

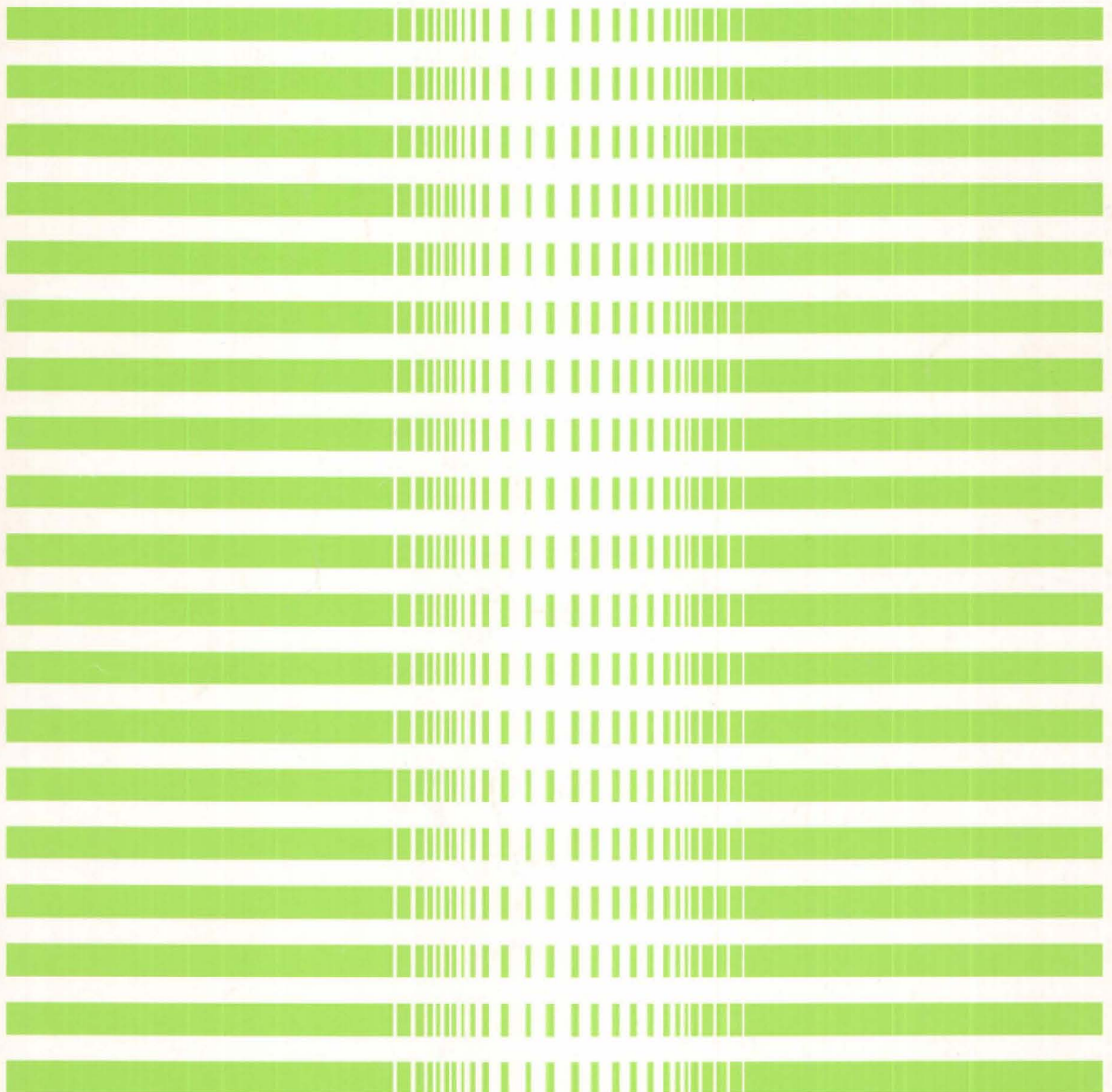
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.41 (No. 1), 2002



平成 14 年 4 月

目 次

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ	613
募集要項	
日本神経化学会奨励賞規定	
理事長からの熱いメッセージ	615
御子柴克彦：日本神経化学会の中にISNシンポジウムの誘致に成功	
理事会だより	617
理事会議事録	
委員会だより	621
国際対応委員会：東田陽博	
留学事情 岡本秀一（The Burnham Instituteより）	
研究室東西南北	628
澤田 誠：藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療共同研究部門	
ミニレビュー	631
榎戸 靖：DNA修復遺伝子変異によって生じる脳神経系の発達ならびに機能異常	
学会掲示板	645
編集後記	649

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

日本神経化学会では2000年度より優秀な神経化学若手研究者を対象に、日本神経化学会奨励賞を贈っております。つきましては、下記の事項を注意深く読まれて、奮って応募下さい。

なお、受賞者の発表と授賞式は本年度の第45回日本神経化学会大会の会期中に行われます。受賞者には副賞としてメダルと金十萬円が贈られるほか、「神経化学」誌にご自身が書かれた総説を掲載します。

(1) 候補者の対象

本学会での会員歴3年以上、研究歴3年以上で平成14年4月1日現在で満40歳未満の者。

(2) 奨励賞の応募方法

原則的に自薦とします。申請希望者は以下の書類を、平成14年5月17日（必着）までに、下記事務局へ、必ず簡易書留（宅配便も可）にて送付して下さい。尚、応募書類は返却致しません。

- 1) 研究の概要：申請研究の概要を＜背景・目的＞＜結果＞＜学術的意義・特色・独創的な点＞に分けてA4用紙2枚以内に記入すること。
- 2) 申請者の略歴：大学卒業からの略歴。学位の種類、取得年月日、取得機関も明示すること。
- 3) 業績目録：英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて、全著者名、発表年、タイトル、雑誌名、巻、開始および最終ページを記入する。申請者名は太字にするか、下線を引く。学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは含めない。業績目録の書き方は "Journal of Neurochemistry" の投稿規定に準じること。
- 4) 選考に関連する主要論文の別刷り：3編を8部づつ。

(3) 選考方法

本年度の選考委員会による書類審査で数名の候補者を選ぶ。第45回日本神経化学会大会会期中に開催される「日本神経化学会奨励賞選考シンポジウム（一般の参加者にも公開されます）」で研究成果を発表して頂いた後、選考委員会で受賞者を決定します。このため、応募は奨励賞選考シンポジウムで発表の出来る方に限らせていただきます。

本年度選考委員

池中 一裕（委員長／国立生理研）
井上 和秀（国立医薬品食品衛生研）
仙波りつ子（愛知県コロニー）
西澤 正豊（国際医療福祉大）
福井 裕行（徳島大）
柳澤 勝彦（国立長寿医療センター）
和中 明生（奈良県医大）

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

(4) 締切期日

平成14年5月17日（金）必着

(5) 応募書類の送付先

113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9 （財）日本学会事務センター内
日本神経化学会奨励賞選考委員会
TEL.03-5814-5801 FAX.03-5814-5820

日本神経化学会奨励賞規定

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

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

日本神経化学会奨励賞内規

1 候補者の推薦について

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

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

【その他の提出書類】

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

2 奨励賞の選考に関しては日本神経化学会奨励賞委員会がこれにあたる。

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

3 選考方法

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

4 日本神経化学会奨励賞の英文名

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

5 その他の申し合わせ事項

選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考委員を辞退すること。

理事長からの熱いメッセージ

日本神経化学会大会の中にISN（国際神経化学会） シンポジウムの誘致に成功 ——国際化へむけて一歩前進——

日本神経化学会理事長 御子柴 克彦
(東京大学医科学研究所脳神経発生・分化分野)

現在生命科学の研究が重要視され、国の施策としても次第に力を入れられつつある。さてここで「研究」について少し論じてみたいと思う。研究を発展させ、オリジナルな成果を生み出す為には、幅広く世の中を見渡す目を養う必要がある。一つのことにエキスパートになり、他の追従を許さないようにするためには、何が本質的に重要であるかを把握できるようにすることが大変重要である。

ここで強調したいのは、「いかにして従来の概念をかえるような新しいコンセプトを提出するか」ということである。その為には、他人がどのような考え方をするのか、自分の考え方とどのように異なるのか、あるいは同様なのかを把握できていなければならない。

これを実現させるためにはユニークな、かつオリジナルな考え方の下で成果をあげているトップの研究者と絶えず接触を持てる環境をつくる必要がある。現在、比較的容易に安価に海外へ出かけられるようになったため、このような接触の機会は多くなったといえよう。しかし今迄はこちらから出向いていったが、もし、そのような場を通常の日本での学会の中に誘致できたならば、大変すばらしいことであろう。

ISNシンポジウム

今年の北海道で開催される日本神経化学会（野村靖幸 会長）では、国際神経化学会のシンポジウム（ISNシンポジウム）を日本に誘致して学会の会期中に開催することに成功したのである（宮本英七副理事長、野村靖幸 大会長のご努力が大変大きい）。しかも海外からの研究者にも参加して頂いて、十分にコミュニケーションがとれるように北海道の大会では英文発表の方向に大きく動き出した（ポスター及び抄録は英文が望ましいとしているが、和文抄録でも受け付けている。英文抄録はNeurochemical Researchに無料で掲載されるためいずれにしても必要である）。但し、タイトル、名前、所属に関しては抄録、ポスターとも英文、和文併記をすることとした。勿論名札も英文和文併記。これにより、日本神経化学会を国際的にオープンにする基盤がまず出来上がるものと考ええる。これは今までの日本の学会としては大変画期的なものといえよう。あとは外国の人達になるべく来てもらい、その場で討論するようにする雰囲気作りが大切となる。

ISN News

更にこれまで国際神経化学会が発行しているISN News（これはISN会員に配布されるニュースレターである。皆様方もISN会員にふるって登録して頂きたい）に日本神経化学会の情報は掲載されていなかったもので、これからニュースを積極的に載せて、日本神経化学会の活動を紹介することとした（東田陽博国際対応委員長が責任者）。この様に現在、日本神経化学会は着々と国際化を進めつつある。

日本生物物理学会との合同大会を目指して

また国内に於いては来年新潟（辻省次大会長）では、日本生物物理学会（三宅成樹大会長）との合同大会を目指して、盛んに調整がすすめられており、両学会の良い面を相互に発掘すべく、努力が重ねられている。

この様に、日本神経化学会は新体制の下に理事会が一丸となって、新しい方向へと転換をはじめている。そして、是非とも世界に開かれた日本神経化学会であり、世界をリードする日本神経化学会でありたいと思う。これを推進するためには評議員、会員諸氏の積極的な参加が是非とも必要となる。皆様のご意見もどしどしお寄せ頂きたい。

理事会だより

理事会議事録

2002年度第1回理事会

日時：2002年2月19日（火） 13：00～17：30

会場：主婦会館プラザエフ「コスモス」

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、田代朋子、辻 省次、野村正彦、馬場明道、東田陽博、和中明生、植村慶一、宮武 正（監事）

野村靖幸（第45回大会長）、上原 孝（第45回大会実行委員）

五十嵐 修一、成瀬 聡（第46回大会実行委員）

欠席者：武田 雅俊（理事）

小宮 義璋（科研費調査委員長）

議 題

報告事項

1. 庶務報告

池中庶務担当理事より、以下の報告がなされた。

(1) 会員状況

会 員 数（2001年12月31日現在） 1,779名

名誉会員 13名

一般会員 1,500名

学生会員 231名

賛助会員 22名

団体会員 13名

新入会員（平成13年1月1日～12月31日） 96名

退 会 者（ ” ” ） 164名

(2) 特許法第30条第1項に基づく学術団体指定の件

前回理事会で特許庁の学術指定団体の申請をすることが議決されたため、特許庁に申請し承認された。

2. 出版・広報報告

岡野出版広報担当理事より「神経化学」40巻4号の発行状況が報告された。今回は大会日程の関係で通常1号に掲載される大会案内が掲載された。また、今後、各委員会委員長の判

断で必要に応じて委員会報告を随時掲載していくことが了承された。

3. 委員会報告

(1) 国際対応委員会

東田委員長より下記の報告がなされた。

- ・ ISNでは「Neurochemistry News」を年2回発行しているが、今までJSNの記事が掲載されたことは殆どなかった。今後「Neurochemistry News」を活用して、JSNの現況や活動状況、大会案内等を積極的に海外に紹介することが提案され了承された。
- ・ JSNのHPのコンテンツは大半が和文で英文コンテンツは役員構成のみとなっている。今後、国際対応委員会で英語版のHPの原稿を作成し、積極的に海外に向けて情報を発信することとした。

