

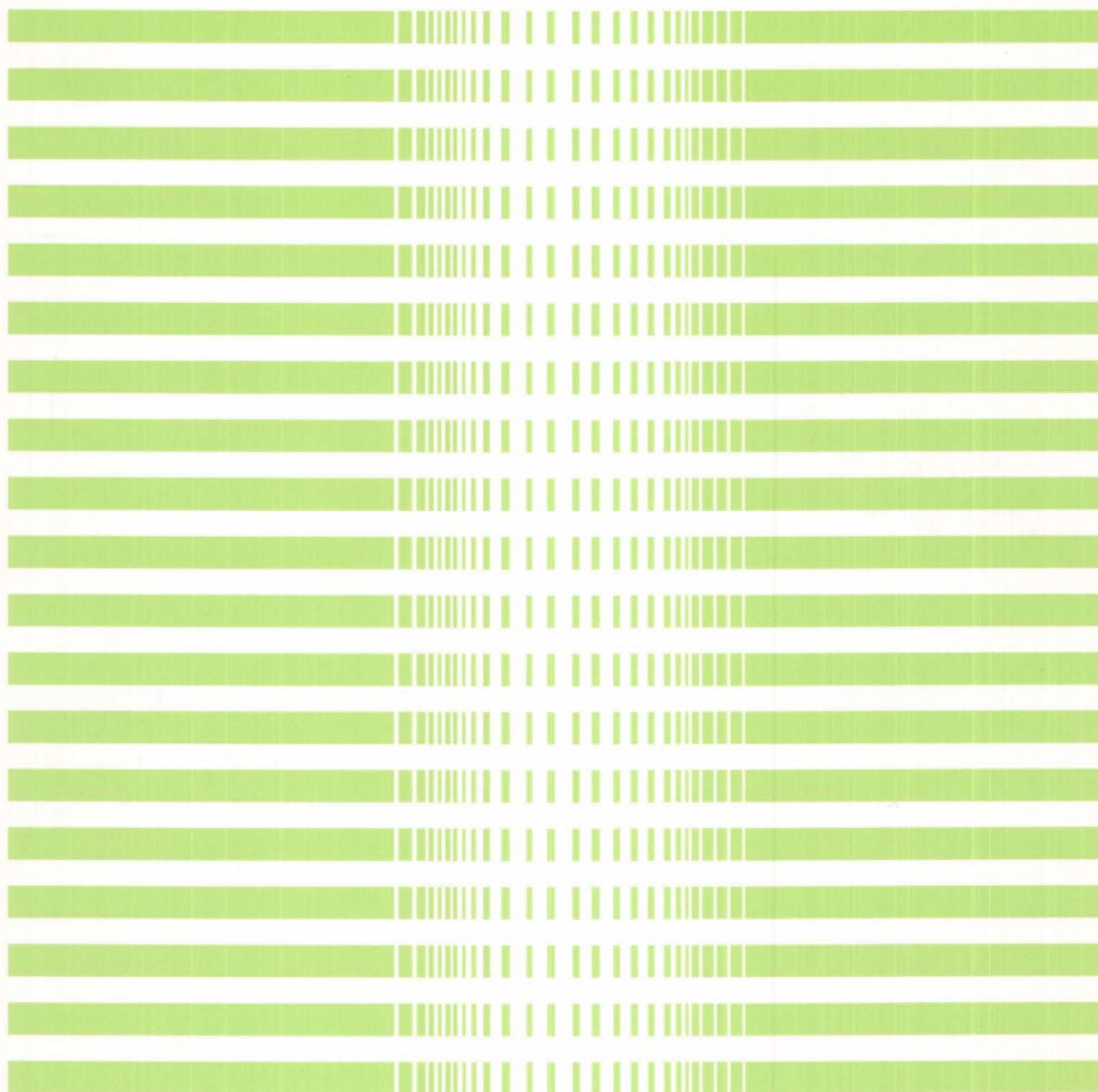
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.42 (No. 4), 2003



平成 15 年 12 月

目 次

議 事 録	402
理事会、評議員会、総会	
委員会だより	420
シンポジウム企画委員会、将来計画委員会、国際対応委員会、 研究助成等候補者選考委員会、編集委員会	
奨励賞受賞者研究紹介	428
小泉修一（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部） 永井義隆（大阪大学大学院医学系研究科） 山田真久（理化学研究所 脳科学総合研究センター） 田丸輝也（東邦大学医学部 生理学第2講座）	
Neuro2004のご案内	472
学会揭示版	475
学会会則等	481
編集後記	493

議 事 録

理 事 会 議 事 録

2003年度第3回理事会

日 時：2003年9月23日（火）15：00～18：00

会 場：朱鷺メッセ（新潟コンベンションセンター）

出席者：御子柴克彦、熊倉鴻之助、井上 和秀、岡野 栄之、神庭 重信、高坂 新一、
佐藤 真、島田 昌一、高松 研、辻 省次、遠山 正彌、鍋島 俊隆、
野村 靖幸、馬場 明道、柳澤 勝彦
植村 慶一、宮武 正（監事）
池中 一裕（国際対応委員長）
五十嵐修一、成瀬 聡（第46回大会実行委員）

議 題

議事に先立ち、御子柴理事長より挨拶がなされた。

I. 報告事項

1. 庶務報告

岡野庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

- ・総会員数 1,714名（平成15年7月31日現在）

名誉会員	15名
一般会員	1,389名
学生会員	278名
賛助会員	22名
団体会員	13名

- ・会員異動状況（平成14年7月1日～平成15年7月31日）

新入会者	135名
退会者	218名

尚、入退会者の会員種別内訳は新入会員135名（正会員74名・学生会員74名、海外名誉会員1名、賛助会員2名）、退会会員218名（正会員164名・学生会員52名、賛助会員2名）だった。

- ・物故会員

和田 博 先生	（大阪大学名誉教授）
松本 元 先生	（理化学研究所）

2. 出版・広報報告

柳澤出版・広報担当理事より以下の編集委員会報告がなされた。

学会誌「神経化学」は1巻4号で発行されている。そのうち、2号及び3号は大会プログラム及び抄録となるため発行業務を大会事務局に委ねているので、編集委員会では1号と4号の編集を担当している。今期の編集委員会では「神経化学」のさらなる充実の為に、以下のような改善案が検討された。第1号では1年の活動指針の紹介や大会案内、一般会員と学会役員の距離感を縮める意味もこめ役員にご自身の研究を紹介していただく記事を掲載する。第4号では大会長に大会後記を、各委員会委員長にそれぞれの活動報告を執筆していただき、1年の活動の総括号としての性格付けをする。また、学会奨励賞受賞者報告以外にも若手研究者自身による研究紹介を積極的に掲載し、学会の活性化に役立てる。

3. 委員会報告

(1)国際委員会

池中委員長より8月にパリで開催されたISN理事会の報告もふまえ以下の報告がなされた。

2003年8月に香港で開催を予定されていたISN/APS N Meeting 2003はSARS（重症急性呼吸器症候群）のために中止となったが、香港の会場をそのまま使い2004年2月4－7日にAPS N Meetingを開催することになった。

ISNからはISN/APS N Meeting 2003に予定されていた25万ドルの補助金のうち15万ドルが香港でのAPS N Meetingに、次回のAPS N Meetingに残金の10万ドルがサポートされる事になった。

ISNはAPS Nが組織化され継続的な運営が行われるのなら今後も継続的に経済的なサポートをしていく方針との報告が行われた。

また、前期国際対応委員会ではISNのニュースレターにJSN理事会の紹介記事を掲載していただいていた。これは世界でJSNを認識させるのに非常に効果があるため今期も国際対応委員会で継続して作業を行っていただく事とした。

(2)研究助成金等候補者選考委員会

馬場委員長より本年度の各財団の褒賞・助成に対する学会内の応募状況の報告がなされた。

(3)脳研究推進委員会

辻委員長より以下の報告がなされた。

日本の脳研究の問題点として「研究費のあり方」「脳関係の研究所、学会の足並みが揃っていないため対応がばらばらである」「日本学術会議の脳神経学研連が現況に対応した働きをしていないように見受けられる」といった、学会の外にある問題が山積しているため、各学会間のネットワークが必要と思われる。

本学会評議員を対象にアンケートを行い次回の理事会までに具体的な問題点を検討していく予定である。

また、来年の大会は日本神経科学学会との合同大会でもあるので「日本の脳研究のあり方（仮題）」といった内容のシンポジウムを企画してはどうかとの提案もなされ

た。

(4)将来計画委員会

熊倉委員長より以下の報告がなされた。

前期将来計画委員会で実施したアンケートをもとに重要課題を検討している。

「国際化」についてはJSN大会でのISNシンポジウムの開催、抄録の英文化、プログラム及び参加ネームプレートの和英併記等が既に行われており評価している。

「大会にオーラルプレゼンテーションを増やして欲しい」という意見についてもミニシンポジウムを取り入れるなど大会事務局で対応していただいていると思われる。

今後の中規模の学会という特性を有効にいかした大会運営のあり方を検討していきたい。

また、今後は評議員のあり方、活性化を検討していく予定である。

(5)シンポジウム企画委員会

鍋島委員長より以下の報告、提案がなされた。

オープンシンポジウムは理事会と密接な関係をもち、学会活性化及び大会の目玉となるシンポジウムを目指しており、最終的には理事会の承認を得る事になっている。

今回は予め委員にシンポジウム案を提案していただいた後、委員に各案に対する意見を求めて取りまとめた。委員からは下記のシンポジウム案が寄せられた。

テーマ案 (1) 精神神経疾患の分子基盤と治療戦略

テーマ案 (2) 論文投稿だけでなく、研究成果を社会にもっと還元しよう！；

研究成果が特許申請・臨床治験・創薬・起業に結びついた例

テーマ案 (3) 神経科学領域の創薬を加速するために

テーマ案 (4) セロトニン神経系と脳発達

テーマ案 (5) オルガネラと神経細胞死－その基礎から臨床へ－

テーマ案 (6) 欲望・欲求を科学する

委員会で検討し、分子を基盤に病態を研究し創薬に結びつけるという本学会の特徴を活かし、テーマ(2)と(3)を一つにまとめた内容のシンポジウムとする事が提案され理事会で了承された。

尚、次回大会まで時間的な余裕があるため、シンポジストは今後検討していくこととした。

学会活性化のために本学会と目的が似ている日本神経精神薬理学会や、日本生物学的精神医学会との合同シンポジウムや合同学会開催を積極的に行うという提案がなされ、理事会で了承された。今後、合同シンポジウムや合同大会開催について検討していくこととした。

4. プログラム編成報告

(1)演題数集計結果

- ・会長講演 1題
- ・特別講演 3題
- ・国際神経化学会シンポジウム 1テーマ(4題)

- ・オープンシンポジウム 1テーマ (5題)
- ・生物物理学会との合同シンポジウム 1テーマ (7題)
- ・市民公開講座 1テーマ (1題)
- ・シンポジウム 11テーマ (56題)
- ・ミニシンポジウム 8テーマ (42題)
- ・一般演題 (ポスター発表) 257題

(2)特別講演

神経化学会会員の研究テーマに関連または今後の研究に対して有益な情報を与えて頂ける著明な業績をあげている外国人・国内研究者3名に講演をお願いした。

「Assembly of a Nervous System—The Initial Strategy」

Prof. Marshall Nirenberg (Laboratory of Biochemical Genetics, NHLBI)

「神経回路の伝導制御機構」

中西重忠教授 (京都大学)

「Searching for Novel Alzheimer's Disease Genes on Chromosome 10」

Prof. Steven G. Younkin (Center for Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville)

(3)国際神経化学会 (ISN) シンポジウム

テーマ「ポリグルタミン病の治療戦略の可能性を探る」

ポリグルタミン鎖をコードするCAGリピートの異常伸長によって生じる遺伝性神経疾患 (ポリグルタミン病) が、現在までにハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、種々の脊髄小脳変性症など少なくとも9疾患で見いだされている。最近のポリグルタミン病の分子病態機序についての進歩によって、これらの疾患の治療についての新しい試みが発展しつつある。新たなポリグルタミン病治療法の開発に焦点を当て、国内外より4名の最先端の研究者を招きシンポジウムを企画した。

(4)シンポジウム

組織委員から提案された企画シンポジウム6題と公募シンポジウム5題、合計11タイトルを採択した。公募シンポジウムとして提案があった7題について、プログラム委員にA、B、Cの3段階で評価してもらい、上位のものを選択した。

(5)日本神経化学会オープンシンポジウム

テーマ「ヒトはなぜ、その行動をとるのか」

シンポジウム企画委員会企画によるシンポジウム1題を5名の演者で構成した。

(6)神経化学会奨励賞受賞シンポジウム

平成15年度の奨励賞受賞者4名に1講演者につき30分間の討論・質疑を行っていただき、本年度の最優秀奨励賞の選考を行うシンポジウム。

(7)神経化学会・生物物理学会 合同シンポジウム

テーマ「分子・細胞イメージングの最前線」

神経研究とサイエンスを面白くするために何をどう測るべきか」

今回生物物理学会との合同シンポジウムを企画するに当たり、このバイオイメージングの、神経活動への応用につき討論するよう企画した。生物物理学会からは、現在のバイオイメージングのトップランナーにお越しいただいた。神経化学の現象を手の

中の試験管を生細胞内に移し替え、リアルタイムで反応を追う時代を感じ、何を、どのように見ていくか、両学会員の熱い討論の場を提供し、今後の新しい研究のアイデアが芽吹くシンポジウムを目指した。

(8)一般演題（ポスター発表・ミニシンポジウム）

一般演題はすべてポスター発表とした。また、一般応募演題一題あたり2名のプログラム委員によりそれぞれ5点満点の評価を行い、ミニシンポジウム8テーマを編成し、高得点者を組織委員会にて割り振った。一般演題総数は257題であり、この内42題をミニシンポジウム（8テーマ）として発表して頂く予定である。なお、ミニシンポジウムは1題につき10分口頭発表、5分質疑応答にあてている。

(9)その他

大会の「国際化促進」という趣旨に沿ってプログラム集、抄録集でのプログラムは和英併記とした。また、抄録もなるべく英文とするよう提案した。90%以上が英文抄録となった。

(10)大会企画およびプログラム編成に携わった委員

組織委員会

辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科
西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学
高橋 均	新潟大学脳研究所病理学
田中 隆一	新潟大学脳研究所脳神経外科学
那波 宏之	新潟大学脳研究所分子神経生物学
武井 延之	新潟大学脳研究所分子神経生物学
崎村 建司	新潟大学脳研究所細胞神経生物学
阿部 輝雄	新潟大学脳研究所細胞神経生物学
小野寺 理	新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター
樋口 宗史	新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻シグナル伝達
染矢 俊幸	新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻感覚統合医学
五十嵐道弘	新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻シグナル伝達
馬場 洋	新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻器官制御
桑野 良三	新潟大学脳研究所遺伝子実験施設
木村 智彦	日本歯科大学新潟歯学部薬理学
宇田 裕	新潟薬科大学衛生薬学科衛生化学
長友 孝文	新潟薬科大学薬学科薬理学
渡邊 和忠	長岡技術科学大学生物エネルギー工学
成瀬 聡	新潟大学脳研究所神経内科学
五十嵐修一	新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター

プログラム委員会

阿相 皓晃、池中 一裕、一瀬 宏、岡野 栄之、小鹿 幸生、木山 博資、
熊倉鴻之助、高坂 新一、白尾 智明、鈴木 龍雄、仙波りつ子、高橋 正身、
武田 雅俊、田代 朋子、田中 英明、遠山 正彌、西川 徹、西澤 正豊、

野村 正彦、野村 靖幸、馬場 明道、馬場 広子、東田 陽博、久永 真市、
松岡 一郎、柳澤 勝彦、山内 卓、吉川 和明、米田 幸雄、和中 明生

5. 平成15年度会計中間報告の件

高坂会計担当理事より平成15年度会計中間報告がなされた。

II. 審議事項

1. 平成16年度予算案の件

高坂会計担当理事より平成16年度予算案が提案され了承された。

尚、会員名簿は前回2000年に作成され、当時の理事会では4年ごとに改定版を発行してはどうかという事になっていたため予定では来年度が名簿刊行の年となる。

昨今、個人情報の扱いが社会問題にもなっており、学会として今後こういった会員名簿を作成していくのかを検討してから準備に取り掛かることとし、平成16年度は名簿刊行事業経費を計上しない事が了承された。

2. 評議員選任の件

申請のあった評議員候補者5名を審査し了承された。また前回の理事会で若手を積極的に評議員に推薦して評議員会を活性化するために過去の最優秀奨励賞及び奨励賞受賞者を理事会として評議員に推薦する事になった。過去の受賞者10名に評議員推薦についての可否を確認し理事会として評議員に推薦する事が了承された。前回理事会で了承された3名と合わせて今回18名の候補者を総会に諮ることとした。

3. 奨励賞選考委員選出の件

日本奨励賞内規では奨励賞選考委員の任期は2年で連続2期までと定められている。本年度で2期お務めいただき任期満了となられた委員の後任者を検討し、研究分野、地域性等を考慮して新委員4名を選出した。

尚、委員長は内規により委員の互選によって選出される。

2004－2005年度奨励賞選考委員会（50音順／敬称略）

田代 朋子（新任）

津田 正明（新任）

仲嶋 一範（新任）

西澤 正豊（留任）

福井 裕行（留任）

山脇 成人（新任）

和中 明生（留任）

4. 今後の大会のあり方について

将来計画委員会でのアンケートにもあったように大会でオーラルセッションを拡充して欲

しいという要望が強く、ポスターセッション応募者からセレクトして組まれたミニシンポジウムは好評で、選ばれた若手発表者の励みとなり、口頭発表のトレーニングの場となっている。

ミニシンポジウムは今後もポスターセッションとして演題を募集し、プログラム委員会で演者を選択してミニシンポジウムを組むこととした。

プログラム委員会は従来大会組織委員会で人選を含め編成していただいていたが、今後は理事会で組織編成を行い、大会長を補佐する機関とした。

尚、シンポジウムは英語で行うが、ミニシンポジウムは若手のトレーニングのため日本語で行うこととした。

また、今後の合同大会のあり方について議論がなされた。

今回の生物物理学会との合同大会は神経化学会のアイデンティティを保ちながら合同大会を成功させている。今後の合同大会のあり方として日本神経科学学会との合同のみではなく別の学会との合同大会開催の可能性も探っていく必要性が確認された。

例えば分子を基盤に病態を研究している精神科神経科・神経内科等の臨床系の研究者には分野的にも比較的本学会へは参加しやすいと思われるので、この分野の学会と合同大会を行い、本学会に関心を持っていただくきっかけとしてはどうかという意見が出た。日本生物学的精神医学会は臨床系の研究者が多く、双方の学会で合同シンポジウムを行っている実績もあるので、再度、合同シンポジウムの企画を呼びかけるとともに、合同大会開催の可能性を打診することとした。

5. 英文抄録の件

本会では演題提出時に英文抄録の提出を義務付けており、「Neurochemical Research」誌に英文抄録を掲載していただいている。

昨年より学会の国際化を図るために大会抄録の英文化を進めた結果、学会誌「神経化学」大会抄録号と「Neurochemical Research」に同一の（英文）抄録が掲載されてしまうことになった。

ダブル出版の問題について協議した結果、「Neurochemical Research」に抄録を掲載していただくメリットは既になくなっていることもあり来年度の大会から掲載依頼を取り止めることとした。

またJSNの抄録は「Neurochemical Research」ではなくISNの機関誌の「The Journal of Neurochemistry」に掲載すべきだったのではという意見もあったが、ダブル出版の問題と重複するため議論を見送った。

関連して現在の抄録形式では、演題の採否やミニシンポジウムに選択するかどうかの評価が難しいので、理事会で抄録のあり方を再検討することとした。

尚、抄録に関する特許関係の諸問題については大会案内が掲載される学会誌に注意事項を記載し、発表者に喚起を促すこととした。

6. 第47回日本神経化学会の件

次期大会長の遠山正彌理事より大会概要の説明が行われた。

会期：2004年 9 月21日（火）～23日

会場：大阪国際会議場

7. 第48回日本神経化学会の件

2005年度の第48回日本神経化学会大会の件を検討した。

また関連して第50回大会（2007年）の件が話し合われた。2007年の大会は3年に一度開催される日本神経科学学会との合同大会の年にあたるが、本学会の50周年という節目の年であり、先方も30周年に当るので合同大会開催について調整することとした。

評 議 員 会 議 事 録

日 時：2003年9月24日（水）12：00～13：00

会 場：朱鷺メッセ（新潟コンベンションセンター）

議 長：御子柴克彦 理事長

副議長：熊倉鴻之助 副理事長

「日本神経化学会の今後の発展をめざして」をメインテーマに以下の議題に関し議長より問題提起がなされ、評議員より闊達な意見が述べられた。

1. 日本神経化学会の大会のあり方について
2. 日本神経化学会の国際化について
3. 第47回日本神経化学会について

（当日の内容については理事会記録を参照のこと）

総 会 議 事 録

日 時：2003年10月25日（木）16：55～17：40

会 場：朱鷺メッセ（新潟コンベンションセンター）

議 事：

1. 平成15年度理事改選結果報告

今井委員長より選挙結果報告がなされた。

2. 理事長報告

御子柴理事長より今回の大会や最近の学会活動、今後の展望についての包括的な報告がなされた。

3. 庶務報告

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

4. 出版広報報告

柳澤出版広報担当理事よりこの1年間の出版広報関係及び学会ホームページの状況について報告がなされた。

5. プログラム編成報告

辻大会長より、プログラム編成経過が報告された。

6. 委員会報告

(1)国際対応委員会

池中委員長より報告がなされた。

(2)研究助成金等候補者選考委員会

馬場委員長より報告がなされた。

(3)将来計画委員会

熊倉委員長より報告がなされた。

(4)シンポジウム企画委員会

鍋島委員長より報告がなされた。

(5)脳研究推進委員会

辻委員長より報告がなされた。

7. 平成14年度決算の件

高坂会計担当理事より平成14年度決算書が説明された。引き続き宮武監事より監査報告がなされ、了承された。

8. 平成16年度予算案の件

高坂会計担当理事より平成16年度予算案が提案され了承された。

9. 評議員選任の件

岡野庶務担当理事より新評議員として以下の18名が示され了承された。

石崎 泰樹（群馬大・医・分子細胞機能学）
榎戸 靖（国立精神・神経センター・遺伝子工学）
大島登志男（理化研・脳科学総合研究センター）
片山 泰一（大阪大・医・ポストゲノム疾患解析学）
桂 昌司（川崎医大・医・薬理学）
桐野 豊（東京大・薬・神経生物物理学）
黒木 俊秀（九州大・医・精神病態医学）
駒野 宏人（長寿医療研究センター・痴呆疾患）
田中 正彦（藤田保衛大・総合医科研・応用細胞学）
谷口 泰造（神戸大・バイオシグナル研究センター）
仲嶋 一範（慶應大・医・解剖学）
新田 淳美（名古屋大・医・医療薬学）
野田 幸裕（名古屋大・医・医療薬学）
福嶋 伸之（北海道大・医・分子生化学）
前田 信明（都神経研・分子発生生物学）
丸山和佳子（長寿医療研究センター・老化機構）
道川 誠（長寿医療研究センター・痴呆疾患）
渡辺 英治（基礎生物研・形質転換生物研）

（任期：2005年総会終了迄、所属は申請時のもの）

10. 名誉会員推薦の件

御子柴理事長より理事会で審議された下記の3名について推薦され了承された。

融 道男 氏
永井 克孝 氏
永田 豊 氏

11. 次期大会の件

遠山正彌大会長より次期大会について説明がなされた。次回は日本神経科学学会との合同開催となる。

第47回日本神経化学会

日 時：2003年 9 月21日－23日

会 場：グランキューブ大阪（大阪国際会議場）

12. 平成15年度奨励賞選考結果報告

池中奨励賞選考委員長より、本年度の選考経緯と奨励賞受賞者の報告がなされ表彰が行われた。引き続き最優秀奨励賞受賞者が発表され表彰された。

「平成15年度奨励賞受賞者」

- ・小泉 修一（国立衛研・薬理）

「アストロサイトによるダイナミックなシナプス伝達制御－細胞外ATPの関与－」

Dynamic regulation of synaptic transmission by astrocytic ATP

- ・田丸 輝也（東邦大・医・第2生理）

「24時間制を生む蛋白質制御メカニズムの研究」

Regulation mechanism for 24 hr periodicity in mammalian biological clocks

- ・永井 義隆（大阪大・院・医・ゲノム機能）

「ポリグルタミン鎖結合ペプチドQBP1によるポリグルタミン病に対する分子療法の確立」

A molecular therapy for the polyglutamine diseases by Polyglutamine Binding Peptide 1 (QBP1)

- ・山田 真久（理化研・脳科学総合研究センター・病因遺伝子研究グループ）

「ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプの中樞神経における特異的役割」

Role of specific muscarinic acetylcholine receptor subtypes in CNS

（50音順／敬称略 所属は応募時のもの）

「平成15年度最優秀奨励賞受賞者」

- ・小泉 修一（国立衛研・薬理）

- ・永井 義隆（大阪大・院・医・ゲノム機能）

総会議事終了後に、御子柴理事長より昨年の総会で名誉会員に推薦されたMarshall Nirenberg氏に名誉会員証授与が行われた。

（報告内容等については、理事会議事録を参照のこと）

日本神経化学会

2002年度決算書

(2002年1月1日～2002年12月31日)

収入の部

勘定科目	2002年度予算	2002年度決算
一般会費	10,634,000	9,501,850
賛助会費	1,180,000	1,140,000
団体会費	130,000	150,000
会誌売上代	270,000	228,000
雑収入	180,000	938,214
小計	12,394,000	11,958,064
前年度繰越金	17,731,168	17,731,168
合計	30,125,168	29,689,232

支出の部

勘定科目	2002年度予算	2002年度決算
大会運営補助費	1,000,000	1,000,000
学会誌作成費	4,000,000	4,273,500
学会誌発送費	800,000	621,295
英文抄録関係費	70,000	62,878
奨励賞関係費	250,000	263,757
国際交流費	300,000	0
特別シンポジウム予備費	500,000	0
会議費	1,000,000	926,801
通信連絡費	700,000	477,205
印刷費	650,000	649,770
事務用品費	10,000	6,460
ホームページ維持費	350,000	308,160
雑費	300,000	315,865
委託費	5,500,000	5,599,156
特別事業積立金	500,000	500,000
予備費	500,000	0
小計	16,430,000	15,004,847
次年度繰越金	13,695,168	14,684,385
合計	30,125,168	29,689,232

日本神経化学会

平成 14 年度会計監査報告書

日本神経化学会の平成 14 年度の収支計算書および財産目録について、関係書類とともに監査を行った。

監査の結果、上記の書類は法令および会則に従い、日本神経化学会の平成 14 年度の収支内容ならびに平成 14 年 12 月 31 日現在の財産の状況と同日をもって終了する収支の状況を正しく示しているものと認める。

平成 14 年 2 月 10 日

日本神経化学会

監事 榎 和 廣 
監事 宮 武 正 

日本神経化学会

2004年度予算案

(2004年1月1日～12月31日)

収入の部

勘 定 科 目	2004年度予算案	2003年度予算
一般会費	13,512,000	13,976,000
賛助会費	1,140,000	1,180,000
団体会費	130,000	130,000
会誌売上代	0	300,000
雑収入	225,000	240,000
小 計	15,007,000	15,826,000
前年度繰越金	※ 14,820,385	14,684,385
合 計	29,827,385	30,510,385

※ 前年度予算額

支出の部

勘 定 科 目	2004年度予算案	2003年度予算
大会運営補助費	1,000,000	1,000,000
学会誌作成費	4,000,000	4,000,000
学会誌発送費	600,000	800,000
英文抄録関係費	70,000	70,000
奨励賞関係費	250,000	250,000
国際交流費	200,000	200,000
特別シンポジウム予備費	300,000	300,000
会 議 費	1,000,000	1,000,000
通信連絡費	500,000	700,000
印 刷 費	500,000	650,000
事務用品費	10,000	10,000
ホームページ維持費	310,000	310,000
雑 費	300,000	300,000
委 託 費	5,500,000	5,500,000
特別事業積立金	300,000	300,000
予 備 費	300,000	300,000
小 計	15,140,000	15,690,000
次年度繰越金	14,687,385	14,820,385
合 計	29,827,385	30,510,385

日本神経化学会評議員 (2003年11月現在227名－任期2005年総会終了迄)

