高性能可変ゲインアンプを内蔵、測定機器の出力を接続するだけで記録をコンピュータ化できます！
●セッティングファイルのSave&Loadで即時スタートが可能！
●テキスト、Pict等優れたデータの互換性！
●ネットワークによりデータの共有化を簡単に実行！

拡 張 性

●1台のコンピュータによるマルチドライブが可能！
●エクステンション機能により機能拡張性（Dose Responce、心電図解析、スパイクヒスト等のソフトウェア）が充実！
●生体アンプ、ブリッジアンプ、血圧アンプなど豊富なフロントエンド！

記録処理

●usecオーダの瞬間的な信号から数時間、数日オーダまで幅広い記録レンジ！
●ハードディスクへのダイレクトレコーディングにより長時間記録にも対応！
●優れたデータ圧縮技術により長時間記録もコンパクトにデジタル保存！
●入出力同時記録が可能（AD, D/A, TTL, パラレルコントロール）！
●Pre-Trigger, Post-Trigger, Signal-Trigger等の幅広い記録モード！
●dv/dt, Rate, Period, Count等のリアルタイムでのオンライン処理！
●MaxValue, Max-Min, Slope等の数十種類の読取り項目とオフライン処理！
●ライン、ドット、ヒストグラムの表示をはじめ、X-Y, FFT, Zoom, DataPad表示！



《Scopeソフトウェア》
デジタルストレージ
オシロスコープ機能を
満載！

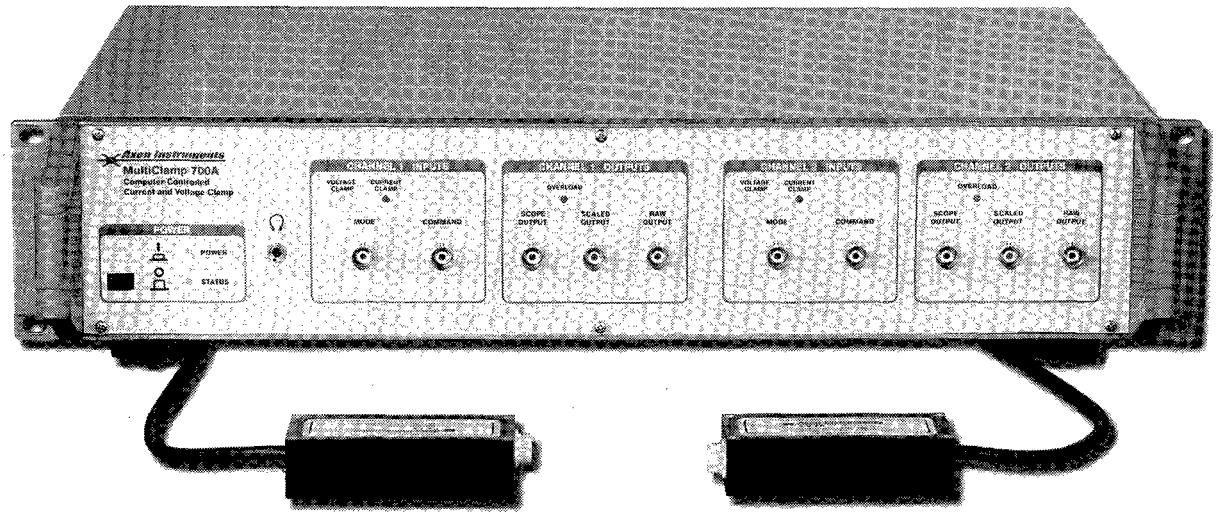
バイオリサーチセンター株式会社
本社 名古屋市東区泉2-28-24（ヨコタビル4F）TEL(052)932-6421 FAX(052)932-6755
東京 東京都千代田区岩本町2-9-7（RECビル）TEL(03)3861-7021 FAX(03)3861-7022

Axon Instruments, Inc.

新製品

—ダブルヘッドステージ—

MultiClamp700A

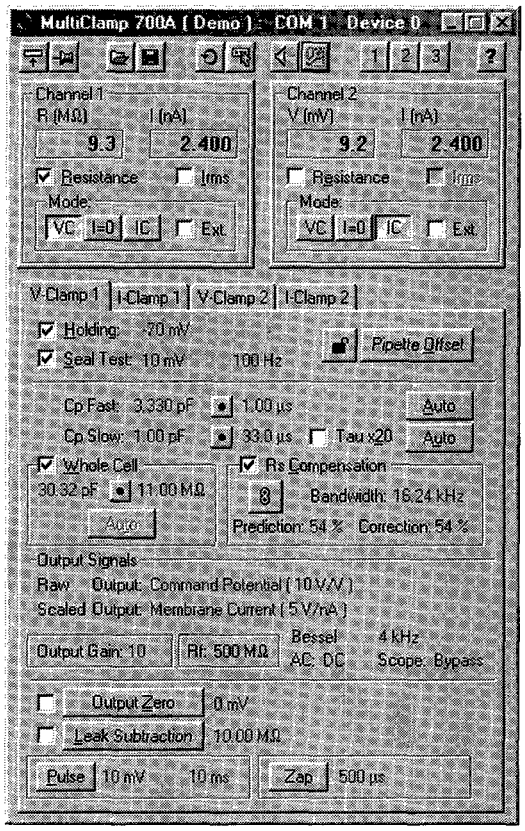


MultiClamp700Aは、コンピュータ制御による２チャンネルの微少電極・パッチクランプアンプです。

- ◆専用ソフトウェアによるコンピュータ制御
  - □自動ブリッジバランス
  - □自動キャパシタンス補正
- ◆ダブルヘッドステージへの対応
- ◆多機能なCV-7A ヘッドステージの採用

次の測定に利用できます。

- ◆Fast Current Clamp
- ◆Voltage Clamp
- ◆ion-selective Electrode Recording
- ◆voltammetry
- ◆amperommetry
- ◆ダブルパッチクランプ



コンピュータ制御

日本総代理店

Inter Medical co.,ltd.
株式会社 インターメディカル

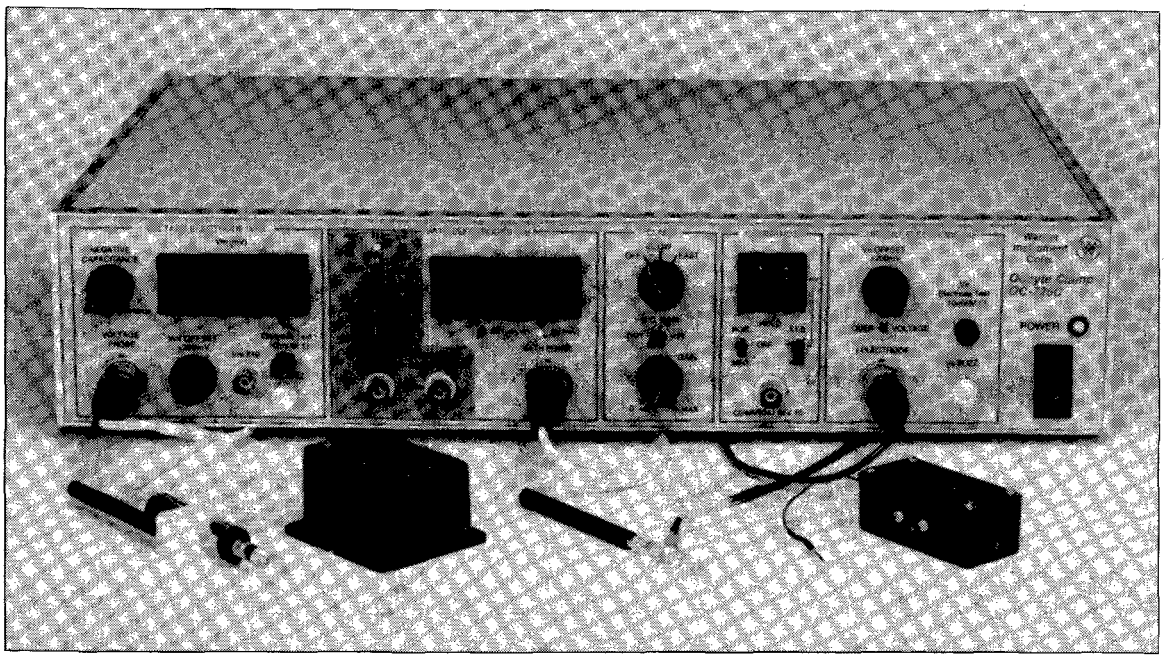
本　　社　〒464-0850　名古屋市千種区今池三丁目40番４号　TEL (052)731-8000(代)
FAX (052)731-5050
東京支社営業部　〒157-0063　東京都世田谷区粕谷三丁目32番16号　TEL (03)5384-6387
FAX (03)5384-6487
大阪営業所　〒532-0011　大阪市淀川区西中島四丁目３番４号　TEL (06)6886-4151
FAX (06)6886-4152

e-mail:int-med@mbf.sphere.ne.jp
website:http://www.intermedical.co.jp/

※詳細は、㈱インターメディカルへお問い合せ下さい。

米国Warner社製

オオサイト クランプ



▲OC-725C

オオサイトクランプOC-725C型はボルテージ、カレント用の2本の電極にてXenopusの卵とかイカの軸索とかの巨きな細胞構築のフォールセル・ボルテージクランプ用に開発されています。

主な特長は

- ±180Vのコンプライアンス
- バス クランプサーキット
- カレント測定範囲の拡充
- ローノイズ
- 4ポール・ベッセルフィルター

WARNER INSTRUMENT CORPORATION

1125 Dixwell Avenue Hamden, Connecticut 06514 USA

有限会社
キミタケコーポレーション

〒472-0006 愛知県知立市山町南引馬野3番地8
TEL (0566) 81−2336
FAX (0566) 81−4631

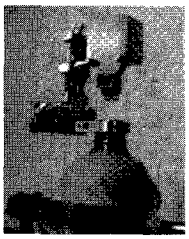
トマス・レコーディング社製

mini-5 マニプレータ

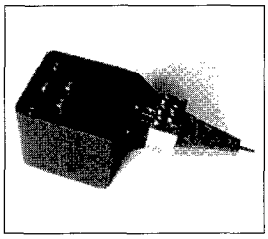
小動物　頭蓋固定式　超小型マニプレータ

IN VIVO ELECTRODE

独トマス社製 mini-5 マニプレータは、ライブな小動物の頭蓋に直接マウントし、5本の電極深度をコントロールする超小型マニプレータです



- ◆ 5本の専用電極を、独立して1μmステップでコントロール
- ◆ ライブな小動物の脳にダイレクトにマウント
- ◆ 電極のドライブ中もデータを連続的に取得可能
- ◆ 長さ90mm／重さ250gのコンパクト設計。動物への負担やストレスを最小限に抑えます
- ◆ スピード可変（1～200μm／秒）
- ◆ プリアンプ内蔵で、優れたノイズ耐性
- ◆ 5本の電極配列は、リニア、円状等のオーダーメイドが可能



レッドシャツ・イメージング社製



in vitro imaging

NEURO●CCD

Cooled－CCD Activity Imaging System

NEURO●PLEX－II

Photodiode Array Imaging System

膜電位イメージング・システム

米レッドシャツ・イメージング社製 NeuroCCD／NeuroPlex-II は、従来の常識を打ち破る高速・ワイドダイナミックレンジを誇る最新のイメージング・システムです。膜電位感受性色素を用いた高速・高解像度イメージングに最適です。

NeuroCCD（高速CCDカメラ使用）

- ◆ フルフレーム 2.7kHz(0.37ms)の高時間分解能、14ビットのワイドダイナミックレンジでありながら、驚異の高空間分解能
- ◆ 記録電極や刺激電極の波形も同時記録可能
- ◆ カメラからソフトウェアまで、一貫したシステム構成
- ◆ カルシウム濃度の高速イメージングにも応用可能

NeuroPlex-II（フォトダイオードアレイ使用）

- ◆ フォトダイオードアレイ(PDA)センサーならではのフルフレーム 1.7kHz(0.6ms)で17ビット(100dB)のワイドダイナミックレンジを実現
- ◆ PDAシステムとしては抜群の464点同時測定
- ◆ 第2世代となって、よりコンパクトでノイズの干渉を受けにくいデザインになりました



トマス・レコーディング社(http://www.thomasrecording.de)
日本代理店
レッドシャツ・イメージング社(http://www.redshirtimaging.com)
日本総代理店