また、大会HPも同様に英語版のWebサイトをご用意いただくこととした。

(2) 研究助成金等候補者選考委員会

馬場委員長より下記の報告がなされた。

1. 平成13年度推薦状況
2. 平成13年度採択状況

また、学会内の応募者数が学会推薦枠内であっても、今後は学会として充分推薦に値するかどうかを検討して推薦するという方針が打ち出され了承された。

(3) 科研費調査委員会

欠席された小宮委員長に代り熊倉委員より報告がなされた。

1. 科研費調査委員会臨時委員会の件

2001年12月に臨時委員会を開催し、日本薬理学会との申し合せ書及び本学会の科研費審査委員候補者選出に係る内規等の改定案を検討した。

2. 日本学術会議第4部の動向について

日本学術会議第4部では研究連絡委員会再編成のためのアンケートが行われ、新しく「神経生物学研究連絡委員会」が発足される可能性は極めて低くなった事が報告された。

尚、小宮細胞生物学研連委員から矢原委員長に対し「現在の8部体制を見直し、科研費細目の構成にあわせた体制作りを目指して欲しい」「神経生物学研連の新設を継続的に審議して欲しい」という要望を申し入れている。

また、細胞生物学研連は研連シンポジウムを研連に属した学会とのジョイントで開催している。研連からは本学会にも選択肢の一つとして検討して欲しいとの依頼があったことが報告された。

(4) 将来計画委員会

田代委員長より以下の報告がなされた。

科研費細目「神経化学・神経薬理学」には、他の分野（例：分子生物学等）から申請する人が目立ち、本学会参加者との間に「ずれ」が生じている。他分野で神経化学に関連する研究者をどうやって本学会に取り込んでいくのかを検討していきたい。

将来計画委員会で将来的な事を論じると雑談的な話し合いになりがちとなる。寧ろ理事会ではっきりとした方針を打ちたててもらい、その方針に沿った論議を進めていく方がよ

り現実的だと思われる。

また、将来計画委員会では若手の会員をオブザーバーとして委員会に出席してもらい、若い研究者の意見を積極的に聞く場としたいという提案がなされ了承された。

(5) シンポジウム検討委員会

第45回札幌大会で行われるオープンシンポジウム「心と行動を分子で読む」の企画書が報告された。

審議事項

1. 平成13年度決算および監査の件

高坂会計担当理事より平成13年度（平成13年1月1日～12月31日）の決算報告がなされた。引き続き監事より監査報告があり了承された。

また、昨年末、米エンロン社の倒産により日本の数社の証券会社のMMFが元本割れを起すという事態が生じた。本学会も流動資産の一部を証券会社のMMF（マネーマネージメントファンド）で運用していたため1万円につき173円の損失が生じ、合計35,552円の差損を計上した事が報告された。

2. 会費改定の件

高坂会計担当理事より会費改定案が提案され、審議を経て正会員9,000円（現行：7,000円）、評議員10,000円（現行：7,000円）とすることが了承された。会費改定に関しては1997年及び2001年の総会で了承されているが、具体的な値上げ額については検討事項となっていた。会費改定案は次回の総会に諮ることとなる。

また、学会の経費削減の方策として、昨年の合同大会の時のように学会誌のプログラム号と大会抄録号を合併号とする案や、他学会のように大会抄録号を学会誌から切り離して別会計で出版し大会参加者や希望者に別途購入していただいてはどうかという案も検討された。

プログラムはなるべく早く会員に大会情報を流して参加意欲を盛り立てる必要性があることや、学会誌の大会抄録号を別途抄録として独立させ購入制に切り替えた場合の影響が未知数となることもあり今回は見送られたが、本件は今後も継続して審議していくこととした。

3. 評議員選任の件

申請のあった評議員候補者を審査し、了承された4名を次期総会に諮ることとした。

4. 名誉会員推薦の件

推薦のあった候補者を検討し、次回の理事会で再度審議することになった。

5. 平成14年度奨励賞の件

奨励賞選考委員の任期については奨励賞内規2（2）で「委員の任期は2年とし、連続2期までとする」と定められている。

平成12・13年度の選考委員の任期が終了したため、新たに平成14年度の選考委員を選考す

ることとした。委員は事業の継続性を考慮し、今後、半数改選とするようにした。

次期審査委員7名のうち半数の4名は、平成13年度から委員をお務めいただいた委員1名と、前期（平成12・13年度）委員のうち年齢の若い委員3名を継続委員とした。残りの3名の審査委員については庶務担当理事が評議員から審査委員候補者を選出し理事の投票により決めることとした。

また、書類選考を通過して奨励賞選考シンポジウムで発表する事になった候補者は何れも甲乙つけがたいレベルにあるため、奨励賞受賞者とは別に何らかの形で表彰してはどうかという提案がなされ検討することとした。

6. 国際関係の件

- ・ ISN（国際神経化学会）シンポジウムの件

オーガナイザーをお務めいただいた宮本副理事長より第45回日本神経化学会で開催される同シンポジウムの概要が説明された。同シンポジウムは国際神経化学会より補助金が支給されることが承認されている。今後も日本神経化学会大会でISNシンポジウムを理事会主導で毎年開催していく事で同意を得た。

- ・ FENSからの書簡の件

御子柴理事長宛に届いたFENS（Federation European Neuroscience Society）からの書簡が紹介された。

7. 第19期日本学術会議団体登録の件

本年は3年に1度の日本学術会議団体登録の年となる。下記の通り前回（第18期）と同様の登録とする事が了承された。

1. 脳・神経学 2. 細胞生物学 3. 分子生物学 4. 生化学

8. 科研費関連事項の件

- (1) 日本薬理学会との申し合せ書改定案の件
- (2) 科研費審査委員審査委員選出に係る規約改定の件

上記について熊倉科研費調査委員より提案がなされ了承された。

9. 第45回日本神経化学会の件

野村大会長より大会概要が説明され了承された。

第45回日本神経化学会

日時：2002年7月17日－19日 会場：かでの2.7 札幌ガーデンパレス

10. 第46回日本神経化学会の件

辻次期大会長より大会概要が説明された。次回は日本生物物理学会とのジョイントが予定されている。

第46回日本神経化学会

日時：2003年9月24日・26日 会場：新潟万代島コンベンション複合施設

委員会だより

国際対応委員会

国際対応委員長 東 田 陽 博
(金沢大学大学院医学研究科・細胞遺伝子学)

国際神経化学会会員の皆様は、すでにご存知と思いますが、日本神経化学会 (The Japanese Society for Neurochemistry, JSN) は、国際神経化学会 (The International Society for Neurochemistry, ISN) のメンバーです。ISNはローカルチャプターとしてアメリカ神経化学会 (American Society for Neurochemistry, ASN) とヨーロッパ神経化学会 (European Society for Neurochemistry, ESN) と、アジアパシフィック神経化学会 (Asian Pacific Society for Neurochemistry, APSN) の3つから成り立っています。従って、JSNはAPSNに属しています。ISNは毎年2回(6月と12月) 会員誌 Neurochemistry News (The Newsletter of the Community of Neurochemical Societies) を発行しています。

従来、Neurochemistry Newsに、ISNやASNの活動状況は詳しく報告されてきました。それにひきかえ、JNSの活動はあまり報告されていませんでした。「神経化学」(Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry) やウェブサイトが(日本語で) JNSとしての活動、会員相互の連絡をしてきました。世界中の神経化学会の中で、JSNは最大級の学会であり、年々きちっとした活動を続けてきた訳ですが、その活動ぶりを正確に世界に伝えていかなかったくらいがあります。御子柴会長の発案でこれから、ISNのNewsletterにJNSの活動状況を最大限に伝えていこうということになり、国際対応委員会が担当することになりました。Neurochemistry News 2002 年No.1 (June issue) に掲載予定のJSNの活動報告案を、神経化学会会員であってもISNの会員でない方もおられますのでお知らせ致します。

In the APSN Section of Neurochemistry News (Plan)

(The Newsletter of the Community of Neurochemical Societies)

The Japanese Society for Neurochemistry

The number of active member

Message from the president

JSN Council

JSN Standing committees

Annual meeting 2002 announcement (ISN-sponsored symposium)

Future meeting 2003: Joint meeting with the Japanese Biophysical Society

1. The number of active member

1,779 at 31-12-2001

2. Message from the president

May 2002

The Japanese Society for Neurochemistry was established 44 years ago as one of the oldest Neuro-Biochemistry research groups in the world, since then we developed the neurochemistry field, long before the INS is erected. We first aimed to understand physiology and pathophysiology of brain and neuronal diseases through molecular and biochemical analysis of brain function. This purpose is now widely accepted in all different fields of neurosciences. Our society was and is responsible to this end.

Nowadays, since neurochemical researches require multiple techniques in one given project, I believe that an extremely good research can be done by the strong staff with multi-talent, but not by a single superstar. Our community is one of the largest neurochemistry society with about 1,800 active members, so that it is rather easy to recruit people to work together or to collaborate. However, our society is still necessary to grow, as an attractive society, especially for young generations. For this purpose, it will be the key factor that leading research results are presented in our society's annual meeting to stimulate and satisfy interests of these people.

In addition, I realize that it will be important that our society should open for overseas countries. For the first step, I intend to remodel the annual meeting to be an occasion with increased communication between not only domestic members but also neurochemists of all, but especially neighboring countries. This is really required, because JSN is the only very few societies in the world, which have the annual meetings every year, as you can judge from that Sapporo 2002 is our 45th assembly. It is not doubtful that such increases in the JSN' activity level will much support that in many countries in APNS, in which activities are usually very limited.

To welcome overseas presenters and visitors to annual meetings, our system will change to more opened ones, such as English-written abstracts, name-plates and directories in program and abstract books, from the next meeting at Sapporo (Sapporo 2002). Fortunately, ISN supports the first ISN symposium adjunction to the JSN meeting, which will be held during July 17-18 at Sapporo. This will be the great and lucky occasion for us to step-up toward the internationally-oriented society-activity. I hope each JSN annual meeting becomes a chance of despatching valuable information from countries belonging to APSN to the world-wide neurochemists.

3. JSN Council

Elected Officers:

Katsuhiko Mikoshiba (President)	mikosiba@ims.u-tokyo.ac.jp
Eishichi Miyamoto (Vice President)	emiyamot@gpo.kumamoto-u.ac.jp
Kazuhiro Ikenaka (Secretary)	ikenaka@nips.ac.jp
Shinichi Kohsaka (Treasurer)	kohsaka@ncnp.go.jp
Hideyuki Okano (Publications)	hidokano@sc.itc.keio.ac.jp

Members of the Council:

Kohnosuke Kumakura	kumakura@hoffman.cc.sophia.ac.jp
Masami Takahashi	masami@libra.ls.m-kagaku.co.jp
Masatoshi Takeda	mtakeda@psy.med.osaka-u.ac.jp
Masahiko Nomura	mnomura@saitama-med.ac.jp
Akimichi Baba	baba@phs.osaka-u.ac.jp
Shouji Tsuji	tsuji@cc.niigata-u.ac.jp

Appointed by Council

Hirotsugu Kiyama	kiyama@med.osaka-cu.ac.jp
Tomoko Tashiro	tashirot@chem.aoyama.ac.jp
Akio Wanaka	wanaka@fmu.ac.jp
Haruhiro Higashida	haruhiro@med.kanazawa-u.ac.jp

Auditors

Keiichi Uyemura	keiichi@uyemura.org
Tadashi Miyatake	miyatake@wellmet.or.jp

5. JSN Standing Committees

Committee for Grant of Ministry of Education, Culture, Sports, and Technology

Dr. Yoshiaki Komiya (Chairperson)

Award committee

Dr. Akimichi Baba (Chairperson)

Future Plan Committee

Dr. Tomoko Tashiro (Chairperson)

International Affair Committee

Dr. Haruhiro Higashida (Chairperson)

Young Investigator Award Committee

Dr. Kazuhiro Ikenaka (Chairperson)

6. Annual meeting 2002 announcement

Sapporo 2002: Plans for the 2002 (45th) meeting of the Society, to be held at the Karude 27 and

Hotel Sapporo Garden Palace in Sapporo from 17th-19th July, are well advanced and progress smoothly. The meeting is organized by Prof. Yukiyasu Nomura, Department of Pharmacology, Hokkaido University Graduate School of Pharmaceutical Sciences (nomura@pharm.hokudai.ac.jp). This time, it will be held by its own society's meeting and thereby the meeting has a strong and substantial program that will be of specific interest to all JSN members. It includes three special lectures: by Prof. Peter Dunkley (Univ. Newcastle, Australia), Prof. David S. Bredt (University of California San Francisco, USA), Dr. Yoshihide Tsujimoto (Osaka University Graduate School of Medicine), and Prof. Nobutaka Hirokawa (University of Tokyo, Graduate School of Medicine). Three invited lectures given are by Prof. Yutaka Kirino (Tokyo University), Yoshinori Ohkuma (National Institute for Basic Biology), and Prof. Kenichi Honma (Hokkaido University).