秋山 一文	(獨協医大・精神神経医学)	門田 健	(千葉市環境保健研)
浅井 清文	(名古屋市大・医・分子医研・生体制御)	金松 知幸	(創価大・工・環境共生工学)
麻川 武雄	(佐賀大)	上崎 善規	(大阪大・歯・顎口腔病因病態制御学)
朝倉 幹雄	(聖マリアンナ医大・神経精神科)	亀山 仁彦	(産業技術総合研・脳機能調節因子)
浅沼 幹人	(岡山大・医歯・脳神経制御・神経情報学)	河村 悟	(大阪大・理・生物科学)
浅野 富子	(愛知県コロニー・生化学)	川本 進	(横浜市大・医・細菌学)
阿相 皓晃	(都老人研・細胞生物学)	神庭 重信	(山梨大・医・精神神経医学)
阿部 輝雄	(新潟大・脳研・細胞神経生物学)	北村 邦男	(埼玉医大・生理学)
安藤 進	(都老人研)	北村 佳久	(京都薬大・病態生理学)
安藤 正人	(愛知学泉大)	鬼頭 昭三	(兵庫大・健康科学部)
五十嵐道弘	(新潟大・医歯・シグナル伝達)	杵鞭 宏育	(石巻専修大・理工・酵素薬理)
池田 穰衛	(東海大・総合医研・分子神経科学)	木山 博資	(大阪市大・医・機能細胞形態学)
池田 正明	(埼玉医大・生理学)	桐野 豊	(東京大・薬・神経生物物理学)
池中 一裕	(国立生理研・神経情報)	工藤 喬	(大阪大・医・神経機能医学・精神医学)
石川 紘一	(日本大・医・薬理学)	熊倉鴻之助	(上智大・生命研・神経化学)
石崎 泰樹	(群馬大・医・分子細胞機能学)	栗原 正	(創価大・生命研)
磯辺 俊明	(都立大・院・分子生命科学)	黒木 俊秀	(九州大・医・精神病態医学)
一瀬 宏	(東京工大・生命理工・バイオゲネティクス)	黒田洋一郎	(都神経研・分子神経生物学)
伊藤 仁一	(名古屋市大・医・生化学)	桑野 良三	(新潟大・脳研)
井上 和秀	(国立医薬品食品衛生研・代謝生化学)	小池 達郎	(北海道大・理・行動知能学)
井上 順雄	(横浜市大・医・生化学)	高坂 新一	(国立精神・神経センター)
井原 康夫	(東京大・医・神経病理学)	小嶋 久子	(北里大・医・分子神経生物学)
今泉 和則	(奈良先端科学技術大学院大・細胞構造学)	小浜 一弘	(群馬大・医・薬理学)
植田 弘師	(長崎大・医歯薬・分子薬理学)	駒野 宏人	(長寿医療研究センター・痴呆疾患研究)
上野 修一	(徳島大・医・情報統合医学精神医学)	小宮 義璋	(群馬大・医・分子細胞機能学)
植村 慶一	(慶應義塾大)	小山 司	(北海道大・医・神経機能学・精神医学)
上村 敬一	(信州大・医・加齢適応研・加齢生化学)	五嶋 良郎	(横浜市大・医・薬理学)
内村 英幸	(国立肥前療養所)	SAFFEN, DAVID	(OhioStateUniv.)
衛藤 義勝	(慈恵医大・遺伝子治療)	齋藤 利和	(札幌医大・神経精神医学)
榎戸 靖	(国立精神・神経センター・遺伝子工学)	阪中 雅広	(愛媛大・医・解剖学)
大熊誠太郎	(川崎医大・薬理学)	坂本 安	(埼玉医大・中央研究施設)
大熊 康修	(北海道大・薬・薬理学)	佐藤 康二	(浜松医大・解剖学)
大島登志男	(理化研・発生神経生物)	佐藤 修三	(佐藤神経内科クリニック)
大杉 武	(日本ベーリンガーインゲルハイム)	佐藤 真	(福井大・医・解剖学)
太田 明	(藤田保衛大・医・生理学)	佐藤 公道	(京都大・薬・生体機能解析学)
太田 茂	(広島大・医・総合薬学)	佐野 輝	(鹿児島大・医・精神神経医学)
大平 敦彦	(愛知県コロニー・周生期)	佐野 護	(京都府医大・生物学)
岡田 安弘	(健康ライフプラザ・健康科学センター)	澤田 誠	(藤田保衛大・総合医科研・難病治療)
岡野 栄之	(慶應大・医・生理学)	塩坂 貞夫	(奈良先端科学技術大学院大・細胞構造学)
小川 智	(金沢大・医・解剖学)	島田 昌一	(名古屋市大・医・分子形態学)
小川 紀雄	(岡山大・医歯・脳神経制御・神経情報学)	庄盛 敏廉	(吉備国際大・社会福祉・精神保健福祉学)
荻田喜代一	(摂南大・薬・薬理学)	白尾 智明	(群馬大・医・高次細胞機能学)
奥山 典生	(プロテインテクノサインスティテュート)	鈴木 龍雄	(信州大・医・加齢研・神経可塑性)
小口 勝司	(昭和大・医・薬理学)	須田 治彦	(都立保健科学大・作業療法)
小倉 明彦	(大阪大・生命機能・脳神経工学)	仙波恵美子	(和歌山県医大・解剖学)
小鹿 幸生	(名古屋市大・医・内科)	仙波 純一	(放送大)
小田垣雄二	(埼玉医大・精神医学)	仙波りつ子	(愛知県コロニー・周生期)
小幡 邦彦	(理科研・神経回路メカニズム)	仙波 禮治	(三重大・医・解剖学)
加賀谷有行	(広島国際大・医療福祉・医療福祉学)	祖父江憲治	(大阪大・医・組織再生医学)
郭 哲輝	(大阪大・医・情報薬理学)	反町 勝	(鹿児島大・医・生理学)
笠井 久隆	(都立保健科学大・理学療法学)	平 英一	(大阪大・医・情報薬理学)
片岡 喜由	(愛媛大)	高野 行夫	(福岡大・薬・薬理学)
片山 泰一	(大阪大・医・ポストゲノム疾患解析学)	高橋 正身	(北里大・医・代謝・蛋白学)

桂 昌司	(川崎医大・薬理学)	高松 研	(東邦大・医・生理学)
加藤 兼房	(愛知県コロン・生化学)	田口 淳一	(メディケアファーマシー田口)
加藤 聖	(金沢大・医・分子神経情報学)	竹居光太郎	(横浜市大・医・薬理学)
加藤 尚彦	(日立戸塚総合病院横浜診療所)	武井 延之	(新潟大・脳研・分子神経生物学)
加藤 武	(横浜市大・理・分子認識)	武田 弘志	(東京医大・薬理学)
加藤 伸勝	(介護老健施設ヒルトップ・ロマン)	武田 雅俊	(大阪大・医・プロセッシング異常疾患)
竹田 稔	(昭和大・医・生化学)	福永 浩司	(東北大・薬・薬理学)
武田 泰生	(鹿児島大・医・薬剤部)	藤沢 仁	(滋賀県成人病センター研究所)
田代 朋子	(青山学院大・理工・化学)	藤田 忍	(三菱化学生命研)
田中千賀子		古市 貞一	(理化研・分子神経形成研究)
田中 稔久	(大阪大・医・プロセッシング異常疾患)	古川 昭栄	(岐阜薬大・分子生物学)
田中 英明	(熊本大・医・神経分化学)	星 直人	(金沢大・医・脳細胞遺伝子学)
田中 正敏	(久留米大・医・薬理学)	堀江 秀典	(早稲田大・先端バイオ研)
田中 正彦	(藤田保衛大・総合医科研・応用細胞学)	堀尾 嘉幸	(札幌医大・薬理学)
谷口 泰造	(神戸大・バイオリソナル研)	前田 信明	(都神経研・分子発生生物学)
谷山紘太郎	(長崎大・医歯薬・病態解析・制御学)	松岡 一郎	(北海道大・薬・神経科学)
田渕 和雄	(佐賀大・医・脳神経外科学)	松谷天星丸	(川村学園女子大)
玉井 洋一	(人間総合科学大)	松田 敏夫	(大阪大・薬・複合薬物動態学)
田丸 政男	(広島県保健福祉大・コミュニケーション障害)	丸山和佳子	(長寿医療研究センター・老化機構研究)
辻 彰	(金沢大・薬・薬効動態学)	三木 直正	(大阪大・医・情報薬理学)
辻 省次	(東京大・医・神経内科学)	御子柴克彦	(東京大・医科研・脳神経発生・分化)
津田 正明	(富山医薬大・薬・分子神経生物学)	三須 良実	(しのぶ病院)
遠山 正彌	(大阪大・医・ポストゲノム疾患解析学)	道川 誠	(長寿医療研究センター・痴呆疾患研究)
豊島 至	(秋田大・医・内科学)	宮武 正	(昭和薬大・薬物治療学)
直井 信	(岐阜県国際バイオ研)	宮本 篤	(札幌医大・医・薬剤部)
仲嶋 一範	(慶應大・医・解剖学)	宮本 英七	(早稲田大・理工)
中嶋 一行	(創価大・生命研)	村上富士夫	(大阪大・基礎工・生物工学)
仲田 義啓	(広島大・医・薬効解析科学)	毛利 哲郎	(北陸大・薬・生物活性)
中村 和生	(北里大・医・代謝・蛋白学)	森 則夫	(浜松医大・精神科神経科)
中村 重信	(広島大)	森 啓	(大阪市大・医・老年研究・脳・神経系)
中村 俊	(国立精神・神経センター・診断研究部)	盛政 忠臣	(大田記念病院)
中村 祐	(奈良県医大・医・精神医学)	森山 芳則	(岡山大・薬・生化学)
中村 洋一	(大阪府大・農学生命科学・統合生理学)	矢崎 貴仁	(慶應大・医・脳神経外科)
中谷 一泰	(昭和大・薬・生物化学)	柳澤 勝彦	(長寿医療研究センター・痴呆疾患研究)
中山 孝	(横浜市大・医・生化学)	矢部 千尋	(京都府医大・薬理学)
永井 康雄	(ビーエフ研究所)	山内 卓	(徳島大・薬・生化学)
長池 一博	(三菱化学・横浜総合研)	山形 要人	(都神経研・神経薬理)
鍋島 俊隆	(名古屋大・医・医療薬学・薬剤部)	山口 知子	(南八街病院)
西尾 廣昭	(福山大・薬・応用薬理学)	山田 和雄	(名古屋市大・医・脳神経外科)
西川 徹	(東京医歯大・医・精神行動医科学)	山田 清文	(金沢大・薬・病院薬学)
西澤 正豊	(新潟大・脳研・神経内科)	山本 敏文	(横浜市大・理・分子認識)
西村 健	(甲子園大・人間行動学)	山本 秀子	(都精神研・精神薬理)
新田 淳美	(名古屋大・医・医療薬学・薬剤部)	山本 秀幸	(熊本大・医・薬理学)
丹羽 正美	(長崎大・医歯薬・神経感覚薬理学)	山脇 成人	(広島大・医・神経精神医学)
額田 敏秀	(都精神研・神経化学)	横山 和仁	(三重大・医・公衆衛生学)
野口 鉄也	(東邦大)	横山 茂	(金沢大・医・脳細胞遺伝子学)
野田 百美	(九州大・薬・病態生理学)	吉岡 充弘	(北海道大・医・薬理学)
野田 幸裕	(名古屋大・医・医療薬学・薬剤部)	吉川 和明	(大阪大・蛋白研・蛋白質機能制御)
野村 正彦	(埼玉医大・生理学)	吉田 明	(長崎大・医歯薬・分子薬理学)
野村 靖幸	(北海道大・薬・医療薬学)	吉村 和法	(埼玉医大・生理学)
芳賀 達也	(学習院大・理・生命分子科学研)	米田 幸雄	(金沢大・自然科学・薬効・毒性発現機構学)
橋井美奈子	(金沢大・医・脳細胞遺伝子学)	渡辺 英治	(基礎生物研・形質転換生物研究)
鳩谷 龍	(水口病院)	渡邊 建彦	(東北大)

濱 登希子 (三菱化学生命研)
林 恭三 (岐阜薬大)
馬場 明道 (大阪大・薬・神経薬理学)
馬場 広子 (東京薬大・薬・機能形態学)
東田 陽博 (金沢大・医・脳細胞遺伝子学)
樋口 宗史 (新潟大・医・薬理学)
久永 真市 (都立大・理・生物科学)
平松 緑 (東北公益文科大)
福井 裕行 (徳島大・薬・薬物学)
福嶋 伸之 (北海道大・医・分子生化学分子医化学)

渡辺 康裕 (防衛医大・薬理学)
渡辺 恭良 (大阪市大・医・システム神経科学)
渡辺 義文 (山口大・医・神経精神医学)
渡部 和彦 (都神経研・分子神経病理)
和田 圭司 (国立精神・神経センター)
和中 明生 (奈良県医大・解剖学)

委員会だより

シンポジウム企画委員会

鍋島 俊 隆

(名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部)

本年度のシンポジウム企画委員会は以下の諸先生から構成されています。

御子柴 克彦 (理事長)、浅沼 幹人、浅野 富子、植田 弘師、岡野 栄之、神庭 重信、
仙波 恵美子、武田 雅俊、山田 清文、渡辺 恭良、鍋島 俊隆 (委員長)

われわれの任務は本学会理事会主催のオープンシンポジウムの企画、遂行です。2004年度大阪大会のシンポジウムの企画のために、各委員から以下のコンセプトで企画案を募りました。

- 1) 学会を活性化するもの
- 2) 若い方々が、また他部門の方々も興味を持って聞き、学会員にぜひなりたいたいというようなもの
- 3) 学会の将来を示すようなもの

その結果以下のような提案がなされました。受付順に並べますと、

テーマ(1) 精神神経疾患の分子基盤と治療戦略

1. アルツハイマー病
2. 脳虚血
3. 統合失調症
4. ストレス／うつ病
5. 薬物依存
6. 慢性疲労症候群

テーマ(2) 論文投稿だけでなく、研究成果を社会にもっと還元しよう！；

研究成果が特許申請・臨床治験・創薬・起業に結びついた例

1. 筋萎縮性側索硬化症に関連する新規タンパク質
2. 糖尿病性神経障害に対する治療薬の開発および細胞移植療法の確立
3. グレリン創薬プロジェクト
4. 酵素抽出コラーゲンを用いた脊髄損傷治療
5. 脳・神経変性抑制因子を利用した神経変性疾患の予防・治療技術

テーマ(3) 神経科学領域の創薬を加速するために

1. 血液脳関門通過型薬剤の開発のカットニングエッジ
2. 中枢神経系創薬のための行動科学研究ラインアップー

現在、将来的にセットアップすべき実験設備とそれらを流すセンター化プラン

3. 中枢神経作働薬のターゲット効率の判定—

PETによる薬剤受容体占有率と創薬に関する一般原理はあるか？

4. 薬剤の中枢神経系への副作用に関する薬剤ダイナミクス

5. マイクロPETなど分子イメージングの新技术を用いた中枢薬剤開発

6. 追加討論、総合討論

テーマ(4) セロトニン神経系と脳発達

1. セロトニン系を調節する新しいペプチド

2. 脳発達・学習とセロトニン神経系

3. セロトニン枯渇モデルにおける発達障害

4. 覚醒剤とセロトニントランスポーター

5. 抗不安と前頭葉セロトニン系

6. 新生仔セロトニン失調による情動・学習障害

テーマ(5) オルガネラと神経細胞死—その基礎から臨床へ—

1. ミトコンドリアが関与する神経細胞死

2. ユビキチン-プロテアソームの機能と障害

3. 小胞体ストレスによる神経変性

4. 小胞体-ゴルジ体間輸送機構

5. エンドソーム・リソゾーム系プロテアーゼ

6. 「総合討論」

テーマ(6) 欲望・欲求を科学する

1. 摂食調節の神経メカニズム

2. 現代人は何故ふとるのか：食欲を抑えられないメカニズム

3. 摂食障害の臨床：PETによる解析

4. 性行動の神経メカニズム

5. 内分泌攪乱物質が脳と行動に与える影響

6. 運動欲求・活動性を規定する遺伝子群の解析

この6つのテーマと内容につき各委員からご意見をメールで返していただきました。

平成15年9月23日、2003年度本学会が開催された新潟コンベンションセンターにおきまして、これら6つの提案の趣旨とそれに対するご意見を参考として2004年度大阪大会のオープニングシンポジウムの企画案について、協議を行いました。

2005年の本学会は50周年になること、本学会が他学会とのジョイント開催となる可能性、神経化学会の学会としての特徴、オープンシンポジウムの性格や位置づけなど観点から上記テーマについて意見交換をしました。その結果、委員会案としては、神経化学会の特徴（創薬や病態）が現れているテーマ2とテーマ3の考え方を採用し、テーマ（トランスレーショナルリサーチ？）とタイトルだけを先ず決定し、シンポジストは状況をみて判断するというを理事会

に報告することになりました。同じ日に行われた理事会におきましては上記委員会の提案が承認されました。

その他、委員会から学会に対する要望について協議され、気楽に参加しやすい学会にすること（神経、精神関係の臨床系学会との合同開催）、今年のミニシンポジウムの形式を継続することなどを理事会に要望することになりました。理事会では日本神経精神薬理学会、日本生物学的精神医学会との合同シンポジウムの企画、および両学会との年会の合同開催について検討してゆくことにしました。日本神経精神薬理学会においても、前向きに合同開催を検討するというご回答をいただきました。現在、合同シンポジウムを本学会の大阪大会で開催すべく、日本神経精神薬理学会担当理事の武田雅俊先生と協議することになっています。

本学会の活性化のために会員諸氏からもぜひ魅力あるシンポジウム企画案を委員会にご提案いただきますようお願い致します。(2003.11.10)

将 来 計 画 委 員 会

開催日時・所：2003年9月23日 13：30～14：30、新潟・朱鷺メッセ

出席者：熊倉鴻之助、阿部輝雄、小泉修一、斎藤祐見子、佐野 輝、仙波りつ子、田代朋子、
中村洋一、馬場広子、松岡一郎、吉田 明、米田幸雄

欠席者：高橋正身、五嶋良郎

本委員会は、第46回大会後に田代朋子全委員長が実施されたアンケート調査の結果に基づいて、「神経化学会の魅力と特徴をどのような形で発展させるか」を本年度の重点課題として、検討を進めており、以下の事項が討議された。

1. 大会のあり方について：

- (1) アンケート調査では、ミニシンポジウムが高く評価され、本学会の特徴であった「口頭発表と活発なディスカッション」の拡充を希望する声が多数寄せられた。限られた会期中でオーラルセッションを拡充する為には、招待講演、企画シンポジウムの数の調整も必要であり、今後その具体的な検討を進める。
- (2) ミニシンポジウムのために本大会（第47回）で実施された、評議員（プログラム委員）による評価に基づいた演題のセレクションは大変良い方法であり、今後の参考になることが指摘された。
- (3) 上記の2点などを踏まえて、大会プログラムに学会の方向性が継続されるよう、評議員から選任されるプログラム委員会を学会内に常設し、各大会長を補佐できる事が望ましい（中央からローカルを支援）。第47回の実施例を参考にして、委員会の構成など具体的な検討を進める。
- (4) プログラム委員会の設置基盤として、評議員に各自の専門分野についてキーワード登録をお願いする。これについては、学会の国際化を目標とした電子メール・アドレスの登録とともにアンケート調査を実施する予定である。
- (5) 委員会・評議員会における具体的な提案要望
 - ①夕方の時間帯を有効に使えないか。
 - ②奨励賞授賞シンポジウムの時間は、他のプログラムとの重複を避けたい。
 - ③ポスター発表の討論時間を十分に配分する。関連して、各ポスターについて短時間の（例：3～5分）の口頭による説明を義務付けてはどうか。
 - ④全演題を、例えば4会場同時進行のオーラルセッションにした場合、各自は全演題の25%しか聞くことができない事を考慮に入れる必要がある。
 - ⑤オーラルセッションには、大学院生を優先的に選ぶことや、座長に若手評議員を当てる事が望ましい。同時に、シニア会員は積極的に厳しい討論をリードする義務を担っていただきたい。
 - ⑥学会プログラム委員会の役割と、大会長の裁量範囲の両立を要望する。

⑦要旨にはリファレンスを必ず記載するなど、プログラム委員の審査に十分な情報を記載する必要がある。

2. 評議員の役割を明確にして、学会運営と大会進行への積極的貢献をどう実現するか。

- (1) プログラム委員会の拡充：評議員から選任（参考・第46回大会）。
- (2) 評議員の大会参加・演題登録が一定年（～5年くらい）連続していない場合の、失格条項を検討する。
- (3) 評議員会出席を、積極的に要請する。
- (4) その他、評議員（特に若手評議員）が責任感を持って参加できる具体策を考えること。
- (5) 現行の評議員定数は、会員数に対して妥当であるか、再検討が必要。

3. 以上の事項は、理事会・評議員会に報告し、今後の方針として了承された。

国際対応委員会

池 中 一 裕

(国際対応委員長)

日本神経化学会 (J S N) がアジア・オセアニア神経化学会 (A P S N) とどのような関係を築くかを中心に議題が進められた。

平成15年8月に開催予定だった I S N / A P S N 合同会議が S A R S のために中止となったが、S A R S が沈静化してきたのを受けて、平成16年2月に A P S N 単独で会議を開催することになった。この際、会議場代金および大会運営補助の経費は中止となった大会の時に支払っていたものがそのまま使用できること、その上、U S \$ 15,000 が I S N から補助されることが決まった。このため、今回 (第6回) の A P S N はそれまでの大会と比べものにならない程盛大に開催でき、全世界的にシンポジウムの募集ができることが報告された。さらに、I S N は第7回 A P S N 大会においても U S \$ 10,000 を補助することを決めており、A P S N は J S N の金銭的補助がなくても充分自立して大会を開催することが可能となった。A P S N は今まであまり実体がなく、会員名簿もないような状況にあったが、より自立したアジア・オセアニア諸国のための学会となるのであれば、第8回大会以降も I S N が補助することを申し出ており、A P S N の中ではこの際もっと構造のしっかりとした学会になろうという機運が高まっている。言うまでもなく、I S N は A P S N、A S N (アメリカ神経化学会)、E S N (ヨーロッパ神経化学会) を Sister Society と位置づけており、J S N は形式上 A P S N の下に位置する。しかし、現実には J S N が A P S N の誕生に多大な役割を果たし、J S N 主導で A P S N が運営されてきた。I S N の中でもアジア・オセアニア諸国の援助をするのは J S N を通して行おうとする考えもあったが、今回の新たな執行部は明確に A P S N を直接援助したいという意向であった。また、A P S N が設立された10年以上前と今とではアジア諸国 (特に韓国、中国) の神経化学の進歩は著しく、脱 J S N の考え方が支配的になってきている。

このような状況下において新たな J S N - A P S N の関係の樹立が必須となってきており、今期の国際対応委員会の主な討議事項となった。この件につき引き続き検討を重ねるが、第1回の話し合いにおいては、アジア・オセアニア諸国の学問は著しく発展しており、今後さらに日本とアジア・オセアニア諸国との関係を密接にしていかなければならないことで認識が一致した。そこで、J S N としても A P S N の一員として良好な関係を築きながら、その発展に今後とも大きく寄与すべきだという意見が多勢を占めた。

研究助成等候補者選考委員会

日 時：平成15年 9 月23日（火）13：30－15：00

場 所：朱鷺メッセ（新潟市）

出席者：馬場明道（委員長、大阪大）、井上和秀（医薬品食品衛生研）、澤田 誠（藤田保衛大）、
武井延之（新潟大）、田中稔久（大阪大）、津田正明（富山医薬大）

審議事項

1. 平成15年度学会内応募状況

(1) 東レ科学振興会科学技術研究助成（学会推薦枠 2 件）

本募集に対し、1 件の応募があり、研究内容、これまでの業績などを検討した結果、以下の応募者を神経化学会推薦することを決定した。

応募者 木山博資（大阪市大）

研究課題 神経再生現象の基盤にある統合的分子メカニズムの解明

(2) 内藤記念科学振興財団 内藤科学振興賞（学会推薦枠 1 件）

本募集に対し、1 件の応募があり、研究内容、これまでの業績を検討した。本募集は基礎科学を対象とする褒賞であることから、その検討においては特に科学的意義、完成度、業績の顕著さなどの視点を重視し慎重に行った。その結果、本応募に対する神経化学会推薦は見送ることを決定した。

2. 今後の委員会活動について

従来より、財団などの応募に対する神経化学会推薦については、積極的に行うことを基本とするものの、前提として学会推薦にふさわしい内容を持つものであるかを検討した上で行うことを方針としている。特に、褒賞などへの推薦については、今後、その褒賞の性格、過去の受賞者などの情報を参考に慎重に審議する必要を確認した。

また、会員に対し、研究助成学会推薦への積極的応募を呼びかけることとした。

以上の結果を理事会に答申することとした。

「会員の皆様への積極的応募のお願い」

各種財団などによる助成などの公募は、最近、直接応募形式のものが増えつつあること、また、前述の委員会報告にありますように応募されたものが必ずしも推薦されとは限らないなどのことから、この数年、応募数が大変少なくなっております。今年度につきましても、井上科学振興財団（井上学術賞）、内藤記念科学振興財団（海外学者招聘助成）、日産科学振興財団（日産科学賞）、東レ科学振興会（科学技術賞）、ブレインサイエンス振興財団（塚原伸晃記念賞）には会員からの応募がありませんでした。学会推薦を得られることはそれなりの評価を得ていることの証でもあります。多くの応募をお願いします。

編 集 委 員 会

平成15年度新委員が決定されて以来、学会誌「神経化学」の編集・発行を中心に協議を進め、新潟大会中には委員会を開催し、下記事項について今後の活動方針を検討した。

- (1) 学会誌「神経化学」の発行はこれまでどおり年4回とし、第1号には1年の活動指針に関する連絡や大会案内を掲載するとともに、会員間の情報交換の活性化を図るべく、若手研究者や学会役員による自身の研究紹介掲載などの新しい企画を積極的に取り込むこととした。これらの企画を通して、学会役員と一般会員、特に若い会員との距離が狭まることを期待したい。第2、3号は大会関連号として、プログラムや抄録の掲載を中心に、その編集ならびに発行は従来どおり大会事務局に委ねることとした。第4号は1年の総括号としての性格付けをし、各種委員会委員長による委員会報告や活動報告等の掲載を定例化したと考えた。全体として「神経化学」の内容のさらなる充実を図り、学会活動の活性化に役立てたいと考えた。
- (2) 学会ホームページはこれまでどおりの運用を行なう一方で、学会活動の国際化に対応した改変を、理事会や他の委員会との協議を通じて検討することとした。この問題に関しては、委員会開催後の理事会においても検討がなされ、さしあたり海外の研究者からの本学会会員へのアクセスを可能とする為に、会員データベースならびに検索システムの英語化を順次進めていくこととした。

奨励賞受賞者研究紹介

アストロサイトによるダイナミックなシナプス伝達制御 —細胞外ATPの関与—

Dynamic regulation of synaptic transmission by astrocytic ATP

小 泉 修 一

(国立医薬品食品衛生研究所・薬理部)

1. はじめに

これまで脳研究は“ニューロン”を中心に展開されてきた。もちろん脳のダイナミックな情報処理・発信機能を直接的に担っているのはニューロンであり、その複雑なニューロン回路網が多様な脳機能と直接的にリンクしていることは疑いようが無いが、脳には他に多くの非ニューロン細胞、例えば神経膠細胞（グリア細胞）、上皮細胞、結合組織細胞などが存在している。これらニューロン以外の細胞が脳内に豊富に存在するという事実は、19世紀末にニューロン説を唱えたCajalの時代からすでによく知られた事実でもある。このうちグリア細胞は、分化、再生及び修復などのキーワードと共に最近特に注目されている細胞であるが、ごく最近までニューロンの物理的支持、栄養因子放出や老廃物除去など、ニューロン活動を支える裏方として働いていると考えられるに過ぎなかった。ましてや脳機能のダイナミズムにグリア細胞が積極的に関与するとは想像すらできなかった。しかし、ごく最近、このグリア細胞がなんとシナプス伝達そのものを制御し得るとして注目を集めているのである¹⁾。ヒト脳には、ニューロンの約10倍にもおよぶ多数のグリア細胞が存在する。中でも数的優位を呈するアストロサイトは、ニューロンに寄り添い、ほとんどのシナプスを取り巻くように存在し、各種神経伝達物質に即時的に応答し、しかも活動依存的にグルタミン酸及びATP

などの液性伝達物質を放出する“信号発信機能”を有する。これらの事実は、グリア細胞—ニューロン間の積極的なコミュニケーションが脳機能のダイナミズムに重要である可能性を強く示唆するものである。

一方、ATPは“エネルギーの通貨”としてあまねく細胞内に存在するが、多くの組織で細胞外情報伝達物質として働く。1993年に最初の形質膜上のATP受容体（P2受容体）cDNAがクローニングされ²⁾、現在ではチャンネル型P2X受容体7種類（P2X1-7）、代謝型P2Y受容体8種類（P2Y1, 2, 4, 6, 11-14）が知られ、脳をはじめほとんどの組織でその発現が確認されている。著者らは、神経系における神経伝達物質ATPの機能を研究してきたが、ごく最近になって、ATPがニューロンからグリア細胞へも情報を伝達すること、各種グリア細胞の多彩な機能を制御すること、さらにグリア細胞間情報伝達をも担っていることに気づき、“神経伝達物質ATP”はグリア細胞間及びニューロン—グリア細胞間の連絡を司る重要な分子である、との考えに至った。特にアストロサイトは極めて低濃度のATPに応答し、刺激依存的にATPを放出する。これらの知見は、ATPがアストロサイトからシナプスへ即時的に情報を伝えている可能性、つまり『アストロサイトがATPを介してシナプス伝達を制御している』との作業仮説を提起させるものである。本稿では、