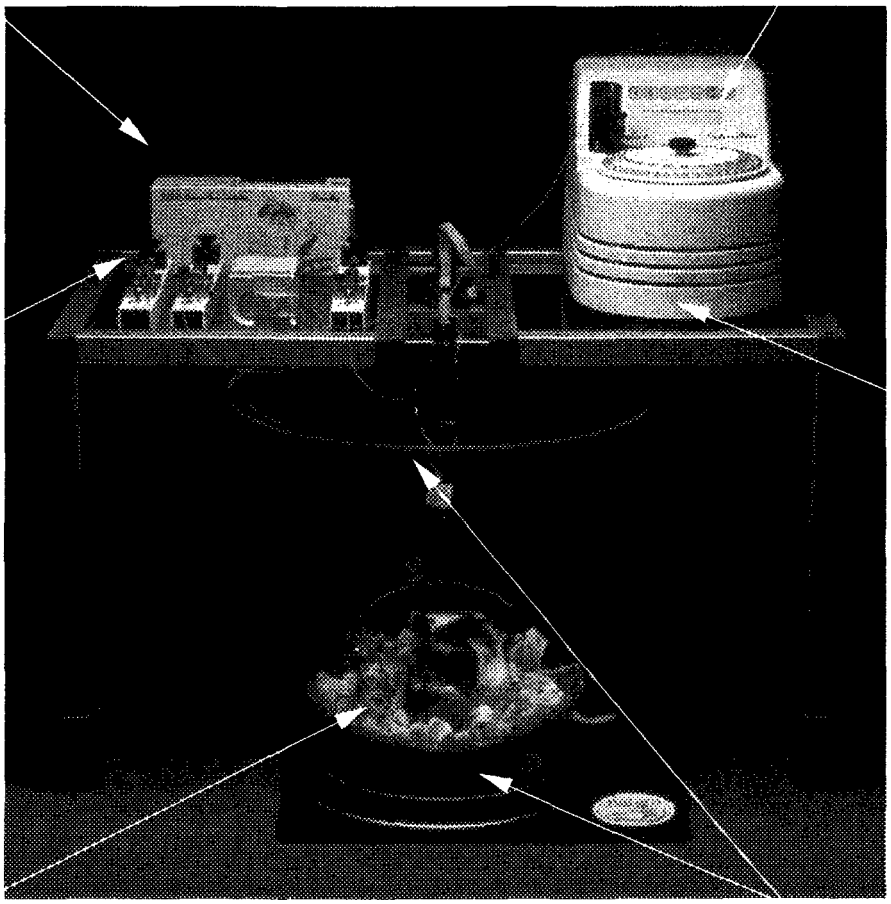
ショーシン EM 株式会社
〒444-0241　愛知県岡崎市赤渋町蔵西1-14
TEL：0564-54-1231
FAX：0564-54-3207
shoem@sun-inet.or.jp

詳しい資料をご請求ください

Complete Systems for Microdialysis, Infusions, and In Vivo Sampling

最高１２本のマイクロシリンジによる連続灌流可能。インテリジェントコントローラーによる多彩な送液システム。また、各シリンジの送液特性を独立に制御可能です。

マイクロダイアリシスなどの微量サンプリング用冷却フラクションコレクター。運転中でもバイアルの交換が簡単に出来ます。また、オンラインインジェクターにより、HPLCシステムによる自動分析システムにも接続可能です。



超小型灌流ポンプは Ultra-filtrationプローブによる長時間サンプリング、血液の採取、埋め込み型カテーテルからの胆汁液などのサンプリングに最適です。

全ての装置を送液チューブの長さや溶液のデッドボリュームが最小になるように配置できるコンパクトテーブルを採用（40 X 74cmの省スペース）。

肝臓、胆汁管、筋肉、脂肪組織、皮下組織、けい静脈、眼球、脳など各部位に適したマイクロダイリシスプローブをご用意いたしました。どんな軟組織においても、プローブ挿入によるマイクロダイアリシス研究を可能にしました。皮下、脂肪組織における長時間計測にはUltra-filtrationプローブが最適です。

シーベルを使わずに無拘束下の動物で慢性実験が可能です。最大８本のチューブ、ワイヤー、ケーブルなどを同時かつ同じ動物へ取り付け可能です。動物の左右のローテーションが記録でき、統計処理により生体物質との相関解析が可能となります。ビデオカタログもご用意いたしましたのでご請求下さい。

米･BAS社は無麻酔、無拘束下の動物におけるマイクロダイアリシス、Ultrafiltrationサンプリングのための総合システムを提供します。これらのシステムは、In Vivoでの埋め込み型カテーテルによる物質投与、血液採取やバイオセンサー研究においても威力を発揮します。詳しくは、当社の「**Handbook of Microdialysis**」をご請求下さい。また、HPLCによる微量生体成分分析システムもご用意しております。

「**Manual of Microdialysis on CD-ROM**」が新たにリリースされました。In VitroおよびIn Vivoでのマイクロダイアリシスの手法が、カラー写真をふんだんに使って非常に分かりやすく解説されています。

BAS
BIOANALYTICAL SYSTEMS, INC
2701 KENT AVENUE
WEST LAFAYETTE
INDIANA 47906
765.463.4527
FAX 765.497.1102
Email: fuming@bioanalytical.com （日本語可）
Home page: http://www.bioanalytical.com/

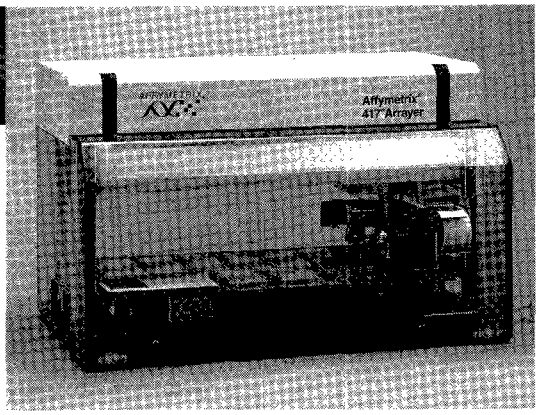
日本国内でのお問い合わせは
株式会社 アイシス
〒533-0031 大阪市東淀川区西淡路1-1-36 新大阪ビル
TEL.(06)6325-1406 FAX.(06)6328-8995
mail@ISIS-LTD.co.jp

TaKaRa
BIOMEDICALS

TaKaRa DNA CHIP Information

ポストゲノム時代の遺伝子研究を強力にサポート!!

DNAチップ作製装置
Affymetrix® 417™ Arrayer



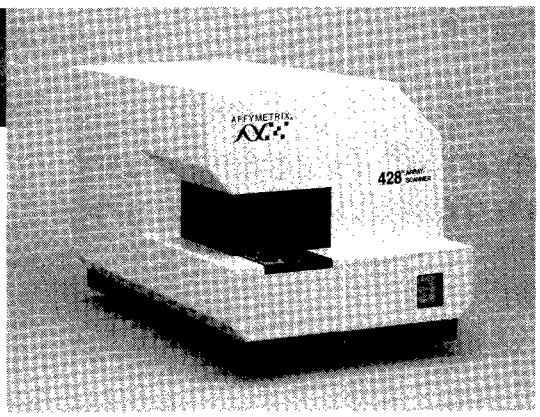
TaKaRa Code GM105

Affymetrix®417™Arrayerは、独自のピン&リング方式を採用したDNAチップ作製用マイクロスポッティング装置です。96 wellもしくは384 wellタイタープレート中のサンプル溶液を最大42枚のスライドガラス上にスポッティングします。

【特長】
- 正確で再現性の高いスポッティングを実現
- スポット間隔を狭くした高密度アレイが作製可能
- 高速スポッティング(4スポット/秒)
- ソフトタッチスポッティングなので、スライドガラスだけでなく、カバーガラスやメンブレンフィルターにもスポット可能

- スポットサイズ　：150 μm
- スポット間隔　：10 μm単位で自由設定
- スポット速度　：4スポット/秒
- 機器サイズ　：80 cm(W)×53 cm(D)×50 cm(H)
- 機器重量　：65 kg

DNAチップ解析装置
Affymetrix® 428™ Array Scanner



TaKaRa Code GM210

Affymetrix®428™Array Scannerは、Confocal microscopy技術をベースに、独自のスキャニング方式(wide field microscopy)を採用した、DNAチップ解析用蛍光スキャニング装置です。

【特長】
- 高速スキャニング(約2.5分/75 mm)を実現
- ジャストフォーカス機能により正確なスキャニング
- Multi Scan機能により、自動でCy3™、Cy5™のハイブリダイゼーション画像のスキャニングから、スキャン画像の保存までが可能
- Cy3™、Cy5™を含む9種類の蛍光色素に対応

- 解像度　：10 μm
- スキャニング速度　：約2.5分/75 mm
- 励起波長　：532 nmおよび635 nm
- 検出方式　：光電子増倍管
- 機器サイズ　：38 cm(W)×61 cm(D)×38 cm(H)
- 機器重量　：40 kg

●記載の仕様は、改良のため予告なしに変更することがあります。●Affymetrixは、Affymetrix®社の登録商標です。

Limited license : Nucleic acid arrays are licensed for internal research use only. No implied right to make, use, have made, offer to sell, lease, distribute, sell, or import nucleic acid arrays or any other product in which Affymetrix or TaKaRa has patent rights is conveyed by the sale of nucleic acid arrays, instruments, software, or reagents hereunder. This limited license permits only the use of the particular product(s) that the user has purchased from Affymetrix or licensed and sold by TaKaRa or Affymetrix permitted licensees, and may not be used in database generation for external license or provision of services to or on behalf of any third party that relate to a nucleic acid array.

宝酒造株式会社

東京　東京都中央区日本橋2丁目15-10 〒103-8232
バイオ販売課　TEL 03-3271-8553 FAX 03-3271-7282
大阪　滋賀県草津市野路町砂池2257 〒525-0055
バイオ販売課　TEL 077-565-6979 FAX 077-565-6978

Now on the Web.
http://www.takara.co.jp/

C·IMAGING SYSTEMS

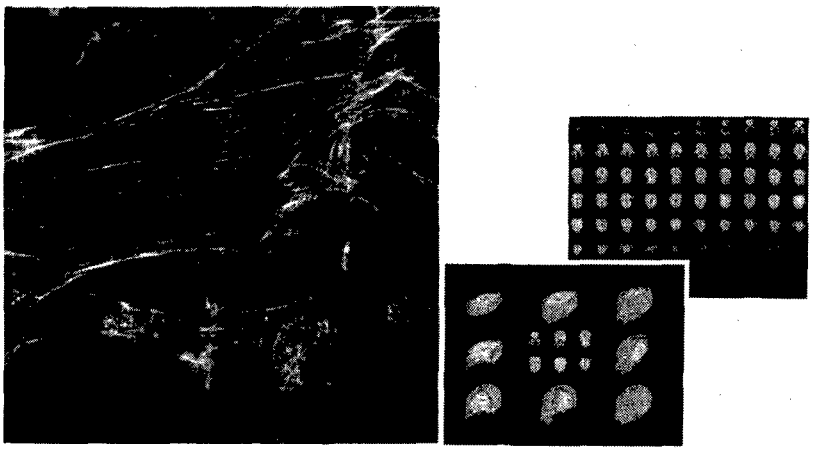
Compix, Inc. Imaging Systems

最先端画像技術を集結した、画像解析処理装置

Simple PCI

▶特長◀

Simple PCIは、最新のテクノロジーを採用して開発された高性能な、しかもローコストな画像解析装置です。Simple PCIは、Windows NT、95での標準PC環境で動作し、PCのアクセレーション機能を最大限に発揮いたします。多様化する画像解析アプリケーションのすべてに対応すべく、市販される画像入力デバイス、出力デバイス、そして周辺機器をサポートいたします。



▶用途◀

- ◆細胞形態分析
- ◆組織形態分析
- ◆骨組織の形態・密度分析
- ◆定量的濃度分析(ARGフィルム濃度)
- ◆FISH分析(蛍光インサイトハイブリダイゼーション法)
- ◆電気泳動ゲル分析
- ◆ブロッティング分析
- ◆細胞内Ca^{2+}動態リアルタイム分析
- ◆細胞内pH動態リアルタイム分析
- ◆血管幅・血流リアルタイム分析
- ◆3次元画像構築と表示……など

---

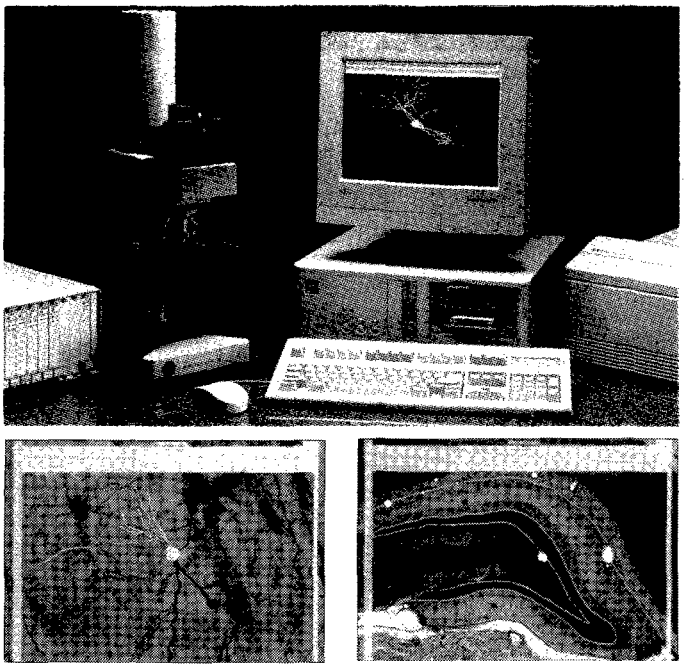
mbf MicroBrightField, Inc.