An open symposium for citizen will be held on 'Molecular probing of human mind and behavior'. This symposium is organized by Prof. Takeda, Osaka University and Prof. Nishikawa, Tokyo Medical Dental University. Topics are the following: Understanding human behavior through gene targeting animals by Dr. Wada; Modulation of brain function elicited by intracellular signal transduction, by Prof. Saito; How behavior changes along human development, by Prof. Watanabe; To understand emotion, cognition, and behavior, by Prof. Eniwa; New aspects in the research field for schizophrenia, by Prof. Nishikawa; and Mood disturbance, by Prof. Koyama.

Specially, from this meeting, the first ISN-sponsored symposium in Japan is planned on the topic, "Molecular Basis of Neuronal Signaling". The program committee has finalized the program for the JSN meeting. The final program is available on the meeting web-site (<http://www.hokudai.ac.jp/pharm/yakuri/45JSN.htm>). Briefly, Dr. S. Amara (Vollum Institute, Oregon Health Sciences University) presents Functions of amino acid transporters; Dr. B. A. Hemmings (Friedrich Miescher Institute, Switzerland), Role of Akt/PKB signaling pathway in brain function; Dr. N. Y. Ip (Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong), Involvement of cdk5 in ACh receptor expression in synapses; Dr. R. Mailnow (Cold Spring Harbor Laboratory, New York), Molecular mechanism of neuronal plasticity; Dr. M. Mishina (Tokyo University), Regulation of neuronal plasticity through glutamate receptors.

At this occasion of the ISN symposium, our society meeting is open more for not only domestic members, but also for neurochemists in Korea, China, Hong Kong, Australia, and other Asian-Pacific countries. We decided to present most of symposiums and all posters in English. The papers are welcome to accept from members in APSN. Applications are also invited for the APSN Young Investigator Awards. In particular, we hope that young investigators will visit Sapporo and enjoy scientific and social communication.

7. Annual meeting 2003: Joint meeting with the Japanese Biophysical Society

Niigata 2003. The 46th annual meeting of the Japanese Society for Neurochemistry will be held at Niigata, the middle part of the Honshu Island faced to the Japanese Sea, in October 2003. Prof. Shoji Tsuji, Department of Neurology and Clinical Neurosciences, Brain Research Institute,

Niigata University, will be the president of the meeting. The 46th meeting is planned to be a joint meeting with the Japanese Society for Biophysics. The meeting will overlap by 1 or 2 days.

8. Report on joint JSN/JNS meeting (Neuro2001) at Kyoto

The joint Kyoto meeting was held September 26-28, 2001. It was the second joint meeting between the Japanese Society for Neurochemistry (JSN) and the Japan Neuroscience Society (JNS), followed by the first joint meeting in 1998 at Tokyo. Prof. Naomasa Miki, Osaka University, from JSN side and Prof. Hiromichi Sato, Kyoto University, from the JNS side managed the meeting as the Presidents. Professor Miki took the late Hiroshi Hatanaka's place who suddenly died in May 2001, when he reached the goal as an anchorman during the Ekiden (running relay race) in his institute. With over 3,000 registrants, including almost 70 from overseas representing 20 countries. Some lectures and presentations were canceled, due to travel difficulty by the WTC and Pentagon attack on September 11th. However, overall, the Kyoto meeting was a resounding success from all points of view.

9. Young Investigator Award 2001

We recognize research achievements of promising young neurochemists. Up to one or two young scientist, 38 years of age or younger at the time of the annual meeting, may be given the award. The recipients are chosen from the candidates who present a 30-min lecture in an open session. This is already started and is the third year. The 2000 awards were presented to Dr. Kazunori Nakajima, Jikei Medical University, for his study of discovery how cortical lamina is formation, and Dr. Kanato Yamagata, Tokyo Metropolitan Research Institute of Neurosciences, for molecular mechanism of synapse plasticity. The 2001 award was to Dr. Masahiko Tanaka, Fujita Health University, for his study on neuronal cell proliferation, movement, differentiation and apoptosis in cerebellar slice culture. All these studies have already had a profound impact in the neurochemistry and related fields. The award was presented by the award committee president, Kazuhiro Ikenaka.

The Burnham Institute
(www.burnham.org)

岡 本 秀 一

(金沢大がん研 (現東大) 松島研 出身)

バーナム (Burnham) 研究所は、カリフォルニア州ラホヤ (スペイン語で「宝石」を意味する) に所在します。その名の由来が示しているように、ラホヤは、南カリフォルニア特有の抜けるような青空と数々のビーチに恵まれ、一年を通して穏やかな気候であるため、古くから保養地として知られてきました。近年は、西海岸におけるバイオサイエンスの中心地として急速な発展を遂げ、スクリプス研究所、ソーック研究所、カリフォルニア大学サンディエゴ校、ニューロサイエンス研究所、ラホヤ免疫アレルギー研究所といった研究機関と共に、500を超えるバイオテク企業が軒を並べ、拡張を続けるその巨大な研究コンプレックスの中に、バーナム研究所は存在します。元来は、NIHにも認定されたがん専門研究機関であったのですが、神経科学と老化に重点をおいた研究にも力を入れるため、1999年には神経科学／老化センターが開設されました。また、2002年の1月には、アポトーシス研究では世界のリーダーであるリード (John C. Reed) 教授が43歳の若さで研究所長に就任し、ますますの発展が期待されています。

バーナム研究所では、毎週水曜日の昼からボスが2人ずつ交代でやるセミナーがあり、この研究所のどこで誰がどんなことをやっているか知ることができ、共同研究を始める良い切っ掛けになっています。また頻繁に、研究所の外からも研究者が招待され、セミナーが行われています。さらには、この辺り一帯にある研究所で行われるセミナーのリストも配付され、それらには自由に参加できるので、セミナーによる最新情報の収集にはことをかきません。また、バーナム研究所で働く外国人向けに、毎週、英語の発音、ライティングのクラスが無料で行われ、私のように英語のなかなかうまくならないものにとっては大変役にたっています。その他の行事としては、ハッピーアワーと呼ばれる各ラボ持ち回りのパーティーが毎月行われ、12月にはバーナム研究所の職員の子供を対象にクリスマスパーティーが、1月には、今度は子供をつれてくることを許されないフォーマルなパーティーがリゾートホテルで催されます。

さて、生活ですが、家賃が少し高いのを除けばこんなにもいいところはない、というのがここに働く日本人の一致した意見です。気候が一年中良いのに加え、日本食品、酒などは日本人用のスーパーマーケットで簡単に手に入れることができ、日本にいるのとほぼ変わらない食生活が送れます。周辺には娯楽施設も多く、ディズニーランド、ユニバーサルスタジオ、シーワールド、レゴランドなどのアミューズメントパークは車で日帰りの距離ですし、その年間パスはとってもお得で、購入すれば年中いき放題です。また、バーナム研究所の隣は、毎年春にPGAツアーも行われるパブリックのゴルフ場です。

ここで働く日本人の給料ですが、多くの人はボスのグラントからでているようで、その額はいろいろで、ボスとの交渉次第といったところでしょうか。将来アメリカでラボを持ちたいと考えている方には、アメリカのいろいろなフェローシップに応募することをお勧めします。当たればそれも業績になりますし、将来NIHのグラントを書く時の予備練習になるのではと思います。

さて、私が所属するのは新設された神経科学／老化センターで、その初代ディレクターには、ハーバード大学からリプトン (Sturat A. Lipton) 教授がリクルートされてきました。頭の回転の速さは言うに及ばず、神経内科医でもある彼は、週に一度クリニックを持ち、世界中を飛び回りながらも、このセンターを運営しているという、いかにもアメリカ的なスーパーハードワーカーです。現在、このセンターの研究の中心は、脳硬塞、エイズ性痴呆、アルツハイマー病などの神経変性疾患のメカニズムの解明とその新しい治療法の開発で、その研究テーマはアポトーシス、神経分化と再生、それらに関わる新しい物質のクローニング等と幅広く、in vitroでの知見はトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを使った動物実験へ移行されてさらに追究され、そのうえ、電気生理と分子細胞科学が融合しているのもこのセンターの強みであると思われます。

最後に、留学はしたいけれどいく先はまだ決まっていない方は、是非、ラホヤにある数多くの研究所に見学とインタビューにくることをお勧めします。一度このリゾート地を訪れると、必ずや留学先はラホヤにしようと思われるのでは。

Shu-ichi Okamoto, M.D., Ph.D.
Research Assistant Professor
Center for Neuroscience & Aging
The Burnham Institute

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療共同研究部門

澤 田 誠

J R名古屋駅で名古屋鉄道名古屋本線に乗って豊橋方面に30分ぐらい行くと中京競馬場前という駅があります。ここはちょうど名古屋市の南東のはずれの位置で、駅のちょっと手前あたりが教科書にもでてくる桶狭間の戦いで有名な「桶狭間」です。ちょうど桶狭間の位置に藤田保健衛生大学学園本部と大学の発祥のきっかけとなった桶狭間病院があります。一方医学部や大学病院などの大学施設とわが総合医科学研究所は、学園本部から中京競馬場を挟んで反対側、豊明市の田楽が窪というところにあります。田楽が窪は昔、田楽狭間とよばれていて、桶狭間の戦いが実際に始まった田楽狭間のことです。司馬遼太郎さんが生前お元氣だった頃にはこのあたりをよく散策され、大学にもよく立ち寄られたとのこと。そんな歴史的な地に私たちの研究所があります。

総合医科学研究所は1972年に本学に医学部が開設されるのに伴って学際的な7つのプロジェクトチームから構成される医学部付置研究所として開設されました。1985年には中心施設として医学部3号館が新設され、分子医学系4部門が大学院分子医学系専攻として誕生し、現在の本研究所の中核となっています。現在は6研究部門と1つのプロジェクトで運営され、各部門に私学としては珍しくそれぞれ専任のスタッフ（教授以下各部門5人）が配属され研究に邁進しています。これまでに日本の分子遺伝学の草分け的存在であるの高木康敬教授、カテコールアミン研究の第一人者永津俊治教授、タンパク質一次構造の決定で世界をリードした千谷晃一教授が在職されていました。また、

現人工染色体プロジェクト部門には岡崎フラグメントの発見者である岡崎恒子教授がいらっしゃるという、基礎医学分野では超一流の人材を誇る研究所であるわけです。

さて、私が担当しております難病治療共同研究部門は、1992年に治療法の確立していない難病に対する大学全体の共同研究体制を支援するという目的で、永津俊治教授（当時は研究所分子遺伝学Ⅱの教授）が兼任して発足しました。永津俊治教授の下では主に発生工学的手法による神経難病のモデルマウスを作製するプロジェクトが推進され、現在も継続しています。永津教授が2000年3月に退官されたあと、同年4月に研究所内の他の部門に所属していた私澤田が教授として着任して、これまでとは手法の異なったプロジェクトも加えて実施することになりました。したがって当研究部門は教授の澤田が主催するプロジェクトグループと、これまで永津先生が指導されてきた助教授、助手、2人の研究技術員の4人で構成されるトランスジェニックマウスを扱うグループの2つのプロジェクトグループで構成されています。

私が行っている研究は一言でいうとミクログリアを中心とした脳の研究といえると思います。最近ミクログリアを研究する方が増えてきて嬉しい限りですが、わたしは中でもオリジナリティという点に力点を置いて研究を行っています。その第一はミクログリアを使った脳特異的ドラッグデリバリーシステムの確立です。私は数年前にミクログリアを末梢血管内に注入すると脳に特異的に侵入できることを偶然見つけました。これを脳