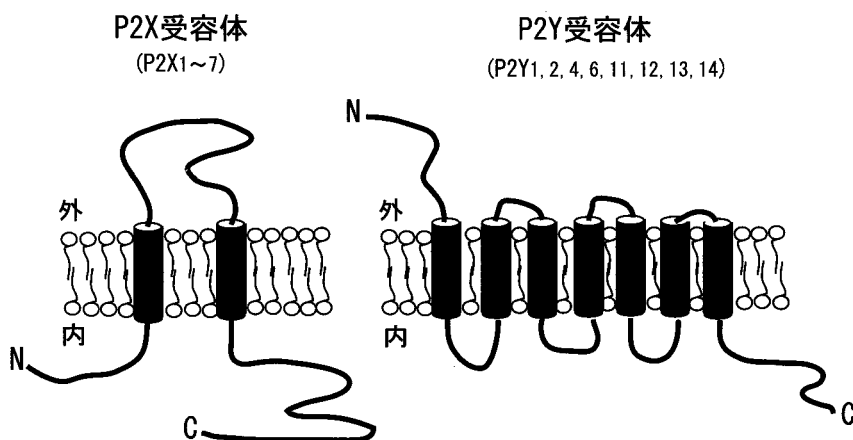


図1 P2受容体
ATP受容体（P2受容体）は、イオンチャネル型P2X受容体とGタンパク共役型P2Yに分類され、それぞれ7及び8種類のサブクラスが報告されている。

ATPを切り口として、アストロサイト－ニューロン間コミュニケーションの生理学的及び薬理的性質を示し、“静なる巨人”グリア細胞のシナプス伝達における動的な側面及びその重要性に関する最新の知見を紹介する。

2. ATP受容体 “P2受容体”

ATPはあまねく細胞内に存在する“エネルギーの通貨”である。このように細胞の生死を決定するような貴重な物質が細胞外に放出され情報伝達物質としても機能する、という大胆な発想はすでに1970年代初頭には提唱されていた³⁾。しかし伝達物質として確たる市民権を得たのは、最初のATP受容体蛋白質（P2受容体）cDNAがクローニングされた1993年以降であると言える²⁾。P2受容体は、大きく2つのファミリー、チャネル型P2Xおよび代謝型P2Yファミリーに分類される（図1）。P2Xファミリー（P2X1-7）は膜2回貫通型のタンパク構造を持ち、3分子が会合して非選択性陽イオンチャネルを形成すると考えられており、7種類のサブユニットの異なる組み合わせにより少なくとも11種類のチャネルタンパクとして機能していることが知られている⁴⁾。P2YファミリーはGタンパク共役型受容体スーパーファミリーに属し、P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11,

P2Y12, P2Y13及びP2Y14が認知されている。前4者はGq/11と（P2Y11はGsとも）、後4者はGiと共役している。内在性のリガンドはアデニンヌクレオチドATPおよびピリミジンヌクレオチドUTPであるが、その代謝物であるADPおよびUDPもそれぞれリガンドとしてある種のP2受容体サブクラスに作用する。また最近では、ヌクレオチド糖であるUDP-グルコース^{5, 6)}や、二分子のヌクレオチドがポリリン酸で結合した内因性因子が作用する受容体も発見され⁷⁾、ヌクレオチド関連物質は、伝達物質として実に多様な生理機能と関連しているようである。

3. 脳内グリア細胞とアストロサイト間情報連絡 “gliotransmission”

ヒトは、ニューロンに対するグリア細胞の存在比が、他の生物、他のほ乳類と比べても格段に大きい。この事実は、グリア細胞が進化に伴ってその存在比を増大させ、高度な精神活動を支えている可能性を提起するものである。脳内グリア細胞は大きく分けて3種類、星状膠細胞（アストロサイト）、乏突起膠細胞（オリゴデンドロサイト）及び小膠細胞（ミクログリア）からなる。小脳のバークマングリア、網膜のミュラー細胞など部位特異的なアストロサイト様細胞もある。前二者は

外胚葉由来で共通の神経幹から分化したものであるが、ミクログリアは骨髄由来の単球が、血液脳関門が不完全な幼弱期に脳に入り込んで定住・成熟した細胞と考えられている。各論の詳細は省くが、オリゴデンドロサイトは、末梢のシュワン細胞と同種の細胞と考えられており、有髄神経形成や、神経繊維を束ねる作用がある。ミクログリアは通常は静止型で、神経系の炎症時に産生される種々の因子に応答して活性化型となり、化学走性を呈して炎症部位にたどり着き、様々な修復因子の放出、死滅した細胞に対する貪食能を呈する。両細胞とも種々のP2受容体を発現しており、それぞれが細胞機能制御に大きく関係している。例えば、ATPはミクログリアの化学走性を引き起こし⁸⁾、各種サイトカイン産生・放出のスイッチを入れ⁹⁻¹¹⁾、またオリゴデンドロサイト及びシュワン細胞の髄鞘形成はニューロン由来のATP・アデノシンがその引き金になっている^{12, 13)}。

アストロサイトは、名前が示すように星形で、脳内で最も数の多いグリア細胞である。その役割は多岐にわたり、例えば、多くのサイトカイン及び成長因子受容体が発現していることから、脳内の炎症・障害時に応答し機能していることが、また種々のトランスポーターの発現とシナプス周囲を取り囲むような存在形態から、神経伝達物質の除外・イオン恒常性保持機能との関連が示唆されている。しかしさらに注目すべき点は、アストロサイトはほとんどすべての神経伝達物質受容体を発現しており、各種神経伝達物質に即時的に応答すること、また種々の細胞外液性因子を放出することである。アストロサイトは非興奮性細胞であり、各種イオンチャネルを発現しているが活動電位を発生しない。しかしアストロサイトは巨大なネットワークを形成し、細胞内及び細胞間に伝播する“Ca²⁺ wave”を介して互いにコミュニケーションをとっていることが知られている。これは細胞内Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) 上昇が、時間・空間的にずれながら波のように細胞内及び細胞間を伝わる現象である。細胞内Ca²⁺ waveは主にイノ

シトール三リン酸 (InsP₃) 受容体を介する小胞体からの自己再生的なCa²⁺遊離により形成される。一方細胞間Ca²⁺ waveは、コネキシン43などのギャップ結合を介してCa²⁺イオンやセカンドメッセンジャーが細胞間を移動すると言う説と¹⁴⁾、グルタミン酸及びATPなど細胞外液性因子が放出及び拡散すること起因すると言う説があり¹⁵⁾、現在は後者の考え方が主流である。このような、細胞外因子によるアストロサイトーアストロサイトコミュニケーションは、ニューロン間コミュニケーション “neurotransmission” に対応して “gliotransmission” と呼ばれる。

初代培養アストロサイトに外からATP刺激を加えると、ほとんどの細胞で大きな[Ca²⁺]_i上昇が観察される。ATPはアストロサイトの増殖¹⁶⁾、DNA合成¹⁷⁾、突起形成及び突起伸展など、増殖及び形態変化のを制御していると考えられている。これらの応答はP2Y受容体を介し、ERK1/2MAPリン酸化酵素やCa²⁺非依存的蛋白質リン酸化酵素Cなどの細胞内情報伝達系が関与している¹⁸⁾。ATPにより惹起される[Ca²⁺]_i上昇は、P2Y1及びP2Y2受容体活性化により、G_{q/11}タンパクとリンクしたフォスホリパーゼC (PLC)/InsP₃を介した細胞内Ca²⁺貯蔵部位からのCa²⁺遊離によるものであり、結果として容量性Ca²⁺流入をも引き起こし、持続的な非常に大きな細胞内[Ca²⁺]_i上昇として観察される¹⁹⁾。このCa²⁺応答は、Ca²⁺ waveとなって周囲の細胞に伝播するが、前述したように細胞間Ca²⁺ waveはこれまでグリア細胞間のギャップ結合を介してCa²⁺及びInsP₃が拡散することにより誘発されたと考えられてきた¹⁴⁾。しかし、グルタミン酸刺激によりアストロサイトの[Ca²⁺]_i上昇が惹起されること、グルタミン酸がCa²⁺依存的にアストロサイトから放出されることより、自己再生的なCa²⁺依存的グルタミン酸放出など、液性因子の放出と拡散がCa²⁺ waveの伝播に必須ではないかと考えられるようになってきた。これは、グリア由来の液性因子がグリア細胞間、さらには神経-

グリア細胞間の情報伝達物質として機能していることを強く示唆するものである。しかし最近の研究では Ca^{2+} wave伝播に関しては、グルタミン酸よりもむしろATPの放出と拡散が主因と考えられている。実際、単一アストロサイトを軽く機械刺激すると、先ず被刺激細胞で $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が上昇し、これは数秒のタイムラグを経て周囲のアストロサイトに伝播する（図2 A、上段）。ATP分解酵素apyrase、ATP受容体拮抗薬のsuraminは、この Ca^{2+} wave伝播を消失させる（図2 A、下段）。さらに詳細な薬理的検討により、この Ca^{2+} wave伝播には P2Y_1 及び P2Y_2 受容体活性化、とそれに引き続くストアからの Ca^{2+} 遊離が必須であることが明らかとなった。ルシフェリナーゼと高感度カメラを用いATPを画像化すると、ATPは確かに被刺激部位から放出され拡散し、その伝播速度は Ca^{2+} waveと関連していた（図2 B及びD）。これは、内在性ATP放出及び P2Y 受容体活性化が、アストロサイト間の Ca^{2+} wave形成に中心的役割を果たしていることを強く示唆する結果である。従来の報告のように、グルタミン酸も Ca^{2+} waveに関与し得る。アストロサイトの $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇を惹起するグルタミン酸とATPの最小有効濃度が約50倍異なることから、アストロサイトはこのような感受性の差を利用して、細胞外因子を使い分け、情報伝達を制御していると考えられる。また、 Ca^{2+} waveがギャップ結合を介して伝播する成分もあると考えられるが、ギャップ結合を形成するコネキシン43分子がATP放出能に強く影響すること²⁰⁾、さらにコネキシンがATP放出チャネルである可能性²¹⁾ などから、コネキシン分子は以外にもATP放出能とも関係があるようである。ATPを介する異種グリア細胞間のgliotransmissionの存在も報告されている。アストロサイトの Ca^{2+} waveは、培養細胞²²⁾ でも、スライス標本²³⁾ でもATPを介して近傍のミクログリアに伝播する。

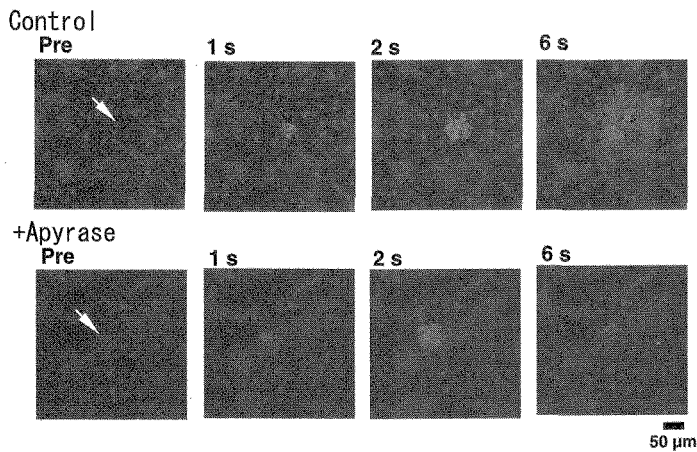
4. 脳のP2受容体

ATPを介したグリアーニューロン間コミュニケーションについて述べる前に、ニューロンのP2受容体について簡単に述べる。P2受容体各サブクラスに特異的拮抗薬・作用薬の開発が遅れていること、また特に P2Y 受容体については特異的抗体が不足していることから、各脳部位におけるP2受容体の分布、機能に関する情報はそれほど多くはない。

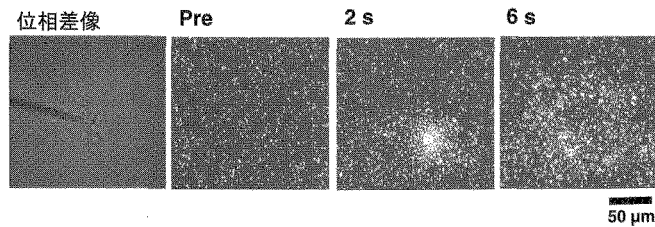
4-1 P2X受容体

脳内には多くのP2Xサブクラスがシナプス終末及び後シナプスに存在し^{24, 25)}、ATPはニューロンの活動依存的に放出され²⁶⁾、放出されたATPは細胞外ヌクレオチド分解酵素で代謝されること²⁷⁾ から、ATPは脳内で神経伝達物質として機能し得ると考えられる。ATP刺激を与えるとP2X受容体を介した内向き電流が、青斑核^{28, 29)}、急性単離した弧束核³⁰⁾ で、またP2Xを介する $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇が視床下部³¹⁾ 及びP2X2を介する $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇が脳下垂体³²⁾ で観察される。ただし、脳下垂体に関しては P2Y 受容体を介する $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 応答もある³³⁾。またATPがシナプス伝達を制御する報告としては、脊髄でのグリシン放出の増強³⁴⁾ 及び弧束核スライス標本における自発的EPSPの増強作用³⁵⁾ がある。さらに、ラット手綱核スライス標本では内因性ATPによる早いシナプス伝達が報告され³⁶⁾、ATP自身によるシナプス伝達が実際に脳内で起きていることが明らかになった。また同じ頃、中枢ではないが腹腔神経節でもATPによるシナプス伝達が確認されている³⁷⁾。これらはすべてP2X受容体を介する応答と考えられているが、それぞれの応答の責任受容体サブクラスに関しては多くは不明である。中枢神経系におけるP2X受容体mRNA分布を見ると、P2X1は脊髄のみ、P2X2は脊髄、視床、視床下部、青斑核、迷走神経背側核などに、P2X4及びP2X6は広く脳内各部位に分布している³⁸⁻⁴¹⁾。P2X3は末梢神経系の三叉神経、後根神経節及び下神経節知覚神経に特異的に発現

A. アストロサイト間に伝播するCa²⁺ wave



B. アストロサイトからのATP放出



C. Photon-ATP濃度相関

D. Ca²⁺ waveとATP放出の相関

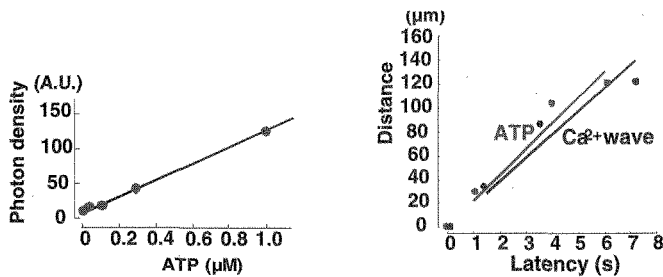


図2 アストロサイト刺激によるCa²⁺ wave伝播及びATP放出の画像化
 A. アストロサイトをガラスピペットで軽く触れると（白矢印）、刺激部位で先ず[Ca²⁺]_i上昇が観察され、周辺へ同心円状に伝播するCa²⁺ waveが観察される（コントロール；上段）。Apyrase (grade III、20units/ml)を添加して同様の実験を行うと、このCa²⁺ wave伝播は著しく抑制される（+Apyrase；下段）。B. ルシフェリン-ルシフェラーゼ存在下で、海馬アストロサイトにガラスピペットで軽い機械刺激（位相差像参照；左端）を与え、発生するフォトンを高感度カメラで経時的にとらえた（露光時間500ms）。先ず刺激した部位でフォンの増大が観察され、これは周辺へと広がった。C. 既知濃度のATP標準液を用いてフォトン-ATP濃度の相関を示した。両者には非常に高い相関が認められた（ $r^2=0.9996$ ）。とD. ATP伝播速度とCa²⁺ wave伝播速度を比較した。やはり、両者間には非常に高い相関が認められた。

していることから、痛覚・知覚情報伝達に強く関係していると考えられている^{42, 43)}。ラット手綱核スライス標本でのシナプス電流はスラミンで抑制され、a,b-methyleneATPでも同様の応答が得ら

れることから、薬理学的分類からはP2X1及びP2X3によく似ているが、手綱核に豊富に発現している受容体はP2X4であり、P2X1及びP2X3 mRNAは確認されていない。以下に述べる海馬

に関する報告としては、ATP刺激により海馬のスライス培養細胞で内向き電流が観察されること⁴⁴⁾、海馬初代培養細胞では興奮性刺激により放出されたATPによりシナプス伝達が認められること⁴⁵⁾、さらにGABAニューロンの放出が増強されること⁴⁶⁾が報告されている。しかし、急性スライス標本ではP2X受容体を介する内向き電流は認められず、介在神経において神経終末のP2X2を介するシナプス伝達の増強が報告されている⁴⁷⁾。海馬にはP2X2⁴⁸⁾、P2X4及びP2X6受容体^{39, 49)}が強く発現しているが、上述した海馬におけるATP応答のP2X責任受容体のサブクラスに関する問題は未解決のものが多く、P2X受容体が同種多量体あるいは異種多量体として機能しているのかなどの問題も含め、今後明らかにしていく重要な課題である。

4-2 P2Y受容体を介した応答

中枢神経系ニューロンにおけるP2Y受容体機能に関する報告は少ない。ATPにより惹起されるシナプス伝達制御のうち、P2Y受容体を介しているものには、海馬培養神経細胞におけるCa²⁺オシレーション抑制⁵⁰⁾、グルタミン酸興奮伝達の抑制⁵¹⁾、ノルアドレナリン放出抑制⁵²⁾及び大脳皮質からのセロトニン放出抑制⁵³⁾がある。これらATPの抑制作用の機序については不明な点が多いが、少なくとも一部は電位依存性Ca²⁺チャネル(VGC)の抑制に起因していると考えられている。受容体の分布に関しては、P2Y1 mRNAは終脳、間脳及び中脳基底核群、小脳顆粒細胞及びプルキンエ細胞に高濃度に発現しており⁵⁴⁾、P2Y1抗体を用いた免疫染色によると、P2Y1受容体蛋白は脳内に比較的広く分布しているが、特に小脳プルキンエ細胞、大脳皮質、海馬、視神経さらにグリア細胞に多い⁵⁵⁾。最新の情報では、ある種のGABA作動性の海馬介在ニューロンは、機能的P2Y受容体を発現しており、内在性ATPに応答して興奮性の応答を呈すること⁵⁶⁾、やはり海馬には広範囲でP2Y1, 2, 4, 6, 11受容体mRNA

シグナルが認められることが報告されている⁵⁷⁾。他のP2Y受容体に関しては多くは不明だが、P2Y2は下垂体に発現していること、P2Y4受容体(ラット)は中枢での発現が認められないこと、P2Y6受容体(ラット)は中枢ではかろうじて認められることが報告されている。P2Y12⁵⁸⁾及びP2Y13⁵⁹⁾受容体は主にミクログリアに発現している。

5. アストロサイトーニューロン連関

5-1 アストロサイトのCa²⁺ waveはニューロンに伝播する

ニューロンの活動がグルタミン酸を介してアストロサイトのCa²⁺動態に影響することはかなり以前から知られていた⁶⁰⁾。しかし、海馬ニューロンを用いた実験では、各種グルタミン酸受容体拮抗薬存在下でニューロンを興奮させても、約20%の近傍アストロサイトでは遅い[Ca²⁺]_i上昇が観察されCa²⁺ waveが伝播していくのが観察され、これはapyrase及びsuraminで消失する。ニューロンからのシグナルはATPによってもアストロサイトに伝わるのである⁶¹⁾。それではこのアストロサイト間に伝播するCa²⁺ waveは、ニューロンにも伝わるのだろうか?アストロサイトを局所的に刺激すると、アストロサイト間Ca²⁺ waveに加え、近傍の約30%のニューロンで[Ca²⁺]_i上昇が認められ、これはapyrase及びsuraminで抑制される。さらに、このCa²⁺ waveのニューロンへの伝播は細胞外Ca²⁺非依存的である。前述したように海馬にはP2X2又は、P2X4及びP2X6 mRNA⁴⁹⁾が、また錐体細胞層にはP2Y1受容体蛋白の強いシグナルが⁶²⁾、さらに介在ニューロンでは、機能的P2Y1受容体が⁵⁶⁾発現している。ニューロンへのCa²⁺ wave伝播が細胞外Ca²⁺に非依存的であったことを考慮すると、主にP2Y受容体、特にP2Y1受容体がこのアストロサイトーニューロン間Ca²⁺ wave伝播の責任受容体であると考えられる。ATPを介するgliotransmissionはグリア細胞ばかりでなく、ニューロンのCa²⁺

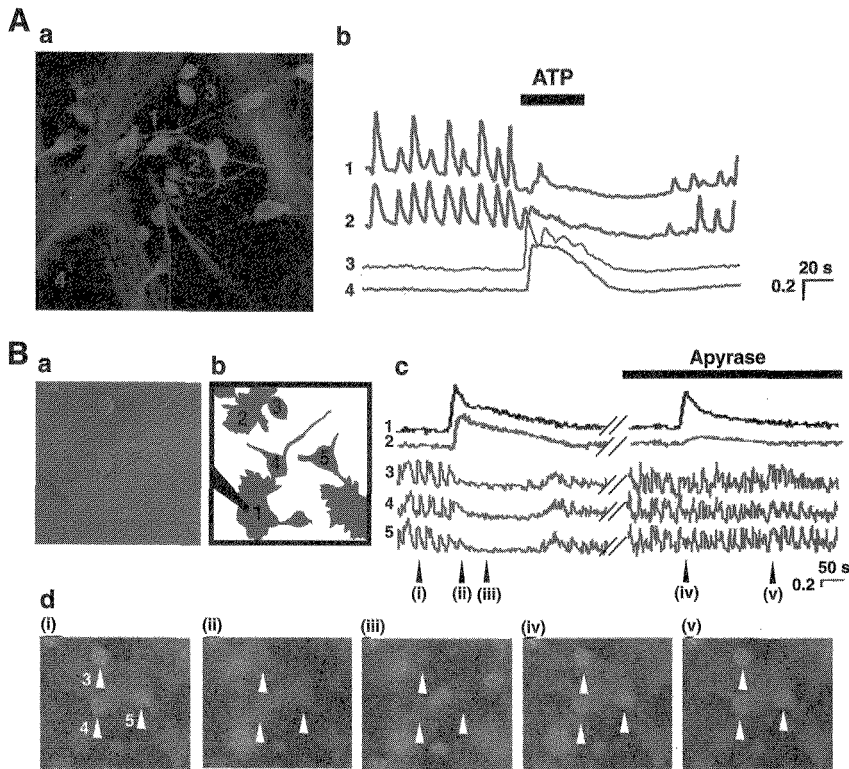


図3 アストロサイト由来ATPによる海馬神経細胞のシナプス伝達抑制a

Aa. 海馬初代培養細胞の免疫染色像（左）及び $[Ca^{2+}]_i$ 変動。細胞は、ニューロン特異的のマーカーMAP2（緑）及びアストロサイト特異的のマーカーglial fibrillary acidic protein（GFAP；赤）で同定した。ニューロン1及び2、アストロサイト3及び4の $[Ca^{2+}]_i$ 変動の時間経過をbに示した。ニューロンでは同期した Ca^{2+} オシレーションが観察され、これはtetrodotoxin（TTX）、細胞外 Ca^{2+} 除去、さらにイオンチャネル型グルタミン酸受容体拮抗薬で抑制されることから、グルタミン酸のシナプス伝達に起因していることがわかっている [Koizumi, 1997 #36]。この Ca^{2+} オシレーションをシナプス伝達の指標として、細胞外ATPの作用を検討した。ATP刺激（1 μ M）により、ニューロンの Ca^{2+} オシレーションは消失し、一方アストロサイトでは $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が認められた。B. 単一アストロサイトを刺激すると、ニューロンの興奮性シナプス伝達（ Ca^{2+} オシレーション）は抑制される。aは位相差像を、bはニューロン（緑）及びアストロサイト（赤）の位置を模式的に示した。図b中左下に刺激ピペットを置いた。アストロサイト1を刺激した場合、アストロサイト（1-2）及びニューロン（3-5）の $[Ca^{2+}]_i$ 変動をcに示した。それぞれトレース番号は模式図の細胞番号に対応している。アストロサイト1の機械刺激（矢頭）によりアストロサイト間 Ca^{2+} wave（1-2）及び神経細胞の Ca^{2+} オシレーション抑制（3-5）が認められた。これらのアストロサイトによるシナプス伝達抑制作用はapyrase（20units/ml）より消失した（トレース右）。トレースの下に記した矢頭と番号(i)-(v)各時間における、疑似カラー Ca^{2+} イメージをdに示した。d左図中の数字は模式図aの細胞番号に対応している。

状態さらにはニューロンの活動に影響し得ることが明らかとなった。

-2 アストロサイトーシナプス連関

ATP依存的なアストロサイト Ca^{2+} waveは、ニューロンのシナプス伝達をもダイナミックに制御する。海馬のニューロン・グリア共培養細胞では、グルタミン酸神経の興奮性シナプス伝達に起

因する自発的な Ca^{2+} オシレーションが神経細胞で認められる⁵⁰⁾。外からATPを加えると、神経終末のP2Y様受容体を介し、グルタミン酸放出を抑制することによりこの興奮性シナプス伝達を抑制する（図3Abトレース1及び2）。この抑制メカニズムの詳細は不明な点が多いが、少なくとも後シナプスの応答に影響を与えないこと、グルタミン酸放出が抑制されること、イオノマイシンによ

ニューロン-グリア共培養

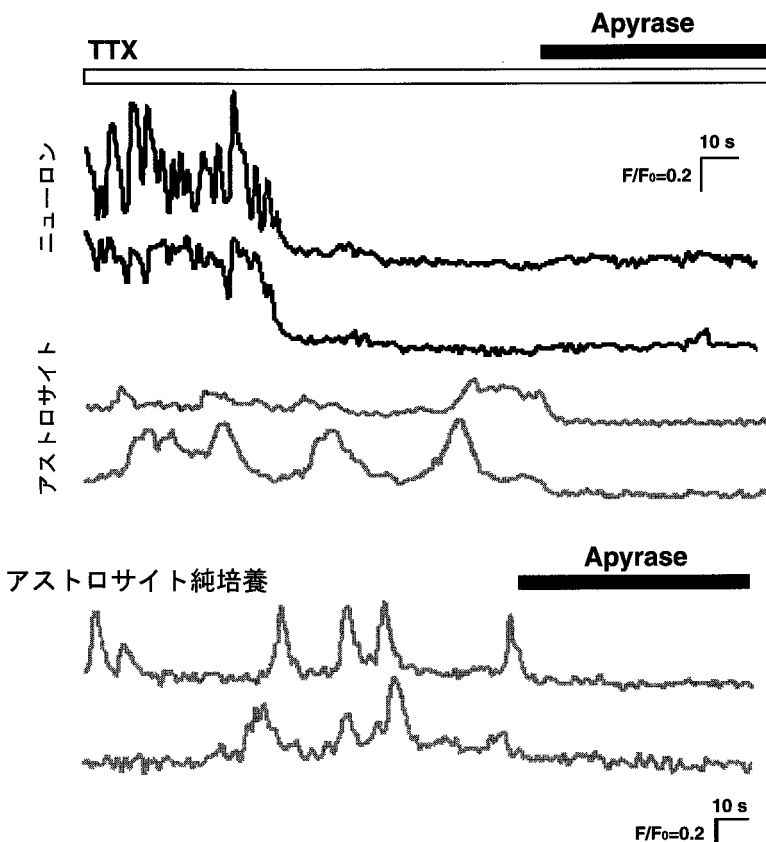


図4 アストロサイトのニューロン非依存的な Ca^{2+} waveの存在
A. TTX (1 μ M) により、ニューロンの Ca^{2+} オシレーションは完全に抑制された (図4 A)。しかし、TTX存在下でも、アストロサイトの Ca^{2+} waveは観察された。B. ニューロンを含まないアストロサイトのみ純培養系における $[Ca^{2+}]_i$ 変化。アストロサイトの純培養系でも、アストロサイトは低頻度で同期しない Ca^{2+} waveを呈し、これはsuramin及びapryase (データ未掲載) によりほぼ90%のアストロサイトで抑制された。

るグルタミン酸放出には影響しないが、脱分極刺激による放出を抑制することから、神経終末の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの抑制が関係しているものと考えられる⁶³⁾。アストロサイトに局所刺激を与えると、ATPが放出され、拡散し、これにより周辺のアストロサイトで $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が Ca^{2+} wave伝播として観察される (図3 Bc、トレース1及び2)。このとき同時に、刺激したアストロサイト近傍ではニューロンの Ca^{2+} オシレーション、つまり、興奮性シナプス伝達もが抑制されるのである (図3 Bv、トレース3-5)。この抑制作用はアピラーゼ処置により消失する。つまりATPはアストロサイト-ニューロン間の液性情

報伝達物質として働き、シナプス伝達を極めてダイナミックに抑制し得るのである。これは、これまでニューロンの前シナプス及び後シナプスのみで完結され则认为られていたシナプス伝達を、アストロサイト (周辺シナプス) を加えた三者で、“tripartite synapse” (三者間シナプス) として考える必要性を提起するものである¹⁾。また、このとき、ニューロン-アストロサイトを繋ぐ重要な分子として、ATPが中心的な役割を果たしているのである (図6 参照)。