米国マイクロ・ブライト・フィールド社製

ニューロン顕微自動解析システム

MBF-1型

For Neuron Tracing and Anatomical Mapping



▶特長◀

- ◆ニューロンの計測、その分枝構造のトレース、マッピングなどができます。
- ◆モニター画面が顕微鏡視野内に表示されるので、迅速かつ正確な操作が可能です。
- ◆顕微鏡ステージのリモート制御で、組織全体に互るナビゲーションが可能です。
- ◆連続切片の解析画像を3次元的に再構築し、アニメーション回転表示ができます。
- ◆各種フォーマットによる画像データファイルの保存と読み込みが可能です。

日本総代理店

株式会社ニューロサイエンス

ホームページ：**http//www.neuro-s.co.jp**

本　社■〒110-0016 東京都台東区台東2-29-12
TEL.(03)5688-1061　FAX.(03)5688-1065
E-mail：nstokyo@ss.iij4u.or.jp

大阪支店■〒532-0011 大阪市淀川区西中島6-1-19
TEL.(06)6307-7311　FAX.(06)6307-7727
Email：nsosaka@hh.iij4u.or.jp

Panasonic

マルチチャンネル細胞外記録システム

神経活動の多点長期測定に最適

平面微小電極アレイを備えたMEDプローブの採用により、*in vitro*でのマルチチャンネル電気生理測定を実現しました。



多点

MEDプローブ上にあらかじめパターンニングされた64個の平面微小電極を用いて、マルチチャンネル電気生理測定を可能にしました。それぞれの微小電極は、電気刺激用としても用いることができ、神経回路の2次元的なつながりを観察するのに最適です。

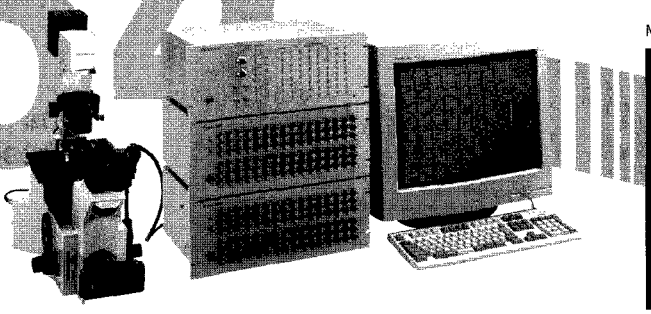
簡単

従来の電気生理実験と異なり、特殊な実験訓練や複雑な装置・環境を準備することなくマルチチャンネル電気生理測定が行えます。

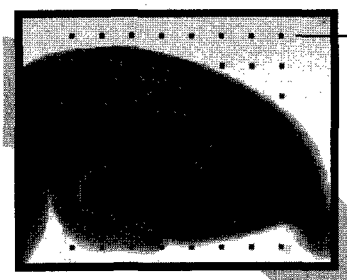
長期測定

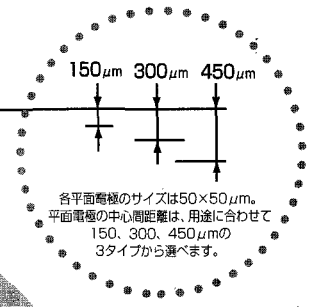
MEDプローブ上で神経細胞や脳切片等の培養が可能です。従来の電気生理実験法と異なり微小電極を細胞または組織内に挿入する必要がないため組織に与えるダメージが少なく、長期間にわたる測定が行えます。神経回路網の可塑的変化・発達過程の研究や長期にわたる薬物効果の研究に有効です。

MED64セパレートシステム

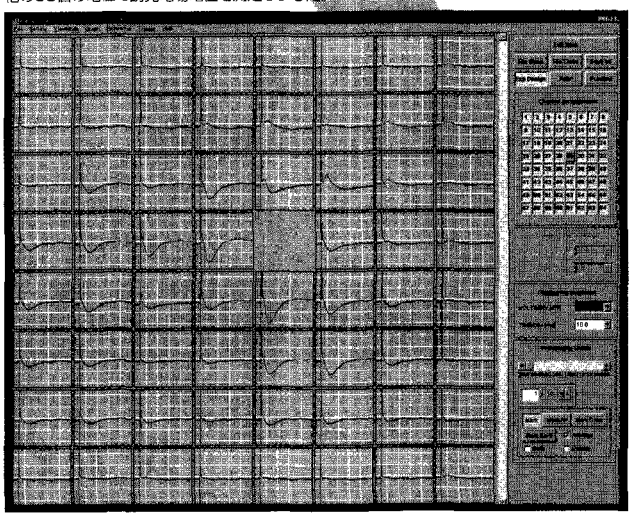


MEDプローブ上にセットされた海馬急性切片。



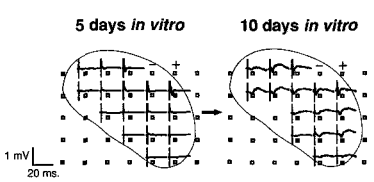


写真の試料から同時測定された刺激誘発電場電位。
64個の電極のうちシェファー側枝に位置した電極（図中の空白部分）から定電流刺激を加え、他の63個の電極で誘発電場電位を測定しました。

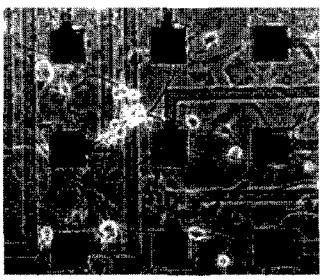


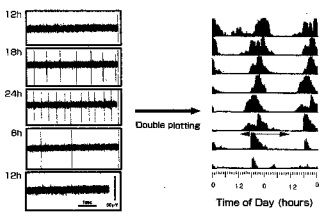
シナプス形成の観察





サーカディアンリズムの観察





（データは、北海道大学医学部・統合生理学講座助教授 本間先生からご提供）

松下電器産業株式会社 http://www.panasonic.co.jp/avc/med/

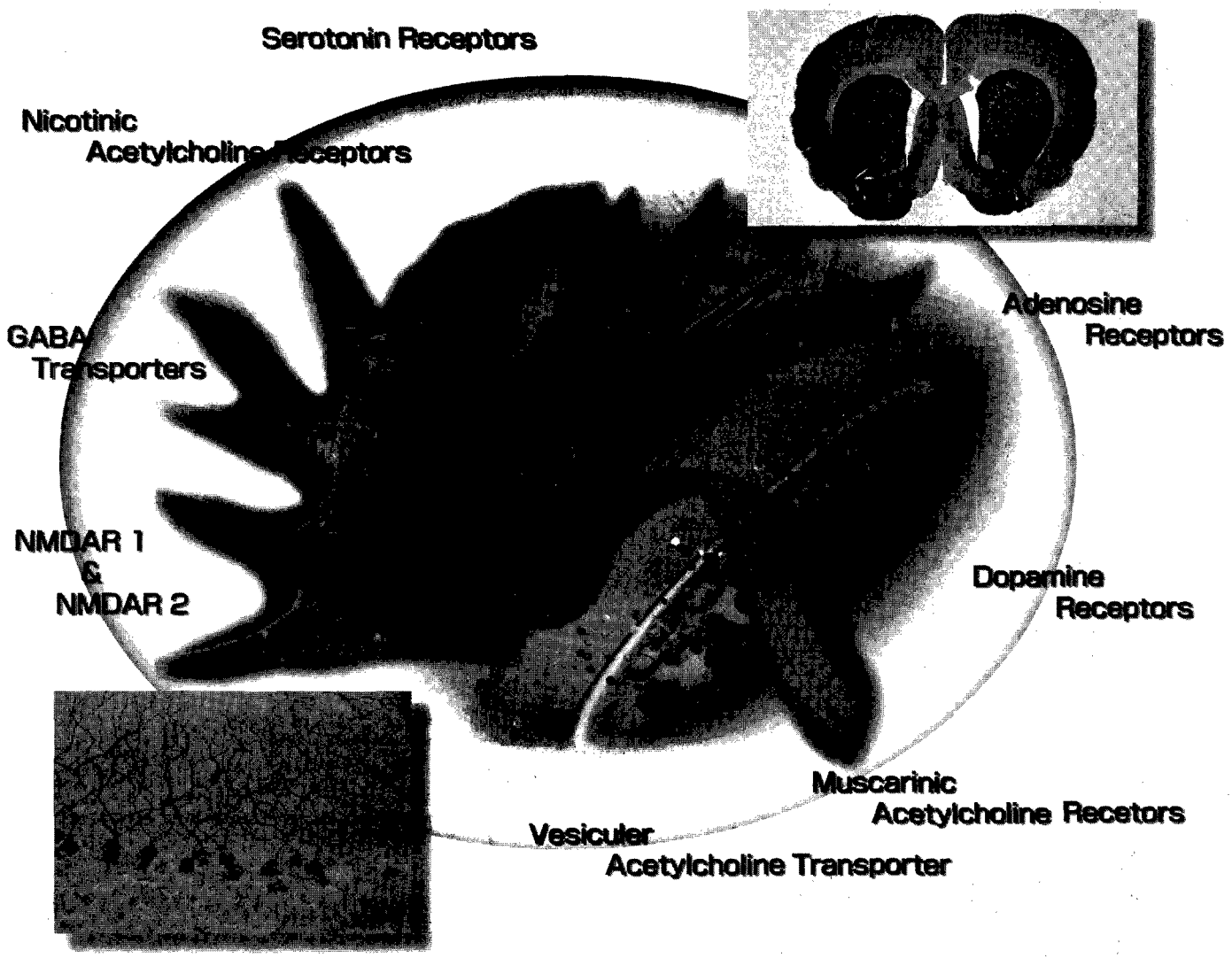
■お問い合わせは：ME営業所 〒105-0012 東京都港区芝大門 ナショナル6号館
Tel: 03-5472-8282 Fax: 03-5472-5716 Eメール：med-sales@crl.mei. co. jp

CHEMICON INTERNATIONAL

研究用

CHEMICON

Neuroscience Antibodies



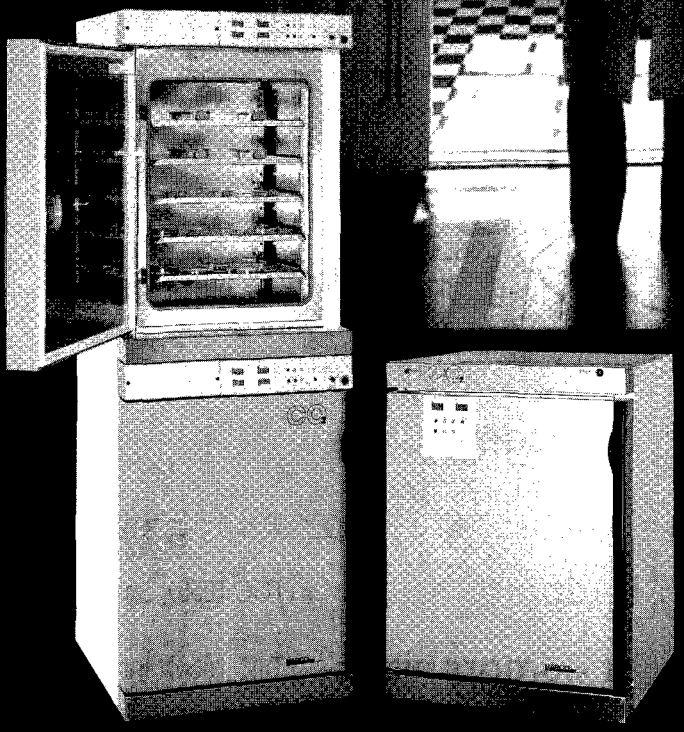
上記シリーズ以外にも，神経科学研究用抗体のラインナップが充実しています。
詳細は下記までお気軽にお問い合わせ下さい。

データシートや製品情報が満載の CHEMICON 社のホームページは
フナコシホームページ（http://www.funakoshi.co.jp）よりリンクされています。

フナコシのライフサイエンス研究用試薬と機器
輸入発売元
フナコシ株式会社
〒113-0033 東京都文京区本郷２丁目９番７号
http://www.funakoshi.co.jp/ e-mail：info@funakoshi.co.jp
試薬に関して：Tel. 03-5684-1620 Fax 03-5684-1775 e-mail：reagent@funakoshi.co.jp
機器に関して：Tel. 03-5684-1619 Fax 03-5684-5643 e-mail：kiki@funakoshi.co.jp

NAPCO®

未来の扉を開く! それが和研薬の仕事です。



MODEL 7301　　MODEL 5420

ナプコ自動炭酸ガス細胞培養装置

MODEL 5420 (1ドア)
MODEL 5440 (2ドア)
MODEL 6101C (湿度コントロール付／1ドア)
MODEL 6301C (湿度コントロール付／2ドア)

ナプコ自動O_2/CO_2細胞培養装置

MODEL 7101 (湿度コントロール付／1ドア)
MODEL 7301 (湿度コントロール付／2ドア)

※HEPAフィルター付につきましては、お問い合わせ下さい。

WAKEN 和研薬株式会社
WAKENYAKU CO., LTD.

本　　社 〒606-8171 京都市左京区一乗寺西水干町17番地
西日本営業部 〒606-8171 京都市左京区一乗寺西水干町17番地
TEL(075)711-7171(代)／FAX(075)711-6019
東京支店 〒101-0041 東京都千代田区神田須田町2丁目1番地 本間ビル8F
TEL(03)3258-0291(代)／FAX(03)3258-0440
本社営業所 (075)721-8111 (代)　京阪奈営業所 (0774)65-2521 (代)
滋賀営業所 (077)568-2481 (代)　神戸営業所 (078)743-5100 (代)
Home page : http://www.wakenyaku.co.jp

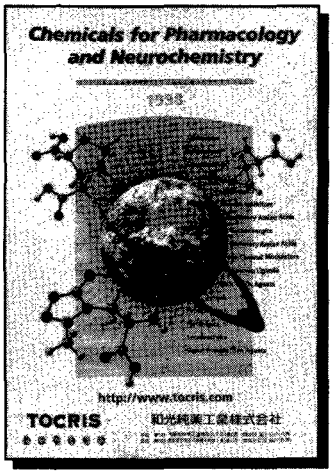
Wako

TOCRIS

薬理&神経化学研究用試薬

A. 神経活性アミノ酸
1. グルタミン酸レセプター
2. GABAレセプター
3. アミノ酸及びGABA取り込み阻害剤
4. その他
B. 酵素阻害剤
C. シグマレセプター
D. アドレナリンレセプター
E. ヒスタミンレセプター
F. セロトニンレセプター
G. コリンレセプター
H. オピオイドレセプター
I. イミダゾリンレセプター
J. NO試薬
K. 抗新生物薬
L. ドーパミンレセプター
M. メラトニンレセプター
N. プリンレセプター
O. その他

新製品多数追加!