疾患の治療に応用しようという試みです。第2はミクログリアの多様性を性質の異なるサブタイプで説明しようとする試みです。ご存じのごとくミクログリアは脳の疾患で悪役なのか正義の味方なのかさえはっきりしていません。私はこれまでに脳から性質の違うミクログリアの分画を分離することに成功し、さらにそれらの性質を持った株化細胞が樹立できたので様々な負荷をかけたサブタイプミクログリアの遺伝子を網羅的に検索して特異性の高い遺伝子を分離しました。現在はそれらの遺伝子の機能や脳での役割を調べています。第3はミクログリアの細胞起源です。私はミクログリアの起源細胞が骨髄の未分化細胞と酷似した性質を持つと考えていて、5年前から骨髄移植後に脳に侵入する細胞を分取して分析しています。最近、移植骨髄由来の細胞が脳に入って神経細胞に分化したという報告がでてにわかに注目されるようになったテーマです。

これまで私が行ってきた研究はグリアに関する研究と理解していただいています、本人は神経細胞も含めた脳全体を研究対象と意識して研究しているつもりです。少なくとも独立した研究部門を担当するようになった1996年頃からはさがけ研究に採用されたこともあって神経培養や電気生理なども一人でちまちま行ってきました。最近私自身があまり時間をとれないためこれらの実験はあまり進んでいませんが、幸い神経幹細胞を扱ってみたいという人が来るようになって、積年やってみたかった「脳の構築とミクログリア」というテーマも研究をスタートしています。

こんな内容で私の研究室では、細胞移植（血管内投与）によって脳疾患モデルの治療を行う人たち、ミクログリアの起源を調べる事とその臨床への応用をはかるために骨髄移植をする人たち、ミクログリアが脳に入るための責任遺伝子を専門的にとっている人、これまでに分離できたミクログリア特異的、さらにサブタイプ特異的遺伝子をウイルスベクターで発現させて機能解析している人たち、脳の構築におけるミクログリアの役割を神

経幹細胞レベルで検討する人たちがそれぞれ精力的に日夜研究を行っています。

ところで私のグループの構成は残念ながら職員は私だけで、他にポスドク1名、研究員2名、大学院生1名、他大学からの派遣大学院生3名、研究生1名、卒論生2名、他大学からの卒論生1名といった若い人がメンバーに加わってくれています。私以外は大学のスタッフではありませんので、研究期間に限りがあったりいろいろ制約があるため腰を落着けた研究というのはなかなか難しいですが、逆にはっきりとした目的意識を持って研究に取り組んでいて、連日深夜まで実験をしたり時間を気にせず議論に熱中したりで、私としても大いに刺激されています。

研究室の毎週の行事としてデータセッションとジャーナルセミナーがあります。私のプロジェクトのセミナーの特徴として、データでもジャーナルでもコンピュータを使ったわかりやすい（視覚的にも内容的にも）プレゼンテーションを行う工夫をしてもらうことです。最初はみんなとまどいますが、慣れると「切り張り」するより早いし、研究会などでも使えるクオリティのものを作っておけば転用できるし、で結構好評です。ジャーナルセミナーは全員参加で毎週火曜日の夜7時から、当番が一人で約1時間使って「参加者を退屈させないこと」を前提に行っています。これは私のグループの学生のバックグラウンドが多岐にわたっていて（理学系、臨床系、薬学部、農学部）同じテーマで研究をしていても興味が多様であるための方策です。このため、やり方はひとそれぞれで、討論形式ありミニレビュー形式で結構楽しいです。こういうのも各人の個性がでてよいかなと思っています。一方データセッションは参加者の実験の種類によって3つのグループに分けて行っています。必ず週一回何かをいわなければならないということを基本としているので、全員参加にすると時間が長くなるのと、やはり興味が多様なので関係したところだけを深く掘り下げた議論をするという意味からもこの形式が好ましいとする学生側

からの意見で、このような形態をとっています。3人程度の小グループのミーティングですがそれでもそれぞれ1時間以上はかかるしっかりしたディスカッションが展開されます。もちろん私はすべてに参加しています。最近とみに事務仕事が多くなって実験時間が圧縮されて困っているのですが、それでも若い人たちとの密度の濃いデータセッション

ンは自分自身の刺激になるので、忙しくてもはずせないですね。

こんな研究室ですが、お近くにお出での節はお立ち寄り下さい。特に生理研に行く途中にありますので、ぜひお寄りいただいて桶狭間の戦いの始まった地を見てみませんか。



昨年Prof. A. CarlsonとProf. P. Greengardがノーベル賞受賞後当研究所を訪問されました。
(前列左から永津俊治教授、Prof. Greengard, Prof. A. Graybiel, Prof. Carlson；後列右が筆者)

URL <http://www.fujita-hu.ac.jp/~msawada/sawadapr.html>

e-mail msawada@fujita-hu.ac.jp

ミニレビュー

DNA修復遺伝子変異によって生じる 脳神経系の発達ならびに機能異常

榎 戸 靖

(国立精神・神経センター 神経研究所 遺伝子工学研究部)

はじめに

ゲノムDNAにコードされた遺伝情報の維持は、脳神経系の分化・発達プログラムのみならず、それらを構成する個々の神経系細胞の生存と機能を保証する上でも重要である。とりわけ、非分裂細胞であるニューロンは、その長い一生を通じ、様々な環境因子（電離放射線や化学物質など）あるいは細胞内因子（細胞内ミトコンドリア等で生じる酸素ラジカルなど）により、絶えずDNAにダメージを受けていることが知られている。すなわち、こうした過程で生じるDNAダメージを効率よく取り除き、かつ正確に修復する一連の細胞内メカニズムは、正常な脳神経系の構築と高次神経活動にとって必要不可欠なものであると考えられる。一方、それらの破綻は様々な脳機能障害や神経変性疾患、脳老化の主たる原因の一つとなることが予想される。

これまで我々は、発達過程の神経系や種々の酸化ストレスによって誘導されるニューロン死について研究を行ってきた。またこれと関連し、癌抑制遺伝子*p53*やDNA修復遺伝子が脳神経系の発達やニューロンの生存においてどのような役割を担っているか併せて解析を行ってきた。本稿ではこれらの知見に加え、最近特に注目されつつあるDNA修復遺伝子の脳神経系での役割について概説したい。

神経細胞におけるDNA修復機構の役割

真核生物細胞には、ヌクレオチド除去修復

(NER: nucleotide excision repair)、塩基除去修復 (BER: base excision repair)、ミスマッチ修復 (mismatch repair) と呼ばれるDNA修復機構が存在する。これらの中には、(1) ゲノムDNA全体にわたってダメージを感知し、その修復を行うもの (GGR: global genome repair) と (2) 遺伝子転写が行われている領域に存在するDNAダメージのみを特異的に認識・修復するもの (TCR: transcription coupled repair) とが存在する。その他、DNA鎖切断を修復するために働くDNA組換え修復や正常なDNA複製に必要な損傷乗り越え複製と呼ばれるDNA修復機構も存在する¹。一方、分裂細胞におけるATM (ataxia telangiectasia, mutated) や*p53*などの様に、DNA修復が完了するまでの一定期間、細胞周期を停止させたり、DNA修復が十分行えない細胞にアポトーシスを誘導するなどしてゲノム安定化に関わるメカニズムも知られている²。これらは細胞内においてそれぞれ密接な相互作用を行うことにより巧妙なDNA修復ネットワーク機構を形成している。

一方、最終分化を遂げたポストマイトोटニックなニューロンでは、主に分裂細胞で見られるこれらの様式とは全く異なるDNA修復機構の存在が予想されている。何故なら、(1) 細胞分裂による補充が不可能なニューロンでは、アポトーシスによる損傷ニューロンの除去は細胞数の減少のみならず脳機能の不可逆的な低下を引き起こす。従って、ダメージDNAそれ自体の修復機構がニュー

ロンではより重要になることが予想される。(2) DNA複製を行わないニューロンでは細胞増殖を介したDNAダメージの拡散は起こらない。従って、神経機能や生存維持にとって必須なゲノムDNA領域（転写領域など）を効率的に修復するメカニズムが分裂細胞に比べより重要となる事が予想される。事実、ヒト神経分化のモデル細胞を使った実験では、神経分化に伴いGGR活性の著しい低下とTCR活性の上昇が見られることが知られている³。(3) 分裂細胞に比べ、ニューロンなどの非分裂細胞では組換え修復活性が極めて低いことが知られている。などニューロンのゲノム安定化には特異的な状況が考えられる。

このように、脳神経系におけるDNA修復機構の解明は、増殖細胞やガン細胞を用いた研究では知り得なかった新たな知見をもたらす可能性を持つ興味深い研究テーマとして（特にDNA複製／修復に関する研究分野において）注目されてきた。しかしながら、それらに関する知見は現在でも驚くほどわずかである。

脳神経系におけるDNA修復遺伝子変異とヒト神経疾患

高等動物細胞におけるDNA修復機構の研究は、ゲノム安定化の分子メカニズムの解明のみならず、環境因子による細胞の老化ならびに発癌メカニズムを実証するという物理学上極めて重要なパラダイムの構築に貢献してきた。さらに近年、DNA修復ネットワークの破綻に起因する様々なヒト疾患の分子病態に関する知識が飛躍的に増加したことにより、その疾患治療の開発に向けた期待が高まっている。

一方、古くからの研究により、DNA修復遺伝子変異に起因するヒト疾患には、高頻度の発癌や早期老化に加え、特徴的な神経症状を示すものが知られている。興味深いことに、これら疾患には「経時的なDNA傷害の蓄積による早期老化の促進」という従来の考えでは説明できないユニークな神経症状を示すものが多数存在する。これらは上述

したニューロンの持つ特異的な性質、あるいは脳神経系に特異的な未知のDNA修復因子の存在、さらにはDNA修復蛋白質に備わる未知の生理機能などの可能性を含め、DNA修復研究の主要な研究テーマの一つとなっている。

(1) **ヌクレオチド除去修復欠損症：色素性乾皮症、コケイン症候群および硫黄欠乏性毛髪発育異常症**
色素性乾皮症 (XP: xeroderma pigmentosum)、コケイン症候群 (CS: Cockayne syndrome) および硫黄欠乏性毛髪発育異常症 (TTD: trichothiodystrophy) はヌクレオチド除去修復 (NER) に関わる遺伝子群の変異によって生じるヒト常染色体劣性遺伝子疾患である⁴。NERとは、損傷部位を含む12~13merのオリゴヌクレオチドを2本鎖ゲノムDNAの一方から切り出し、その後もう一方のDNA鎖上の塩基配列をもとに完全なDNAを合成し直すという、いわゆる "cut-and-paste" 様の機構によって行われるDNA修復機構である (図1)^{5,6}。これにより、ゲノムDNA上に生じたUV照射による光産物、化学物質によるかさ高い塩基付加体やDNA鎖内架橋、ある種の酸化ストレスによるDNAダメージが修復される。NERにはゲノム全体にわたってDNAダメージを感知・修復する一般ゲノム修復 (GGR: global genome repair) 経路に加え、転写と共役して鋳型鎖上の損傷を選択的に修復する転写共役修復 (TCR: transcription-coupled repair) と呼ばれる二つの経路が存在する。殆どのXP原因遺伝子はGGRおよびTCR双方の経路に関与しているが、GGRに特異的な遺伝子としてXPCおよびXPE、TCRに特異的なものとしてCSAおよびCSBが知られている⁷。

XP患者は強い日光過敏性、皮膚癌の高頻度発生を臨床的特徴とし、約10万から100万人に一人の割合で発症する^{5,8}。これまでAからG群のサブタイプ (XP-A~XP-G) および損傷乗り越え修復に欠陥を持つバリエーション (XP-V) の計8つのサブタイプが知られており、一部のE群XPを