5-2 アストロサイトからの自発的ATP放出による、恒常的なシナプス制御

アストロサイトの自発的な $[Ca^{2+}]_i$ 変動には、

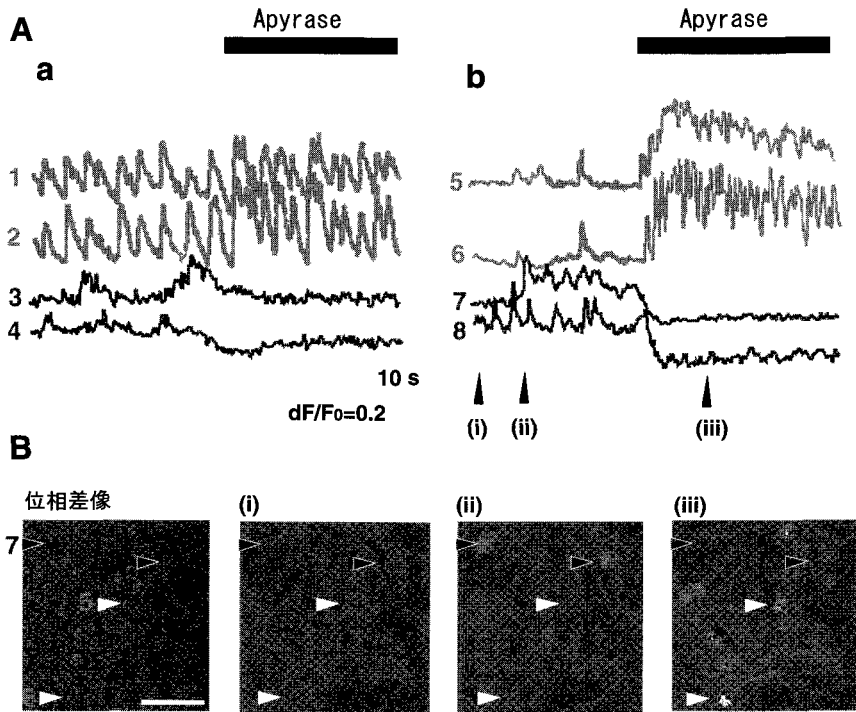


図5 アストロサイト由来ATPによる恒常的シナプス伝達制御
Aa, グルタミン酸によるシナプス伝達 (Ca^{2+} オシレーション) に対する apyrase (20units/ml) の作用。Apyraseを加えると、ニューロンの Ca^{2+} オシレーション (1-2) の頻度及び振幅は増大する。一方アストロサイトの Ca^{2+} 変動は消失した。b, 特にニューロンの Ca^{2+} オシレーション頻度が低いカバースリップにapyraseを加えると、ニューロンの活動は爆発的に増大した (5-6)。このような細胞群ではapyrase添加前のアストロサイトの $[Ca^{2+}]_i$ 変化が比較的大きく (7-8)、これはやはりapyraseでその活動が消失する。B, Abの Ca^{2+} イメージを疑似カラーで示した。左端は位相差像、番号はAbのトレースと対応している。疑似カラー上の番号は、Abの矢頭で示した時間における Ca^{2+} イメージを示す。(ii)ではアストロサイトのみが活動しており、apyrase添加後の(iii)ではニューロンのみの $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が認められる。スケールバーは50 μm 。

ニューロンの活動に依存しない成分が存在する。図4で示すように、tetrodotoxin (TTX) で神経活動を完全に抑制した場合でも、アストロサイトは同期しない $[Ca^{2+}]_i$ 変動を呈した。この自発的な $[Ca^{2+}]_i$ 変動は、suramin, PPADSさらにapyraseによって抑制された (図4)。またニューロンを含まない、精製したアストロサイトの培養系でも、自発的な $[Ca^{2+}]_i$ 変動が観察された。さらに海馬のスライス標本でも、アストロサイトの自発的な $[Ca^{2+}]_i$ 変動が認められ、これはTTX非依存的であることが報告されている⁶⁴⁾。つまり、アストロサイトはニューロン活動に依存しない自発的なATP放出能をも有し、これにより自身の $[Ca^{2+}]_i$ 変化を引き起こしているのである。では

この自発的なATP放出は近傍のニューロンの活動に影響していないのだろうか? 図5に示すように、海馬のニューロン-グリア共培養細胞にapyraseを添加してアストロサイトから放出されるATPを除去すると、シナプス伝達に起因するニューロンの Ca^{2+} オシレーションは、その頻度及び振幅ともに増強された (図5 Aa、トレース1及び2)。特にニューロンの活動が小さい標本では、apyraseにより爆発的なシナプス伝達の増大が認められた (図5 Ab、トレース5及び6)。このような標本では、アストロサイトの自発的な Ca^{2+} 活動が大きく (図5 Ab、トレース7及び8)、さらにこれはapyraseにより完全に消失する。従って、アストロサイトは自発的に細胞外ATP放出

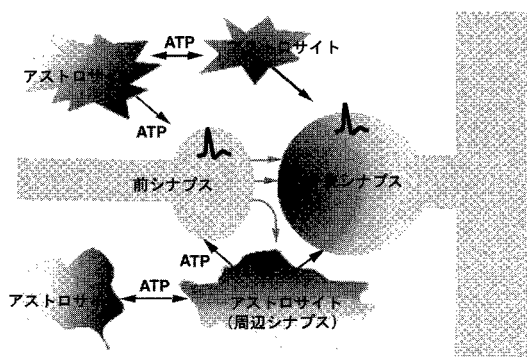


図6 ATPによるtripartite synapseの模式図
前シナプスから放出された神経伝達物質は後シナプスの特異的受容体を刺激する。この時シナプス間隙から漏れた神経伝達物質は周囲を取り巻くアストロサイト（周辺シナプス）を刺激する。アストロサイトは刺激依存的に液性因子はATPであり、これはアストロサイト間の情報伝達物質として機能し、さらに神経細胞のシナプスへフィードバックされてシナプス伝達を即時的に制御する。

を調節することにより、シナプス伝達を恒常的にしかも強力に制御している可能性が明らかとなった。ニューロンの何倍もの数を有し、またシナプスを囲むように存在するアストロサイトは、シナプス伝達において、非常に重要なニューロンのパートナーとして機能しているようである。図6に、前シナプス、後シナプス及び周辺シナプス“アストロサイト”が形成するtripartite synapseの形態を、その制御因子ATPを中心に模式的に示した。シナプス伝達によって漏れ出た神経伝達物質は、周辺アストロサイトに作用して、アストロサイト間へ、元のシナプスへ、さらに他のシナプスへ様々な情報をダイナミックに伝える。このような、アストロサイトを含めたグリアーニューロンコミュニケーションは、複雑な脳の情報処理・発信機能の素過程である可能性が高い。また、アストロサイトがニューロン活動に依存しないATP放出能を有していたことから、アストロサイトは所謂シナプス伝達が行われるニューロンの周辺環境を積極的に整備している役割も有しているようである。これらの知見は、今後のシナプス伝達研究はグリア細胞をも十分考慮して進めていく必要性を提起するものであると考えている。

6. 終わりに

ATPがアストロサイトーニューロン間の相互情報伝達物質として機能していることが明らかとなった。このようなグリア細胞によるシナプス伝達制御の生理的意義及び病態との関連性解明には今後の研究を待たなければならない。しかし最近筆者らは、脊髄グリア細胞のATP受容体を介する情報伝達の変調が、神経因性疼痛を惹起することを明らかとし⁶⁵⁾、グリア細胞とニューロンのクロストークが重篤な疾患とリンクしている一例を示した。今後、このATPが介在するグリア細胞ーニューロン連関の研究は、中枢神経系の複雑な情報処理・発信機能を解明する一つのキーワードになると思われる。

謝 辞

自分なりに信念を持って進めていたものの、『グリアがシナプス伝達を制御する』という少々突飛な研究を展開したここ数年は、自信が揺らぐ自分との戦いの毎日でした。今回の受賞は、今後本研究を進めていく上で非常に大きな心の支えになりました。この様な研究を評価していただいた日本神経化学会の奨励賞選考委員の諸先生方に深甚なる感謝を申し上げます。またATP/P2受容体の世界を教えて頂き、常に暖かいご助言、叱咤激励を頂きました、国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部長・井上和秀先生に深く感謝申し上げます。また実験にご協力下さいました小濱とも子、藤下加代子、最上（重本）由香里、津田 誠、他共同研究者の方々、さらに的確なご助言を頂き、自由な研究環境を作っていただきました同薬理部長、大野泰雄先生に深く感謝致します。

引用文献

- 1) Haydon, P. G. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci.* **2**, 185-193(2001).
- 2) Webb, T. E., Simon, J., Krishek, B. J.,

- Bateson, A. N., Smart, T. G., King, B. F., Burnstock, G. and Barnard, E. A. Cloning and functional expression of a brain G-protein-coupled ATP receptor. *FEBS Lett.* **324**, 219-225(1993).
- 3) Burnstock, G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* **24**, 509-581(1972).
- 4) Torres, G. E., Egan, T. M. and Voigt, M. M. Hetero-oligomeric assembly of P2X receptor subunits. Specificities exist with regard to possible partners. *J Biol Chem.* **274**, 6653-6659(1999).
- 5) Chambers, J. K., Macdonald, L. E., Sarau, H. M., Ames, R. S., Freeman, K., Foley, J. J., Zhu, Y., McLaughlin, M. M., Murdock, P., McMillan, L., Trill, J., Swift, A., Aiyar, N., Taylor, P., Vawter, L., Naheed, S., Szekeres, P., Hervieu, G., Scott, C., Watson, J. M., Murphy, A. J., Duzic, E., Klein, C., Bergsma, D. J., Wilson, S. and Livi, G. P. A G protein-coupled receptor for UDP-glucose. *J Biol Chem.* **275**, 10767-10771(2000).
- 6) Abbracchio, M. P., Boeynaems, J. M., Barnard, E. A., Boyer, J. L., Kennedy, C., Miras-Portugal, M. T., King, B. F., Gachet, C., Jacobson, K. A., Weisman, G. A. and Burnstock, G. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y₁₄ receptor) adds diversity to the P2Y receptor family. *Trends Pharmacol Sci.* **24**, 52-55(2003).
- 7) Pintor, J., Torres, M., Castro, E. and Miras-Portugal, M. T. Characterization of diadenosine tetraphosphate (Ap₄A) binding sites in cultured chromaffin cells: evidence for a P2y site. *Br J Pharmacol.* **103**, 1980-1984(1991).
- 8) Honda, S., Sasaki, Y., Ohsawa, K., Imai, Y., Nakamura, Y., Inoue, K. and Kohsaka, S. Extracellular ATP or ADP induce chemotaxis of cultured microglia through Gi/o-coupled P2Y receptors. *J Neurosci.* **21**, 1975-1982(2001).
- 9) Ferrari, D., Chiozzi, P., Falzoni, S., Hanau, S. and Di Virgilio, F. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin. *J Exp Med.* **185**, 579-582(1997).
- 10) Hide, I., Tanaka, M., Inoue, A., Nakajima, K., Kohsaka, S., Inoue, K. and Nakata, Y. Extracellular ATP triggers tumor necrosis factor-alpha release from rat microglia. *J Neurochem.* **75**, 965-972(2000).
- 11) Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Tsuda, M., Ohsawa, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. Mechanisms underlying extracellular ATP-evoked interleukin-6 release in mouse microglial cell line, MG-5. *J Neurochem.* **78**, 1339-1349(2001).
- 12) Stevens, B. and Fields, R. D. Response of Schwann cells to action potentials in development. *Science.* **287**, 2267-2271(2000).
- 13) Stevens, B., Porta, S., Haak, L. L., Gallo, V. and Fields, R. D. Adenosine: a neuronal transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials. *Neuron.* **36**, 855-868(2002).
- 14) Giaume, C. and McCarthy, K. D. Control of gap-junctional communication in astrocytic networks. *Trends Neurosci.* **19**, 319-325(1996).
- 15) Guthrie, P. B., Knappenberger, J., Segal, M., Bennett, M. V., Charles, A. C. and Kater, S. B. ATP released from astrocytes mediates glial calcium waves. *J Neurosci.*

- 19, 520-528.(1999).
- 16) Franke, H., Krugel, U. and Illes, P. P2 receptor-mediated proliferative effects on astrocytes in vivo. *Glia*. **28**, 190-200(1999).
- 17) Abbracchio, M. P., Saffrey, M. J., Hopker, V. and Burnstock, G. Modulation of astroglial cell proliferation by analogues of adenosine and ATP in primary cultures of rat striatum. *Neuroscience*. **59**, 67-76(1994).
- 18) Neary, J. T., Kang, Y., Bu, Y., Yu, E., Akong, K. and Peters, C. M. Mitogenic signaling by ATP/P2Y purinergic receptors in astrocytes: involvement of a calcium-independent protein kinase C, extracellular signal-regulated protein kinase pathway distinct from the phosphatidylinositol-specific phospholipase C/calcium pathway. *J Neurosci*. **19**, 4211-4220(1999).
- 19) Koizumi, S., Saito, Y., Nakazawa, K., Nakajima, K., Sawada, J. I., Kohsaka, S., Illes, P. and Inoue, K. Spatial and temporal aspects of Ca²⁺ signaling mediated by P2Y receptors in cultured rat hippocampal astrocytes. *Life Sci*. **72**, 431-442(2002).
- 20) Cotrina, M. L., Lin, J. H., Alves-Rodrigues, A., Liu, S., Li, J., Azmi-Ghadimi, H., Kang, J., Naus, C. C. and Nedergaard, M. Connexins regulate calcium signaling by controlling ATP release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **95**, 15735-15740.(1998).
- 21) Stout, C. E., Costantin, J. L., Naus, C. C. and Charles, A. C. Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels. *J Biol Chem*. **277**, 10482-10488(2002).
- 22) Verderio, C. and Matteoli, M. ATP mediates calcium signaling between astrocytes and microglial cells: modulation by IFN-gamma. *J Immunol*. **166**, 6383-6391.(2001).
- 23) Schipke, C. G., Boucsein, C., Ohlemeyer, C., Kirchhoff, F. and Kettenmann, H. Astrocyte Ca²⁺ waves trigger responses in microglial cells in brain slices. *FASEB J*. **16**, 255-257.(2002).
- 24) MacDermott, A. B., Role, L. W. and Siegelbaum, S. A. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu Rev Neurosci*. **22**, 443-485(1999).
- 25) Khakh, B. S. Molecular physiology of P2X receptors and ATP signalling at synapses. *Nat Rev Neurosci*. **2**, 165-174(2001).
- 26) Zimmermann, H. Signalling via ATP in the nervous system. *Trends Neurosci*. **17**, 420-426(1994).
- 27) Zimmermann, H. and Braun, N. Extracellular metabolism of nucleotides in the nervous system. *J Auton Pharmacol*. **16**, 397-400(1996).
- 28) Tschöpl, M., Harms, L., Nörenberg, W. and Illes, P. Excitatory effects of adenosine 5'-triphosphate on rat locus coeruleus neurones. *Eur J Pharmacol*. **213**, 71-77(1992).
- 29) Shen, K. Z. and North, R. A. Excitation of rat locus coeruleus neurons by adenosine 5'-triphosphate: ionic mechanism and receptor characterization. *J Neurosci*. **13**, 894-899(1993).
- 30) Ueno, S., Harata, N., Inoue, K. and Akaike, N. ATP-gated current in dissociated rat nucleus solitarii neurons. *J Neurophysiol*. **68**, 778-785(1992).
- 31) Chen, Z. P., Levy, A. and Lightman, S.

- L. Activation of specific ATP receptors induces a rapid increase in intracellular calcium ions in rat hypothalamic neurons. *Brain Res.* **641**, 249-256(1994).
- 32) Stojilkovic, S. S., Tomic, M., Van Goor, F. and Koshimizu, T. Expression of purinergic P2X2 receptor-channels and their role in calcium signaling in pituitary cells. *Biochem Cell Biol.* **78**, 393-404(2000).
- 33) Chen, Z. P., Levy, A., McArdle, C. A. and Lightman, S. L. Pituitary ATP receptors: characterization and functional localization to gonadotropes. *Endocrinology.* **135**, 1280-1283(1994).
- 34) Rhee, J. S., Wang, Z. M., Nabekura, J., Inoue, K. and Akaike, N. ATP facilitates spontaneous glycinergic IPSC frequency at dissociated rat dorsal horn interneuron synapses. *J Physiol.* **524 Pt 2**, 471-483(2000).
- 35) Kato, F. and Shigetomi, E. Distinct modulation of evoked and spontaneous EPSCs by purinoceptors in the nucleus tractus solitarius of the rat. *J Physiol.* **530**, 469-486(2001).
- 36) Edwards, F. A., Gibb, A. J. and Colquhoun, D. ATP receptor-mediated synaptic currents in the central nervous system. *Nature.* **359**, 144-147(1992).
- 37) Evans, R. J., Derkach, V. and Surprenant, A. ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons. *Nature.* **357**, 503-505(1992).
- 38) Buell, G., Lewis, C., Collo, G., North, R. A. and Surprenant, A. An antagonist-insensitive P2X receptor expressed in epithelia and brain. *Embo J.* **15**, 55-62(1996).
- 39) Collo, G., North, R. A., Kawashima, E., Merlo-Pich, E., Neidhart, S., Surprenant, A. and Buell, G. Cloning OF P2X5 and P2X6 receptors and the distribution and properties of an extended family of ATP-gated ion channels. *J Neurosci.* **16**, 2495-2507(1996).
- 40) Soto, F., Garcia-Guzman, M., Gomez-Hernandez, J. M., Hollmann, M., Karschin, C. and Stuhmer, W. P2X4: an ATP-activated ionotropic receptor cloned from rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **93**, 3684-3688(1996).
- 41) Soto, F., Garcia-Guzman, M., Karschin, C. and Stuhmer, W. Cloning and tissue distribution of a novel P2X receptor from rat brain. *Biochem Biophys Res Commun.* **223**, 456-460(1996).
- 42) Chen, C. C., Akopian, A. N., Sivilotti, L., Colquhoun, D., Burnstock, G. and Wood, J. N. A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature.* **377**, 428-431(1995).
- 43) Lewis, C., Neidhart, S., Holy, C., North, R. A., Buell, G. and Surprenant, A. Coexpression of P2X2 and P2X3 receptor subunits can account for ATP-gated currents in sensory neurons. *Nature.* **377**, 432-435(1995).
- 44) Mori, M., Heuss, C., Gahwiler, B. H. and Gerber, U. Fast synaptic transmission mediated by P2X receptors in CA3 pyramidal cells of rat hippocampal slice cultures. *J Physiol.* **535**, 115-123(2001).
- 45) Inoue, K., Koizumi, S. and Nakazawa, K. Glutamate-evoked release of adenosine 5'-triphosphate causing an increase in intracellular calcium in hippocampal neurons. *Neuroreport.* **6**, 437-440(1995).
- 46) Inoue, K., Koizumi, S. and Ueno, S. Implication of ATP receptors in brain functions. *Prog Neurobiol.* **50**, 483-492(1996).

- 47) Khakh, B. S., Gittermann, D., Cockayne, D. A. and Jones, A. ATP modulation of excitatory synapses onto interneurons. *J Neurosci.* **23**, 7426-7437(2003).
- 48) Kanjhan, R., Housley, G. D., Burton, L. D., Christie, D. L., Kippenberger, A., Thorne, P. R., Luo, L. and Ryan, A. F. Distribution of the P2X2 receptor subunit of the ATP-gated ion channels in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* **407**, 11-32(1999).
- 49) Rubio, M. E. and Soto, F. Distinct Localization of P2X receptors at excitatory postsynaptic specializations. *J Neurosci.* **21**, 641-653(2001).
- 50) Koizumi, S. and Inoue, K. Inhibition by ATP of calcium oscillations in rat cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol.* **122**, 51-58.(1997).
- 51) Ross, F. M., Brodie, M. J. and Stone, T. W. Adenosine monophosphate as a mediator of ATP effects at P1 purinoceptors. *Br J Pharmacol.* **124**, 818-824(1998).
- 52) Koch, H., Kugelgen, I. and Starke, K. P2-receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **355**, 707-715(1997).
- 53) von Kugelgen, I., Koch, H. and Starke, K. P2-receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Neuropharmacology.* **36**, 1221-1227(1997).
- 54) Webb, T. E., Simon, J. and Barnard, E. A. Regional distribution of [35S]2'-deoxy 5'-O-(1-thio) ATP binding sites and the P2Y1 messenger RNA within the chick brain. *Neuroscience.* **84**, 825-837(1998).
- 55) Moran-Jimenez, M. J. and Matute, C. Immunohistochemical localization of the P2Y(1) purinergic receptor in neurons and glial cells of the central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res.* **78**, 50-58(2000).
- 56) Bowser, D. N., Williams, S. R. and Khakh, B. S. On the role of ATP at hippocampal inhibitory synapses and circuits. *Society for Neuroscience Abstract.* **251.5**(2003).
- 57) Moore, D. J., Chambers, J. K., Wahlin, J. P., Tan, K. B., Moore, G. B., Jenkins, O., Emson, P. C. and Murdock, P. R. Expression pattern of human P2Y receptor subtypes: a quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction study. *Biochim Biophys Acta.* **1521**, 107-119(2001).
- 58) Sasaki, Y., Hoshi, M., Akazawa, C., Nakamura, Y., Tsuzuki, H., Inoue, K. and Kohsaka, S. Selective expression of Gi/o-coupled ATP receptor P2Y12 in microglia in rat brain. *Glia.* **44**, 242-250(2003).
- 59) Zhang, F. L., Luo, L., Gustafson, E., Palmer, K., Qiao, X., Fan, X., Yang, S., Laz, T. M., Bayne, M. and Monsma, F., Jr. P2Y(13): identification and characterization of a novel G α hi-coupled ADP receptor from human and mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* **301**, 705-713(2002).
- 60) Cornell-Bell, A. H., Finkbeiner, S. M., Cooper, M. S. and Smith, S. J. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science.* **247**, 470-473.(1990).
- 61) Koizumi, S., Fujishita, K., Tsuda, M. and Inoue, K. Neurone-to-astrocyte communication by endogenous ATP in mixed culture of rat hippocampal neurones and astrocytes. *Drug Development Research.* **59**, 88-94(2003).

- 62) Moore, D., Chambers, J., Waldvogel, H., Faull, R. and Emson, P. Regional and cellular distribution of the P2Y(1) purinergic receptor in the human brain: striking neuronal localisation. *J Comp Neurol.* **421**, 374-384.(2000).
- 63) Koizumi, S., Fujishita, K., Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y. and Inoue, K. Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **100**, 11023-11028.(2003).
- 64) Nett, W. J., Oloff, S. H. and McCarthy, K. D. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity. *J Neurophysiol.* **87**, 528-537(2002).
- 65) Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Mizokoshi, A., Kohsaka, S., Salter, M. W. and Inoue, K. Induction of P2X4 ionotropic ATP receptor in spinal hyperactive microglia gates neuropathic pain. *Nature.* **424**, 778-783(2003).



ポリグルタミン鎖結合ペプチドQBP1による ポリグルタミン病に対する分子治療法の確立

A molecular therapy for the polyglutamine diseases by Polyglutamine Binding Peptide 1 (QBP1)

永 井 義 隆

(大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻・
ポストゲノム疾患解析学講座ゲノム機能分野)

1. はじめに

高齢化社会を迎え、医療の役割は単なる延命のみならず、患者さんのクオリティーオブライフの維持を重視する医療が求められるようになってきた。神経難病は患者さんの生命のみならずクオリティーオブライフを脅かす代表的な病気であるが、その名のとおりに現代医学では対処方法のないものがほとんどである。その神経難病の主要を占める神経変性疾患はそれぞれ特有の領域の神経細胞が進行性に脱落・変性する疾患群の総称で、その多くは原因不明であり有効な治療法が確立されていない。神経変性疾患にはアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脊髄小脳変性症などが含まれ、我が国ではそ

の多くが厚生労働省が定める特定疾患に指定され、公費による医療補助、研究補助が行われている。

近年、遺伝性神経変性疾患の多くについては原因遺伝子異常が明らかになり、疾患発症に至る分子機構の研究が進んでいる。その結果実に驚くべきことに、これらの多彩な神経変性疾患においていずれの遺伝子異常も凝集性・蓄積性の高い異常蛋白質が産生されるか、あるいは蛋白質分解経路の機能低下を引き起こして基質蛋白質の蓄積を生じることが明らかになった(表1)。これらの遺伝子異常同定以前から、病理学的に多くの神経変性疾患では患者脳内に異常蛋白質が実際に凝集・蓄積していることが知られており、最近では神経変性疾患において異常蛋白質の凝集・蓄積が神経変

表1 異常蛋白質の凝集・蓄積を認める遺伝性神経変性疾患

Disease	Gene	Protein
Alzheimer's disease	APP presenilin 1 presenilin 2	amyloid- β amyloid- β amyloid- β
Parkinson's disease	α -synuclein UCHL1 parkin	α -synuclein Pael-R, α -Sp22, synphilin-1 etc.
Polyglutamine diseases	CAG repeat	expanded polyQ
Prion diseases	PRNP	PrP ^{Sc}
ALS	SOD1	SOD1
FTDP	tau	tau

表2 ポリグルタミン病

Disease	Inheritance	Gene	CAG Repeat		Affected regions	Year
			Normal	Disease		
Spinobulbar muscular atrophy (SBMA) / Kennedy disease	XR	Androgen receptor	9-36	38-65	Spinal and bulbar motor neuron	1991
Huntington's disease (HD)	AD	Huntingtin	6-35	36-180	Caudate nucleus, putamen, cerebral cortex	1993
Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)	AD	Ataxin-1	6-44	39-83	Cerebellar Purkinje cells, dentate nucleus, brainstem	1993
Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2)	AD	Ataxin-2	15-31	36-63	Cerebellar Purkinje cells, brainstem	1996
Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) / Machado-Joseph disease	AD	Ataxin-3	12-41	55-84	Dentate nucleus, basal ganglia, brainstem, spinal cord	1994
Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)	AD	α 1A calcium channel	4-18	21-33	Cerebellar Purkinje cells	1997
Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7)	AD	Ataxin-7	4-35	37-306	Cerebellum, brainstem, retina	1997
Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17)	AD	TATA-binding protein	25-44	46-63	Cerebellum, cerebral cortex, basal ganglia	2001
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) / Haw-River syndrome	AD	Atrophin-1	6-36	49-88	Dentate and red nuclei, cerebellum, brain stem	1994

性を引き起こすという共通の発症分子機構が存在すると考えられるようになった¹⁾。一方、さらに驚くべきことに現在までに9つもの異なる遺伝性神経変性疾患がそれぞれ異なる原因遺伝子内のCAGリピートの異常伸長という共通の遺伝子異常により発症することが明らかにされている。これらのCAGリピートは翻訳領域に存在し、原因蛋白質内のポリグルタミン鎖の異常伸長を生じることからポリグルタミン病と総称されている(表2)²⁻⁴⁾。このポリグルタミン病においてもやはり異常伸長ポリグルタミン蛋白質が凝集性を持ち、神経細胞内に蓄積することが明らかにされている(詳しくは次項)。

私は神経変性疾患共通の発症分子機構として異常蛋白質の構造異常・凝集がその根底にあると考え、これを標的として発症機構に基づいた神経変性疾患共通の治療法を開発したいと考えた。そして神経変性疾患の中でも環境要因の影響が少なくほぼ遺伝的要因のみが発症に関わっており、さらにポリグルタミン鎖長が毒性度を規定するという2点でポリグルタミン病を最良のモデルと考え、神経変性疾患共通の治療法開発を目指して研究を始めた。本稿では、私が約6年前Duke University留学中に始めたポリグルタミン病の治

療法開発を目指した研究を中心に概説する^{5, 6)}。

2. ポリグルタミン病

ポリグルタミン病は、それぞれの原因遺伝子内のグルタミンをコードするCAGリピートの異常伸長という共通の遺伝子異常によって発症する一群の遺伝性神経変性疾患の総称で、現在までにハンチントン病、脊髄小脳失調症1、2、3、6、7、17型、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、球脊髄性筋萎縮症の9つの疾患が知られており、今なおその疾患数は増え続けている(表2)²⁻⁴⁾。ポリグルタミン病は多くが常染色体優性遺伝性であり、正常と疾患との間のグルタミンリピート数の閾値はおおむね35から40、グルタミンリピート数と疾患の発症年齢・重症度との相関、世代を経るごとにグルタミンリピート数が伸長することによって発症年齢が早くなるという表現促進現象など臨床遺伝学的に多くの共通点を認め、共通の分子機構で発症に至ると考えられている。原因蛋白質がポリグルタミン鎖以外に相同性を持たないこと、多くが優性遺伝性で一つの対立遺伝子に異常を持つだけで発症すること、原因蛋白質のloss of function型変異では神経変性を生じないことなどから、異常伸長ポリグルタミン鎖が本来の蛋白質

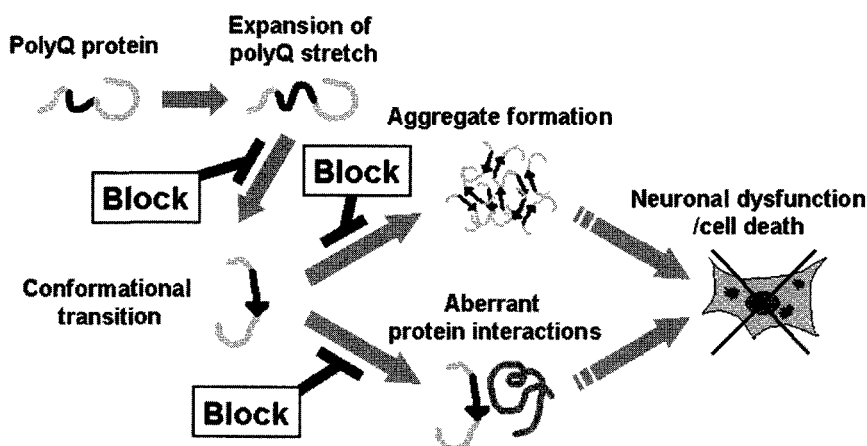


図1 ポリグルタミン病の発症分子機構と治療標的
ポリグルタミン病の共通の発症分子機構として、ポリグルタミン鎖が異常伸長することにより病的なコンフォメーションへの変移を生じ、その結果難溶性凝集体を形成する、あるいは異常伸長鎖特異的な異常蛋白質間相互作用などの病的性質を獲得し、神経変性を引き起こすと考えられている。このような異常伸長ポリグルタミン鎖に特異的な病的性質がポリグルタミン病の治療標的と考えられる。