カタログをご請求下さい。

〈*Opioids*〉

New Products

[Phe^{1}ψ(CH$_2$-NH)Gly^2]Nociceptin(1-13)NH$_2$
531-67221 (TOC 1092) 1mg
●ノシセプチンレセプターの競合的アンタゴニスト

Nociceptin
538-58061 (TOC 0910) 1mg
●ORL$_1$ レセプターの推定上内因性アゴニスト

Endomorphin-1 (TOC 1055) 5mg

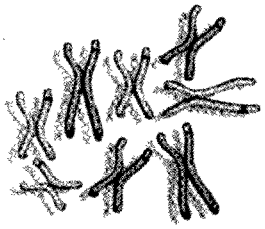
Endomorphin-2 (TOC 1056) 5mg
●μレセプターの強力かつ選択的アゴニスト

和光純薬工業株式会社
本　社：〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号
東京支店：〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号
ホームページアドレス URL:http://www.wako-chem.co.jp

問い合わせ先
フリーダイヤル：0120-052-099 フリーファックス：0120-052-806
西日本；本社 学術部 tel.06 (203) 1788 fax.06 (201) 5965
E-mail:labchem-tec@wako-chem.co.jp
東日本；東京支店学術部 tel.03(3270)8123 fax.03(3242)6501
E-mail:labchem-tect@wako-chem.co.jp

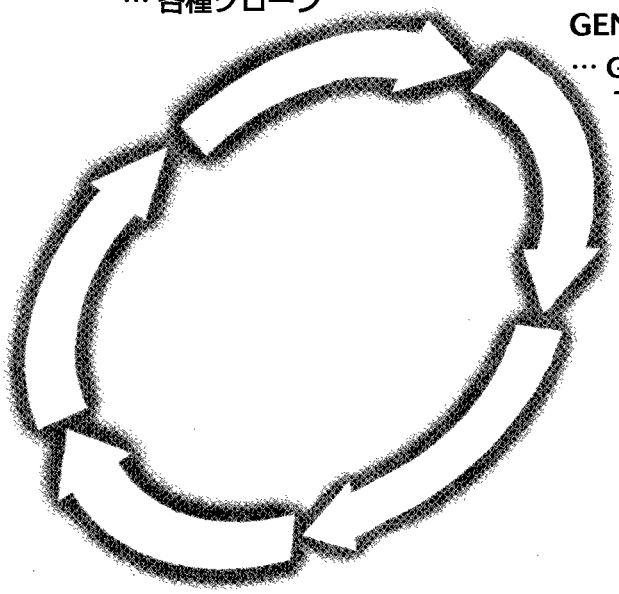
Bringing you a world of ideas.

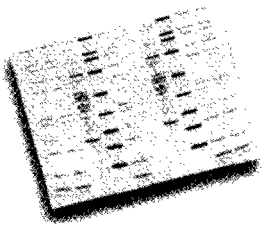
インビトロジェン（株）では
ポストゲノムを支援する
多彩な製品を取扱っております。



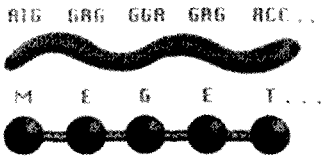
GENE EXPLORATION
… 各種クローン

GENE CLONING
… GATEWAY™ Cloning System
TOPO TA Cloning® System





GENE ANALYSIS
… NuPAGE™
プレメイドゲル



GENE EXPRESSION … 各種発現キット



GENE DISCOVERY
… 受託サービス

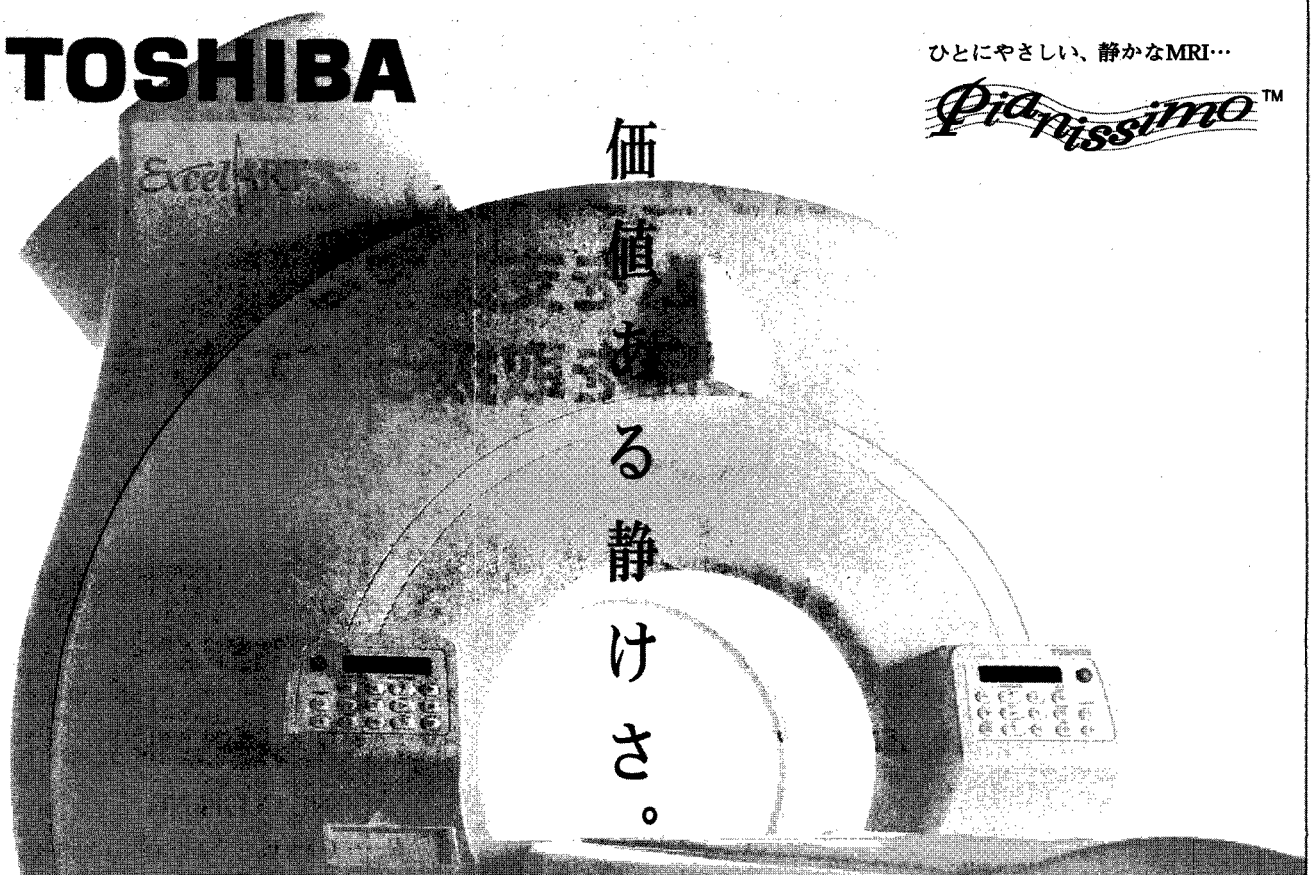
製造元
Invitrogen™
life technologies

輸入総発売元
インビトロジェン株式会社
（旧 ライフテックオリエンタル株式会社）
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-35-4 日本橋浜町パークビル
TEL (03) 3663-8143　FAX (03) 3663-8242

TOSHIBA

ひとにやさしい、静かなMRI…

Pianissimo™



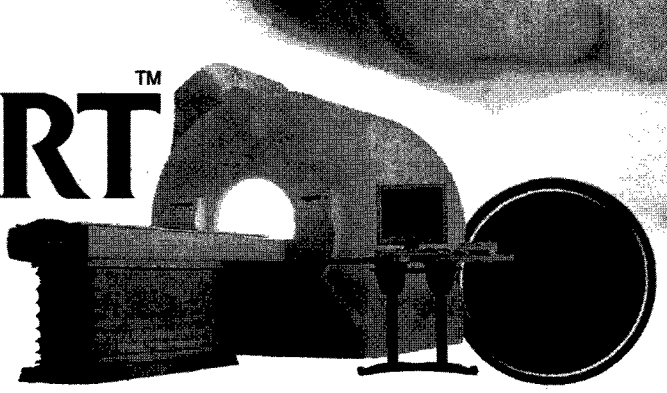
価値ある静けさ。

最高の画質や最新のアプリケーションを実現しながら、
耳障りだったMRIスキャン音を90%カット。
その秘密は東芝だけが開発したMRI静音化技術『Pi
診断情報は最大限に、患者さんの負担は最小限に
価値ある診断のための、価値ある静けさ。
1.5テスラSilent MRIシステムEXCELARTの誕

- アーチファクトの原因となるマグネットの振動を大
- SuperFASE、EPIなど超高速アプリケーションに対
- コンパクトでありながら広い開口径（最大65.5cm）
- 分かりやすく、ストレスのない操作性。
- MRIに求められる最高品質を、やさしいラウンドフォ に凝縮。

1.5T Silent MRI

ExcelART™



いのち すこやかに

株式会社東芝・東芝メディカル株式会社

本社／東京都文京区本郷3-26-5 〒113-8456 TEL03（3818）2091（MR営業部）

医療用具承認番号 21100BZZ00133000 http://www.toshiba-medical.co.jp/

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること[横紋筋融解症があらわれやすい。](「相互作用」の項参照)。

【効能又は効果】
高脂血症、家族性高コレステロール血症

【用法及び用量】
通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【使用上の注意】
1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者[本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。](2)重篤な腎障害又はその既往歴のある患者[横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。](3)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者[横紋筋融解症があらわれやすい。](「相互作用」の項参照)(4)高齢者

2.重要な基本的注意
(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。(2)あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。(3)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3.相互作用
(1)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)
腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい[自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]。	危険因子:腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

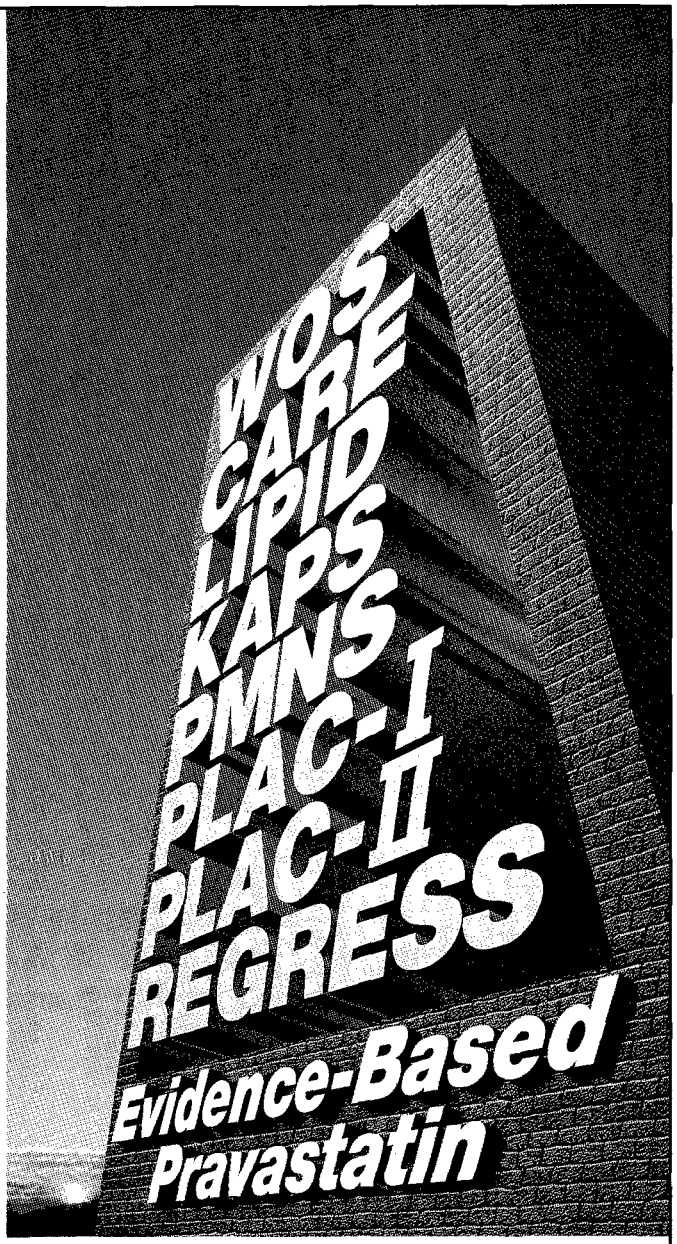
(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい[自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]。	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子:重篤な腎障害のある患者

4.副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)
総症例11,224例中329例(2.93%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは発疹(0.11%)、下痢(0.08%)、胃不快感(0.07%)等であった。[新医薬品等の使用の成績等に関する調査結果報告書(第6次)](1)**重大な副作用**1)**横紋筋融解症**(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。2)**肝障害**(頻度不明):黄疸、著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。3)**血小板減少**(頻度不明):血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと[紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。]。4)**ミオパシー**(頻度不明):ミオパシーがあらわれたとの報告がある。5)**末梢神経障害**(頻度不明):末梢神経障害があらわれたとの報告がある。6)**過敏症状**(頻度不明):ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

●その他の使用上の注意は添付文書をご覧下さい。

本剤の適用にあたっては、あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。



WOS) Shepherd J et al: N Engl J Med 333 (20) : 1301, 1995 CARE) Sacks F M et al: N Engl J Med 335 (14) : 1001, 1996 LIPID) The LIPID Study Group: N Engl J Med 339 (19) : 1349, 1998 KAPS) Salonen R et al: Circulation 92 (7) : 1758, 1995 PMNS) The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients: Am J Cardiol 72 (1) : 1031, 1993 PLAC-I) Pitt B et al: J Am Coll Cardiol 26 (5) : 1133, 1995 PLAC-II) Crouse J R III et al: Am J Cardiol 75: 455, 1995 REGRESS) Jukema J W et al : Circulation 91 (10) : 2528, 1995