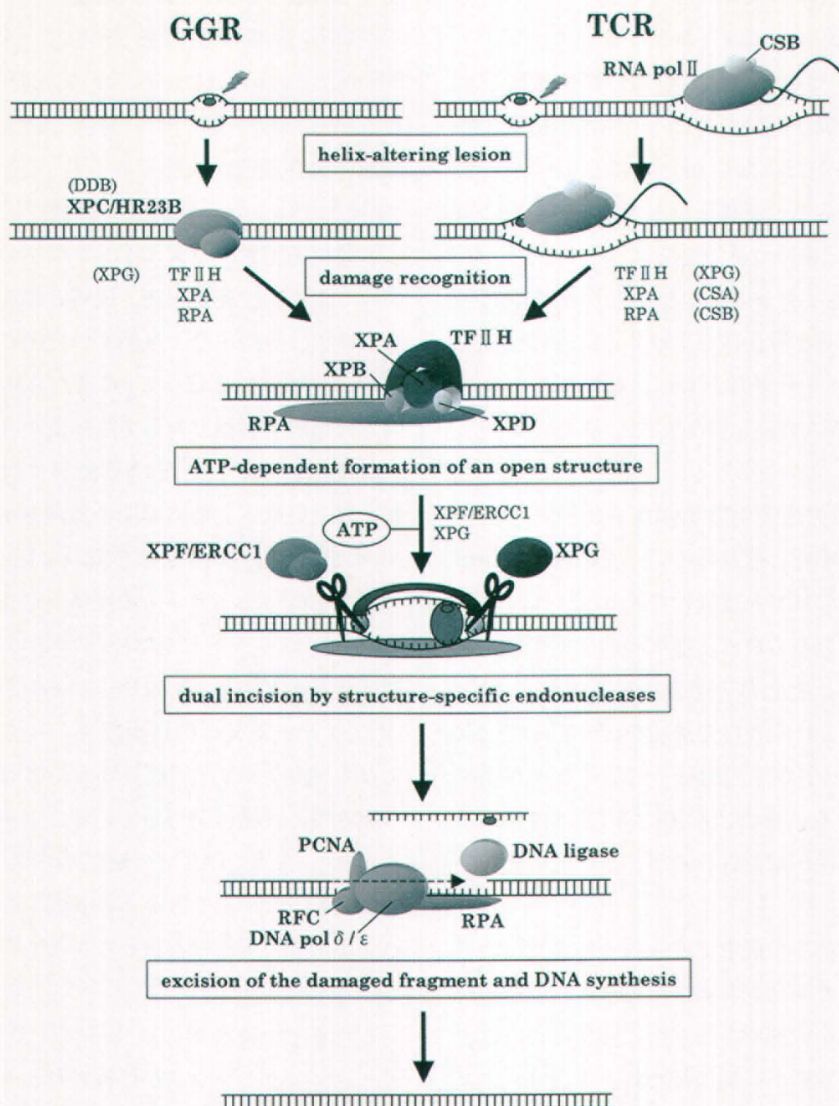


図1 ほ乳類NER反応経路のモデル
 左：ゲノムDNA全体に渡ってDNAダメージを感知・修復する一般ゲノム修復
 右：転写と共役して鋳型鎖上のDNAダメージを修復する転写共役修復
 GGR：Global Genome Repair、TCR：Transcription Coupled Repair

のぞき、全ての原因遺伝子XPA～XPV遺伝子が同定されている。また、A、B、DおよびG群の患者では小頭症、進行性の知能低下、小脳性運動失調、神経原性難聴、腱反射低下など中枢および末梢性の種々の神経症状を呈するものが存在する。一般に、XPの症状はNER活性の低下に相応して重篤となることが知られている。例えば、NER活性が最も低下するXP-Aは、発症年齢が最も早く、DeSanctis-Cacchione症候群と呼ばれる範疇

に分類される。一方、最も興味深い点として、これまで神経症状を示すことが知られるサブタイプの原因遺伝子は全てTCRに関与するもののみであり、GGRに特異的なXPCやXPEに変異を持つC群やE群の患者では神経症状は見られない。

CSはXP同様、日光過敏による皮膚症状を特徴とすると共に、発育不全、精神発達遅延、ミエリン形成不全、網膜変性症、白内障、小人症、神経原性難聴、小脳性運動失調などの症状を示す^{5,9}。

しかしながら、高頻度の発癌性が見られない点でXPとは異なる。CSにはAおよびB群のサブタイプが存在し、それぞれCSAおよびCSB遺伝子に変異を持つ。現在までのところ、原因遺伝子産物の機能は明らかではないが、共にTCR経路特異的に働いていることが明らかとされている。CSAはWDリピートを持つ蛋白質をコードする。一方、CSBはDNAヘリケースをコードし、基本転写因子であるTFIIHと複合体を形成する。また、CSBはRNAポリメラーゼIIと共に、転写伸長複合体を形成しmRNA合成に関与していることも知られている¹⁰。

TTDは硫黄欠乏性毛髪脆弱症を特徴とし、精神発達遅延、不妊、低身長といった臨床症状を示す⁵。神経症状はCSと類似しており、ミエリン発達不全の変化がみられる。症例の約50%で日光過敏症がみられ、それらの患者由来の細胞ではNERの欠損がみられる。日光過敏を伴うTTDではXPBあるいはXPDが原因遺伝子であることが明らかとされている。またCS同様、TTDは日光過敏による皮膚症状が観察されるが、高頻度の皮膚癌は観察されない。

現在までこれらの疾患でみられる神経症状の具体的な発症メカニズムおよび治療法に有効な手がかりは殆どない状態である。特に残念なことに、これら疾患の診断が早期に行われ、生活様式のコントロール（紫外線等の遮断）によって皮膚癌等の予防はある程度可能でも、神経症状に対する有効な治療法は今のところ無い。最近注目すべき仮説の一つとして、XPやCSの神経症状が脳内における8-オキシグアニンやシクロデオキシヌクレオシドなどある種の酸化ストレスによって生じるDNAダメージが修復されないために生じる可能性が示唆されている¹¹⁻¹³。この点、今後疾患モデル動物の作製など有効な実験系を確立することが原因解明ならびに治療法の開発にとって重要な手がかりとなることが期待されている。

(2) 毛細血管拡張性運動失調症

毛細血管拡張性運動失調症（AT: Ataxia telangiectasia）はLouis-Bar 症候群とも呼ばれ、数万から100万人に一人の割合で発症するヒト常染色体劣性遺伝子疾患である¹⁴。患者は生後早期（生後約1年）から進行性の神経症状を示す。特に、顆粒細胞およびブルキンエ細胞の変性・脱落を伴った小脳性運動失調、皮膚と眼球結膜の毛細血管拡張、免疫不全、高頻度の発癌などを特徴とする。生物学的には、AT患者から樹立された株細胞は電離放射線に対して高感受性（アポトーシスの増加）を示し、DNA切断等に対する修復機能の著しい低下と細胞周期の異常を特徴とする。ATの責任遺伝子ATMはC末端にPI3キナーゼ様の構造を持つ3056アミノ酸残基からなるセリン／スレオニンキナーゼをコードする¹⁵。ATMの生理機能は未だ明らかでない点が多いが、これまでDNAダメージ後の細胞周期チェックポイントおよび生殖発生やV(D)J組み換え時に見られる遺伝子組み換え機構に関与していることが知られている^{14, 16, 17}。また、ATMの機能の多くがリン酸化p53を介していることから、p53応答性転写因子の発現がその下流に存在しているものと考えられている^{14, 17, 18}。

これまでいくつかのグループによりATM遺伝子ノックアウトマウスが作製され、その表現型が解析された¹⁹⁻²¹。ATMノックアウトマウスはヒト同様、電離放射線に対する高感受性、不妊や高頻度のリンパ腫に加えマイルドな運動失調が観察される一方、ヒトATの特徴である小脳顆粒細胞やブルキンエ細胞の脱落は見られない。しかしながら驚いたことに、ノックアウトマウスのニューロンは電離放射線等によるDNAダメージに対し、明らかな耐性（アポトーシスの低下）を示す²²。このことは、神経系におけるATMの生理的役割が他の組織のそれとは異なることを意味している。

ATMを介したニューロンのアポトーシスの引き金となるDNAダメージとしては、DNA二重鎖切断を引き起こす電離放射線や化学物質に加え、

酸化的なストレスが最も有力と考えられている²³。事実、正常マウスに比べATMノックアウトマウスでは、他の臓器に比べ酸化ストレスを受けやすいとされる脳、精巣、胸腺において蛋白質の酸化および脂質過酸化物が増加すると共に、小脳プルキンエ細胞では酸化ダメージのマーカーであるヘムオキシゲナーゼの顕著な発現上昇が見られる²⁴。一方、脳神経系の発達や機能維持に関わるATMの細胞内シグナル伝達経路については他の疾患同様今のところ殆ど明らかとなっていない。

(3) ナイミーヘン症候群

ナイミーヘン症候群 (NBS: Nijmegen breakage syndrome) は1981年、C. Weemaes らによって報告された常染色体劣性遺伝子疾患である²⁵。NBSの症状の多くはATと類似しており、患者は低身長、精神遅滞、発育不全を含む先天性奇形、免疫不全等の臨床症状を示すほか、電離放射線に対する高感受性や高発癌性を示す。一方、ATで見られる小脳性の運動失調や神経細胞変性は観察されない。

1998年に同定された責任遺伝子ヒト*NBS1*は754アミノ酸残基からなる蛋白質をコードし、N末端にDNA修復および細胞周期チェックポイント蛋白質に特異的なFHA (forkhead-associated) 領域およびBRCT (BRCA1 for C-terminus) 領域、C末端には二本鎖DNA切断修復に関わることが知られるhMRE11結合領域をもつ²⁶⁻²⁸。さらに中央部にはATMによってリン酸化を受ける部位が存在する (Ser278, Ser343)。これまでの研究から、NBS1蛋白質は二本鎖DNA切断が生じた後、ATMによるリン酸化を受け、hMRE11およびRAD50蛋白質と複合体を形成することによって相同組換え (HR: homologous recombination) あるいは非相同組換えDNA末端再結合 (NHEJ: non-homologous end-joining) の2つの経路を介してDNA修復を行うことが明らかとされた。しかしながらATMとNBSの臨床症状の違いは、それぞれの蛋白質が少なくとも脳神経系

では異なる働きを担っていることを示唆するものであり、この点さらに詳細な機構解明が必要である。

(3) RecQヘリカーゼファミリー欠損症: ウェルナー、ブルームおよびロスモンド・トムソン症候群

ウェルナー症候群 (WS: Werner syndrome)、ブルーム症候群 (BS: Bloom syndrome) およびロスモンド・トムソン症候群 (RTS: Rothmund-Thomson syndrome) はそれぞれ大腸菌のRecQヘリカーゼに相同性の高い配列を持つファミリー蛋白質の変異によって生じる疾患である。BSは小人症、日光過敏、免疫不全、不妊および高頻度の発癌性を伴う常染色体劣性遺伝子疾患であり、患者由来の細胞では異常な姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchanges) によってゲノムの不安定性が増大していることが知られている²⁹。責任遺伝子ヒト*BLM*は1417アミノ酸からなる蛋白質をコードし、その中央部分にアミノ酸配列で48%の相同性を持つRecQヘリカーゼ領域が存在する。核移行シグナルを持ち、6量体を形成していると考えられている³⁰。一方、WSは発育不全、白髪、皮膚硬化、白内障、性腺萎縮、動脈硬化などヒト早期老化に加え、高発癌を特徴とした常染色体劣性遺伝子疾患である³¹。また、患者由来の細胞は分裂寿命の短縮、テロメア長の異常、DNA鎖切断に対する高感受性が見られる。責任遺伝子*WRN*は1432アミノ酸からなるRecQファミリー蛋白質をコードし、*BLM*同様C末端に核移行シグナルを持つと共に、N末端にはエキソヌクレアーゼ領域が存在する³²。RTSは皮膚硬化、骨異常、高発癌を特徴とするヒト早老症として知られ、患者由来の繊維芽細胞は、紫外線や電離放射線に対する高感受性を示す。

今のところこれら疾患にみられる神経症状の報告例は少ないが、WSにおいて加齢に伴う進行性の神経症状や³³BSにおける知能発達遅延や学習障害³⁴、RTSでも知能発達障害などの症状が報告さ

れている³⁵。興味深いことに、BLMやWRN蛋白質はDNA修復・複製経路への関与に加え、RNAポリメラーゼIIに依存した転写調節に関わることが最近報告されており、今後これらの蛋白質の発達過程ならびに各組織における生理機能の解明が待たれる³⁶。