の機能とは無関係に毒性を獲得するといういわゆる gain of toxic function の機序により発症すると考えられている。実際にマウス、ショウジョウバエ、線虫などの動物モデルを使った実験で、異常ポリグルタミン鎖単独で神経変性を引き起こすことが証明されている。ポリグルタミン病の共通の発症分子機構として、ポリグルタミン鎖が異常伸長することにより病的なコンフォメーションへの変移を生じ、その結果難溶性の凝集体を形成する、あるいは異常伸長鎖特異的な異常蛋白質間相互作用などの病的性質を獲得し、神経変性を引き起こすと想定されている（図1）。現在までに異常伸長ポリグルタミン蛋白質への結合蛋白質として HAP1、GAPDH、CBP など数多くが同定されているが、それらの病的意義は未だ明らかにされていない⁷⁻⁹⁾。一方、異常伸長ポリグルタミン蛋白質は *in vitro*、培養細胞、動物モデルで凝集体を形成することが示されており、実際に患者脳でもポリグルタミン蛋白質からなる凝集体が認められるという特徴がある¹⁰⁾。さらにユビキチン・プロテアソーム関連蛋白質、分子シャペロン、転写因子、細胞骨格蛋白質など様々な細胞内蛋白質がポリグルタミン蛋白質と共に凝集体に蓄積してい

ることが示されている¹¹⁻¹⁴⁾。最近、異常伸長ポリグルタミン蛋白質の発現によるプロテアソームの活性低下、転写因子の機能障害さらに軸索輸送の障害が報告されており、これらの障害が神経変性に関与している可能性が指摘されている^{12, 13, 15, 16)}。

3. 異常伸長ポリグルタミン蛋白質の構造異常

異常伸長ポリグルタミン蛋白質と正常蛋白質は一次構造上はグルタミン鎖長以外は違いがなく、上述のとおり高次構造の違いが病原性を持つと考えられている。しかし、ポリグルタミン鎖は難溶性であるためにその構造解析は困難を極めていた。1994年、Perutzらはグルタミンの主鎖と側鎖の NH₂基と CO基間の水素結合によりポリグルタミン鎖が逆平行 β シート構造を持つというモデルを提唱し、実際に円偏光二色性分散 (CD) にて15リピートのポリグルタミンペプチドが β シート構造をとり、X線回析でも仮説を支持するデータを示した¹⁷⁾。しかしその後様々な報告が相次ぎ、Wetzelらは可溶性のポリグルタミンペプチドは、長さに無関係にランダム構造をとることを示し、経時的な凝集体形成に伴って β シートへとコンフォメーション変移を生じることを明らかにした¹⁸⁾。

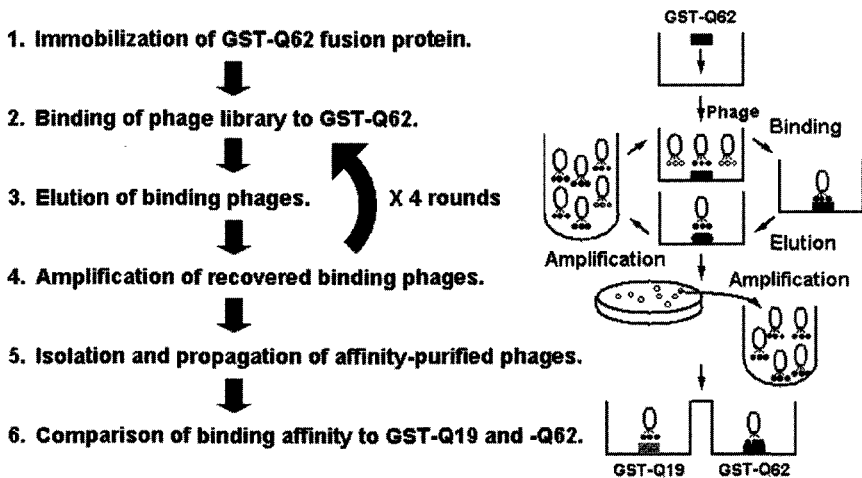


図2 フェージディスプレイ法による異常伸長ポリグルタミン鎖結合ペプチドのスクリーニング
無作為な11アミノ酸のペプチド配列を発現するファージライブラリーから異常伸長ポリグルタミン蛋白質GST-Q62に結合するクローンの濃縮を4回繰り返し、正常鎖長のGST-Q19に対するGST-Q62への結合比が高いクローンを選択した。

また蛋白質中のポリグルタミン鎖の構造についてもフーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) などを用いた解析により β シート構造をとることが示された¹⁹⁾。

一方ポリグルタミン蛋白質の凝集体については、1997年にWankerらはハンチントン病の原因蛋白質である huntingtin がポリグルタミン鎖の異常伸長に伴って凝集体を形成し、電子顕微鏡観察からアミロイド様細線維状構造をとることを明らかにした²⁰⁾。またアミロイドに結合し amyloid- β 蛋白質の凝集を阻害することが知られている Congo Red、Thioflavine S などがポリグルタミン蛋白質の凝集をも阻害することから、ポリグルタミン凝集体がアミロイドと似た構造を持つことが示唆されている²¹⁾。さらにWetzelらは amyloid- β 蛋白質や transthyretin などの様々なアミロイド凝集体に共通のコンフォメーションを認識すると考えられるモノクローナル抗体が、ポリグルタミン凝集体をも認識することを示し、やはりアミロイド様構造を持つことが支持されている²²⁾。これらの研究結果から、ポリグルタミン鎖は異常伸長により β シートへとコンフォメーション変移を生じてアミロイド様の凝集体を形成すると考えられている²³⁾。

4. 異常伸長ポリグルタミン蛋白質の病的コンフォメーション変移・凝集を阻害するペプチド QBP1

私達はポリグルタミン病の治療標的として、異常伸長ポリグルタミン蛋白質に特異的な病的コンフォメーション変移およびそれに伴う凝集体形成を含む病的蛋白質間相互作用を考えた (図1)。異常伸長ポリグルタミン鎖の高次構造を特異的に認識するモノクローナル抗体1C2が存在することにヒントを得て²⁴⁾、異常伸長ポリグルタミン鎖に特異的に結合する分子を同定することができ、さらにそれを用いて異常伸長ポリグルタミン蛋白質の病的作用を阻害できる可能性を考えた。

私達はまず異常伸長ポリグルタミン鎖特異的に結合するアミノ酸配列を明らかにするために、フェージディスプレイ法を用いてランダムペプチドライブラリーのスクリーニングを行った (図2)。すなわち、異常伸長ポリグルタミン蛋白質 GST-Q62 を大腸菌から精製し、無作為な11アミノ酸のペプチド配列を M13 フェージ pIII 蛋白質の N 末端に発現するフェージディスプレイライブラリーを用いて、GST-Q62 に結合するフェージを濃縮した。次いでそれぞれのフェージクローンについて正常鎖長の GST-Q19 に比べ GST-Q62 への結合能が高いクローンを選択し、Polyglutamine

表3 ファージディスプレイ法により同定したポリグルタミン結合ペプチド

Name	GST-Q62/Q19 binding ratio	Sequence (X ₅ -fixed- X ₅)
QBP1	1.66	SNWKWWPGIFD
QBP2	1.31	HWWRSWYSDSV
QBP3	1.30	HEWHWWHQEAA
QBP4	1.27	WGLEHFAGNKR
QBP5	1.25	WWRWNWATPVD
QBP6	1.23	WHNYFHWWQDT
SCR		WPIWSKGNDWF
RAN		LSLMEFGCRGA

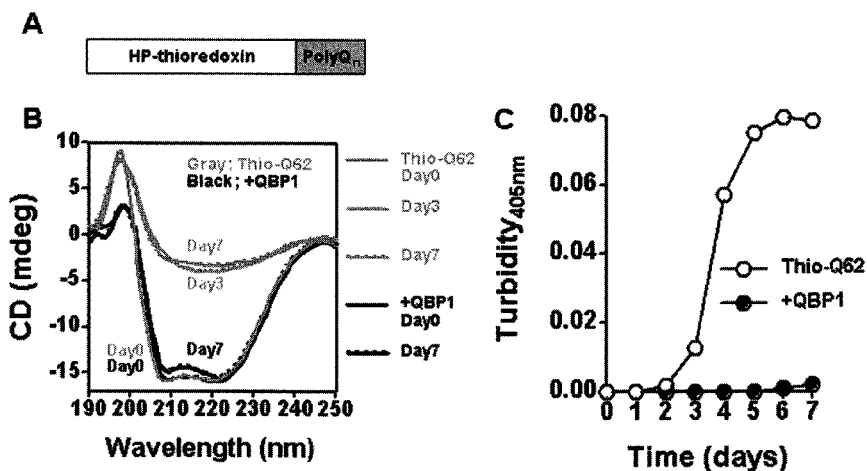


図3 QBP1による異常伸長ポリグルタミン蛋白質の病的コンフォメーション変移・凝集体形成の阻害
 A) Thioredoxin-polyQ融合蛋白質。B) Thio-Q62単独あるいはQBP1と共にインキュベーションした時の円偏光二色性分散 (CD)。QBP1はThio-Q62の経時的な β シートへの病的コンフォメーション変移をほぼ完全に阻害した。C) Thio-Q62凝集体形成の濁度測定法。QBP1はほぼ完全にThio-Q62凝集体形成を阻害した。

Binding Peptide 1-6 (QBP1-6) を得た (表3)²⁵⁾。QBPはいずれもTrpに富んだ比較的水溶性の高い配列であった。これらのうち、GST-Q19に対するGST-Q62への結合比が最も高いQBP1について治療分子としての可能性を検討した。

QBP1のポリグルタミン蛋白質に対する効果を明らかにするために、まず*in vitro*での実験を行った。前述のようにポリグルタミン鎖は非常に難溶性であるため、私達は溶解度を改善すべくthioredoxinとの融合蛋白質thioredoxin-polyQ (Thio-PolyQ) として大腸菌で発現させ、可溶性蛋白質として精製することに成功した (図3A)²⁵⁾。まずThio-PolyQにおけるポリグルタミン

鎖長による二次構造の違いをCDおよびFT-IRにより検討したところ、予想外にも溶液状態ではグルタミン鎖長依存的に α ヘリックスの含有率が增大することを明らかにした。しかし異常鎖長のThio-Q62では37°Cでインキュベーションすると、経時的に α ヘリックスから β シートへのコンフォメーション変移を生じることを見出した (図3B)。さらに β シートへのコンフォメーション変移に伴って、経時的に凝集体を形成することを見出し、FT-IRでもThio-Q62凝集体では溶液状態に比べ β シート含有率が增大することを明らかにした。Thio-Q62凝集体形成は濁度を測定することで簡便にアッセイできることが分かった (図

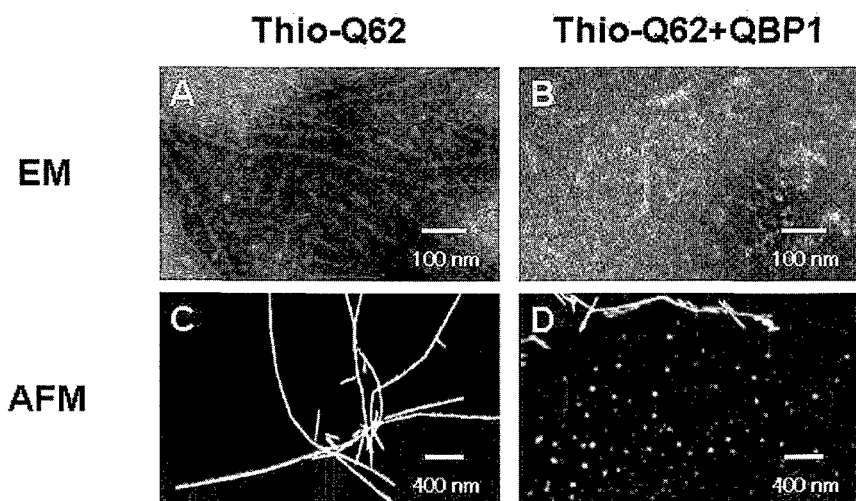


図4 QBP1による異常伸長ポリグルタミン蛋白質のアミロイド様細線維状凝集体形成の阻害
Thio-Q62単独あるいはQBP1と共にインキュベーションした時の電子顕微鏡 (EM、A、B)、
原子間力顕微鏡 (AFM、C、D) 写真。QBP1によりThio-Q62のアミロイド様細線維状構造の
形成は阻害された。

3 C)。Thio-PolyQの凝集体形成はポリグルタミン鎖長が40以上の場合のみ起こり、経時的、濃度依存的かつポリグルタミン鎖長依存的であり、疾患の発症との忠実な対応を認めた。一方、QBP1をThio-Q62と共にインキュベートすると、 β シートへの病的コンフォメーション変移はほぼ完全に阻害され、凝集体形成もほぼ完全に阻害されることが明らかになった (図3 B、C)²⁵⁾。このQBP1のThio-Q62凝集阻害効果は濃度依存的であった。コントロールとして用いたQBP1の配列を無作為に並び変えたSCR (scramble)、およびコンピューターにより作成した無作為な11アミノ酸の配列RAN (random) はThio-Q62の凝集体形成には影響を与えなかった (表3)。QBP1以外の他のQBPでも軽度ながらもThio-Q62凝集阻害効果を認めた。また、電子顕微鏡、原子間力顕微鏡によりThio-Q62凝集体の微細構造を検討したところ、アミロイド様の細線維状構造を認め、QBP1と共にインキュベートするとアミロイド様細線維状構造の形成が阻害された (図4)。これらのことからQBP1が結合することにより異常伸長ポリグルタミン蛋白質の β シートへの病的コンフォメーション変移が阻害され、アミロイド様凝集体形成が阻

害されることが明らかとなった (投稿準備中)。

5. QBP1による異常伸長ポリグルタミン蛋白質の細胞毒性・神経変性抑制

私達は異常伸長ポリグルタミン蛋白質の細胞毒性に対するQBP1の効果を調べるために、COS-7細胞を用いた発現実験を行った。細胞内での各蛋白質の挙動を経時的にモニターするために、GFP変異体であるYFPとCFPをそれぞれ融合パートナーとして用い、PolyQ-YFPとQBP1-CFPとを共発現させた (図5 A)。異常伸長ポリグルタミン鎖結合能を持つQBP1-CFPは異常伸長ポリグルタミン蛋白質Q81-YFPの凝集体に一致した局在を認めた (図5 B)。この時QBP1-CFPの共発現により、コントロールと比べてPolyQ-YFPの凝集体形成はポリグルタミン鎖長依存的に抑制され、細胞死も有意に抑制された。さらに、QBP1配列を2回繰り返しに並べたQBP1x2-CFPの共発現では凝集体形成・細胞死に対する抑制効果の増強を認めた (図5 C、D)²⁵⁾。

次にQBP1の*in vivo*での神経変性抑制効果を明らかにするためにポリグルタミン病モデルショウジョウバエを使った実験を行った。ショウジョウ

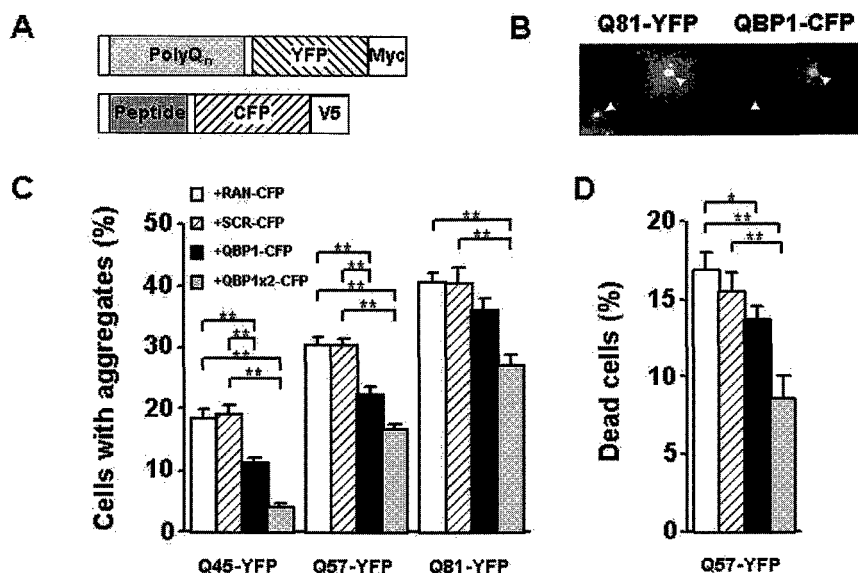


図5 COS-7細胞でのQBP1発現による異常伸長ポリグルタミン蛋白質凝集体形成阻害と細胞死抑制
A) PolyQ-YFPとQBP1-CFP。B) Q81-YFPとQBP1-CFPとを共発現するCOS-7細胞の蛍光顕微鏡写真。QBP1-CFPはQ81-YFP凝集体に一致した局在を示した。C、D) PolyQ-YFPとQBP1-CFPとを共発現するCOS-7細胞でのPolyQ-YFP凝集体形成と細胞死。QBP1-CFPの共発現によりPolyQ-YFPの凝集体形成・細胞死は有意に抑制され、QBP1x2-CFPの共発現では抑制効果の増強を認めた。

バエは遺伝学的知識・材料が豊富で世代時間が短いことから、最近ヒト神経変性疾患の簡便な*in vivo*モデルとして注目を浴びている²⁶⁾。ショウジョウバエ複眼特異的プロモーター*gmr*の制御下に異常伸長ポリグルタミン蛋白質Q92を発現するQ92 Flyでは光受容細胞と色素細胞の変性を認め、生きたまま複眼を観察するだけで簡便に神経変性を評価することができる²⁷⁾。私達はQBP1を発現するトランスジェニックショウジョウバエQBP1 Flyを作成し、Q92 Flyとの遺伝学的交配を行った。QBP1を複眼特異的プロモーター*eyeless1*により複眼でQ92より先行させて共発現させたところ、コントロールのSCRに比べて複眼変性の著明な改善を認めた (図6 A-H)²⁸⁾。表現型の強いQ92S系統に対しても明らかな改善を認め、表現型の弱いQ92W系統では複眼変性をほぼ完全に抑制し、電子顕微鏡観察でわずかに剛毛の脱落を認める程度にまで改善した。さらにQ92凝集体について、3齢幼虫の複眼原基を用いて免疫染色により検討した。コントロールのSCRを共発現する

ハエでは複眼原基後極にQ92凝集体の形成を認めたが、QBP1を共発現するハエではQ92凝集体形成のほぼ完全な抑制を認めた (図6 I、J)²⁸⁾。次に異常伸長ポリグルタミン蛋白質をショウジョウバエ神経系に発現させた時の寿命短縮に対するQBP1の効果について検討した。野生型ショウジョウバエの寿命は通常約50日程度であるが、ショウジョウバエ神経系特異的プロモーター*elav*の制御下に異常伸長ポリグルタミン蛋白質MJDtr-Q78を発現するMJDtr-Q78 Flyでは神経変性による寿命短縮を来し、約1週間以内に死に至る²⁹⁾。このMJDtr-Q78 Flyに遺伝学的交配によりQBP1を共発現させると寿命短縮の著明な改善を認めた。コントロールのSCRを共発現させた場合の寿命中央値5.5日と比べてQBP1の共発現により52日となり、神経変性を起こさないMJDtr-Q27 Flyとほぼ同等のレベルにまで回復した (図7)²⁸⁾。これらの結果からQBP1の*in vivo*での有効性が明らかになった。

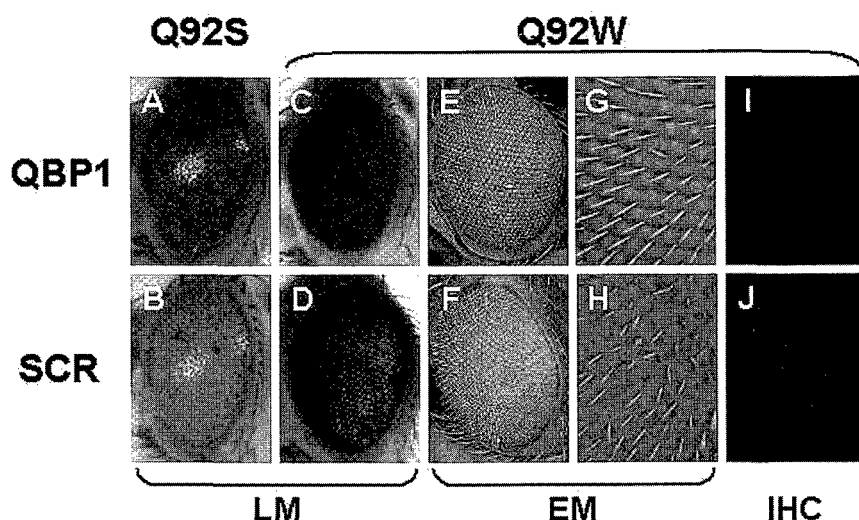


図6 ポリグルタミン病モデルショウジョウバエでのQBP1発現による複眼変性抑制と凝集体形成阻害 (A-H) ショウジョウバエ複眼に異常伸長ポリグルタミン蛋白質Q92とQBP1あるいはコントロールのSCRを共発現させた時の光学 (LM, A-D) あるいは電子顕微鏡 (EM, E-H) 写真。QBP1の共発現により複眼変性の著明な改善を認めた。I、J) 3 齢幼虫の複眼原基の免疫染色 (IHC)。QBP1の共発現によりQ92凝集体形成はほぼ完全に抑制された。

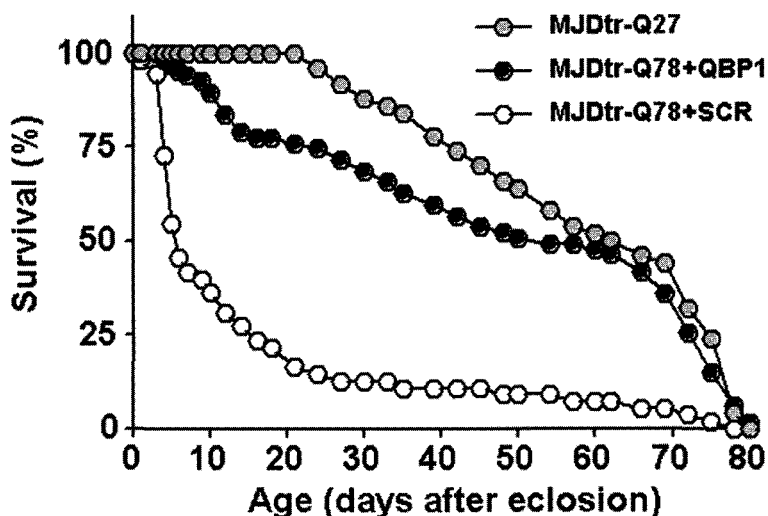


図7 ポリグルタミン病モデルショウジョウバエでのQBP1発現による寿命短縮の救済 ショウジョウバエ神経系に異常伸長ポリグルタミン蛋白質MJDtr-Q78とQBP1あるいはコントロールのSCRを共発現させ、生存曲線から寿命を評価した。QBP1の共発現により寿命中央値は52日と、コントロールのSCRの5.5日と比べて著明な改善を認め、神経変性を起こさないMJDtr-Q27 Flyとほぼ同等のレベルにまで回復した。

6. 分子治療薬としてのQBP1

QBP1は11アミノ酸のペプチドであり、このままの大きさでは細胞膜透過効率は低く、治療分子として適しているとは言い難い。そこでQBP1の低分子化を目指してQBP1配列中の最小活性部位を明らかにするために、様々なQBP1欠失変異体

を作成してThio-Q62凝集体形成実験を行った。その結果、WKWWPGIFの8アミノ酸QBP1-M8がQBP1と同等の活性を持つことを見出した(図8)³⁰⁾。さらに私達はQBP1の細胞内への移行を助けるためにProtein Transduction Domain (PTD) と呼ばれる細胞膜透過シグナルを用いる

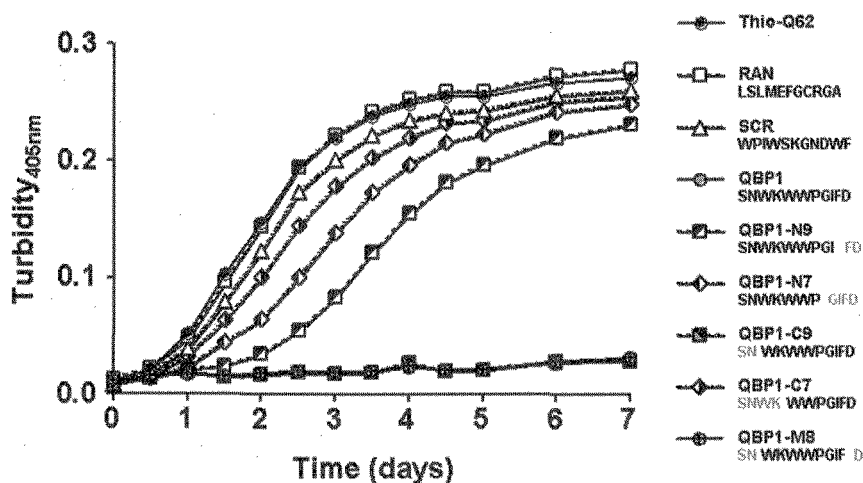


図8 ポリグルタミン凝集阻害に対するQBP1の最小活性部位の同定
様々なQBP1欠失変異体を作成してThio-Q62凝集体形成実験を行った。WKWWPGIFの8アミノ酸QBP1-M8がQBP1と同等の凝集阻害活性を持つことが明らかとなった。

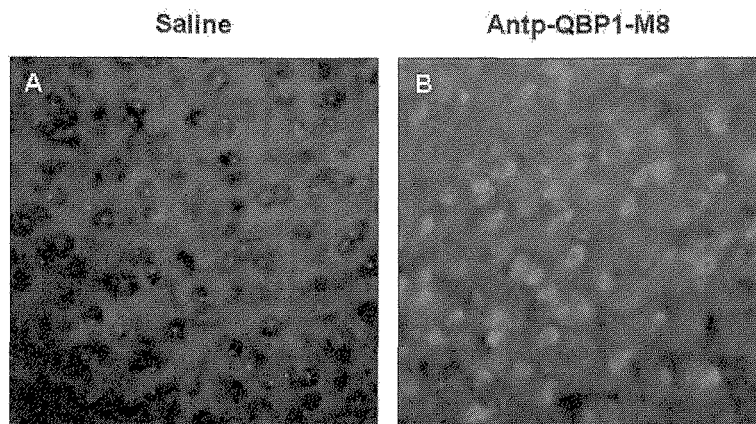


図9 ハンチントン病マウスでのPTD-QBP1によるポリグルタミン凝集阻害
ハンチントン病マウス脳内にAntp-QBP1-M8 (B) あるいは生理食塩水 (A) を7週間持続投与した。抗huntingtin抗体にて免疫染色を行ったところ、注入部付近では神経細胞内の変異huntingtinの凝集体形成が著明に阻害され、細胞質にびまん性に分布することを明らかにした。

ことを考えた。PTDにはHIV-1 Tat、HSV VP22、Antennapedia、polyarginineなどの塩基性ペプチド配列が知られており、エンドサイトーシスとは異なる未知の機序で細胞膜を透過することが知られている³⁰⁾。私達はQBP1-M8にHIV-1 TatもしくはAntennapediaを付加したTat-QBP1-M8、Antp-QBP1-M8をCOS-7細胞培養液に添加したところ、ほぼ100%の細胞に導入されることを示し、さらにPolyQ-YFPの凝集体形成・細胞毒性を抑制することを明らかにした³⁰⁾。次にPTD-QBP1の*in vivo*での治療効果を明らかにするため

に、150リピートのポリグルタミン鎖を持つ変異huntingtinを発現するハンチントン病モデルマウスを使った実験を行った。ハンチントン病マウス脳内に浸透圧ポンプを用いてAntp-QBP1-M8を7週間持続注入したところ、注入部付近では神経細胞内の変異huntingtinの凝集体形成が著明に阻害されることを見出した(図9)。現在、ハンチントン病マウスの脳室内あるいは腹腔内にPTD-QBP1を持続投与して治療を試みており、PTD-QBP1による分子治療法の確立を目指している。

1. *In vitro* thioredoxin-polyQ aggregation assay

— Aggregation



2. Inducible PC12 cell lines expressing PolyQ-YFP

— Aggregation, Cytotoxicity



3. PolyQ disease model fly

— Eye degeneration, Life span



4. PolyQ disease model mouse

— Motor dysfunction, Neurodegeneration, Aggregation

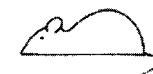
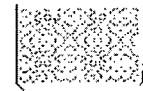


図10 ハイスループットスクリーニングによるポリグルタミン凝集阻害薬開発戦略
1次スクリーニングとして、Thio-PolyQ凝集体濁度測定法を用いた大規模な低分子化合物ライブラリーからのハイスループットスクリーニングによって*in vitro*でのポリグルタミン凝集阻害活性を持つ化合物を選択する。1次ヒット化合物に対しては、2次スクリーニングとしてポリグルタミン病モデル培養神経細胞株を用いて細胞毒性に対する抑制効果を検討し、さらにショウジョウバエモデル、マウスモデルの系を用いて*in vivo*での神経変性に対する抑制効果を検討することで、治療薬剤として適切な化合物を選択することができる。