エビデンスに基づく高脂血症治療

世界8試験、総症例数20,000例を超えるプラバスタチンのエビデンス

HMG-CoA還元酵素阻害剤
高脂血症治療剤
MEVALOTIN
メバロチン®
錠・錠10・細粒・細粒1%

指定医薬品 一般名/プラバスタチンナトリウム 薬価基準収載

資料請求先
三共株式会社
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

薬価基準収載



胃粘膜を細胞レベルで防御する

粘膜防御性
胃炎・胃潰瘍治療剤

指定医薬品

ガスロンN®錠2mg・4mg 細粒0.8%

マレイン酸イルソグラジン製剤

特徴

(1) 胃粘膜の細胞間コミュニケーションを活性化するとともに、接合を強化して、細胞防御作用を示します(in vitro、ラット)。
(2) Helicobacter pylori感染に伴うサイトカイン産生に対し、抑制効果を示します(in vitro)。
(3) 防御因子増強剤のなかで唯一の1日1回～2回投与です。
(4) 副作用の発現率は0.63%(64例／10176例)。主な副作用は肝機能異常0.12%(12件)、GPT上昇0.12%(12件)、GOT上昇0.08%(7件)、便秘0.06%(6件)などでした。

[効能・効果]

胃潰瘍
下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

[用法・用量]

通常、成人 マレイン酸イルソグラジンとして1日4mg(ガスロンN錠2mg:2錠、ガスロンN錠4mg:1錠、ガスロンN細粒0.8%:0.5g)を1～2回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

使用上の注意

副作用

総症例10,176例中64例(0.63%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められ、その主なものは肝機能異常12件(0.12%)、GTP上昇12件(0.12%)、GOT上昇7件(0.07%)、便秘6件(0.06%)、発疹5件(0.05%)、瘙痒、下痢、AI-P上昇各3件(0.03%)である。(再審査終了時)

種類＼頻度	0.1～1%未満	0.1%未満
消化器		便秘、下痢、嘔気・嘔吐
肝　臓	GOT、GPT、AI-P、LDH値の経度の上昇	
皮　膚*		発疹
その他		胸部圧迫感

＊投与を中止すること

●その他の使用上の注意等は添付文書をご覧ください。

日本新薬

資料請求先
日本新薬株式会社　学術部
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

2001年3月作成A4

SUZUKEN

地球の健康とすべての人々の
健康で豊かな生活に貢献したい。
それが私たちスズケンの
壮大なテーマです。



スズケンの事業領域は、健康創造。医薬品流通業界のリーディングカンパニーとして医薬品・医療機器の供給をはじめ健康に関するあらゆる分野でお役に立てるプライム・ベンダーをめざしています。

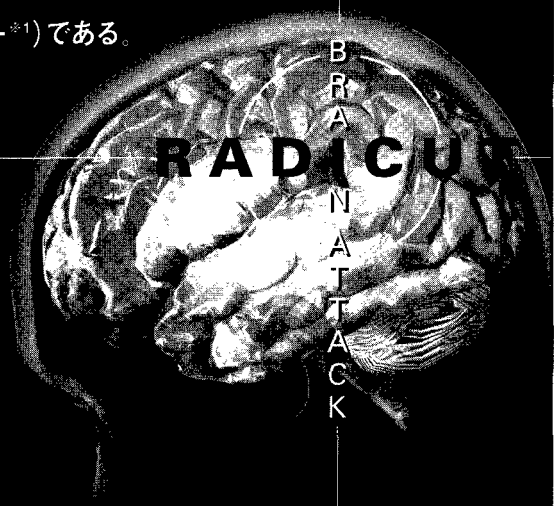
株式会社 スズケン

本社／名古屋市東区東片端町8番地 〒461-8701 TEL(052)961-2331
http://www.suzuken.co.jp

世界初 脳保護剤 誕生!

1. 本邦開発，世界初の脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー※1）である。
2. 脳梗塞急性期※2に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害を改善する※3。
3. 脳梗塞急性期治療において
   - ischemic penumbraにおけるtherapeutic windowの延長が期待できる。
   - 治療法の選択肢が拡大する。
4. フリーラジカル消去作用（*in vitro*およびラット）により，細胞膜脂質の過酸化を抑制する（*in vitro*）。
5. 虚血性脳血管障害モデルにおいて，脳浮腫，脳梗塞，神経症候，遅発性神経細胞死を抑制する（ラット）。
6. 血液凝固・血小板凝集・線維素溶解（*in vitro*）および出血時間（ラット）のいずれにも影響を及ぼさない。
7. 副作用は，4.57%（26例/569例）に認められた。（承認時）

   主な副作用は，肝機能障害2.81%（16件），発疹0.70%（4件）であった。
   また，臨床検査値の異常変動は21.4%（122例/569例）に認められ，主なものはAST（GOT）上昇7.71%（43例/558例），ALT（GPT）上昇8.23%（46例/559例）等の肝機能検査値異常であった。（承認時）



※1：フリーラジカル消去剤
※2：本剤の承認された用法・用量の抜粋：「発症後24時間以内に投与を開始。」
※3：脳血栓症と脳塞栓症のいずれにも有効性が認められている

新発売

脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）

ラジカット®注30mg

RADICUT® inj. 30mg（エダラボン注射剤） 薬価基準収載

指定医薬品・要指示医薬品注）

注）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善

【用法・用量】

通常、成人に1回1管（エダラボンとして30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。
発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   重篤な肝機能障害のある患者［肝機能障害が悪化するおそれがある。］
2. **副作用**
   総症例569例中26例（4.57%）に副作用が認められ、主な副作用は肝機能障害16件（2.81%）、発疹4件（0.70%）であった。また、臨床検査値の異常変動は569例中122例（21.4%）に認められ、主なものはAST（GOT）上昇（43/558例：7.71%）、ALT（GPT）上昇（46/559例：8.23%）等の肝機能検査値異常であった。（承認時）

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症注）		発疹、発赤、腫脹、膨疹、そう痒感
血液		赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少
注射部位		注射部発疹、注射部発赤腫脹
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇	総ビリルビン値上昇、ウロビリノーゲン陽性、ビリルビン尿
腎臓		BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿
消化器		嘔気
その他		発熱、熱感、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK（CPK）上昇、CK（CPK）低下、血清カリウム低下、血清カルシウム低下

注）このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

★その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造発売元（資料請求先）
三菱東京製薬株式会社
〒103-8405 東京都中央区日本橋本町2-2-6

2001年7月作成



SAVE THE ARTERIES

抗血小板剤

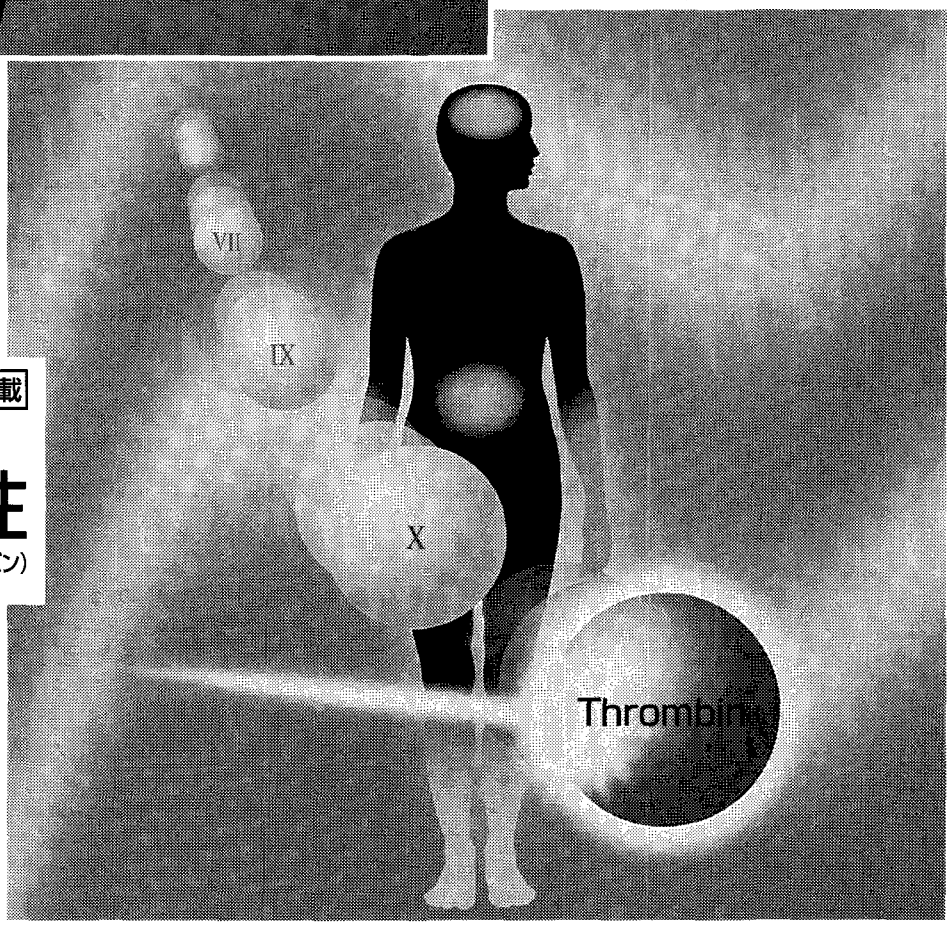
薬価基準収載

指定医薬品

パナルジン®錠 細粒10%*

Panaldine®（一般名：塩酸チクロピジン）

＊細粒100g包装は劇薬、指定医薬品です。



抗トロンビン剤

薬価基準収載

指定医薬品/要指示医薬品※

スロンノン®注

Slonnon®Injection（一般名：アルガトロバン）

※注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

提携先 三菱東京製薬株式会社

●効能・効果、用法・用量および使用上の注意等につきましては、
製品添付文書をご参照ください。

いのち、ふくらませよう。

第一製薬株式会社

資料請求先
東京都中央区日本橋三丁目14番10号
ホームページアドレス
http://www.daiichipharm.co.jp/



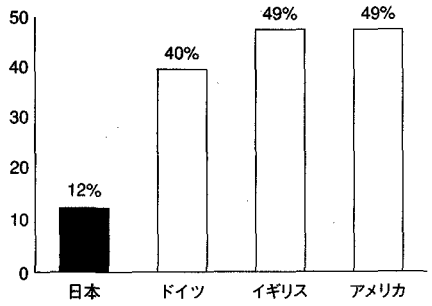
おかげさまで東証二部に上場いたしました。ありがとうございました。

患者さんのお薬代が約半額になります

患者さんの医療に対するコスト意識は高まっています

患者さんは医薬品の質も求めています

主要なジェネリック医薬品市場（1997年・数量ベース）



Scrip's Complete Guide to the World Generic Drugs Markets,1999より
（但し、日本は1993年のデータ（Scrip Magazine February 1995より））

「ジェネリックハンドブック」さしあげます！

ジェネリック医薬品に関する情報をまとめた「ジェネリックハンドブック」をご希望の方にもれなくさしあげます。

●申込方法…①「ジェネリックハンドブック」希望②郵便番号③住所④氏名⑤年齢⑥職業⑦電話番号（携帯番号でも可）を明記し、ハガキ、FAX、Eメールでお申込みください。

●宛　先…〒535-0005　大阪府大阪市旭区赤川1－4－25
沢井製薬株式会社　経営企画部　広報グループ宛
TEL:06-6928-4787／FAX:06-6923-7680／E-mail koho@sawai.co.jp

なによりも患者さんのために

沢井製薬株式会社

本　　社	〒535-0005	大阪市旭区赤川1-4-25	TEL. 06-6928-7071
札幌支店	〒060-0008	札幌市中央区北8条西18-1-7　フレクスビル1階	TEL. 011-644-8003
仙台支店	〒982-0031	仙台市太白区泉崎2-6-30	TEL. 022-245-1283
東京支店	〒103-0023	東京都中央区日本橋本町4-15-9　曽田ビル1階	TEL. 03-3639-8821
名古屋支店	〒453-0041	名古屋市中村区本陣通4-38　コーポ本陣1階	TEL. 052-483-2961
大阪支店	〒535-0005	大阪市旭区赤川1-4-25	TEL. 06-6923-4400
広島支店	〒730-0802	広島市中区本川町3-1-23　アーバンウィング広島2階	TEL. 082-234-0605
福岡支店	〒816-0093	福岡市博多区那珂4-14-24	TEL. 092-482-7178

ジェネリック医薬品についての詳しい解説をホームページに掲載しております。
ホームページアドレス　http://www.sawai.co.jp

抗てんかん剤(バルプロ酸ナトリウム製剤)

指定医薬品／要指示医薬品*　〈薬価基準収載〉

デパケン®

Depakene

*注意-医師等の処方せん・指示により使用すること



デパケン®錠
デパケン®錠100
デパケン®R錠100
デパケン®R錠200
デパケン®細粒200
デパケン®細粒400
デパケン®シロップ

1. 全般てんかんに対し単剤投与で高い有効率を示し、第1選択剤として使用できる。
2. 発作抑制以外に、てんかんに伴う性格行動障害の改善にも効果を有する。
3. デパケンR錠は、薬物血中濃度(定常状態)の日内変動が少なく、血中薬物モニタリングにより至適投与量を決定しやすい。また、1日の投与回数が1～2回であり、服薬指導を行いやすい。
4. 多種の剤形があり、年齢等に応じて選択ができる。
5. 主な副作用は傾眠、失調・ふらつき、悪心・嘔吐、食欲不振、胃腸障害である。なお、致死的な肝障害が国内、外で報告されている。更に窒素代謝障害として高アンモニア血症が比較的高頻度に発現することが報告されている。
   またこの他に重大な副作用として溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少等の血液障害、膵炎、間質性腎炎、ファンコニー症候群、Stevens-Johnson症候群、Lyell症候群等の発現が報告されている。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1)重篤な肝障害のある患者[肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。]
2)本剤投与中はカルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン、メロペネム、イミペネム・シラスタチン)を併用しないこと。

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

【効能・効果】
各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療

【用法・用量】
デパケン錠・細粒・シロップ
通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状に応じ適宜増減する。
デパケンR錠
通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状に応じ適宜増減する。

【使用上の注意】
1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1)肝機能障害又はその既往歴のある患者[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
2)薬物過敏症の既往歴のある患者
2.重要な基本的注意
1)連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
2)**重篤な肝障害**(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
3)連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
4)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
5)〈デパケンR錠のみ〉本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して除放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
6)〈デパケンR錠のみ〉他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。
3.相互作用
1)併用禁忌(併用しないこと)
カルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン(カルベニン)、メロペネム(メロペン)、イミペネム・シラスタチン(チエナム))
2)併用注意(併用に注意すること)
(1)バルビツール酸剤(フェノバルビタール等)、フェニトイン、カルバマゼピン
(2)エトスクシミド
(3)サリチル酸系薬剤(アスピリン等)
(4)ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム等)、ワルファリン
(5)エリスロマイシン、シメチジン

*その他の「使用上の注意」は製品添付文書をご参照ください。

製造発売元　〔資料請求先〕
協和発酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1

99.7.