ヌクレオチド除去修復遺伝子欠損マウスに見られる生後早期からの脳神経系発達異常

近年、DNA修復ネットワークに関わるヒト疾患原因遺伝子が次々と同定され、*in vitro*の解析では説明できなかった脳神経系でのDNA修復機構の役割について関心が高まりつつある。このことは上記疾患にとどまらず、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、様々な外因性ストレスによって生じる脳神経障害とDNA修復系との関係なども今後検討されるべき重要な研究テーマとなることを予想させる。こうした中、我々は癌抑制遺伝子*p53*やヌクレオチド除去修復遺伝子の脳神経系における役割について、それらの遺伝子欠損マウスを用いた解析を行ってきた³⁷⁻⁴¹。

これまでXPおよびCS患者でみられる複雑な疾患症状を解明する有効な動物モデルとして、遺伝子組換え技術を用いたヌクレオチド除去修復遺伝子ノックアウトマウスが作製されてきた⁴²⁻⁴⁷。しかしながらその期待に反し、マウスではヒトでみられる高頻度の発癌性は再現されるものの、顕著な神経症状は観察されなかった。例えば、XPにおいて最も症状の重いA群色素性乾皮症原因遺伝子(*XPA*)ノックアウトマウスやTTDモデルである変異型*XPD*ノックインマウスでは、高頻度の発癌や培養神経細胞のDNAダメージに対する高感受性は見られるものの、個体レベルでの神経症状は観察されない^{38, 49}。また、*CSB*遺伝子ノックアウトマウスでも軽度の神経症状がみられるのみで、ヒト患者でみられる顕著な発達障害や運動失調は観察されなかった。反面、ヒトではみられない高頻度の発癌が観察された⁴⁵。これらの相違

は、マウスとヒトという種間の違いによるヌクレオチド除去修復経路の相違、あるいは神経症状の引き金となるDNAダメージが蓄積するまでに要する時間（例えばヒトとマウスにおける寿命の差）などが原因となるのではないかと考えられているが、未だ推測の域を出ていない。そこで我々は、ヒト疾患において神経症状に類似性がみられる*XPA*と*CSB*に注目し、それぞれの遺伝子を共に欠損するダブルノックアウトマウス(*XPA*^{-/-}*CSB*^{-/-}マウス)を用いて解析を行った。その結果驚いたことに、*XPA*^{-/-}*CSB*^{-/-}マウスは単独の遺伝子欠損マウスと大きく異なり、ヒトXP-AやCS-Bと極めて類似した生後発達異常、小頭症、進行性の運動失調などの症状を示すことが明らかとなった⁴¹。

XPA^{-/-}*CSB*^{-/-}マウスは出生直後には正常マウスと差はみられないが、生後1週間ほどで、発達異常、軽度の運動失調が観察されるようになる。さらに、生後2週間ほど経つと後ろ足を広げてバランスを取り始めるようになり、サー클リング運動、歩行障害などの運動失調を示すようになる(図2)。一方、発毛や開眼の時期は正常マウスと差はみられないが、生後3週間ほどで原因不明の致死に至る。次に生後脳の発達に注目して解析を行ったところ、脳全体に軽微な小頭症の症状がみられ、中でも小脳の発達異常が顕著に観察された。組織および細胞レベルの観察では、生後8日目頃から小脳全体にわたり小脳葉の形成不全がみられ、これらはマウス小脳におけるニューロジェネシスや細胞移動がほぼ終了する生後3週齢においても回復しないことから、単なる発達の遅れによるものではないと考えられた。さらに抗カルビンディン抗体による組織免疫染色により、プルキンエ細胞の樹状突起の形態異常が観察された(図3)。

さらに興味深いことに、プロモデオキシウリジン(BrdU)ラベルとTUNEL染色により、生後小脳における細胞増殖ならびに細胞死の様子を観察したところ、小脳外顆粒層においてのみ顕著な増殖細胞数の低下とアポトーシスの亢進が観察さ

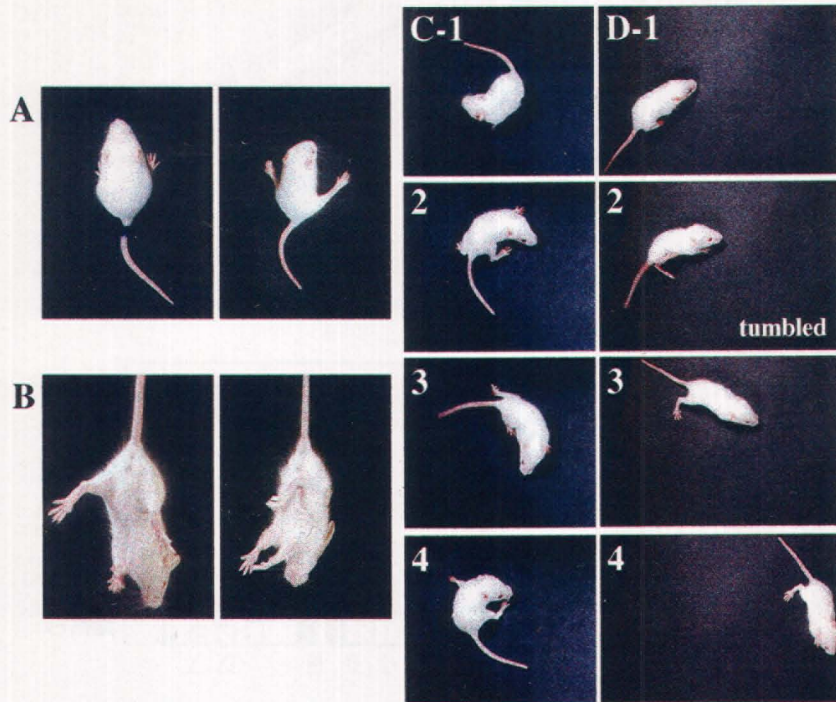


図2 $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスにみられる行動異常 (生後2週齢)
 A: コントロールである $XPA^{+/-}CSB^{+/-}$ マウス (左) と比べ、 $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスは脚を広げてバランスを取ろうとする。
 B: 尻尾を引き上げると $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスは後脚を交叉させるなど、四肢の動きに異常が見られる。
 C: $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスにおける内耳の異常を示唆するサークリング運動

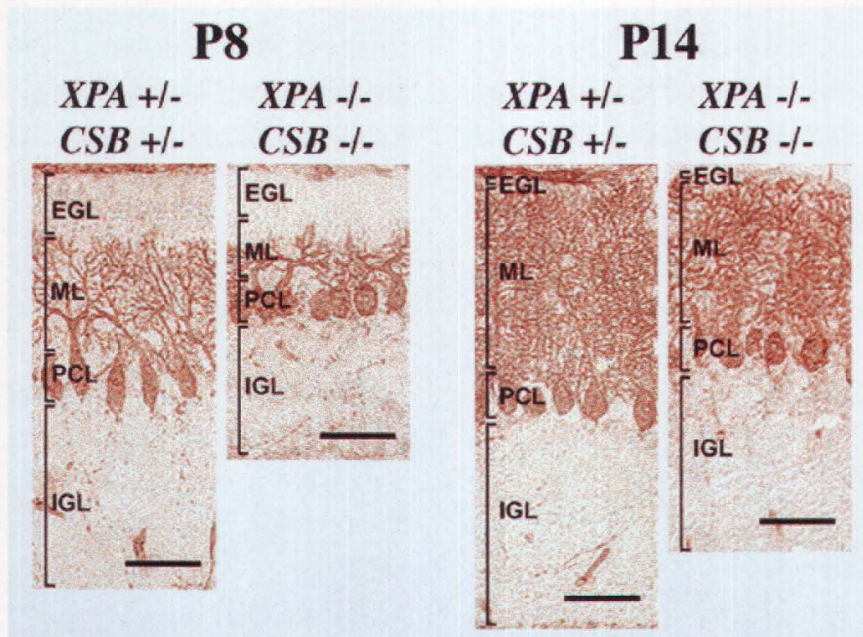


図3 $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスに見られる小脳Purkinje細胞の形態異常
 コントロールマウスに比べ、 $XPA^{-/-}CSB^{-/-}$ マウスでは明らかなPurkinje細胞の樹状突起の形態異常が見られる。

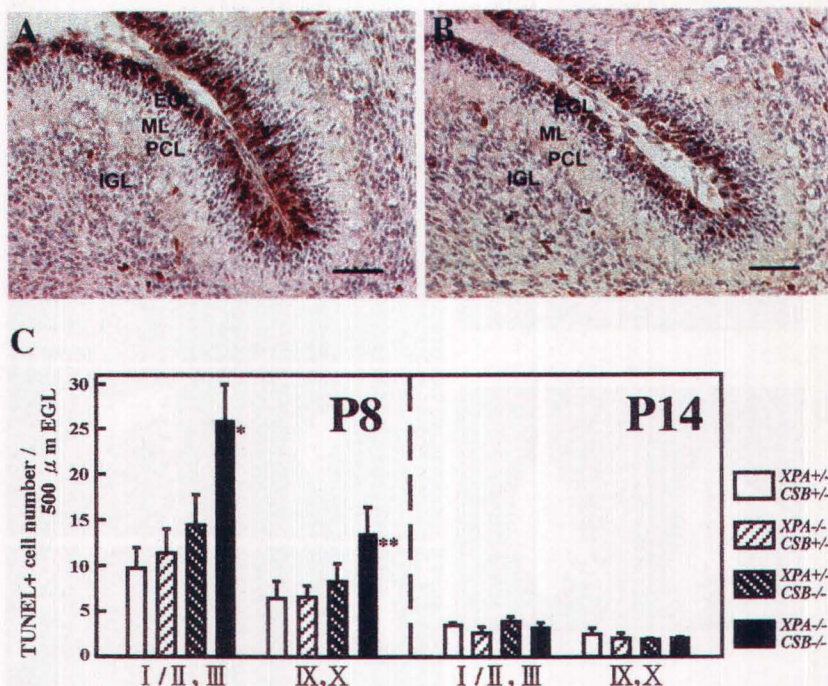


図4 XPA^{-/-}CSB^{-/-}マウス小脳外顆粒層における細胞増殖低下とアポトーシスの亢進
BrdU染色したコントロール (A) およびXPA^{-/-}CSB^{-/-} (B) マウス小脳外顆粒層の様子 (生後8日目)。外顆粒層の増殖細胞の低下が観察される。C: 小脳外顆粒層におけるTUNEL陽性細胞の比較。他のジェノタイプに比べ、XPA^{-/-}CSB^{-/-}マウス小脳外顆粒層ではアポトーシスの亢進が見られた。

れた (図4)。これらの結果は、これまで考えられてきた「経時的なDNA傷害の蓄積による早期老化が脳神経系の機能低下および神経変性を引き起こす。」という説に加え、「DNA修復遺伝子変異によって正常な脳神経系の発達および器官形成が阻害されることによって神経症状が引き起こされる」ことを示した点で極めて重要なものと考えられる。

さて、現在までのところどのようなメカニズムを介してXPA^{-/-}CSB^{-/-}マウスの神経症状が生じるのか明確な答えは得られていない。この点、お互い排他的なものではないが、少なくとも以下に挙げる3つの可能性が考えられる。第一に、XPA^{-/-}CSB^{-/-}マウスではシングルノックアウトマウスに比べ、NER活性が若干低下していることから (吉野、安達未発表データ)、これが症状の悪化につながっている可能性が考えられる。すなわち、

GGRとTCRを共に欠くダブルノックアウトマウスでは、NERで修復されないDNAダメージの蓄積が加速されているため、寿命の短いマウスでも異常が見られるようになるのかもしれない。第二に、最近特に有力視されている説として、XPAやCSBによる異なる酸化ダメージに対する修復活性、すなわち前者が酸素ラジカルによって生じる5', 8-プリンシクロデオキシヌクレオシド^{11, 12}、後者が8-オキソグアニンなどのDNA傷害修復に関わることが明らかとなり¹³、XPA^{-/-}CSB^{-/-}マウスでは酸化ストレスによるDNA傷害が特に蓄積されやすくなっている可能性が考えられる。酸化的DNAダメージの神経疾患への関与については、現在最も注目されている問題の一つであり、XPA^{-/-}CSB^{-/-}マウスの脳内 (特に神経前駆体細胞) で酸化的DNAダメージが蓄積されているか、あるいはマウスの培養ニューロンが種々の酸化スト