7. QBP1の知見に基づいたポリグルタミン凝集阻害薬のハイスループットスクリーニング

これまでのQBP1を用いた研究で、ポリグルタミン病の治療標的が異常伸長ポリグルタミン蛋白質の β シートへの病的コンフォメーション変移、そしてそれに伴う凝集体形成であり、異常伸長ポリグルタミン鎖に結合するペプチドQBP1が実際に治療効果を発揮し、新しい分子治療薬として期待されることを明らかにしてきた。しかし、QBP1はペプチドであるので治療薬剤としては投与方法・体内吸収、細胞内移行効率、抗原性等の克服すべき問題があると考えられる。治療法確立へ向けたもうひとつのアプローチとして、QBP1で得られた知見に基づいて、QBP1と同様のポリグルタミン凝集阻害作用を持つ低分子化合物を見つけることができれば、上記の問題が解決されてポリグルタミン病治療薬剤としてより有力な候補になると考えられる。

私達は前述のとおりThio-PolyQ凝集体の濁度を測定することで、*in vitro*での異常伸長ポリグ

ルタミン蛋白質の凝集体形成を簡便にアッセイできる系を既に確立しており、96もしくは384ウェルプレートを用いたハイスループットスクリーニングに非常に適している（特許出願中）²⁵⁾。この系を用いた大規模な低分子化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニングによって、ポリグルタミン凝集阻害活性を持つ化合物を選択することができる。*In vitro*での1次スクリーニングにて得られたヒット化合物に対しては、2次スクリーニングとしてポリグルタミン病モデル培養神経細胞株を用いて細胞毒性に対する抑制効果を検討し、さらにショウジョウバエモデル、マウスモデルの系を用いて*in vivo*での神経変性に対する抑制効果を検討することで、治療薬剤として適切な化合物を選択することができる（図10）。

既に私達はこのアッセイ系を用いて種々の候補化合物に対しポリグルタミン凝集阻害活性についてのスクリーニングを行い、アミロイド結合能を持つCongo Red、Thioflavine Sなどが濃度依存的なThio-Q62凝集阻害活性を持つことを見い出

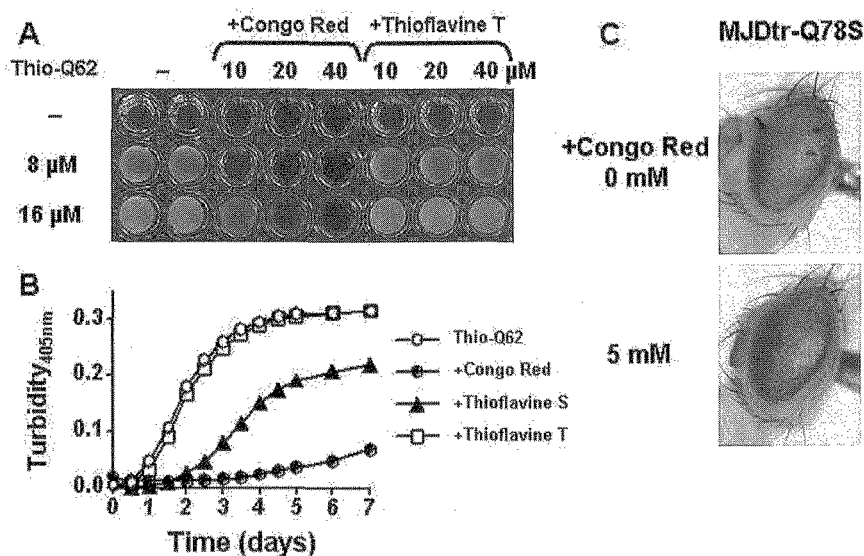


図11 アミロイド結合薬物によるポリグルタミン凝集阻害と複眼変性抑制
 A、B) 種々のアミロイド結合薬物についてThio-Q62凝集体形成に対する阻害活性を検討した。Congo Red、Thioflavine SがThio-Q62凝集阻害活性を持つことが明らかとなった。C) ショウジョウバエ複眼に異常伸長ポリグルタミン蛋白質MJDtr-Q78Sを発現するMJDtr-Q78S FlyにCongo Redを与えた時の光学顕微鏡写真。Congo Redにより軽度の複眼変性抑制効果を認めた。

している (図11A、B)。さらにポリグルタミン病モデルショウジョウバエに対する治療効果を検討し、Congo Redが有意に複眼変性を抑制することを明らかにした (図11C) (投稿準備中)。最近、Yuanらがハンチントン病モデルマウスを用いて、やはりCongo Redによる治療効果を明らかにした³²⁾。しかしこれらの薬物は細胞毒性・発癌性などがあり、治療薬物としては適していない。私達は大規模な低分子化合物ライブラリーからのハイスループットスクリーニングにより、より治療薬剤として適切な化合物を選択できると考えている (図10)。既にミニライブラリーのスクリーニングによりポリグルタミン凝集阻害活性を持つ新規の化合物を数種類見つけている。さらにスクリーニングを進めると共に、1次ヒット化合物に対して培養細胞モデル、ショウジョウバエモデルを使った2次スクリーニングを行い、治療薬候補化合物を絞り込みたいと考えている。

8. おわりに

私達は神経変性疾患に共通の発症分子機構とし

て異常蛋白質の凝集・蓄積に焦点を当て、それを標的とした治療法開発を目指した研究を行っている。これまでポリグルタミン病をモデルとして研究を進めてきたが、前述のとおり、ポリグルタミン蛋白質の凝集体がアルツハイマー病などで見られるアミロイドと同様の構造を持ち、さらにパーキンソン病で認められる α -synucleinの凝集体も同様にアミロイド様構造を持つことが明らかになってきた^{33, 34)}。すなわち、私達の研究は神経変性疾患に共通の治療戦略として、異常蛋白質の凝集阻害による治療法開発の道筋を示すものである。さらにポリグルタミン蛋白質の凝集を阻害する薬剤は、アルツハイマー病など他の神経変性疾患で認められるアミロイド様凝集体をも阻害する活性を合わせ持つ可能性があることを示唆している。近い将来、これらの多彩な神経変性疾患に広く適用できる異常蛋白質凝集阻害薬が見つかり、有効な治療法がない神経変性疾患を患っている多くの患者さんに福音をもたらすことを願っている。

謝 辞

本稿で紹介した研究は私がDuke University留学中に始め、帰国後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ゲノム機能分野で引き続き行っているものであり、研究室を主催されている戸田達史教授、モデルマウスでの実験を行っているポピエル明子さん、ショウジョウバエでの実験を手伝ってくれている藤掛伸宏君、薬剤スクリーニング実験を手伝ってくれている福井健司君、清水芳郎君、松島弘和君をはじめ戸田研究室のメンバーに深謝いたします。また暖かいご指導、多大なご協力をいただいたDuke University Medical Center, Department of Medicine, Division of Neurology の Warren J. Strittmatter教授、James R. Burke準教授、小野寺理博士（現新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター助教授）、Timothy Tucker氏に深謝いたします。共同研究として、ショウジョウバエ実験につき全般にご指導いただいた京都工芸繊維大学の山口政光教授、大野勝人博士（現University of Geneva）、大阪バイオサイエンス研究所の東山浩之博士（現グラクソ・スミスクライン筑波研究所）、ショウジョウバエモデルをご供与いただいた京都大学の垣塚 彰教授、University of PennsylvaniaのNancy M. Bonini教授、ポリグルタミン蛋白質の構造解析につき全般にご指導いただいた三重短期大学の乾 隆助教授、大阪バイオサイエンス研究所の裏出良博部長、電子顕微鏡解析を行っていただいた福井医科大学の内木宏延教授、長谷川一浩助手、構造解析全般にご指導いただいた大阪大学蛋白質研究所の後藤祐児教授、FT-IR測定を行っていただいた日本分光の赤尾賢一氏、原子間力顕微鏡撮影を行っていただいた生体分子計測研究所の弘田量二氏、マウスの組織学的解析につきご指導いただいた大阪バイオサイエンス研究所の井上 浄研究員、マウス定位脳手術をご指導いただいた大阪大学第2解剖学の遠山正彌教授、山下俊英助教授（現千葉大学教授）、田中啓之先生に深謝いたします。ま

た、私がお大阪大学大学院医学系研究科神経内科の大学院生時代に分子生物学実験の基礎をご指導いただいた上野 聡先生（現奈良県立医科大学神経内科教授）、研究のご指導をいただいた柳原武彦教授（現大阪神経疾患研究所）に深謝いたします。本研究はWills Foundation (USA)、文部科学省科学研究費、厚生労働省科学研究費、内藤記念科学振興財団研究助成金からの援助をいただきました。

文 献

- 1) Taylor, J. P., Hardy, J. & Fischbeck, K. H. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* **296**, 1991-1995 (2002).
- 2) Zoghbi, H. Y. & Orr, H. T. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* **23**, 217-247 (2000).
- 3) Gusella, J. F. & MacDonald, M. E. Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **1**, 109-115 (2000).
- 4) Margolis, R. L. & Ross, C. A. Expansion explosion: new clues to the pathogenesis of repeat expansion neurodegenerative diseases. *Trends Mol. Med.* **7**, 479-482 (2001).
- 5) 永井義隆. North Carolinaで歩み始めた研究生生活－神経変性疾患克服への挑戦. *脳の科学* **22**, 701-703 (2000).
- 6) 永井義隆. 神経変性疾患ポリグルタミン病に対する治療ペプチドQBP1. *BIO INDUSTRY* **20**, 52-63 (2003).
- 7) Li, X. J. et al. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* **378**, 398-402 (1995).
- 8) Burke, J. R. et al. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. *Nat. Med.* **2**, 347-350 (1996).

- 9) Steffan, J. S. et al. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97**, 6763-6768 (2000).
- 10) Michalik, A. & Van Broeckhoven, C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum. Mol. Genet.* **12**, R173-186 (2003).
- 11) Cummings, C. J. et al. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat. Genet.* **19**, 148-154 (1998).
- 12) Bence, N. F., Sampat, R. M. & Kopito, R. R. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* **292**, 1552-1555 (2001).
- 13) Nucifora, F. C., Jr. et al. Interference by huntingtin and atrophin-1 with CBP-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* **291**, 2423-2428 (2001).
- 14) Nagai, Y., Onodera, O., Chun, J., Strittmatter, W. J. & Burke, J. R. Expanded polyglutamine domain proteins bind neurofilament and alter the neurofilament network. *Exp. Neurol.* **155**, 195-203 (1999).
- 15) Gunawardena, S. et al. Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron* **40**, 25-40 (2003).
- 16) Szebenyi, G. et al. Neuropathogenic forms of huntingtin and androgen receptor inhibit fast axonal transport. *Neuron* **40**, 41-52 (2003).
- 17) Perutz, M. F., Johnson, T., Suzuki, M. & Finch, J. T. Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **91**, 5355-5358 (1994).
- 18) Chen, S., Ferrone, F. A. & Wetzel, R. Huntington's disease age-of-onset linked to polyglutamine aggregation nucleation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 11884-11889 (2002).
- 19) Bevivino, A. E. & Loll, P. J. An expanded glutamine repeat destabilizes native ataxin-3 structure and mediates formation of parallel β -fibrils. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 11955-11960 (2001).
- 20) Scherzinger, E. et al. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell* **90**, 549-558 (1997).
- 21) Heiser, V. et al. Inhibition of huntingtin fibrillogenesis by specific antibodies and small molecules: implications for Huntington's disease therapy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97**, 6739-6744 (2000).
- 22) O'Nuallain, B. & Wetzel, R. Conformational Abs recognizing a generic amyloid fibril epitope. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 1485-1490 (2002).
- 23) 小野寺理. 異常蛋白質処理機構とポリグルタミン病. *神経研究の進歩* **46**, 669-679 (2002).
- 24) Trottier, Y. et al. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* **378**, 403-406 (1995).
- 25) Nagai, Y. et al. Inhibition of polyglutamine protein aggregation and cell death by novel peptides identified by phage display screening. *J. Biol. Chem.* **275**, 10437-10442 (2000).
- 26) Fortini, M. E. & Bonini, N. M. Modeling human neurodegenerative diseases in

- Drosophila*: on a wing and a prayer. *Med.* **81**, 678-699 (2003).
Trends Genet. **16**, 161-167 (2000).
- 27) Higashiyama, H. et al. Identification of *ter94*, *Drosophila VCP*, as a modulator of polyglutamine-induced neurodegeneration. *Cell Death Differ.* **9**, 264-273 (2002).
- 28) Nagai, Y. et al. Prevention of polyglutamine oligomerization and neurodegeneration by the peptide inhibitor QBP1 in *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 1253-1259 (2003).
- 29) Warrick, J. M. et al. Expanded polyglutamine protein forms nuclear inclusions and causes neural degeneration in *Drosophila*. *Cell* **93**, 939-949 (1998).
- 30) Ren, H., Nagai, Y., Tucker, T., Strittmatter, W. J. & Burke, J. R. Amino acid sequence requirements of peptides that inhibit polyglutamine-protein aggregation and cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **288**, 703-710 (2001).
- 31) Schwarze, S. R., Hruska, K. A. & Dowdy, S. F. Protein transduction: unrestricted delivery into all cells? *Trends Cell Biol.* **10**, 290-295 (2000).
- 32) Sanchez, I., Mahlke, C. & Yuan, J. Pivotal role of oligomerization in expanded polyglutamine neurodegenerative disorders. *Nature* **421**, 373-379 (2003).
- 33) Caughey, B. & Lansbury, P. T., Jr. Protofibrils, Pores, Fibrils, and Neurodegeneration: Separating the Responsible Protein Aggregates from the Innocent Bystanders. *Annu. Rev. Neurosci.* **26**, 267-298 (2003).
- 34) Stefani, M. & Dobson, C. M. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *J. Mol.*

ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプの 中枢神経系における特異的役割

Role of specific muscarinic acetylcholine receptor subtypes in CNS

山 田 真 久

(理化学研究所・脳科学総合研究センター・病因遺伝子研究グループ)

はじめに

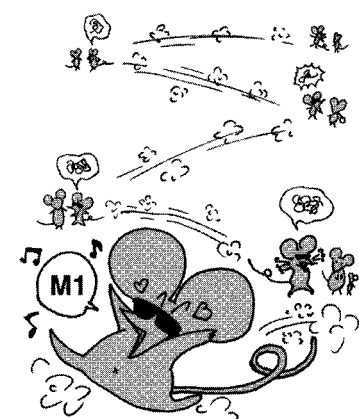
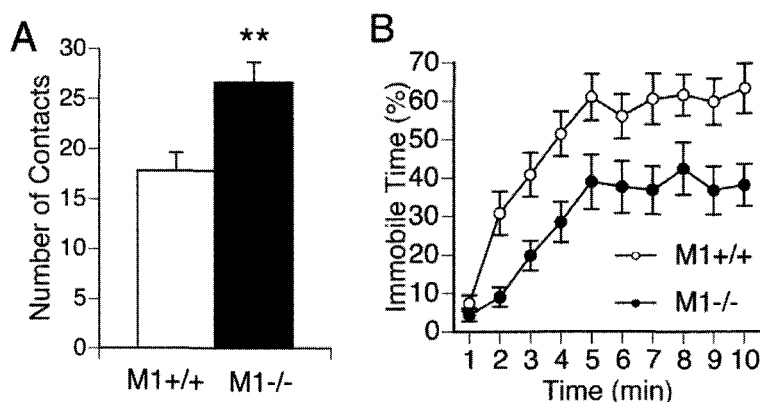
これまで、ムスカリン性アセチルコリン受容体は、中枢神経系および末梢神経系の多くの重要な機能を支配していることが薬理学的解析によって知られている。ムスカリン性アセチルコリン受容体には、5種類（M1-M5）のサブタイプがあり中枢及び末梢に広く分布していることが知られている。イノシトールリン脂質代謝カスケードを活性化する $G_{q/11}$ 蛋白質と共役するM1、M3、M5受容体と $G_{i/o}$ 蛋白質と共役するM2、M4受容体に分けられる。中枢神経系のムスカリン性受容体を介した神経伝達経路は、脳高次機能の主要な役割を担っていると考えられている。しかし、ムスカリン性受容体は完全なサブタイプ特異的なリガンドが無いこと、さらに種々の神経組織で各受容体が共発現していることから、サブタイプ特異的な生理機能は依然不明なままであった。この問題にアプローチする為に、我々は各ムスカリン性受容体（M1-M5）遺伝子欠損マウスを各々作製し遺伝子レベルの解析を行った。その結果、薬理学的解析では分からなかったサブタイプ特異的な生理機能が明らかになってきた。

本総説では、記憶学習機能を中心にどのサブタイプが記憶障害のターゲット分子なのかという問いに対する我々のアプローチを述べる。さらに、遺伝子欠損マウスがもたらした、これまでの概念を変える新規のサブタイプ特異的機能を紹介する。

私が、このプロジェクトを米国NIHのJürgen Wess博士のもとでスタートした時に、共同研究グループである米国の製薬会社Eli Lillyの医薬品開発研究所を訪問した。彼等は、医薬品開発において、薬剤が目的のサブタイプ以外の受容体に作用することからおきる副作用を軽減することがもっとも求められることから、遺伝子欠損マウスを薬剤のスクリーニングに使う目的で協力してきた。彼等は、始め今迄の薬理学的知見に基づくサブタイプ特異的な生理機能の概念にいささかの疑問も持っていなかった。しかし、単純に野生型と遺伝子欠損マウスを行動学的に比較する実験から得られた思いがけない結果を得てから、サブタイプ特異的な生理機能の遺伝子レベルでの解析を真剣に考え、有効性を考えてくれた。このことは、既に確立されていると考えられている医薬品開発の方向性に、我々の実験が何らかの貢献が出来るのではないかという期待感を持たせてくれた。我々は、それぞれのサブタイプがどの機能に必須であるか明らかにすることを目指し、マウス個体解析に没頭した。それから7年たって、私はサブタイプ特異的機能の解明への入り口に至ったという感が有る。

M1受容体遺伝子欠損マウスは多動性を示した

M1受容体は、大脳皮質、海馬、そして線状体を含む脳全体に広く分布している^{1)~4)}。M1受容



M1 Knockout mice

図1 M1受容体遺伝子欠損マウスの多動性。(A) 強制スイミング試験：M1受容体遺伝子欠損マウスの無動時間は正常マウスに比べ短い。(B) 社会相互作用テスト：M1受容体遺伝子欠損マウスのインタラクセッションの回数は正常マウスに比べ顕著な増加を示した。

体の脳機能を探る為に、我々はM1受容体遺伝子欠損マウスを作成し⁵⁾、記憶学習や情動に対する行動学的テストを行った⁶⁾。この解析からM1受容体の遺伝子欠損マウスは、正向反射、音反射そして痛み反射などの一般反射試験や回転棒テストによる運動協調性には異常がなかった、しかしオープンフィールドテストによる運動量試験やelevated plus mazeなどの自発運動を観察する実験において顕著な多動性を示す結果を示した。M1受容体遺伝子欠損によるこのような多動性のメカニズムには、線状体におけるドーパミンの放出量の増加が示唆された⁷⁾。この報告では、ドーパミンの増加には線状体にあるドーパミンニューロンの放出を制御しているGABA作動性神経細胞

に存在するM1受容体が欠損した為に、抑制性のバランスが弱まったのではないかと仮説を立てている。また、線状体のGABA作動性神経細胞は大脳皮質からからの投射を受けており、この入力にM1受容体の欠損により弱まったという考え方もある。また、このドーパミンの増加による統合失調症に關与する可能性が考えられる。しかし、強制水泳テストを用いた絶望実験からは、無動時間はむしろ短くなることが示された(図1)。さらに社会相互作用テストにおいても、恐怖を感じるマウスは直ぐにフリージングしてしまうのだが、このマウスでは、逆にインタラクセッションの回数が増加した(図1)。従って、マウス個体実験からは統合失調症に關与する強い証拠は得られなかった。

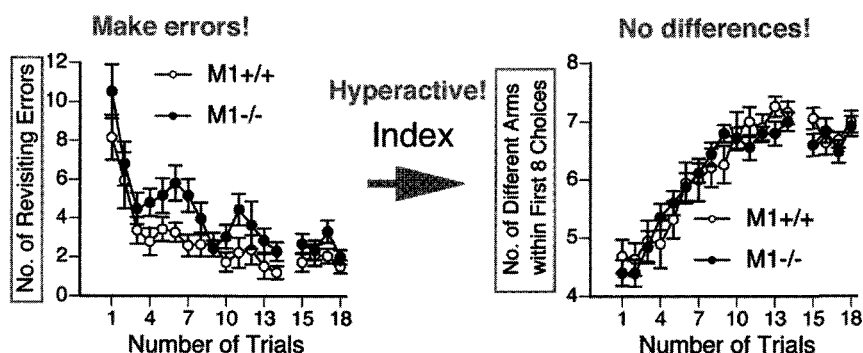


図2 8方迷路テスト：運動量の亢進を反映した評価基準の基づく成績評価から、M1受容体遺伝子欠損マウスの記憶学習能力は正常であった。

M1遺伝子欠損マウスの記憶学習試験は正常であった

一般的にM1受容体は、薬理学的実験結果からムスカリン性受容体依存の海馬学習機能に中心的役割を担っていると考えられてきた。この概念は、pirenzepineや比較的M1受容体に高親和性をもつ antagonistを動物に投与した実験の結果から支持されてきた^{8)~15)}。我々は、8方迷路テストを用いて、M1受容体遺伝子欠損マウスの記憶学習能力を検討した。すると、マウスが一定時間当たり同じアームに入ってしまった回数 (No. of revisiting error) がM1受容体遺伝子欠損マウスで多かったことから、M1受容体遺伝子欠損マウスの記憶学習能力の低下が示唆された。ところがM1受容体遺伝子欠損マウスでは運動量の亢進がおきていることから、運動量の亢進した動物では評価項目を変える必要がある。そこで、マウスが8方迷路のすべての餌を取りきるために、何回アームに入ったかを測定すると、野生型とM1受容体遺伝子欠損マウスの間に差がみられなかった。このことから、M1受容体遺伝子欠損マウスにおける記憶学習能力には異常がみとめられず、M1受容体が記憶学習に必須ではないことが示唆された (図2)。さらにMorris水迷路実験でも同様に海馬依存性の記憶学習能力に異常は認められなかった。だが一方で、M1受容体遺伝子欠損マウスは人の多動性障害であるADHDに関連する可能性もある¹⁶⁾。

我々の解析からは、M1受容体遺伝子欠損マウス

は海馬依存の記憶学習試験になんら異常を示さなかった。しかしながら、Greene等は、M1受容体遺伝子欠損マウスは空間認知学習に異常を示すと報告している¹⁷⁾。従って、ある程度の記憶学習試験に何らかの異常が生じる可能性は否定できない。一つの可能性としては、海馬CA3領域のスライス実験で、ムスカリン刺激によって生じるガンマ周波数 (20~80Hzの γ 帯域の脳波) のオシレーション形成にM1受容体は必須であることが示された⁵⁾。実際、海馬のガンマ周波数形成が海馬記憶に関与しているかどうか未知な部分が多いが、何らかの記憶学習行動に関与している可能性は否定できない。また、我々は海馬CA3領域におけるアセチルコリン依存性ガンマ形成が、 I_m currentではなく I_h currentによって形成されることをパッチクランプ法によって明らかにした⁵⁾。結論として、他動性という行動的特徴を加味した行動学的実験系を用いなければ、M1受容体の本来の機能は抽出することが困難である。しかし、海馬依存性の記憶学習テストからは、これまでに示唆されていた概念を再考する余地があることを示している。

M5受容体遺伝子欠損マウスと脳血流量の減少

アセチルコリンは、ムスカリン性受容体を介して血管の拡張作用がある事が知られていたが、どのサブタイプに依存した作用なのか良く分かっていなかった^{18)~21)}。M5受容体の遺伝子欠損マウス

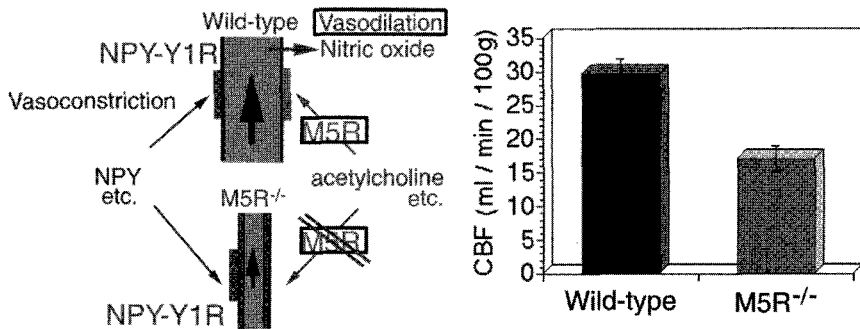


図3 M5受容体が欠損したことにより、血管拡張と収縮のバランスがくずれ、脳循環の自動調節能が障害を起こした。レイザードップラー法をもちいた測定から、M5受容体遺伝子欠損マウスは、中大動脈の第一分岐点における脳血流量の顕著な減少を示した。

では、アセチルコリンによる脳底動脈の拡張能の完全な消失が生じ、アセチルコリンの血管拡張作用がM5受容体を介していることを示した²²⁾。この血管拡張能は、血管の柔軟性に大きな役割を持っていることを示唆した。また、脳底動脈など脳の動脈では、このマウスのアセチルコリンによる「動脈の拡張能」の消失が認められるが、冠動脈などの末梢の血管では、アセチルコリンによる血管拡張能が保持された。その後の詳細な解析により、M5受容体遺伝子欠損マウスは、脳血管の拡張不全による慢性的な脳血流量の低下が示された(図3)。M5受容体遺伝子欠損マウスは、この恒常的な脳血管の収縮とともに脳血流量が対照マウスに対して約20%減少していることが明らかにした。更に、脳血流量の低下したマウスの大脳皮質や海馬において、神経突起のスパインの減少がゴルジ染色によって確認され、MNDA受容体の減少が示された。さらに、海馬CA3におけるlong-term potentiation (LTP) の形成障害がおきていることから、M5受容体遺伝子欠損マウスは脳血管障害性痴呆に陥っている可能性が示された(論文未発表)。

これらの結果から、脳内の全ムスカリン受容体の約2%の発現量であるM5受容体が²³⁾、脳血流量を制御することで脳高次機能に関与する可能性があると考えられた。これらの知見は、閉塞性血管障害と異なり老化による脳機能変性過程に良く

似たタイプの脳血管障害の解明に新たな知見を加えると共に、老人性痴呆の病態解明に貢献できると考えている。人において顕著な脳血流量の低下は、記憶力、会話、理解力、意欲に異常をきたし、運動麻痺を伴うに至って、発症を指摘されることがある。実際、米国FDAが認可した脳機能改善薬は、日本の医薬品メーカーが開発したアセチルコリンの分解阻害剤である。この薬品は、アルツハイマー病やLewy小体型痴呆症の治療に使われ、さらに脳血管性痴呆症においても効果をあげていることが知られている。実際、この薬剤の作用の機序は明確にはなっていない。また、治療効果が認められる神経疾患の共通項に関しても明確な答えはない。我々はこれらの神経疾患の発症の共通項に脳循環障害がある可能性を考えている。つまり、M5受容体の機能解明を目指した我々の研究は、脳血管拡張障害を介した神経変性という新たな視点から、脳機能改善薬の開発を目指す基礎研究につながる可能性を持っている。

M5受容体の黒質-線状体系での機能

M5受容体は、黒質のドーパミン作動性神経細胞にも発現していることが知られている^{24)、25)}。そこで、M5受容体の黒質-線状体系での役割を明らかにするために、ドーパミン神経細胞の神経終末がある線状体のスライスを作成し、ムスカリン作動薬による刺激に対するドーパミンの放出を

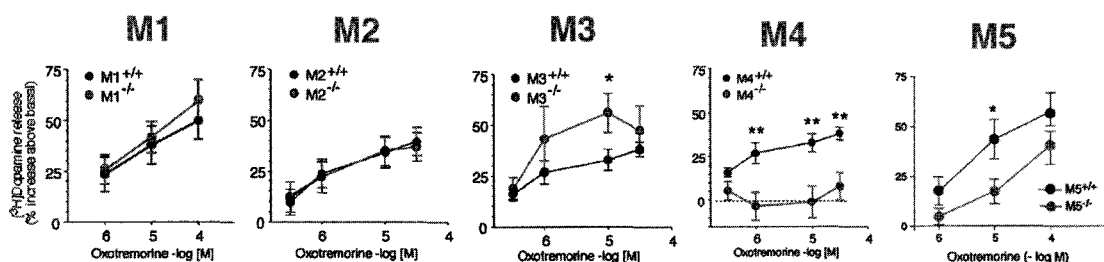


図4 ムスカリン性受容体の非選択的作動薬を線状体スライスに添加するとドーパミンが神経終末から放出される。M1–M5までの遺伝子欠損マウスのスライスにオキソトレモリンを添加し、放出されたドーパミンを検討した。この結果、ドーパミン放出をM3受容体が抑制、逆にM4受容体が促進させることが分かった。

観察した^{26), 27)}。その結果、オキソトレモリンなどムスカリン作動薬の添加に対し、M5受容体遺伝子欠損マウスから作成したスライスではドーパミンの放出がやや低下している傾向がみられた。また、M1、M2受容体遺伝子欠損マウスから作成したスライスにおいては、野生型と同様な放出傾向を示した。ところが、M3受容体遺伝子欠損マウスではオキソトレモリン刺激に対し、野生型よりドーパミン放出が増加し、逆にM4受容体遺伝子欠損マウスのスライスではオキソトレモリン刺激に対し、ドーパミン放出がほぼ消失した(図4)²⁸⁾。以上の結果から、線状体において、GABA作動性神経細胞にM3やM4が存在し、この抑制性神経細胞が黒質のドーパミン作動性神経細胞から投射をうけた線状体の神経終末に直接作用することによって、ドーパミン放出を調節している可能性があるのではないかと仮説をたてている。