睡眠誘導剤

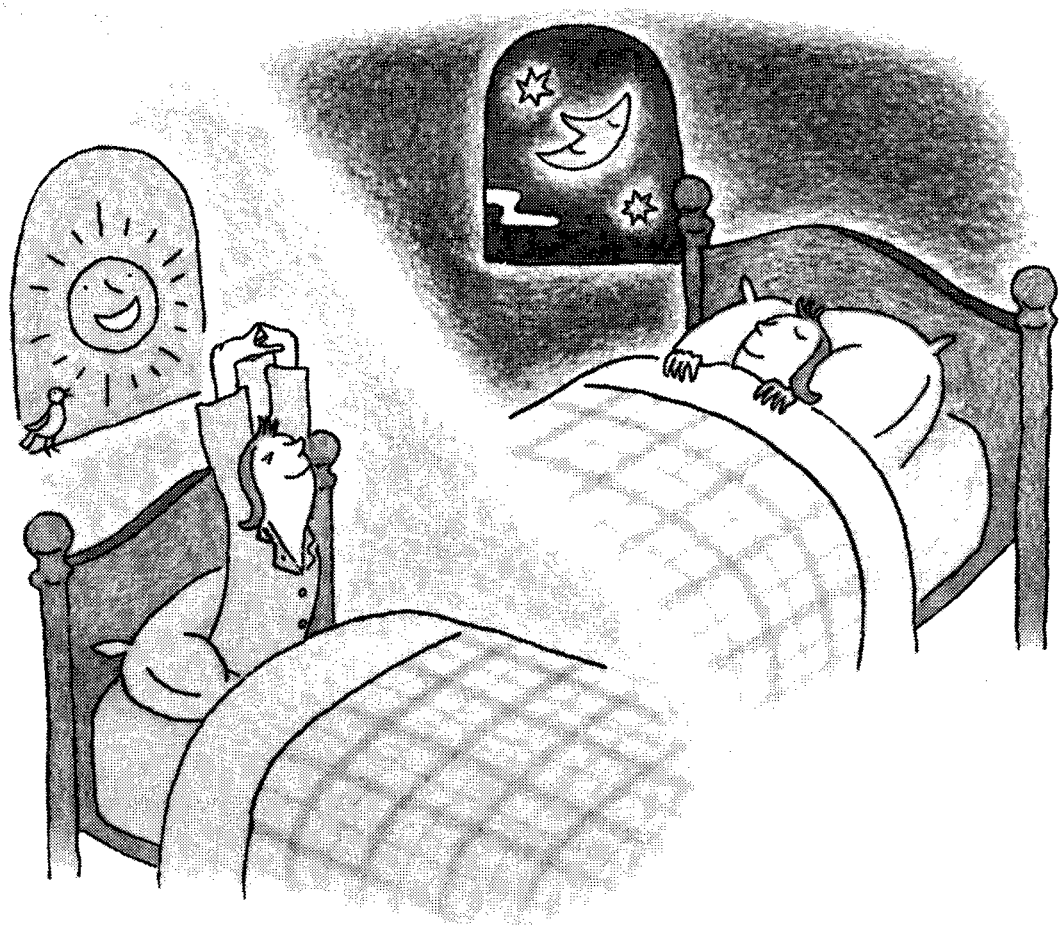
習慣性医薬品[注1)]，指定医薬品，要指示医薬品[注2)]

リスミー®錠1mg・2mg

塩酸リルマザホン錠

Rhythmy®

注1）注意－習慣性あり　注2）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること



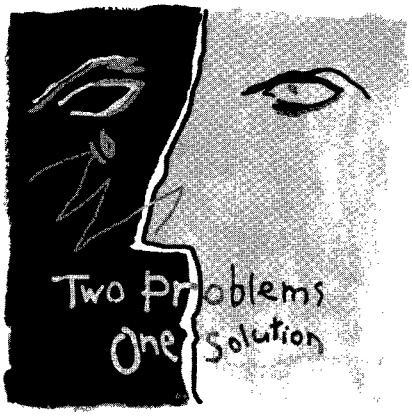
■薬価基準収載

■「効能・効果」，「用法・用量」，「禁忌」，「原則禁忌」，「使用上の注意」等については添付文書をご参照下さい。

〔資料請求先〕 塩野義製薬株式会社　製品情報部　〒541-0045 大阪市中央区道修町3-1-8

2001.7作成 ®：登録商標

シオノギ製薬
大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045



New, once a day SSRI for Depression, and Panic Disorder.

うつ病・うつ状態、パニック障害に、1日1回の新しいSSRI。

■特性

1. 「うつ病・うつ状態」に加え、日本で初めて「パニック障害」の効能・効果を取得しています。
2. 日本で初めての1日1回夕食後投与のSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）です。
3. 欧米をはじめとして、世界の90ヵ国以上で承認され、7,000万人以上に使用されています。
4. セロトニンの再取り込みを阻害し、抗うつ作用に加え抗不安作用を示します（マウス、ラット）。
5. うつ病・うつ状態、パニック障害における各種臨床症状に対して優れた改善効果を示します。
6. 副作用発現率は49.8%（324/650例）でした。
   その主な内容は、嘔気（14.3%）、傾眠（13.1%）、口渇（9.2%）、めまい（6.0%）等でした。
   臨床検査値の異常変動としては、軽度～中等度のALT（GPT）上昇（7.1%）、γ-GTP上昇（4.8%）等がみられました。（承認時）
   重大な副作用として、「セロトニン症候群」、「悪性症候群」、「錯乱、痙攣」、「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」、「重篤な肝機能障害」が報告されています。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
3. チオリダジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

■効能・効果
うつ病・うつ状態、パニック障害

■用法・用量
うつ病・うつ状態
通常、成人には1日1回夕食後，パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。
パニック障害
通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
高度の腎・肝障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので、増量が必要な場合は、最小限にとどめること。（「薬物動態」の項参照）

■使用上の注意
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）躁病の既往歴のある患者［躁転があらわれることがある。］
（2）てんかんの既往歴のある患者［てんかん発作があらわれることがある。］
（3）緑内障のある患者［散瞳があらわれることがある。］
（4）抗精神病剤を投与中の患者［悪性症候群があらわれるおそれがある。］（「相互作用」の項参照）
（5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
（6）出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者［皮膚及び粘膜出血が報告されている。］
2. 重要な基本的注意
眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
3. 相互作用
（1）併用禁忌（併用しないこと）

MAO阻害剤：塩酸セレギリン（エフピー） チオリダジン（メレリル）

（2）併用注意（併用に注意すること）

L-トリプトファンを含有する製剤：アミノ酸製剤、経腸成分栄養剤／炭酸リチウム／コハク酸スマトリプタン／フェノチアジン系抗精神病剤：ペルフェナジン／三環系抗うつ剤：塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸イミプラミン／抗不整脈剤：塩酸プロパフェノン、酢酸フレカイニド／β-遮断剤：マレイン酸チモロール、酒石酸メトプロロール／キニジン、シメチジン／フェニトイン、フェノバルビタール／ワルファリン／ジゴキシン／アルコール（飲酒）

4. 副作用
うつ病・うつ状態患者及びパニック障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、本剤が投与された総症例650例中324例（49.8%）に643件の副作用が発現した。その主な内容は、嘔気（14.3%）、傾眠（13.1%）、口渇（9.2%）、めまい（6.0%）等であった。
臨床検査値の異常変動としては、軽度～中等度のALT（GPT）上昇（7.1%）、γ-GTP上昇（4.8%）等がみられた。（承認時）
（1）重大な副作用
1）**セロトニン症候群**：まれに（0.1%未満）激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。
2）**悪性症候群**：抗精神病剤との併用により、まれに（0.1%未満）無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。異常が認められた場合には、抗精神病剤又は本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
3）**錯乱、痙攣**：まれに（0.1%未満）錯乱、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。
4）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：主に高齢者において、まれに（0.1%未満）低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
5）**重篤な肝機能障害**：まれに（0.1%未満）肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意につきましては、製品添付文書をご参照ください。

新たなうつ病治療がここから始まる。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） 新発売
劇薬・指定医薬品・要指示医薬品注）

パキシル® 錠10mg 錠20mg

PAXIL® 塩酸パロキセチン水和物 薬価基準収載

注）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること。

製造発売元・資料請求先
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
http://www.glaxosmithkline.co.jp

'01.4



ビタミンDは進化する。

新発売

2°HPT治療に新たなステージ。

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤　薬価基準収載
劇薬、指定医薬品、要指示医薬品※

オキサロール®注 2.5μg 5μg 10μg

OXAROL® injection　一般名：マキサカルシトール

※注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

secondary hyperparathyroidism;2°HPT

効能・効果

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

■ 用法・用量

通常、成人には、透析終了直前にマキサカルシトールとして、1回2.5～10μgを週3回、透析回路静脈側に注入（静注）する。なお、血清副甲状腺ホルモン（PTH）の改善効果が得られない場合は、高カルシウム血症の発現等に注意しながら、1回20μgを上限に慎重に漸増する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 初回は血清インタクト副甲状腺ホルモン（intact-PTH）が500pg/mL未満［あるいは血清高感度副甲状腺ホルモン（HS-PTH）が40,000pg/mL未満］では、本剤を1回5μg、血清intact-PTHが500pg/mL以上（あるいはHS-PTHが40,000pg/mL以上）では、1回10μgから開始する。
2. 投与量については、血清PTHレベル、血清カルシウムおよび無機リン値に注意しながら、減量・休薬を考慮すること。
3. 血清intact-PTHが150pg/mL以下に低下した場合は本剤の投与を中止する。

■ 使用上の注意―抜粋―

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）高カルシウム血症の患者［本剤の投与によりさらに血清カルシウムを上昇させるおそれがある。］
（2）高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意
（1）本剤は従来の経口活性型ビタミンD剤により効果が十分に得られない症例に対して経口活性型ビタミンD剤から切り換えて投与すること。また、本剤により改善、維持された場合には、経口活性型ビタミンD剤への切り換えも考慮すること。
（2）本剤は血清カルシウム上昇作用を有するので、本剤投与中、血清カルシウム値を定期的（少なくとも2週に1回）に測定し、血清カルシウム値が11.5mg/dL（5.75mEq/L）を超えないよう投与量を調節すること。
また、目安として血清カルシウム値が11.0mg/dLを超えたときには、さらに測定頻度を高くし（週に1回以上）、減量あるいは中止すること。
低アルブミン血症（血清アルブミン量が4.0g/dL未満）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい。
補正カルシウム値算出方法：補正カルシウム値（mg/dL）
＝血清カルシウム値（mg/dL）－血清アルブミン値（g/dL）＋4.0
（3）慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症においては、しばしば高度の高リン血症を呈し、これが増悪因子のひとつとなることがあるので、定期的に血清無機リン値を測定し、そのコントロールを行うこと。
（4）本剤の長期投与により血清カルシウム値の上昇頻度が高くなることが認められている。これは、本剤の効果により血清PTHの低下に伴って骨代謝が正常化しやすくなることによると考えられる。

3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルファカルシドール カルシトリオール	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	両剤ともに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈があらわれるおそれがある。	本剤により高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強することが考えられる。

4.副作用
承認時までの臨床試験において報告された症例977例中、379例（38.8%）、467件に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症304件（31.1%）であり、次いで瘙痒感50件（5.1%）、CK（CPK）上昇43件（4.4%）、いらいら感18件（1.8%）、ミオグロビン上昇6件（0.6%）、LDH上昇4件（0.4%）、血清無機リン上昇4件（0.4%）、白血球分画リンパ球の異常3件（0.3%）、同好酸球の異常3件（0.3%）、不眠3件（0.3%）等であった。

重大な副作用
高カルシウム血症（31.1%）（本剤には血清カルシウム上昇作用が認められる）
血清カルシウム値を定期的に測定し、11.5mg/dL（5.75mEq/L）を超えた場合には投与を中止（休薬）すること。また、高カルシウム血症によることが考えられる臨床症状（瘙痒感、いらいら感など）の出現に注意すること。投与の再開については、血清カルシウム値が11.0mg/dL（5.5mEq/L）未満に回復したことを確認した後に投与量を減じて行うことが望ましい。