レスに対してどのような応答をするか今後調べることが重要であろう。さらに第三の可能性として、XPAやCSBによる神経系遺伝子発現調節への直接あるいは間接的な関与が挙げられる。この点、XPの原因遺伝子でもあるXPBやXPDは基本転写因子TFIIHの構成因子そのものであることが知られる一方⁵⁰、XPAやCSBもTCRに際しTFIIHとNER複合体を形成することが知られている^{5, 51, 52}。また、XPAと結合し、TCRならびにRNA転写に関与するXAB2蛋白質（XPA-binding protein 2）の存在⁵³やCSBがRNAポリメラーゼIIと共に転写鎖伸長に関与することなどが*in vitro*の実験により報告されている¹⁰。この様なことを考えると、TCR因子の変異が脳神経系の発達過程においてニューロンの分化・生存維持に必須な遺伝子発現に異常を引き起こし、これが間違った分化やアポトーシスの亢進を介して神経系の器官形成や神経機能に異常を引き起こすことも推察される（ニューロジェネシスやプログラム細胞死が起こる時期はニューロンへの運命決定に必須の遺伝子が発現していると考えられる）。あるいは、XPおよびCSとTTDの患者の症状には明らかな組織特異性みられることから、TCRに関わる蛋白質は何らかの共役因子との相互作用により、それぞれ組織特異的な遺伝子発現調節を行っているのかもしれない。

DNA修復蛋白質の脳神経系における新たな生理的役割

ヒト疾患との関係は別として、最近様々なDNA修復遺伝子が正常な脳神経系の発達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。例えば、相同組換え修復に関わるXRCC2⁵⁴、非相同組換えDNA末端再結合に関わるXRCC4、DNAライゲースIV（LigIV）、Ku70、Ku80⁵⁵⁻⁵⁷さらにDNA塩基修復に関わるDNAポリメラーゼ β ⁵⁸の遺伝子ノックアウトマウスでは、発生過程の神経系において顕著なニューロジェネシスの低下やアポトーシスの亢進が観察され、その殆どが胎生致

死となる。これらの結果は発達過程の非常に早い段階から、DNA修復機構がニューロンの分化・生存維持に重要な役割を演じていることを意味している。興味深いことに、XRCC4やLigIVノックアウトマウスで見られるこれらの異常は、p53やATMノックアウトマウスとの掛け合わせによって回避されることから^{59, 60}、DNAダメージのチェックポイント機構がこれらの異常に関与していると考えられている。さらに、脳神経系の発達にDNA組換え修復機構が関与するという知見は、発達過程の免疫系で見られるV(D)J遺伝子組換えと類似の遺伝子再編機構が神経系においても存在することを予想させる。ただし、XRCC4ノックアウトマウスで見られる神経系の異常はp53ノックアウトマウスとの掛け合わせで回復するものの、免疫系におけるリンパ細胞の分化やV(D)J遺伝子組換え異常は回復しない⁶¹。一方、ヌクレオチド除去修復だけでなく様々な種類のDNA修復経路の欠陥によっても類似の神経系の発達異常が見られたことは、発達過程のニューロンおよび神経前駆体細胞は様々なDNAダメージに対し極めて脆弱であることを示唆している。なぜ神経系の細胞がDNAダメージに高い感受性を示すのか？もしそうであるなら、その生理的な意義も含め今後検討していく必要がある。

おわりに

脳神経系におけるDNA修復ネットワーク機構に関する研究は、今ようやくその途についた状況にある。今回紹介した我々の結果は、ヒトとマウスにおけるヌクレオチド除去修復経路の違いを示すと共に、それらの異常によって生じた脳神経系の発達異常が神経疾患の原因となることを示唆した点で極めて興味深い。今回詳しく紹介できなかったが、ヌクレオチド除去修復遺伝子変異によるヒトの神経症状には生後早期から重篤な症状を示す早期発症型（特にCS）と症状が比較的マイルドで出現時期も遅い晩発型の2つのタイプが存在する。マウスで得られた結果を直接ヒトに当てはめ

ることは出来ないが、前者の症状の一因としてニューロジェネシスや神経系細胞の分化・生存の異常が含まれているかどうか今後の解析が待たれるところである。一方、分化・発達が一見正常に行われるマイルドな症状においても、TCRなどに異常がある場合、時間経過と共に神経機能に必要な遺伝子発現が損なわれ神経症状へとつながることが予想される。

DNA修復遺伝子変異によるヒト疾患は非常にまれなものではあるが、これまで発癌や老化メカニズムの解明に多大な貢献を行ってきた。今後、アルツハイマー病やパーキンソン病といった他の主要な神経変性疾患の原因の一つとして比較・検討されることにより、かつて与えたインパクトに勝るとも劣らない新たな知見が脳神経系の研究分野において得られることを期待したい。

謝 辞

今回紹介した研究を進めるにあたり、貴重なご助言・ご協力を頂いた多くの方々、特に小脳の形態ならびにヒトXP、CSについてそれぞれご教授頂きました東京医科歯科大学 中村泰尚教授、東京都神経科学総合研究所 林 雅晴博士、ノックアウトマウスのご供与・ご助言いただいた大阪大学細胞生体工学センター 田中亀次次教授、エラスムス大学 J. Hoeijmakers教授、G. van der Horst博士、そして、大阪大学・蛋白質研究所、蛋白質生合成部門で研究を共にした全ての皆様に心より御礼申し上げます。

そして最後に。これまでたえず温かいご指導・ご支援をいただいて参りました大阪大学・蛋白質研究所、蛋白質生合成部門 畠中 寛教授にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。ありがとうございました。

(今回紹介した研究の一部は、文部科学省特定領域研究「DNA修復欠損の分子病態」、厚生労働省神経疾患研究委託費「中枢神経系の修復機能の解明と治療応用に関する開発的研究」ならびに日産

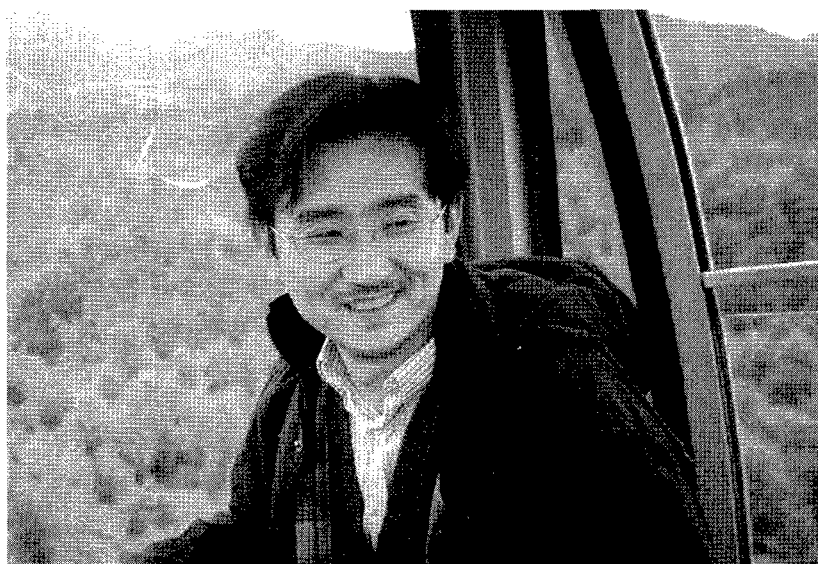
科学振興財団からの助成を受けて行われた。)

参考文献

1. Friedberg, E.C., Walker, G.C. & Siede, W. (1995) in *DNA repair and mutagenesis* ASM press, Washington, DC.
2. Enoch E. & Norbury, C. (1995) *Trends Biol. Sci.* **20**, 426-430.
3. Nospikel, T. & Hanawalt, P. (2000) *Mol. Cell. Biol.* **20**, 1562-1570.
4. Bootsma, D., Kraemer, K.H., Cleaver, J.E. & Hoeijmakers, J.H.J. (2001) in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, eds. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly W.S. and Valle D. (McGraw-Hill, New York), pp.667-703.
5. de Laat, W.L., Jaspers, N.G.J. & Hoeijmakers, H.J. (1999) *Genes Dev.* **13**, 768-785.
6. de Boer, J. & Hoeijmakers, J.H.J. (2000) *Carcinogenesis* **21**, 453-460.
7. Citterio, E., Vermeulen, W. & Hoeijmakers, J.H.J. (2000) *Cell* **101**, 447-450.
8. Greenhaw, G.A., Hebert, A., Duke-Woodside, M.E., et al., (1992) *Am. J. Hum. Genet.* **50**, 677-689.
9. Nance, M.A. & Berry, S.A. (1992) *Am. J. Med. Genet.* **42**, 68-82.
10. van Gool, A. J., Citterio, E., Rademakers, S., et al., (1997) *EMBO J.* **16**, 5955-5965.
11. Kuraoka, I., Bender, C., Romieu, A., Cadet, J., Wood, R.D. & Lindahl, T. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **97**, 3832-3837.
12. Brooks, P.J., Wise, D.S., Berry, D.A., et al., (2000) *J. Biol. Chem.* **275**, 22355-22362.
13. Le Page, F., Kwoh, E.E., Avrutskaya, A., et al., (2000) *Cell* **101**, 159-171.
14. McKinnon, P.J. (1987) *Human Genet.* **75**, 197-208.

15. Lavin, M.F. & Shiloh, Y. (1997) *Annu. Rev. Immunol.* **15**, 177-202.
16. Liao, M.J. & van Dyke, T. (1999) *Genes Dev.* **13**, 1246-1250.
17. Rothman, G. & Shiloh, Y. (1999) *Oncogene* **18**, 6135-6144.
18. Canman, C.E. & Lim, D.S. (1998) *Oncogene* **17**, 3301-3308.
19. Barlow, C., Dennery, P.A., Shigenaga, M.K. et al., (1996) *Cell* **86**, 159-171.
20. Elson, A., Wang, Y., Daugherty, C.J. et al., (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 13084-13089.
21. Xu, Y., Ashley, T., Brainerd, E.E. et al., (1996) *Genes Dev.* **10**, 2411-2422.
22. Herzog, K.H., Chong, M.J., Kapsetaki, M., Morgan, J.I. & McKinnon, P.J. (1998) *Science* **280**, 1089-1091.
23. Rotman, G. & Shiloh, H. (1997) *BioEssays* **19**, 911-917.
24. Barlow, C., Dennery, P.A., Shigenaga, M.K., et al., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 9915-9919.
25. Shiloh, Y. (1997) *Annu. Rev. Genet.* **31**, 635-662.
26. Varon, R., et al., (1998) *Cell*, **93**, 467-476.
27. Carney, J.P., et al., (1998) *Cell* **93**, 477-486.
28. Matsuura, S., et al., (1998) *Nature Genet.* **19**, 179-181.
29. Ellis, N.A. & German, J. (1996) *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1457-1463.
30. Ellis, N.A., Groden J., et. al., (1995) *Cell* **83**, 655-666.
31. Yu, C, E., et al., (1996) *Science* **272**, 258-262.
32. Moser, M.J. et al., (1999) *Hum. Mutat.* **13**, 271-279.
33. Leverenz, J.B. et al., (1998) *Acta Neuropathol.* (Berlin) **96**, 421-424.
34. German, J. & Ellis, N.A. (1998) Bloom Syndrome, In *The Genetic Basis of Human Cancer* eds Vogelstein, B. & Kinzler, K.W. pp301-315.
35. Kerr, B. et al., (1996) *J. Med. Genet.* **33**, 928-934.
36. Brosh, R.M. Jr et al., (1999) *J. Biol. Chem.* **274**, 18341-18350.
37. Yamagata, K. et al., (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 8733-8738.
38. Enokido, Y., Araki, T., Tanaka, K., Aizawa, S. & Hatanaka, H. (1996) *Eur. J. Neurosci.* **8**, 1812-1821.
39. Enokido, Y., Inamura, N., Araki, T. et al., (1997) *J. Neurochem.* **69**, 246-251.
40. Inamura, N., Araki, T., Enokido, Y., Nishio, C., Aizawa, S. & Hatanaka H. (2000) *J. Neurosci. Res.* **60**, 450-457.
41. Murai, M.*, Enokido, Y.*, Inamura, N.*, et al., (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **298**, 13379-13384.
42. de Vries, A., van Oostrom, C.T., Hofhuis, F.M., et al., (1995) *Nature* (London) **377**, 169-173.
43. Nakane, H., Takeuchi, S., Yuba, S., et al., (1995) *Nature* (London) **377**, 165-168.
44. Sands, A.T., Abuin, A., Sanchez, A., Conti, C.J. & Bradley, A. (1995) *Nature* (London) **377**, 162-165.
45. van der Horst, G.T., van Steeg, H., Berg, R.J., et al., (1997) *Cell* **89**, 425-435.
46. Harada, Y.N., Shiomi, N., Koike, M., et al., (1999) *Mol. Cell. Biol.* **19**, 2366-2372.
47. de Boer, J., de Wit, J., van Steeg, H., et al., (1998) *Mol. Cell* **1**, 981-990.
48. Berg, R.J., Rebel, H., van der Horst, G.T., et al., (2000) *Cancer Res.* **60**, 2858-2863.