実際、M5受容体は、どの程度ドーパミン放出に関与しているであろうか？スライス実験では、M5受容体の効果はM4受容体の効果ほど大きくないと考えられる²²⁾。In vivoにおいても、マイクロダイアリシスによる安静時レベルのドーパミン放出量は野生型とかわらず、オープンフィールドテストにおける自発運動量にも差は認められなかった。さらに、アンフェタミン投与における運動量の差も見られなかった。またRotor-rod試験などの運動協調性試験においてもM5受容体遺伝子欠損マウスと野生型マウスとの間に差は認められなかった²²⁾。前述のように、脳循環障害が示唆されたM5遺伝子欠損マウスの神経活動は、脳組織レ

ベルでの神経変性の影響がどの程度起きているのか改めて検討する必要がある。すなわち、M5遺伝子欠損マウスでのドーパミン放出を調節する機構が、どの程度線状体からの投射領域の神経活動の調節をおこなっているか慎重に検討する必要がある。そのため我々は、この問題を明らかにする為に、様々な行動学的解析を行っている。

他のムスカリン性受容体サブタイプ特異的生理機能

また、同様にG_{q/11}蛋白質と共役するM3受容体の遺伝子欠損マウスは、哺乳時より体重の減少を認め、コントロールのマウスに対して約2割の体重及び摂餌量の減少を認めた。このM3受容体遺伝子欠損マウスでは、脳視床下部におけるMelanin-concentrating hormone (MCH) 産生細胞を介した食欲亢進を促す神経経路が遮断されていたことが示された²⁹⁾。

脳視床下部の領域は、体温や摂食など生命維持に重要な機能を果たしている。「食欲の情報」は、末梢組織から血流によって糖やインスリン、そしてレプチン(脂肪細胞由来因子)によってもたらされ、視床下部からは、脳神経伝達物質に「情報」が受け渡されていることが分かっている。この機構にアセチルコリン性神経伝達経路がムスカリン性受容体を介して機能していることを初めて明らかにした。血液検査の結果からは、脂肪組織の成分である血中レプチンが有為に減少していた。レプチンの減少は、「お腹が減っている」という末梢からの情報であるにもかかわらず、食欲がなかった。また、この遺伝子欠損マウスは、運動能力や

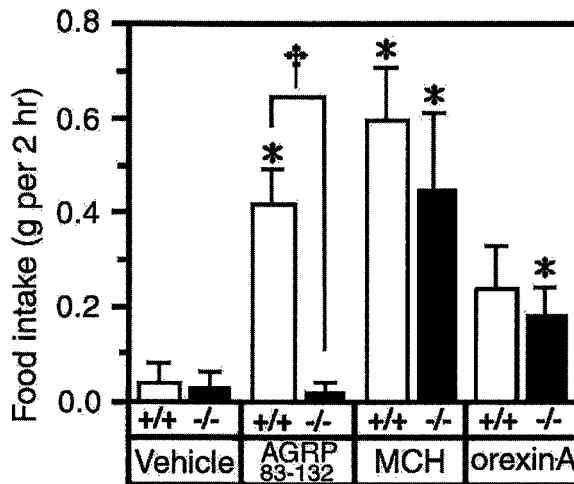
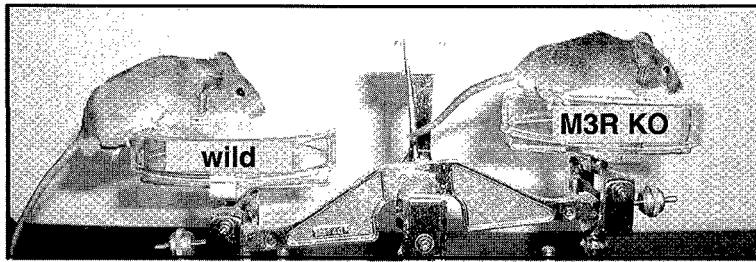


図5 M3遺伝子欠損マウスは、摂餌量が低く痩せていた。M3遺伝子欠損マウスの脳室内に食欲を促進させる神経伝達物質を投与したとき、AGRP (agouti-related peptide) に全く摂餌反応を示さなかった。しかし、AGRPの下流に位置するorexinやMCH (melanin-concentrating hormone) に反応したことから、MCHニューロン機能不全が示唆された。

代謝調節、さらに学習行動などの脳の高次機能の面においても特別な異常は認められなかった。こうしたことは、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスの中樞神経系において、食欲の情報が遮断されていることを疑わせた。実際、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスでは、脳内で食欲を増加させる神経伝達物質 AGRP (agouti-related peptide) の投与にまったく反応せず、AGRP受容体が発現しているMCH神経細胞での情報の遮断が示唆された²⁹⁾。すなわち、M3受容体遺伝子欠損により、レプチン→AGRP→MCH→摂餌行動と続く摂餌行動の正の情報伝達経路が途中で遮断されてしまうということが分かった。

M2、M4受容体は、脊椎レベルでのアセチルコリンによる鎮痛効果を担っていることが考えられ

ていた。各種オピオイドは、脳幹部に作用してノルエピネフリンを放出し、 α_2 アドレナリン受容体を活性化することによりアセチルコリンを放出促進し、ムスカリン性受容体さらにニコチン性受容体を介して、鎮静効果をもたらすと考えられている。我々は、各サブタイプ遺伝子欠損マウスにムスカリン受容体の非選択的アゴニストであるオキソトレモリンを皮下、脳室内、そして脊髄中に投与し、痛みに対する検討をおこなった。その結果、この鎮痛作用は、M1、M3、M5受容体遺伝子欠損マウスで保持されていたが、M2とM4受容体遺伝子を共に欠損したマウスでは、完全に鎮痛効果を失うことが示された。この結果は、M2およびM4受容体が脊髄、脳室、そして皮下にいたるまでの全てのレベルで痛みに対する反応を担っていることが示唆された。また、どちらか一方の

遺伝子欠損マウスでは、高濃度のオキシトレモリンでは、鎮静効果を示すことから、2つの受容体は互いに機能を補完していることが示唆された³⁰⁾。

おわりに

脳機能改善薬の開発において、痴呆症状とアセチルコリン作動神経系の異常との関連に着目した薬品開発が盛んに行われている。特にムスカリン性アセチルコリン受容体は薬理学的研究から海馬依存性の記憶形成に重要であると考えられてきた。我々は、M1またはM3受容体遺伝子欠損マウスでの海馬依存記憶学習実験において、対照マウスと有為に障害を認めることは出来なかった。しかし、特に、M5受容体シグナリングを介した脳血管拡張機能が明らかになったことから、ムスカリン性アセチルコリン受容体の変異が脳機能の低下に直接関与している可能性を示す結果が得られた。これら一連の実験は、遺伝子レベルの解析がいかに有効な手段であるか、如実にしめしている。特に、M5受容体の遺伝子欠損マウスの表現型が示す脳神経細胞の変性機構 解明は、これまでのムスカリン受容体に対する概念を変えることができると考えている。NIHにてこの仕事を始めたころ、脳内のムスカリン受容体のたった2%に過ぎないM5受容体が重要であるとは、どの共同研究者も思っていなかった。それほど、ムスカリン受容体は薬理学的実験によって得られた概念が固定化されていた。我々の一連の解析が、脳におけるムスカリン受容体の役割をより明確にし、効果的な脳機能改善薬の開発に結びつくことを期待している。

謝 辞

この総説で紹介した論文は、おおくの方々の協力によって成し遂げられた成果であり、ここで深く感謝いたします。NIH-NIDDKのJürgen Wess博士のもとで、プロジェクトを始めた時、ノックアウトマウス作成のノウハウを教えてくださいました現NIH-NIEHSの三品裕司博士、NIDDKのChun Xia Deng博士には心よりお礼を申し上げます。

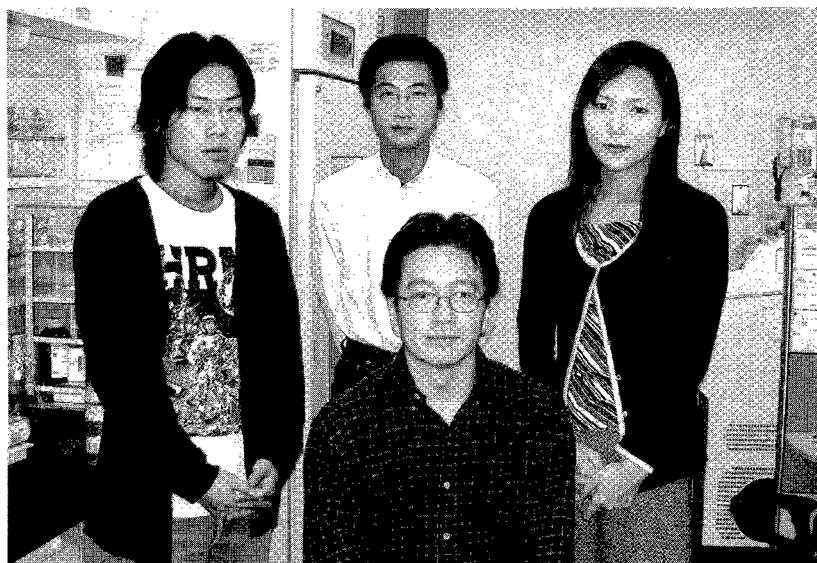
突然、共同研究を持ちかけたにもかかわらず、快く手伝って下さったJacqueline N. Crawley博士、宮川剛博士に御礼申し上げます。また、M1とM5受容体機能解析に多大な協力をして頂いたChris J. McBain博士そしてFrank M. Faraci博士のグループの方々、そして理化学研究所脳科学総合研究センターの野口孝則博士に心よりお礼を申し上げます。同じラボの同僚であり、良きディスカッションのパートナーであったJesus Gomez博士、Weilie Zhang博士、Alokesh Duttaroy博士、Anthony S. Basile博士の御協力に感謝致します。わたしがNIHにいたころマウス解析にたえず助言をして頂き、M3遺伝子欠損マウスの様々な実験に参加して頂いた湧永製薬株式会社バイオ研究所の守口博士に御礼申し上げます。筑波大学基礎医学系の山中章弘博士は摂餌量を検討する実験を行ってくれました。また、協力と助言をして頂きました桜井武博士に御礼申し上げます。Eli LillyのChristian C. Felder博士と私のボスJürgen Wess博士はこのプロジェクトの全般的な協力と惜しみなく与えて頂きました。また、長い時間をディスカッションに費やし丁寧な助言を与えてくれたことに深く御礼を申し上げます。最後に大阪大学大学院時代の指導教官であり、今日研究を続けていく基礎を教えてくださいました畠中寛先生に心より御礼申し上げます。先生は私が留学から帰国してまもなくの平成13年5月25日、突然の不幸により永眠されました。いつも神経化学学会大会の会場で、仕事や家族の事に様々な助言や励ましの言葉を頂きました。ここにこれまでの御礼を申し上げ、先生に感謝を致したいと存じます。

参考文献

- 1) Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price DL, Brann MR (1991) Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 11: 3218-3226
- 2) Wall SJ, Yasuda RP, Hory F, Flagg S,

- Martin BM, Ginns EI, Wolfe BB (1991) *Mol Pharmacol* 39: 643-649
- 3) Levey AI (1993) Immunological localization of m1-m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Sci* 52: 441-448
- 4) Vilaro MT, Mengod G, Palacios JM (1993) Advances and limitations of the molecular neuroanatomy of cholinergic receptors: the example of multiple muscarinic receptors. *Prog Brain Res* 98: 95-101
- 5) Fisahn A, Yamada M, Duttaroy A, Gan JW, Deng CX, McBain CJ, Wess J (2002) Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M₁ receptor to two mixed cation channels. *Neuron* 33: 615-624
- 6) Miyakawa T, Yamada M, Duttaroy A, Wess J (2001) Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking the M₁ muscarinic acetylcholine receptor. *J Neurosci* 21: 5239-5250
- 7) Gerber DJ, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Huang SY, Caron MG, Tonegawa S (2001) Hyperactivity, elevated dopaminergic transmission, and response to amphetamine in M1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 15312-15317
- 8) Caulfield MP (1993) Muscarinic receptors-characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 58: 319-379
- 9) Hagan JJ, Jansen JH, Broekkamp CL (1987) Blockade of spatial learning by the M1 muscarinic antagonist pirenzepine. *Psychopharmacology* 93: 470-476
- 10) Hunter AJ, Roberts FF (1988) The effect of pirenzepine on spatial learning in the Morris Water Maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 30: 519-523
- 11) Messer WS, Bohnett M, Stibbe J (1990) Evidence for a preferential involvement of M1 muscarinic receptors in representational memory. *Neurosci. Lett.* 116: 184-189
- 12) Sala M, Braida D, Calcaterra P, Leone MP, Comotti FA, Gianola S, Gori E (1991) Effect of centrally administered atropine and pirenzepine on radial arm maze performance in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 194: 45-49
- 13) Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S (1994) Blockade of hippocampal M1 muscarinic receptors impairs working memory performance of rats. *Brain Res.* 650: 260-266
- 14) Roldan G, Bolanos-Badillo E, Gonzalez-Sanchez H, Quirarte GL, Prado-Alcala RA (1997) Selective M1 muscarinic receptor antagonists disrupt memory consolidation of inhibitory avoidance in rats. *Neurosci Lett* 230: 93-96
- 15) Fornari RV, Moreira KM, Oliveira MG (2000) Effects of the selective M1 muscarinic receptor antagonist dicyclomine on emotional memory. *Learn Mem* 7: 287-292
- 16) Paule MG, Rowland AS, Ferguson SA, Chelonis JJ, Tannock R, Swanson JM, Castellanos FX (2000) Attention deficit/hyperactivity disorder: characteristics, interventions and models. *Neurotoxicol Teratol* 22: 631-651
- 17) Greene SJ, Felder CC, Hamilton SE, Nathanson NM, Gannon KS (2001) Analyses of spatial learning and activity in muscarinic M1 receptor knockout mice: Evidence for a cognitive deficit. *Soc Neurosci Abstr* 27 prg #79.12

- 18) Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376
- 19) Rosenblum WI (1986) Endothelial dependent relaxation demonstrated in vivo in cerebral arterioles. *Stroke* 17: 494-497
- 20) Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC (1995) Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377: 239-242
- 21) Faraci FM, Sigmund CD (1999) Vascular biology in genetically altered mice: smaller vessels, bigger insight. *Circulation Research* 85: 1214-1225
- 22) Yamada M, Lamping KG, Duttaroy A, Zhang W, Cui Y, Bymaster FP, McKinzie DL, Felder CC, Deng CX, Faraci FM, Wess J (2001) Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M5 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 14096-14101
- 23) Yasuda RP, Ciesla W, Flores LR, Wall SJ, Li M, Satkus SA, Weisstein JS, Spagnola BV, Wolfe BB (1993) Development of antisera selective for m4 and m5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of m4 and m5 receptors in rat brain. *Molecular Pharmacology* 43: 149-157
- 24) Vilaro MT, Palacios JM, Mengod G (1990) Localization of m5 muscarinic receptor mRNA in rat brain examined by in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience Letters* 114: 154-159
- 25) Weiner DM, Levey AI, Brann MR (1990) Expression of muscarinic acetylcholine and dopamine receptor mRNAs in rat basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 7050-7054
- 26) Lehmann J, Langer SZ (1982) Muscarinic receptors on dopamine terminals in the cat caudate nucleus: neuromodulation of [3H]dopamine release in vitro by endogenous acetylcholine. *Brain Res.* 248: 61-69
- 27) Raiteri M, Leardi R, Marchi M (1984) Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 228: 209-214
- 28) Zhang W, Yamada M, Gomeza J, Basile AS, Wess J (2002) Multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes modulate striatal dopamine release, as studied with M1-M5 muscarinic receptor knock-out mice. *J. Neuroscience* 22: 6347-6352
- 29) Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, Makita R, Ogawa M, Chou CJ, Xia B, Crawley JN, Felder CC, Deng CX, Wess J (2001) Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature* 410: 207-212
- 30) Wess J., Duttaroy A, Gomeza J, Zhang W, Yamada M, Felder CC, Bernardini N, Reeh PW (2003) Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice. *Life Sci.* 72: 2047-2054



平成15年4月に立ち上げた研究室にて、前列の眼鏡をかけているのが筆者

24時間制を生む蛋白質制御メカニズムの研究

Regulation mechanism for 24 hr periodicity in mammalian biological clocks

田 丸 輝 也

(東邦大学医学部生理学第2講座)

1. 緒 言

哺乳類の体内時計の中樞は、視床下部の小さな神経核、視床下部視交叉上核 (SCN) に存在し、網膜からの光情報により24時間周期に同調 (リセット) させている。SCNの発振する時刻情報は全身の末梢時計 (時計発現) 細胞のタイミングを支配することによって生理機能の統合に寄与し、ヒトなど地球上の生命体の普遍的生活リズムである24時間制に適した効率的な生体制御系 (概日系) の基盤になっていると考えられる。筆者は、SCNの各ニューロン、すなわち、中枢時計細胞に、概日周期性細胞内シグナリング系が存在し、時計遺伝子発現系が構成するコアフィードバックループの入出力を制御することにより、安定で環境補償性をもつ概日時計の24時間周期を生み出すのに必要な自律振動と明暗周期同調に重要な役割を担うことに加え、時計シグナルとクロストークする様々な細胞機能系 (細胞分裂/細胞死、発生、記憶、消化吸收、薬物代謝、免疫等) への橋渡しをしているのではないかと考え本研究を始めた。

2. 日周期変動性キナーゼp45^{PFK}の発見と解析

筆者は、上記のような着眼点から、細胞分裂周期におけるCdk (Cyclin-dependent kinase) に相当するような周期変動性キナーゼを探索し、SCN核抽出液から日内時刻に伴い活性変化するユニークな3つのセリン/スレオニンキナーゼ

(PFK: Periodically fluctuating kinase; p45, p100, p200) を発見し (図1)¹⁾、なかでもp45^{PFK}は10倍もの振幅を示すので、さらに解析を進めた。p45^{PFK}を同定するため、ラット全脳から精製したp45^{PFK}蛋白質²⁾ についてマスマススペクトル解析を行い、遺伝情報解析結果などを経て構造決定を行ったところ、プロテインキナーゼである可能性が強く示唆された。SCNの核/細胞質フラクションについて免疫沈降法でp45^{PFK}の活性を測定したところ、CLOCK/BMAL1リン酸化活性を示した。BMAL1リン酸化活性はBMAL1のリン酸化パターンと良く一致していた。p45^{PFK}はBMAL1の核・細胞質間移行をリン酸化によって制御することによって、~24時間のリズム発振、明暗周期への同調に関っている可能性が強く示唆された [投稿準備中]。

3. BMAL1の蛋白質制御による時計振動

リセット機構の解析

rBMAL1のC末端領域を抗原としてポリクローナル抗体 (anti-rBMAL1) を作製し、抗体をプローブにしてウェスタンブロット法で解析したところ、BMAL1蛋白質量はSCNの明暗、恒暗条件下とともに顕著な日周期変動を示した³⁾。光パルス照射により体内時計のリセットが起きる過程において、SCNのBMAL1蛋白質量が速やかに減少することを見出した。薬理的解析から、光によっ

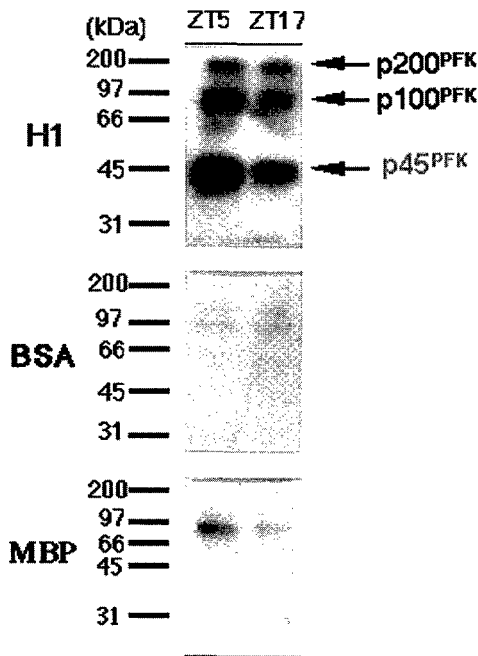


図1 PFKのin gel assayによる検出
ラットSCN明期 (ZT5) と暗期 (ZT17) の核抽出液からp13^{suc1}-beadsに結合するプロテインキナーゼ活性をin gel assay法により測定した。その結果、Histone H1を基質とする3種のキナーゼが検出され、特にp45^{PFK}は明期に高い大きな活性変動を示した¹⁾。

て網膜視神経終末からSCNに放出されるグルタミン酸がNMDAレセプター下流のカルシウムシグナルを介してBMAL1の速やかな減少を誘導していることが示唆された (II)³⁾。ただし、この抗rBMAL1抗体を用いた結果については、下記の力価の高い抗体のようにmobility shiftしてスメア状になったリン酸化型BMAL1に対する反応性が弱い可能性もあるため、慎重に再検討しているところである。

さらにmBMAL1のN末端領域 (BMAL2相同領域を含まない) を抗原として力価の高いポリクローナル抗体 (anti-mBMAL1) を作製することに成功した。これを用いて解析を進めた結果、BMAL1が日周期依存性にリン酸化され、核・細胞質間シャットリングすることを発見した。Serum-shock処理したfibroblastは概日リズムを示し、時計細胞のモデルとなることが報告されている。このfibroblastの時計モデル細胞において、

BMAL1は転写翻訳後、リン酸化を受けて徐々に細胞質に蓄積してから核に移行し、核に移行後も徐々にリン酸化を受けながら転写機能を発揮すると考えられた。これらの一連の過程はBmal1遺伝子自身の転写から約半日の遅れをつくり出していた。その後、核外移行、分解によってひとつのサイクルを終えることが示された。BMAL1とはほぼ同じタイミングでCLOCKの核移行が認められた (図2)⁴⁾。最近の報告により、CLOCKの核移行はBMAL1との相互作用に依存することが示されている⁵⁾。BMAL1/CLOCKの時刻依存性核外移行はCRM1 (exportin) 特異的阻害剤のLeptomycin Bによって強く阻害されることから証明された⁴⁾。このような時刻依存的リン酸化と核・細胞質間シャットリングは、時計機能を発現しないCRY欠損fibroblastにおいては認められないことから、これらの調節は時計シグナルに依存していることが明らかになった⁴⁾。このような周期的核・細胞質間移行/リン酸化はSCNにおいても認められたが、そのパターンは中枢時計に特異的で [投稿準備中]、肝臓などではSCNやfibroblastのような細胞質への蓄積を伴うTime-delay (下記4. 参照) は認められなかった⁴⁾。

4. 考察/これからの展望

近年同定された哺乳類時計遺伝子産物である核内転写因子BMAL1, CLOCK, PER1, PER2, CRY1, CRY2などが形成するフィードバックループ系によって時刻情報の発振・伝達を説明しようとする試みがなされているが、系全体が24時間周期で安定に振動するのは何故かという最も根本的な問題に対する解答は未だ不十分である。理論モデルによると、24時間周期の安定な周期的振動の生成にとって、時計蛋白質 (遺伝子) 自身が生み出す「Time-delay (遅れ)」が唯一最大の因子である。筆者らはこれらの解決の鍵となる現象を哺乳類の系で初めて発見した。I) 時計モデル細胞fibroblastや中枢時計SCNにおいて、BMAL1の時刻依存性リン酸化を伴う核細胞質間シャットリン

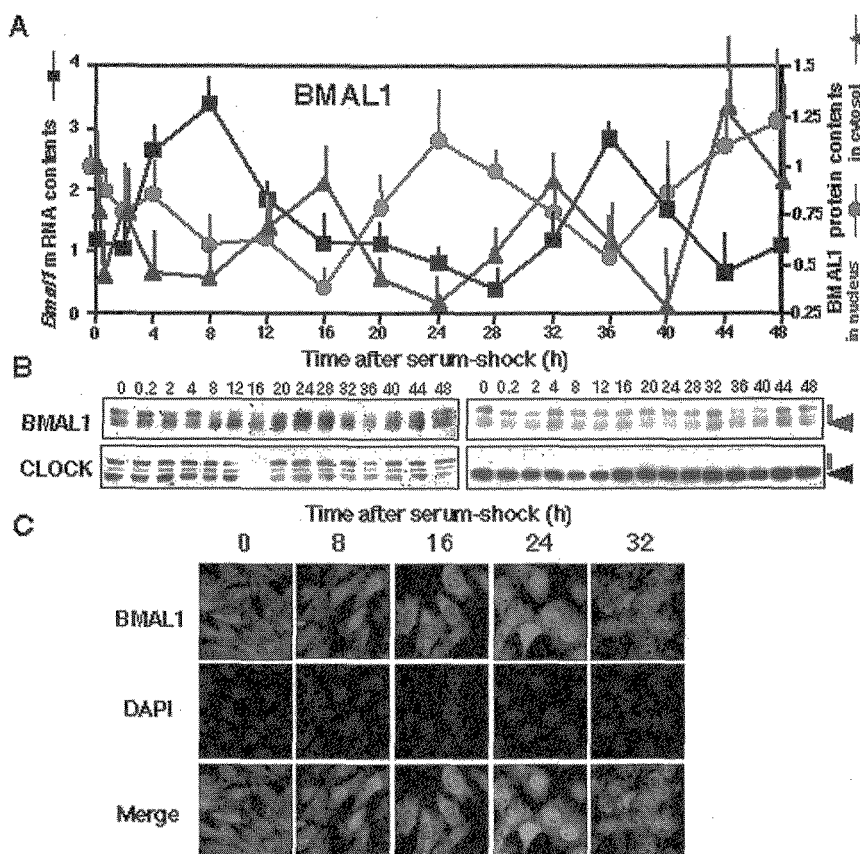


図2 BMAL1/CLOCKの概日周期依存性リン酸化と核・細胞質間シャットリング
Serum-shock処理したNIH-3T3 fibroblastsにおける*Bmal1* mRNA、核・細胞質におけるBMAL1 (CLOCK) 蛋白質の発現を、Real-time PCR法 (A)、Immunoblot法 (A, B)、Immunocytochemistry法 (C) で解析した。BMAL1はmR処理後16時間にかけて細胞質にゆくり蓄積してから、核に徐々に移行し、*Per1/Per2*等のターゲット遺伝子の転写を活性化し、その後、核外移行、分解などを受けると考えられる。B (注)；矢印は非リン酸化型、線はリン酸化型を示す。

グが、*Bmal1*遺伝子自身の転写から約半日の遅れをつくり出していた (図3)。II) SCNにおけるPFKのBMAL1リン酸化活性は、BMAL1リン酸化パターンと良く一致していた。PFKはBMAL1の核・細胞質間移行をリン酸化によって関門制御することにより、24時間周期のリズム発振、明暗周期への同調に関与している可能性が強く示唆された [投稿準備中]。したがって、本研究は、哺乳類中枢時計に特有な概日時計発振機構を解明する点でもユニークな突破口になると考える。さらに今後、 $p45^{PFK}$ が時刻依存的に異なる細胞内ターゲットをリン酸化することにより、時計のコアグループと様々な生理機能の橋渡しを時刻依存的

に制御して、概日系全体の生理機能統合を行っているという仮説のもと (図4)、時刻依存的生制御シグナリングの全体像を明らかにし、それターゲットにして時間治療学、すなわち、体内リズムを考慮した効果的な治療・創薬などへの貢を視野に入れ研究を進めていきたい。

5. 引用論文リスト

- 1) Tamaru T, Okada M, Nagai Nakagawa H, Takamatsu K: Periodica fluctuating protein kinases phosphoryl: CLOCK, the putative target in 1 suprachiasmatic nucleus. J Neurochem

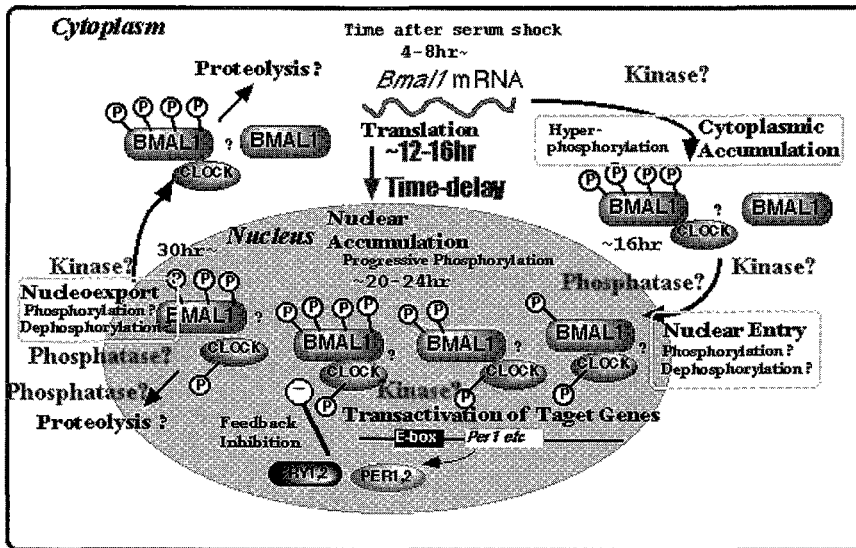


図3 BMAL1/CLOCKの概日周期依存性リン酸化と核・細胞質間シャトリングは細胞時計振動に必須なTime-delayをうむ
Serum-shock処理したNIH-3T3 fibroblastsにおける *Bmal1* mRNAの発現とBMAL1 (CLOCK) 蛋白質の核内での機能発現は、リン酸化調節を伴う細胞質/核へのゆっくりとした蓄積によって半日程度のTime-delayを生み出す。PFK等のプロテインキナーゼ、ホスファターゼは核・細胞質間での関門制御や、核内における転写制御、蛋白質の安定性に関っている可能性が高い。

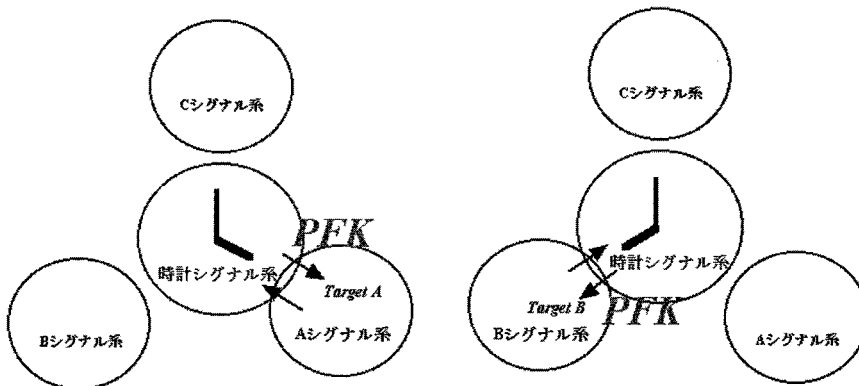


図4 時刻特異的リン酸化スローストッキングによる生体機能調節シグナルの統合制御システム
時計蛋白質/遺伝子が構成する時計シグナル系はPFK等の周期変動性シグナリング分子を介して、各時刻に特異的に生体の様々な生理機能調節に関するシグナル系とクロストークすることによって、全身の生体機能調節シグナルの統合制御システムを形成していると考えられる。

2191-2197, 1999

- 2) Tamaru T, Okada M: Purification and characterization of a p13^{suc1}-bound serine/threonine kinase that is expressed in mature rat brain. *Eur J Biochem* **238**: 152-159, 1996
- 3) Tamaru T, Isojima Y, Yamada T, Okada M, Nagai K, Takamatsu K.: Light and

glutamate-induced degradation of the circadian oscillating protein BMAL1 during the mammalian clock resetting. *J Neurosci* **20**: 7525-7530, 2000

- 4) Tamaru T, Isojima Y, van der Horst G.T.J, Takei K, Nagai, K, Takamatsu K: Nucleocytoplasmic shuttling and phosphorylation of BMAL1 are regulated

by circadian clock in cultured fibroblasts.