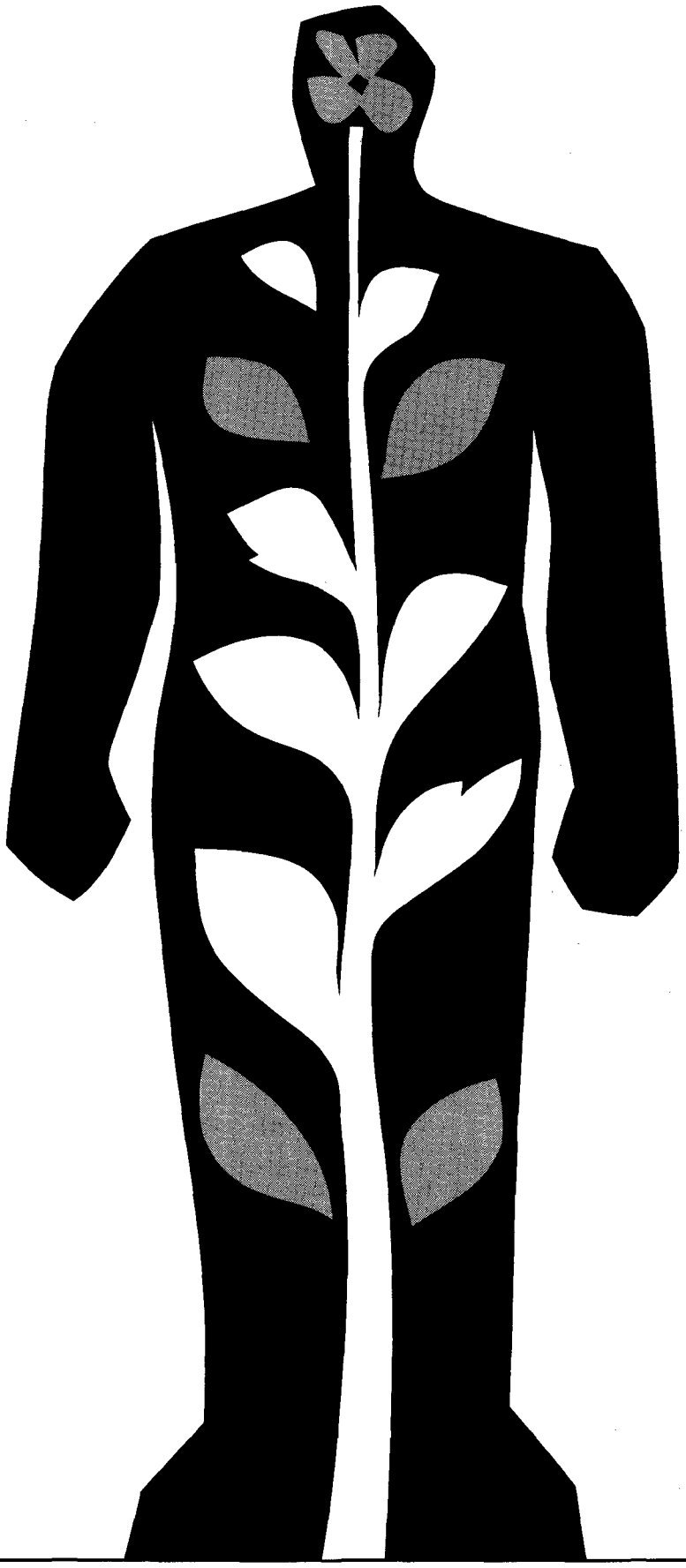
5.高齢者への投与
（1）一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。
（2）本剤を65歳以上の高齢者に投与したとき、副作用発現による投与中止は、96例中12例（12.5%）であり、64歳以下の成人の場合は881例中83例（9.4%）であった。

その他の使用上の注意等については、最新の添付文書をご参照下さい。

製造発売元
（資料請求先）
中外製薬株式会社
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9

COX1095 2000.7

いのちを「カガク」する。富山化学

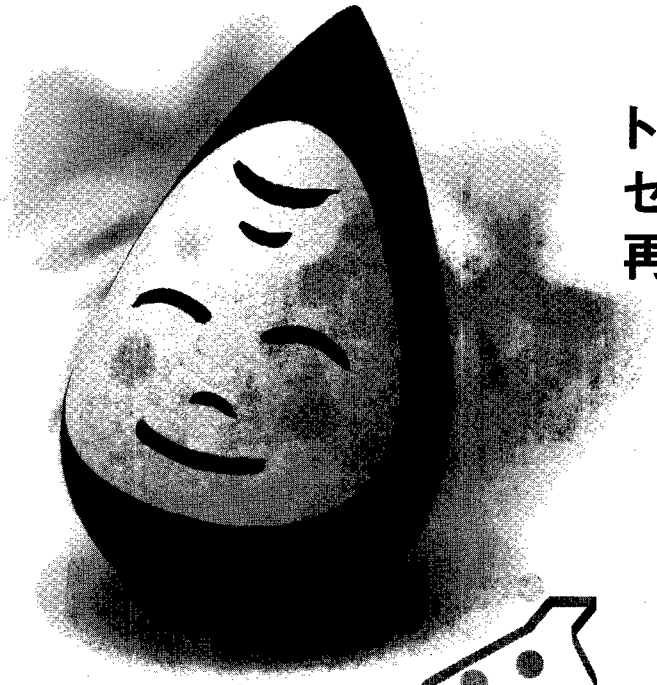


わたしたちが、一生懸命「カガク」しているのは、耐性菌に効果的な『抗感染症薬』、慢性関節リウマチを解決する『抗炎症薬』、アルツハイマー型痴呆に有効な治療薬を中心とする『脳機能・循環器用薬』など。世界でいまだ根本治療が難しい疾病の克服や、治療の質を向上するための新薬開発によって、人々のお役に立ちたいと願っています。グローバルな研究開発ネットワークの拡充を図り、21世紀、世界に求められる企業をめざして研究に取り組んでいる富山化学。富山発、世界初の新薬開発を支える全てのこと、言い換えれば「いのち」に関わる全てのことを「カガク」しているのです。富山化学は、生命カガクへと進化しつづけていきます。

富山化学

富山化学工業株式会社 〒160-0023 東京都新宿区西新宿3-2-5
http://www.toyama-chemical.co.jp

笑顔への起き上がり、SNRI



トレドミンは、日本初のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤です。

新発売

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）　薬価基準収載

トレドミン®錠15 25

Toledomin® Tablets

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品※　塩酸ミルナシプラン錠

※注意 ― 医師等の処方せん・指示により使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者［「使用上の注意 3.相互作用」の項参照］
3. 尿閉（前立腺疾患等）のある患者［本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため。］

【効能・効果】　うつ病・うつ状態

【用法・用量】　通常、成人には、塩酸ミルナシプランとして1日50mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
ただし、高齢者には、1日30mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。

【使用上の注意】（抜粋）

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進のある患者［本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため。］　(2)心疾患のある患者［循環器系に影響を及ぼすことがある。］　(3)肝障害のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。］　(4)腎障害のある患者［外国における腎機能障害患者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、投与量を減じて使用すること。］　(5)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすことがある。］　(6)躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］　(7)脳の器質障害又は精神分裂病の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］　(8)小児［「7.小児等への投与」の項参照］　(9)高齢者［「5.高齢者への投与」の項参照］

2.重要な基本的注意

眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切り替えるときは2～3日間の間隔をおくことが望ましい。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられている。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	他の抗うつ剤で相互に作用を増強することが報告されている。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	相互に作用を増強するおそれがある。	機序は不明。
降圧剤 クロニジン等	降圧剤の作用を減弱する可能性があるので、観察を十分に行うこと。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。

4.副作用

総症例467例中、150例（32.1%）に副作用が報告された。発現件数は236件で、主な副作用は、口渇35件（7.5%）、悪心・嘔吐28件（6.0%）、便秘27件（5.8%）、眠気19件（4.1%）等であった。臨床検査値の異常変動は、GOT、GPT、γ-GTP、トリグリセライドの上昇等が認められた。（承認時）

(1)重大な副作用

悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：他の抗うつ剤で**無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗**等が発現し、それに引き続き発熱がみられる悪性症候群が報告されている。本症発症時には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

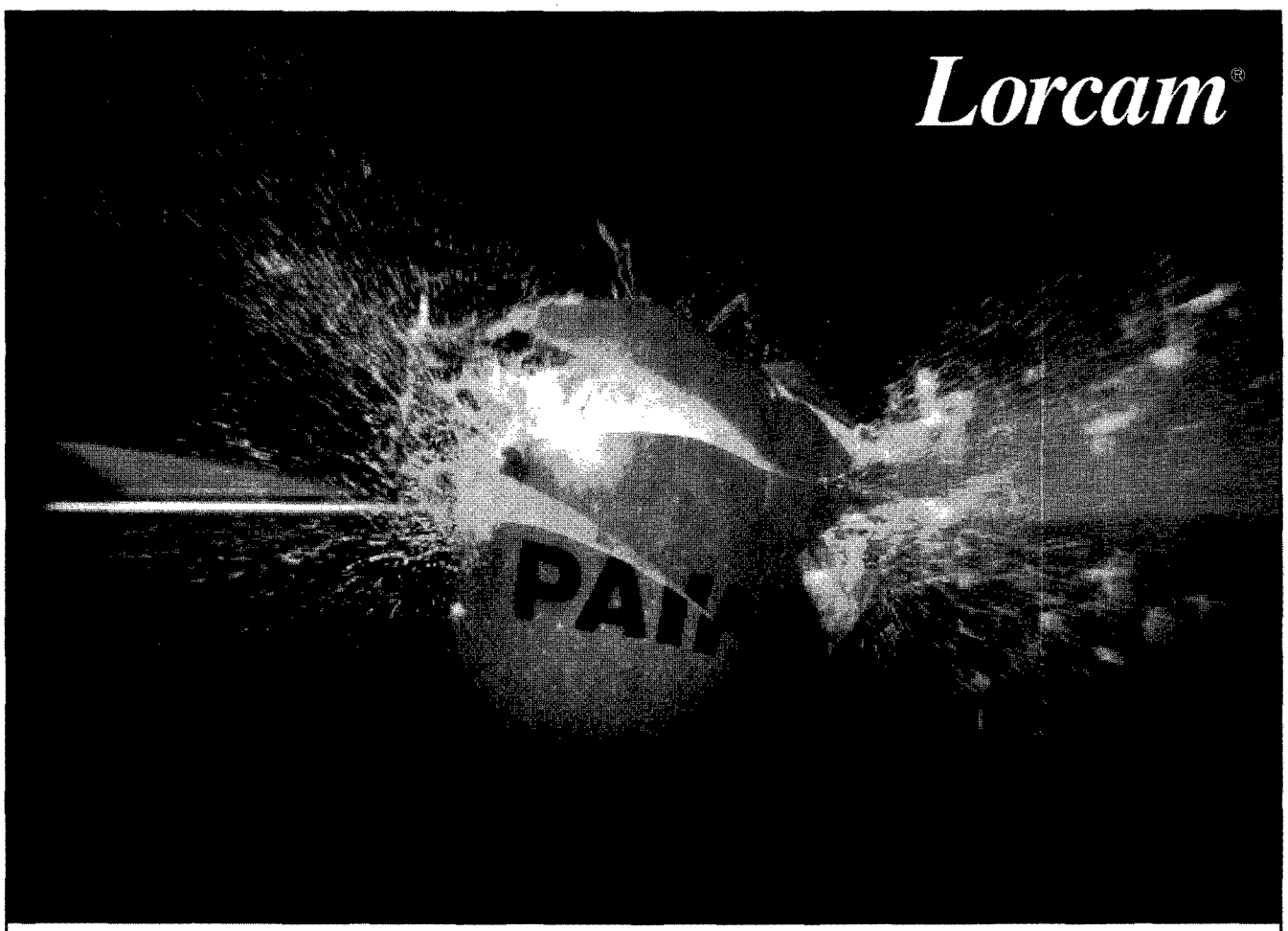
高齢者での体内薬物動態試験で、血中濃度が上昇し、薬物の消失が遅延する傾向が認められているので、少量（1日30mg）から投与を開始するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

■その他の「使用上の注意」については、製品添付文書をご参照下さい。禁忌を含む使用上の注意等の改訂に十分ご留意下さい。

製造発売元
旭化成株式会社
大阪市北区堂島浜一丁目2番6号
資料請求先：医薬学術部 東京都千代田区神田美土代町9番地1
※「旭化成工業株式会社」は、2001年1月1日から「旭化成株式会社」に社名変更いたしました。

提携先
ピエール ファーブル メディカメン
Pierre Fabre フランス

販売元
ヤンセン協和株式会社
東京都品川区東五反田3-1-5
URL http://www.janssenkyowa.co.jp



劇薬・指定医薬品／非ステロイド性消炎・鎮痛剤

ロルカム®錠 2mg 4mg

新発売

ロルノキシカム製剤　薬価基準収載

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）［消化性潰瘍の発現が報告されているため、消化性潰瘍を悪化させることがある］
2. 重篤な血液の異常のある患者［ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球減少、血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化させるおそれがある］
3. 重篤な肝障害のある患者［肝機能異常が報告されているため、肝障害を悪化させるおそれがある］
4. 重篤な腎障害のある患者［腎障害を悪化させるおそれがある］
5. 重篤な心機能不全のある患者［心機能不全を悪化させるおそれがある］
6. 重篤な高血圧症のある患者［血圧上昇が報告されているため、血圧をさらに上昇させるおそれがある］
7. 本剤の成分に対して過敏症のある患者
8. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［重篤な喘息発作を誘発するおそれがある］
9. 妊娠末期の婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意については、製品添付文書をご参照ください。

［資料請求先］
大正製薬株式会社
〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1 ☎(03)3985-1111
http://www.taisho.co.jp