49. Lehmann, A.R. (2001) *Genes Dev.* **15**, 15-23.
50. Hoeijmakers, J.H., Egly, J.M. & Vermeulen, W. (1996) *Curr. Opin. Genet. Dev.* **6**, 26-33.
51. Park, C.H., Mu, D., Reardon, J.T. & Sancar, A. (1995) *J. Biol. Chem.* **270**, 4896-4902.
52. Frit, P., Bergmann, E. & Egly, J.M. (1999) *Biochimie* **81**, 27-38.
53. Nakatsu, Y., Asahina, H., Citterio, E., et al., (2000) *J. Biol. Chem.* **275**, 34931-34937.
54. Deans, B., Griffin, C.S., Maconochie, M. & Thacker, J. (2000) *EMBO J.* **19**, 6675-6685.
55. Barnes, D.E., Stamp, G., Rosewell, I., Denzel, A. & Lindahl, T. (1998) *Curr Biol.* **8**, 1395-1398.
56. Gao, Y., Sun, Y., Frank, K.M., Dikkes, P., et al., (1998) *Cell* **95**, 891-902.
57. Gu, Y., Sekiguchi, J., Gao, Y., et al., (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 2668-2673.
58. Sugo, N., Aratani, Y., Nagashima, Y., Kubota, Y. & Koyama, H. (2000) *EMBO J.* **19**, 1397-404.
59. Lee, Y., Barnes, D.E., Lindahl, T. & McKinnon, P.J. (2000) *Genes Dev.* **14**, 2576-2580.
60. Sekiguchi, J., Ferguson, D.O., Chen, H.T., et al., (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 3243-3248.
61. Gao, Y., Ferguson, D.O., Xie, W., et al., (2000) *Nature (London)* **404**, 897-900.



【筆者紹介】

榎戸 靖 (えのきど やすし)

国立精神・神経センター 神経研究所、遺伝子工学研究部室長
博士(理学)

■略 歴

1965年生まれ。1989年3月、大阪大学理学部生物学科卒業。1993年10月、日本学術振興会特別研究員(DC)。1994年3月、大阪大学大学院理学研究科生物化学専攻後期課程修了。同年4月、大阪大学蛋白質研究所助手。1997-1999年ヒューマン・フロンティア・サイエンスプログラム長期フェロー。2002年3月より現職。

■研究テーマと抱負

これまで神経栄養因子を介した脳神経系の分化・発達メカニズムならびに神経細胞死に関する研究を行ってきた。今後さらに高次脳機能や神経疾患の解明に関わる研究に携わっていきたい。

■趣 味

ドライブ、スポーツ(テニス)、絵画鑑賞など。

学 会 掲 示 板

<生理学研究所 生理科学実験技術トレーニングコース>

生理学研究所では、「分子・細胞レベルから脳の働きに至るまで人体の機能を総合的に解明する」ことを目標に研究を進めています。例年、夏期に生理学分野に関心を持つ大学・大学院生、若手研究者を対象とした実習形式のトレーニングコースを開催しています。実習では最新の生理科学の技術を学んで頂けます。詳細、参加申込方法は下記のホームページをご覧ください。熱意、意欲のある方のご応募をお待ちしております。

日 時：2002年7月22日（月）～ 7月26日（金）
場 所：岡崎国立共同研究機構 生理学研究所（愛知県岡崎市）
講 演：注意と行動——局所神経回路から個体システム研究まで
伊佐 正（生理学研究所）

1 分子から学んだこと。グリア細胞の発生から病態まで
池中一裕（生理学研究所）

実習テーマ：電子位相顕微鏡の原理と実践

超高圧電子顕微鏡による生物試料の立体観察

免疫電子顕微鏡法

生体標本の蛍光観察とカルシウム測定

遺伝子改変マウス解析のための行動実験

ジーンターゲット法

高カリウム刺激なしの小脳顆粒細胞培養法

ウイルスによる遺伝子導入を用いた細胞応答研究

パッチクランプと実験データ解析・スライスパッチクランプ（基礎、応用コース）

電気生理学及び心理物理学的手法による視知覚メカニズムの解析

脳機能画像解析入門

脳磁図によるヒト脳機能の計測と解析

生理学実験のための電気回路・機械工作

募集人員：約120名

受講料：9,800円（予定）

申込方法：ホームページ上にてオンライン受付

<http://www.nips.ac.jp/training/>

申込締切り：2002年5月31日（金）

共 催：日本生理学会，日本神経科学学会

連絡先：e-mail：training@nips.ac.jp

第27回組織細胞化学講習会

テーマ 「ポストゲノム時代のコアテクニク—細胞化学の原理から最先端の実際まで—」

<http://www.nacos.com/jshc/kosyu.html>

日 程 2002年 8 月 6 日（火）・7 日（水）・8 日（木）（最終日はWet Labを予定）

場 所 群馬県民会館（群馬県前橋市）

実行委員長 高田邦昭（群馬大学医学部第一解剖）

問い合わせ先

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22

群馬大学医学部第一解剖学教室

TEL: 027-220-7902 FAX: 027-220-7906

E-mail: 27kinfo_jshc@nacos.com

（財）井上科学振興財団からのお知らせ

・井上学術賞（日本神経化学会も推薦学会となっております）

- ・日本神経化学会からの推薦枠 1 件
- ・日本神経化学会締切日：2002年 7 月31日必着
- ・推薦用紙は財団に直接請求し、学会事務局まで簡易書留にてご送付下さい
- ・候補者の対象：自然科学の基礎的研究で特に顕著な業績をあげた研究者
- ・対象年齢：50歳未満（2002年 9 月20日現在において）
- ・褒賞：本賞 金メダル 副賞 200万円

・井上研究奨励賞

対 象：平成11～13年度の過去 3 年間に理・工・医・薬・農学等の分野で博士の学位を取得した35歳未満（医学・歯学・獣医学の分野については37歳未満）の研究者で、自然科学の基礎的研究において新しい領域を開拓する可能性のある優れた博士論文を提出した研究者。

募集方法：博士論文を指導した研究者の推薦に基づき、学位を授与した大学の学長からの推薦。

褒 賞：賞状及び研究奨励金50万円

締 切：2002年 9 月20日

・第 5 回久保亮五記念賞

対 象：日本の統計物理学・物性科学における波及効果の大きい基礎的研究で優れた業績をあげた45歳未満の若手研究者。

募集方法：関係専門分野の有識者及び財団の久保亮五記念賞事業運営委員会委員の推薦。

褒 賞：賞状・メダル及び賞金100万円

締 切：2002年 6 月30日

- ・「井上フェローの採用を希望する研究者」を募集（一般公募）

概要：基礎科学分野の新しい開拓的発展を目指す45歳未満の優秀な中堅研究者が自身の研究計画の発展のため、自身が選定する若手研究者を井上フェローとして採用し、当該研究の推進に協力させるための助成。井上フェローは全体で10名。博士取得者（35歳未満）。フェローには月額35万円の研究奨励金を支給（必要な場合には往復国際航空運賃も支給）。平成15年度（平成15年4月1日、又はそれ以降）に採用、期間は2年。但し、自己の研究室出身者以外から選定すること。

応募資格：国公立大学の原則として大学院博士課程の教員、並びに大学共同利用機関に所属する常勤研究者。45歳未満の者。

申請期間：2002年6月1日～9月20日

【資料請求／問合せ先】

（財）井上科学振興財団

〒105-0033 東京都渋谷区猿楽町11-20

TEL：03-3477-2738 FAX：03-3477-2747

千里ライフサイエンス振興財団からのお知らせ

1. 千里ライフサイエンスセミナー 「植物の発生・分化と生存戦略」

日時：平成14年6月11日(火) 10:00～17:00

場所：千里ライフサイエンスセンタービル

コーディネーター：京都大学大学院理学研究科教授 岡田 清孝

プログラム：

1. 植物細胞における新規オルガネラの分化誘導
京都大学大学院理学研究科教授 西村いくこ
2. 植物細胞の分化転換とプログラム細胞死
東京大学大学院理学系研究科教授 福田 裕穂
3. 植物の器官形成と形態形成の機構について
京都大学大学院理学研究科教授 岡田 清孝
4. 細胞死を利用した植物の免疫機構
奈良先端科学技術大学院大学教授 島本 功
5. 植物の環境ストレス耐性の分子機構と耐性植物の開発
国際農林水産業研究センター主任研究官 篠崎 和子
6. アブラナの自家不和合性における自他識別機構
奈良先端科学技術大学院大学教授 磯貝 彰

2. 千里ライフサイエンス技術講習会 第29回

「DNAチップの最新技術（Ⅳ）」ーノイズを含むアレイデータの情報処理：理論と実践ー

日 時：平成14年 6 月28日（金）11：00－17：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル

コーディネーター：理化学研究所 主任研究員 白髭 克彦

プログラム：

講 義 1. DNAチップ生データの作成法（Chip on Chip法を含む）

白髭 克彦 理化学研究所 主任研究員

2. 多変量データ解析法：理論と実際

矢田 哲士 東京大学医科学研究所 助教授

実 習 実際のデータを使って何種類かの判別プログラムをエクセル、もしくはperlという言語を使って解く

矢田 哲士 東京大学医科学研究所 助教授

野口 英樹 理化学研究所 研究員

3. 千里ライフサイエンス技術講習会 第30回

プロテオミクス技術講習会「電気泳動、質量分析、データ解析」

日 時：平成14年 7 月 5 日（金）10：30－17：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル

プログラム：

技術解説 1. 二次元電気泳動法とその応用

2. 質量分析の概要とタンパク質の同定

実 演 1. 二次元電気泳動パターン解析とその応用

2. 質量分析の実際とデータ解析

3. 気相化学反応装置によるタンパク質の同定

講 師：高尾 敏文 大阪大学蛋白質研究所プロテオミクス総合研究センター教授

奥村 宣明 大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝研究部門助教授

中村 和愛 日本バイオ・ラッドラボラトリーズ（株）ライフサイエンス事業部

佐藤 成宙 ジャスコインターナショナル（株）第二事業部

藤田 哲史 旭テクネイオン（株）科学事業部

【問合せ先】

（財）千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002

E-mail tkd-lsf@senri-lc.co.jp

URL：http://www.senri-lc.co.jp

（注：lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」）

編集後記

アフガン侵攻が一段落したと思ったら、今度はパレスチナ自治区での戦闘激化と、21世紀初頭の国際情勢はとても平穏と呼べるものではないようです。まだ結果は見えてきていませんが、パウエル米 국무長官の調停努力に期待されるところが大きいようです。このような緊張感漂う国際状況化で我が国が一体何をできたのか？ここ数ヶ月の外交問題のていたらくや政治家の醜聞等、なんと情けないことか！と憤ったり、嘆いてみても、1研究者である自分に出来ることは、やはり研究と教育しかありません。では、研究を通じて国際貢献はできないのか？ということですが、それは十分に可能でありましょう。前号の理事長からの熱いメッセージにありますよう、我が国は今後、科学のcommunityの中で、地球上の全人口の半分以上を占めるアジア諸国を束ね、リーダー的な役割を演ずることが出来れば、それだけでも我が国は、国際的にも尊敬される存在になっていくでしょう。このような流れのなかで、日本神経化学会の今後の貢献と進展に期待しております。

(岡野 栄之)

神経化学 41巻 第1号

平成 14 年 4 月 30 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)六甲出版販売