2001.02
LC01A4A

バイオ医薬品業界のリーディングカンパニー

AMGEN®

Applied

Molecular

GENetics



アムジェン株式会社

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-31-1 浜町センタービル
TEL (03) 5641-9955 FAX (03) 5641-9975

にっぽんの血液製剤です。

……献血であることの誇りと重責……



血漿分画製剤

指定医薬品　献血由来　静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I

Kenketsu Venilon®-I

〈乾燥スルホ化人免疫グロブリン〉

薬価基準収載

生物学的製剤基準

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■効能・効果

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

※※5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

■用法・用量

本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL）に溶解して点滴静注するか、又は徐々に直接静注する。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG2,500mg（50mL）1～2本を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50～150mg（1～3mL）/kg体重を投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(2) 特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200～400mg（4～8mL）/kg体重を投与する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 川崎病に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200mg（4mL）/kg体重を5日間投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

※※(4) ギラン・バレー症候群に用いる場合は、通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg（8mL）/kg体重を5日間投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。
（特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。）
2) 投与速度：
初回の投与開始から15分ないし30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕

(2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕

(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓・塞栓症を起こすおそれがある。〕

(4) 血栓・塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓・塞栓症を起こすおそれがある。〕

(5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕

(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はHBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングした国内の健康な献血者の血漿を原料として製造されており、本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。

(3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。

(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

(5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

※※(6) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	
非経口用生ワクチン	麻疹ワクチン・おたふくかぜワクチン・風疹ワクチン・これら混合ワクチン・水痘ワクチン等

※※4. 副作用

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロンⅠの使用成績調査等の総症例13,308例中146例（1.10%）に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。主な副作用は、発熱32件（0.24%）、発疹22件（0.17%）、頭痛21件（0.16%）等であった。いずれも一過性で自然に消失するか、又は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等で治癒している。

1) 低又は無ガンマグロブリン血症：264症例中12例（4.55%）に副作用が認められた。
2) 重症感染症における抗生物質との併用：10,881症例中36例（0.33%）に副作用が認められた。
3) 特発性血小板減少性紫斑病：709症例中53例（7.48%）に副作用が認められた。
4) 川崎病：1,389症例中15例（1.08%）に副作用が認められた。
5) ギラン・バレー症候群：65症例中30例（46.2%）に副作用が認められた。そのうち臨床検査値異常の副作用は24例（36.9%）であった。

※(1) 重大な副作用

1) **ショック**：ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **無菌性髄膜炎**：大量投与により無菌性髄膜炎（頻度不明；項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **急性腎不全**：急性腎不全（頻度不明）があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

4) **血小板減少**：血小板減少（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

5) **肺水腫**：肺水腫（頻度不明）があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

本剤は、献血による貴重な血液を原料として製剤化されたものです。問診、感染症関連の検査等の安全対策を講じていますが、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播等の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめるようお願いします。（「使用上の注意」の項参照）

※詳細については製品添付文書をご参照下さい。

総発売元・販売
TEIJIN 帝人株式会社
医薬事業本部 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2-1-1
資料請求先：帝人㈱医薬事業本部学術情報部

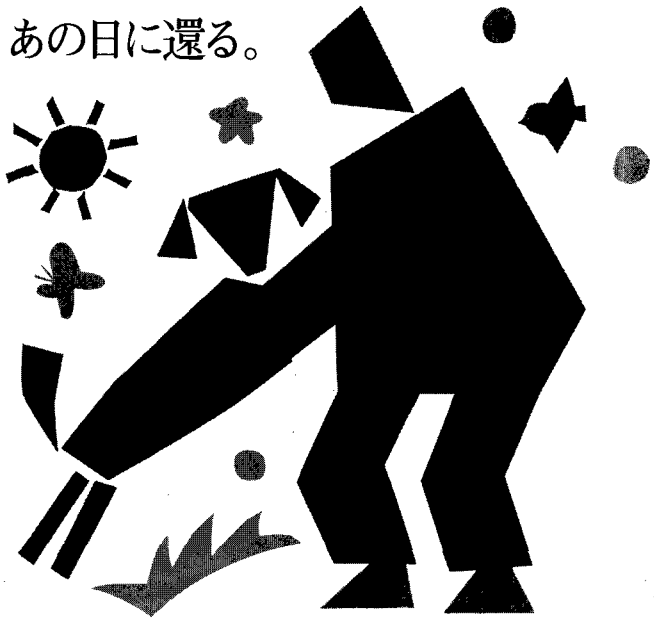
製造元・販売
財団法人 化学及血清療法研究所 化血研
熊本市大窪一丁目6番1号 〒860-8568
Phone096・344・1211/Fax096・345・1345
資料請求先：(財)化学及血清療法研究所営業管理部

※※2001年1月改訂
※2000年4月改訂
資料請求先：帝人(株)医薬事業本部学術情報部
(財)化学及血清療法研究所営業管理部
VE18-0101　作成年月2001年5月

Parlodel

NOVARTIS

あの日に還る。



パーキンソン病軽症例に、長期予後を改善するパーロデル療法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 妊娠中毒症の患者〔産褥期における痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するリスクが高い。〕

(3) 産褥期高血圧の患者〔2.の項参照〕

【効能・効果】

産褥性乳汁分泌抑制、乳汁漏出症
高プロラクチン血性排卵障害
高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）
末端肥大症、下垂体性巨人症
パーキンソン症候群

【用法・用量】

○産褥性乳汁分泌抑制、乳汁漏出症
○高プロラクチン血性排卵障害
○高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）
通常、ブロモクリプチンとして1日1回2.5mgを夕食直後に経口投与し、効果をみながら1日5.0～7.5mgまで漸増し、2～3回に分けて食直後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
○末端肥大症、下垂体性巨人症
通常、ブロモクリプチンとして1日2.5mg～7.5mgを2～3回に分けて食直後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
○パーキンソン症候群
通常、ブロモクリプチンとして1日1回1.25又は2.5mgを朝食直後に経口投与から始め、1又は2週毎に1日量として2.5mgずつ増量し、維持量（標準1日15.0～22.5mg）を定める。
1日量はブロモクリプチンとして5.0mgの場合は朝食及び夕食直後に、7.5mg以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な患者〔この様な患者では手術療法が第一選択となる。〕
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(3) 肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕
(4) 消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕
(5) レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕
(6) 精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕
(7) 重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕
(8) 腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕

2.重要な基本的注意

(1) **著しい血圧下降**がみられることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
(2) 本剤投与は、**少量から開始し、血圧、血液学的検査等の観察**を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。
(3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害では、投与開始前に、**トルコ鞍の検査**を行うこと。
(4) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷罨法等の補助的方法を併用すること。
(5) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、**分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後**、投与すること。また、投与中（特に投与初日）は観察を十分に行い、血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。	本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。
アルコール	胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。	相互に作用が増強されるため。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	ブロモクリプチンの肝臓での代謝が阻害されるため。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン チオリダジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スピペロン等	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。
抗パーキンソン剤 レボドパ等	精神神経系の副作用が増強されることがある。	相互に作用が増強されるため。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇の報告がある。	CYP3Aに対する競合的阻害によりシクロスポリンの代謝が阻害される。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	CYP3Aに対する競合的阻害により本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

産褥性乳汁分泌の抑制、乳汁漏出症、排卵障害及び下垂体腺腫3,418件のうち、何らかの副作用がみられたのは578件（16.9%）であった。主なものは悪心・嘔気411件（12.0%）、嘔吐159件（4.7%）、便秘86件（2.5%）等の胃腸症状、めまい88件（2.6%）、頭痛・頭重感45件（1.3%）等の精神神経症状及び倦怠感56件（1.6%）等であった。

末端肥大症及び下垂体性巨人症534件のうち何らかの副作用がみられたのは164件（30.7%）であった。主なものは嘔気・嘔吐52件（9.7%）、便秘44件（8.2%）、悪心17件（3.2%）、胃部不快感12件（2.2%）、食欲不振10件（1.9%）等の胃腸症状、めまい・ふらつき12件（2.2%）、頭痛10件（1.9%）等の精神神経症状であった。

パーキンソン症候群5,212件のうち何らかの副作用がみられたのは978件（18.8%）であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐433件（8.3%）、食欲不振128件（2.5%）、胃部不快感57件（1.1%）、便秘39件（0.7%）、口渇31件（0.6%）等の胃腸症状、幻覚・妄想145件（2.8%）、ジスキネジア106件（2.0%）、めまい・ふらつき60件（1.2%）、頭痛・頭重感57件（1.1%）等の精神神経症状、立ちくらみ36件（0.7%）等の循環器症状であった。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) **ショック**：急激な血圧低下によるショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、昇圧等の適切な処置を行うこと。
2) **悪性症候群（Syndrome malin）**：発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CPKの上昇等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
3) **胸膜又は肺の線維性変化**：咳嗽・呼吸困難を伴う胸膜又は肺の線維性変化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) **幻覚・妄想、せん妄**：幻覚・妄想、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
5) **胃・十二指腸潰瘍悪化**：胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) **痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧**：痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧等が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **後腹膜線維症**：後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意等の詳細については、添付文書をご参照下さい。



持続性ドパミン作動薬 薬価基準収載

パーロデル® 2.5mg

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

Parlodel® メシル酸ブロモクリプチン錠

販売〔資料請求先〕
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4－17－30 〒106-8618

製造 日本チバガイギー株式会社
兵庫県宝塚市美幸町10番66号 〒665-8666



プロスタグランジンE1製剤

リプル®

アルプロスタジル注射液

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品

Liple®

※〈警告〉〈禁忌〉〈効能又は効果〉〈用法及び用量〉
〈使用上の注意〉等の詳細については、製品添付文書を
ご参照ください。　〈薬価基準収載〉

ウェルファイド株式会社と三菱東京製薬株式会社は、
2001年10月1日をもって合併し、
三菱ウェルファーマ株式会社となります。

製造発売元
ウェルファイド株式会社
大阪市中央区平野町2-6-9
〈資料請求先〉くすり相談室
〒541-0047　大阪市中央区淡路町2-5-6

LIP-(A4) 2000年4月作成

Welfide Corporation



経皮吸収型・心疾患治療剤 劇薬、指定医薬品

薬価基準収載

ジドレン®テープ

《ニトログリセリン製剤》 **DYDRENE® Tape**

*効能・効果、用法・用量、禁忌、併用禁忌、使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

製造発売元 [資料請求先]

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

http://www.towayakuhin.co.jp

提携

MYLAN TECHNOLOGIES INC. (USA)

2001年6月作成

住友製薬



ノルエピネフリン作動性神経機能改善剤

ドプス®カプセル100 カプセル200 細粒20

指定医薬品・要指示医薬品（注意－医師等の処方せん・指示により使用すること）

ドロキシドパ

薬価基準収載

■効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は添付文書をご覧ください。

製造発売元　　（資料請求先）
住友製薬株式会社
〒541-8510 大阪市中央区道修町2丁目2番8号

編集後記

今回の「神経化学」は第44回大会（神経科学学会との合同大会）プログラムと抄録集の合併号（2/3号）となりました。本号では本大会長として準備に当たってこられた大阪大学蛋白質研究所故畠中寛教授の追悼記事を掲載しました。以下、私事になります。私は本合同大会の実行委員として以前は京都駅前、最近では大阪梅田で開かれている委員会に出席してきました。いつも畠中先生と研究所の玄関で落ち合って、二人で連れだって委員会に行きました。道中、畠中先生の止めどもない漫談のようなお話を聞き、会議では畠中先生と神経科学会の佐藤公道大会長との和気藹々としたやりとりを楽しんでいました。私は委員会には笑いと相づちを打つために陪席しているようなものでした。畠中先生のご葬儀が終わって畠中先生の秘書から渡された本学会関係の関連資料を閲覧しますと、畠中先生の本大会参加者へのきめ細やかな配慮がうかがわれて胸が詰まりました。急遽、大阪大学医学系研究科三木直正教授 (前理事長)が大会長代行として畠中先生のバトンを受け取られました。三木先生には、事務の引き継ぎと両学会間の橋渡しを手際よく行っていただいていますので、結局、私は相変わらず笑いと相づちを打つ役目だけを続けています。本合同大会の準備が滞りなく進んでいるのは、佐藤大会長と南雅文助教授をはじめとする京都大学薬学研究科の実行委員の方々の大変なご尽力によることを神経化学会会員の皆様にお伝えしたいと思います。佐藤大会長には畠中先生が提案されたことを可能な限り実現できるよう、色々と温かいご配慮をしていただいております。実行委員会に出席するために、ついこの間まで畠中先生と一緒に歩いていた道筋を一人で歩いていると、名状しがたい寂寞とした思いがこみ上げてきます。畠中先生のご努力に報いるためにも、是非、神経化学会会員の皆さま方のご協力で本大会を実り多いものにしていただきたいと願っております。

（文責　合同大会実行委員　吉川　和明）

複写される方へ
本誌に掲載された著作物を複写したい方は、（社）日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、図書館も著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。
〒107-0052　東京都港区赤坂6-6-41　乃木坂ビル　学術著作権協会
TEL:03-3475-5618　FAX:03-3475-5619　E-mail:naka-atsu@muj.biglobe.ne.jp

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。
Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923　USA
Phone:(978) 750-8400　FAX:(978) 750-4744

Notice about photocopying
In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.
Except in the USA
Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)
6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052　Japan
TEL:81-3-3475-5618　FAX:81-3-3475-5619　E-mail:naka-atsu@muj.biglobe.ne.jp
In the USA
Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923　USA
Phone:(978) 750-8400　FAX:(978) 750-4744

神経化学　　40巻　　第2・3合併号

平成13年9月1日発行
編集兼発行者　　日本神経化学会
代　表　者　　御子柴　克彦
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　　株式会社 ジェイコム