Genes to Cells **8**, in press, 2003

- 5) Kondratov, R.V, Chernov M.V,
Kondratova A. A, Gorbacheva V.Y,
Gudkov A.V, Antoch M.P.: BMAL1-
dependent circadian oscillation of nuclear
CLOCK: posttranslational events induced
by dimerization of transcriptional activa-
tors of the mammalian clock system.
Genes and Dev. **17**, 1921-1932, 2003

Neuro2004 のご案内

第47回日本神経化学会、第27回神経科学大会合同大会 (Neuro2004) の御案内

2004年(平成16年)9月21日(火)～23日(木)、大阪国際会議場(グランキューブ大阪)で合同大会が開催される運びとなりました。Plenary Lecture、特別講演、シンポジウム、一般演題(一般口演、ポスター発表)を予定しております。神経化学会は国際化、若手育成(とりわけ講演能力の育成)を柱に掲げております。その流れに沿いPlenary Lecture、特別講演、シンポジウムは英語で行います。シンポジウムにつきましては評議員の先生方には既に積極的な応募をお願い致しましたように斬新なタイトルで新鮮さを求めています(シンポジウム公募締め切りは12月25日です)。また出来るだけ一般口演を取り入れる予定です(日本語、英語いずれも可)。合同大会ゆえ神経学会の特色のひとつである「討論時間を長く取る」事が出来ないかも知れませんが出来るだけの努力はいたします。またポスター発表につきましては国際化に留意し発表内容は英語といたします。一般演題締め切りは今のところ4月15日を予定しております。是非とも積極的な応募をお願いする次第です。英文抄録は前回までNeurochemical Research (Plenum Press)に無料で掲載してまいりましたが著作権の問題から今回より掲載しないこととなりましたので御了承ください。

また大会前日の9月20日(月)夕刻より「市民公開講座」を大会会場でもある大阪国際会議場(グランキューブ大阪)で開催いたします。『知られざる脳機能～その解明と応用～』と題して川人光男先生(人間情報科学研究所)「脳の情報処理の不思議」(仮題)、養老孟司先生(北里大学医学部)「脳の不思議」(仮題)、武田雅俊先生(大阪大学医学系大学院)「心の不思議」(仮題)に御講演をお願いしております。こちらにも是非ご参加をお願い致します。

平成15年12月

第47回日本神経化学会

会長 遠山 正彌(大阪大学大学院医学系研究科)

■会期・会場・大会長

会 期：2004年9月21日(火)～23日(木)

会 場：大阪国際会議場(グランキューブ大阪)

〒530-0005 大阪市北区中之島5丁目3番51号

TEL：06-4803-5555 FAX：06-4803-5620

大 会 長：第27回日本神経科学大会会長 村上 富士夫

(大阪大学大学院生命機能研究科 脳神経工学講座)

第47回日本神経化学会大会会長 遠山 正彌

(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)

大会事務局：Neuro2004大会事務局

〒541-0047 大阪府中央区淡路町 3 - 6 - 13

(コングレビルディング 株式会社コングレ内)

TEL：06-6627-0157 FAX：06-6229-2556

E-mail: neuro2004@congre.co.jp

演 題 応 募 方 法

今学会は、神経化学・神経科学の合同大会であり、一般演題は脳・神経領域に繋がる領域も含み、また現在進行中の研究、新しい技術の紹介、さらに症例報告的な発表も含め、両会員相互の意見交換を促進し、神経研究の発展に寄与するものを広く募集します。一般演題は、口演発表（スライドは全て英文にて作成していただきPCによる発表となります。発表は日本語、英語どちらでも可です。）とポスター発表（展示内容は英語で作成していただきます。）としますが発表形式の最終決定はプログラム委員会に御一任いただきます。

1. 投稿方法

演題抄録募集はインターネットを使用して行います。本大会では、インターネット以外による応募はできませんので、ご注意ください。また、受領証、採択通知も電子メールにて行う予定です。

1. 筆頭発表者は日本神経化学会または、日本神経科学学会の会員でなければなりません。登録に際して会員番号が必要となります（日本神経化学会誌「神経化学」郵送時のラベルの右下に記載された10桁の番号または日本神経科学学会「神経科学ニュース」「大会案内」の送付時の宛名ラベルに記載された10桁の番号）。発表を予定されている筆頭発表者で非会員の方は以下のご連絡先にて入会申し込み手続きを行ってください。

入会申込連絡先

日本神経化学会会員：(財)日本学会事務センター 会員業務部

電話：03-5814-5810/Fax：03-5814-5825

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

日本神経科学学会会員：日本神経科学学会事務局

電話：03-3813-0272/Fax：03-3813-0272

<http://www.jnss.org/indexj.html>

2. 参加事前登録に際して日本神経科学学会会員として登録されるか、日本神経化学会会員として登録されるかを決めていただく必要があります。どちらで登録されるかでNeuroscience Research supplementの扱い等に違いが生じて参ります。詳細は次回案内を御覧下さい。
3. 演者氏名、所属は、和文・英文併記にてお願いします。抄録は英文にてお願いいたします。Webによる演題申込みの詳細および抄録受付については、第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会 合同大会 (Neuro 2004) ホームページ（準備が整いましたら上記学会ホームページよりリンク致します）に順次掲載されますのでご覧下さい。

2. 登録期間 (予定)

2004年3月1日(月)～2004年4月20日(火)(=21日(水) 0:00)

*筆頭発表者1名につき、1演題(英文)の申し込みとなります。

3. 英文抄録の取扱い

英文抄録については、神経化学の会員として登録される参加者は著作権等の問題から今後 Neurochemical Research (Plenum Press) に掲載されなくなりました。神経科学の会員として登録される参加者はこれまで通り Neuroscience Research supplement に掲載されます(別途掲載料が必要)。

4. プログラム編成

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

学 会 掲 示 板

東北大学大学院生命科学研究科教授募集

募集人員：教授 1 名

所 属：生命機能科学専攻 脳機能解析構築学講座

募集分野：神経科学、神経生物学、認知神経科学のいずれかの分野で顕著な研究業績をあげておられる方で、本研究科の脳機能解析構築学講座において新しい研究領域の立ち上げに意欲的に取り組まれる方。

国 籍：国籍不問。但し学生の研究教育指導が円滑に進められること。

着任時期：2005年 4 月 1 日

担当教育：本大学院のほかに東北大学理学部生物学科を兼担していただきます。

提出書類（A 4 判縦で横書き）

- (1) 履歴書
- (2) 研究業績リスト（原著論文、総説、著書など）
- (3) 論文別刷りまたはコピー10編以内
うち主要論文 5 編については、その研究内容を解説した
文書（1000字以内）を添えて下さい。
- (4) 従来の研究内容（1500字程度）
- (5) 赴任後の研究および教育計画（1500字程度）
- (6) 過去 5 年間の研究費採択状況（研究代表の場合のみ記載）
- (7) 応募者について問い合わせのできる方の氏名と連絡先（2 名以上）
- (8) その他、学会活動（学会役員、シンポジウム等の主催、学術雑誌の編集委員）

公募締切：2004年 1 月15日

書類送付先

〒980-8577 仙台市青葉区片平 2 丁目 1 番 1 号

東北大学大学院生命科学研究科生命機能科学専攻

選考委員会委員長 飯島敏夫

封筒表面に「教官応募書類」と朱書きし、簡易書留にて郵送して下さい。

なお、応募書類の返却はいたしませんのでご了承ください。

本公募の照会先：選考委員会委員長 飯島敏夫

TEL：022-217-5046 E-mail：t-iijima@mail.cc.tohoku.ac.jp

そ の 他

生命機能科学専攻、脳機能解析構築学講座の現在構成は以下のとおりです。

微小脳解析（教授：嶋田一郎 助教授：水波 誠）

脳機能解析分野（教授：八尾 寛 講師：石塚 徹）

脳構築分野（教授：仲村春和 助教授：大橋一正）

愛知県発達障害研究所公開シンポジウム2004 糖鎖が拓く発達障害研究：線虫からヒト疾患まで

日時：平成16年2月7日（土）午後1：30－5：45

会場：愛知芸術文化センター12階 アートスペースA

<http://www.aac.pref.aichi.jp/>

〒461-8525 名古屋市東区東桜1-13-2

名古屋市営地下鉄 東山線、名城線「栄」駅下車、東へ徒歩2分

TEL (052) 971-5511(代) FAX (052) 971-5601

プログラム

1：30－1：40 開会の挨拶 所長 加藤兼房

総合司会：仙波りつ子（周生期学部）

1：40－2：25 成松 久（産業技術総合研究所・糖鎖工学研究センター）

「バイオインフォマティクスを利用したヒト糖鎖遺伝子の網羅的探索と機能解析」

司会：大平敦彦（周生期学部）

2：25－3：10 野村一也（九州大学・院・理）

「発生異常をひき起こす糖鎖関連遺伝子－モデル生物・線虫を用いた解析」

司会：中山敦雄（発生障害学部）

3：10－3：30 —— 休憩 ——

3：30－4：15 山口 祐（The Burnham Inst., USA）

「コンディショナルノックアウトマウスが明らかにする神経発生におけるヘパラン硫酸の多様かつ必須な機能」

司会：細川昌則（病理学部）

4：15－4：55 大平敦彦（愛知県発達障害研究所・周生期学部）

「脳の構築と機能を制御するコンドロイチン硫酸プロテオグリカン」

司会：浅野富子（神経制御学部）

4：55－5：40 遠藤玉夫（東京都老人総合研究所・糖蛋白質研究G）

「糖鎖修飾異常による先天性筋ジストロフィー」

司会：若松延昭（遺伝学部）

5：40－5：45 閉会の挨拶 副所長 細川昌則

6：15－8：00 —— 懇親会 ——（愛知芸術文化センター10階 ガーデンレストラン 華）

シンポジウム参加費：無料

懇親会費：5,000 円

（参加ご希望の方は、1月16日（金）までに事務局宛、お申し込みください。）

事務局：〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8

愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所研究企画調整科（担当：柏井）

TEL (0568) 88-0811内線 3503 FAX (0568) 88-0829

E-mail: akashiwai@inst-hsc.pref.aichi.jp

千里ライフサイエンスセミナー開催のお知らせ

「アルツハイマー病研究の最前線と治療への挑戦」

日 時：平成16年1月16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

着眼点：アルツハイマー病研究は原因究明に向けこの10年間で飛躍的に進展した。原因遺伝子の特定から発症のしくみが解き明かされつつあり、さらに治療へとつながる応用研究も行われるに至っている。本セミナーでは特に話題性のある研究にクローズアップしてアルツハイマー病の本質に迫る。

コーディネーター

奈良先端科学技術大学院大学 助教授 今泉 和則

大阪大学大学院医学系研究科 教授 遠山 正彌

プログラム：

1. はじめに 今泉 和則
2. A β 代謝とアルツハイマー病
理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チーム
チームリーダー 西道 隆臣
3. A β 凝集開始の分子基盤
国立長寿医療研究センター 痴呆疾患研究部 研究部長 柳澤 勝彦
4. γ セクレターゼの形成と機能
東京大学大学院薬学系研究科 臨床薬学教室 教授 岩坪 威
5. 小胞体ストレスとアルツハイマー病
奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究会
助教授 今泉 和則
6. ミクログリアとアルツハイマー病
京都大学大学院医学系研究科 臨床神経学 助教授 下濱 俊
7. 脳の老化とアルツハイマー病発症機構—タウ研究からのアプローチ—
理化学研究所 脳科学総合研究センター アルツハイマー病研究チーム
チームリーダー 高島 明彦
8. おわりに 遠山 正彌

「糖鎖の機能解析から糖鎖創薬への架け橋」

日 時：平成16年2月27日（金）10：00～17：30

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

着眼点：ポストプロテオーム研究の重要な分野として、糖鎖生物学と他分野との融合をめざしたシステム糖鎖生物学が注目され始めている。

糖鎖はタンパク質の機能発揮・機能高度化の鍵を握る物質であり、糖鎖を利用することで、システム糖鎖生物学のゴールともいえる糖鎖治療学という新しい分野を開拓することが出来よう。糖鎖科学の現状と将来像を、糖鎖治療学の確立を目標とする観点

から取り上げる。

コーディネーター

大阪大学大学院医学系研究科 教授 谷口直之

理化学研究所フロンティア研究システム グループリーダー 鈴木明身

プログラム

◆特別講演 座長：三菱化学生命科学研究所 所長 永井克孝

「糖鎖構造と機能の多様性：糖鎖創薬の基礎」

ワシントン大学教授、ノーステック財団参員 箱守仙一郎

◆感染症と糖鎖 座長：静岡県立大学薬学部 教授 鈴木康夫

「エイズウィルス糖鎖生物学 ―何故かくも多くの糖鎖が？―」

富山県衛生研究所所長 永井美之

「ヘルペスウィルス感染における糖鎖の役割」

大阪大学大学院医学系研究科助教授・教授 森 泰子・山西弘一

◆免疫と糖鎖 座長：京都大学大学院薬学研究科 教授 川寄敏祐

「IgGの糖鎖改変と抗体創薬」

協和発酵工業株式会社東京研究所主任研究員 佐藤光男

「糖鎖認識Toll様受容体：感染・がん免疫療法の開発を目指して」

大阪府立成人病センター研究所長 所長 瀬谷 司

◆糖鎖創薬への戦略 座長：高知医科大学教授 本家孝一

「肝炎の糖鎖治療戦略」

タカラバイオ株式会社主任研究員 小山信人

「ファブリー病の糖鎖治療戦略

―酵母由来ヒト型糖鎖含有リソソーム酵素の酵素補充療法を中心に―」

産業技術総合研究所糖鎖工学研究センター長 センター長 地神芳文

◆特別講演 座長： 野口研究所顧問 木幡 陽

「Microbial glycobiology and carbohydrate production

The Ohio State University, Professor Peng George Wang」

千里ライフサイエンス技術講習会 第34回「RNAiの技術応用」

日 時：平成16年2月20日（金）10：00－16：30

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル6階 展示場

ねらい

RNAi (RNA interference) とは、細胞に二本鎖RNAを導入した場合に相同配列を持つ遺伝子の発現抑制が生じる現象である。

遺伝子発現を制御する新しい手段としてRNAiは有用であり、様々な真核生物において技術応用が試みられている。本講習では、遺伝子の機能解析の技術としてRNAiを用い始めたいと考えている方々を対象として、線虫、植物、そして哺乳類培養細胞におけるRNAiの技術応用法を紹介する。

コーディネータ

京都大学医学研究科先端領域融合医学研究機構 助教授 田原 浩昭

プログラム

1. 線虫におけるRNAiの技術応用（技術解説と実習）
京都大学医学研究科先端領域融合医学研究機構
助教授 田原 浩昭
2. 植物におけるRNAiの技術応用（技術解説）
奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
研究員 三木 大介
3. 哺乳類培養細胞におけるRNAiの技術応用（技術解説と実習）
東京大学大学院工学研究科化学生命工学専攻
助 手 宮岸 真

参加者資格：大学もしくは企業の若手研究者で、RNAiの技術応用に関しては初心者である方

【問合せ先】 (財)千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 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

「アルツハイマー病研究の最前線と治療への挑戦」 E-mail: tnb-lsf@senri-lc.co.jp

「糖鎖の機能解析から糖鎖創薬への架け橋」 E-mail: dnp-lsf@senri-lc.co.jp

「RNAiの技術応用」 E-mail: fjs-lsf@senri-lc.co.jp

(注: lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」)

第2回学習療法国際シンポジウム

開催日：2004年1月17日（土）

会 場：国立京都国際会館 アネックスホール

プログラム

Session1「学習と脳の科学」

座長：小泉英明（㈱日立製作所技師長・科学技術振興事業団研究総括）

イントロダクション「脳科学と教育」の概念

小泉英明（㈱日立製作所技師長・科学技術振興事業団研究総括）

「学習による脳の変化－縦断像MRIによる研究」

Robert Turner (University College London, UK)

「ニューロ・エデュケーション」

Antonio M. Battro (National Academy of Education, Argentina)

コメンテーター：Bruno della-Chiesa (OECD/CERI, France)

Session2「認知リハビリテーション」

座長：泰羅雅登（日本大学大学院）

「痴呆性高齢者への回想法とライフレビュー」

野村豊子（岩手県立大学）

「失語症の言語機能の回復メカニズム」

藤田郁代・菅野倫子（国際医療福祉大学）

Session3「学習療法」

座長：川島隆太（東北大学）

「学習療法の効果：2年間の軌跡」

佐々木丈夫（公文公教育研究所）

「学習療法におけるコミュニケーションの効果：心理学的検討」

吉田 甫（立命館大学）

「高齢者介護における学習療法の位置づけ」

山崎律美（特別養護老人ホーム 永寿園）

総合討論

座長：川島隆太（東北大学）

【問合せ先】 第2回学習療法国際シンポジウム事務局

〒530-0014 大阪市北区鶴野町3-10

株式会社 インターグループ内

TEL：06-6372-3052 FAX：06-6376-2362

<http://islt.intergroup.jp/index.html>

E-mail: islt2@intergroup.co.jp

日 本 神 經 化 学 会 会 則

日 本 神 經 化 学 会 細 則

日本神経化学会奨励賞規定・内規

科学研究費審査委員候補者推薦方法

科学研究費審査委員候補者選挙に関する内規

日本神経化学会会則

(昭和40年10月8日改正)
(昭和45年10月17日改正)
(昭和50年11月15日改正)
(昭和51年10月16日改正)
(昭和55年11月14日改正)
(昭和56年11月27日改正)
(昭和57年11月14日改正)
(昭和59年11月17日改正)
(昭和62年10月29日改正)
(昭和63年10月27日改正)
(平成3年10月15日改正)
(平成4年10月21日改正)
(平成5年10月26日改正)
(平成6年10月7日改正)
(平成7年7月1日改正)
(平成9年10月23日改正)
(平成11年9月16日改正)
(平成14年7月18日改正)

第1章 総 則

- 第1条 本会は日本神経化学会 (The Japanese Society for Neurochemistry) という。
- 第2条 本会の事務所を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におく。
- 第3条 本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

第2章 目的および事業

- 第4条 本会は会員の研究発表、知識の交換ならびに会員相互間および国内外の関連機関との連絡提携の場として神経化学ならびに関連領域の発展を促しもって学術文化の進歩に寄与することを目的とする。
- 第5条 前条の目的を達成するために次の事業を行なう。
1. 大会および講演会の開催
 2. 会誌、研究報告および資料の刊行
 3. 国内外の関連機関との連絡および協力

4. その他目的を達するための必要な事業

第3章 会 員

第6条 本会の会員は次のとおりとする。

1. 正 会 員：神経化学に関する学識または経験を有するもので本会の目的に賛同し、会費年額9,000円を納める者。但し、評議員の会費年額を10,000円とする。
2. 名誉会員：本会に特に功労のあった正会員（外国人は正会員であることを要しない）のうちから別に定める細則により総会の議決をもって推薦する者。ただし名誉会員は会費を納めることを必要としない。
3. 団体会員：本会の目的に賛同し会費年額10,000円を納める公共性のある団体（図書館等）。
4. 賛助会員：本会の事業を後援し、会費年額20,000円以上を納める者または団体。
5. 学生会員：大学またはこれに準ずる学校（大学院を含む）に在籍し、神経化学に関係ある学科を修める学生であって、本会の目的に賛同し会費年額3,000円を納める者。

第7条 会員になろうとする者は正会員の推薦により細則に示す様式に従い会費を添えて入会申込書を事務局に提出し理事長の承認を受けなければならない。

第8条 会員は毎年開かれる大会に演題の申込みをすることができる。但し、演題の筆頭発表者は正会員または学生会員でなければならない。

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12条 会員で退会しようとするものは、退会届を提出しなければならない。

第13条 会員が次の各号の一に該当するときは、理事会の議決を経て除名される。

1. 会費を滞納したとき
2. 本会の名誉を傷つけ、また会員としての義務に反したとき

第14条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役員、 評議員および職員

第15条 本会に次の役員をおく。

理 事	15名
監 事	2 名

- 第16条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名、副理事長1名を定める。
- 第17条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。
3. 副理事長は理事長事故のあるときはその職務を代行する。
- 第18条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。
- 第19条 監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。
- 第20条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし、任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし、重任されない。監事の任期は4年とし、任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。
2. 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。
3. 役員は、その任期満了後でも後任者が就任するまでは、なおその職務を行なう。
4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。
- 第21条 本会に評議員をおく。
2. 評議員の定数は50名及至250名とする。
3. 評議員は正会員中から総会において選任する。
4. 理事はその任期中は評議員となる。
5. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。
- 第22条 評議員の任期は4年とし、再任を妨げない。評議員には第20条、2. 3. 4. 項の規定を準用する。
- 第23条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。
- 第24条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。
2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。
3. 職員は有給とすることが出来る。

第5章 会 議

- 第25条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。
- 第26条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。
2. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決すると

ころによる。

第27条 通常総会および大会の担当機関（施設）および会長は理事会において指定する。

2. 会長は大会の開催にあたり、当該地区会員の中から組織委員を指名し、組織委員会を組織する。

3. 会長はその年度中理事会に出席する。

第28条 通常総会は毎年1回大会の際、理事長が招集する。

2. 臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき、いつでも招集することができる。

第29条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。

第30条 総会の招集は少なくとも10日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面または会誌の公告をもって通知する。

第31条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。

1. 事業計画および収支予算についての事項

2. 事業報告および収支決算についての事項

3. その他理事会において必要と認めた事項

第32条 総会は、会員現在数の十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。

第33条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。

第34条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。

第35条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。

第36条 評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

第37条 総会、理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

第6章 会 計

第38条 本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入をもって支弁する。

第39条 本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し、監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。

第40条 本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

第7章 会則の変更

第41条 この会則は理事会および総会においておのおの三分の二以上の賛成決議を経て変更することが出来る。

第8章 補 則

第42条 この会則施行についての細則は、理事会および総会の議決を経て別に定める。

第9章 付 則

第43条 新総会発足以前の役員、評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。

第44条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第45条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施す。

第46条 昭和55年度会費として納入したもの（昭和54年9月1日～昭和55年8月31日迄）は昭和55年12月31日迄有効期限を延長する。

第47条 昭和56年度までの正会員及び団体会員の会費は年額2,500円とする。

日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)

(昭和51年10月16日改正)

(昭和59年11月17日改正)

(平成3年10月15日改正)

(平成6年10月7日改正)

(平成11年9月16日改正)

第1章 会 員

第1条 本会に会員として入会を希望する者は入会申込書に次のことがらを記入して事務局に提出しなければならない。

1. 姓名（ローマ字付）生年月日
2. 推薦者氏名印
3. 最終出身校、学科名および卒業年次。ただし学生会員になろうとするものは入学年月日を記入し、在学証明書の写しを添付する。
4. 勤務先とその所在地および勤務先での地位
5. 会員の現住所ならびに連絡先住所
6. 専攻分野

第2章 役員、評議員、名誉会員

第2条 理事定数15名のうち12名は細則第3条及び第4条に定める方法に従い、会員の直接選挙により選出する。残り3名は専門別、地域別を考慮して理事会で選定し、評議員会の議を経て委嘱する。この3名は2年毎に理事会で選定する。理事選挙は2年ごとに6名の改選を行う。理事は就任する時期に満65才までのものとする。

第3条 理事の選挙に当って選挙管理委員会を設け委員は正会員の中から理事長が委嘱する。選挙管理委員会は理事選挙要項に従い事務局の所在地で選挙事務を行う。

第4条 理事選挙要項は下記の如くする。

1. 選挙管理委員会は事前に会員名簿を作成して「神経化学」に掲載する。理事の選挙権及び被選挙権は投票締切日の6カ月以前に正会員となったものに限る。
2. 正会員で選挙事務に異議あるものは投票締切日の10日前までに選挙管理委員会に申し出なければならない。
3. 選挙管理委員会は正会員2名以上の推薦のあった正会員および評議員（但し理事被選挙権者のみ）をもって理事候補者名簿を作成し、会員に配布し、投票の資料とする。

4. 投票は選挙管理委員会の定める投票用紙をもって行い無記名3名以内の連記とする。
5. 投票は郵送をもって行う。
6. 当選者は得票数の多い上位から6名を決定する。同票の場合は年令順とする。
7. 当選者が辞退し、又は選挙終了後1年未満の期間内に理事に欠員を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。
8. 選挙後1年以上経過した後理事に欠員を生じた場合は補充を行わない。但し3名以上の欠員を生じた場合は6ヶ月以内に補充選挙を行うものとする。
9. 開票は選挙管理委員会が会員の中から委嘱した立会人のもとに行う。ただし会員は誰でも開票に立会うことが出来る。

第5条 理事長、副理事長は理事会の互選により決める。任期は2年とし重任を妨げない。

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

申請者は、研究歴・会員歴満5年以上で、評議員2名以上の推薦を必要とし、履歴書・業績目録を添付の上、理事長に提出する。

神経化学領域に関連した講座あるいは部門の長になった者等には上記の原則によらず、特別の考慮を払う。

理事長はこれに基づき、理事会において審査し、適格者は総会において選任される。

第7条 監事の選出については理事会が理事以外の正会員の中から候補者を選び総会の承認を経て理事長が委嘱する。

第8条 名誉会員は、次の1項に掲げるもののいずれかの資格を有する場合、2項の手続きを経て総会の議決をもって推薦される。

1. 資 格

- (1) 永年、会員として本会に多大な貢献をした者で、原則として満65歳以上であること。
- (2) 神経化学領域で学術的に特に顕著な業績をあげた者（外国人を含む）。

2. 手続き

- (1) 理事または監事を経験した者2名以上による推薦書（本学会への貢献度を示すもの）と履歴書、業績目録（10篇以内）を添えて、理事長に提出する。
- (2) 理事長はこれを理事会で審議し、候補者を総会へ推薦する。

第3章 事 業

第9条 機関誌「神経化学」の編集委員は理事会の承認を得て理事長より委嘱する。

第10条 機関誌の英文名は「Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry」とする。

第11条 本会の目的を達成するため理事会が必要と認めた時、会員の中から専門委員を委嘱し、委員会を構成することが出来る。

委員の任期は2年とし、原則として再任を妨げない。

第4章 付 則

第12条 昭和59年11月の会則及び細則変更後に行われる最初の理事選挙に限り、会則第20条及び細則第2条、第4条の規定にかかわらず、次の特例を設ける。

1. 投票期日のメ切を昭和60年2月16日とする。
2. 今回の選挙にあたっては被選挙権者に現理事を含むものとし、得票順に12名の当選者を決定する。投票は無記名6名以内の連記として郵送をもって行う。
3. 当選者のうち得票数上位6名のものの任期は4年とし、下位6名のものは2年とする。
4. 今回の当選理事の任期は上位6名のものについては昭和64年2月迄、また下位6名のものについては昭和62年2月迄とし、重任されない。理事会で選ばれる3名の理事の任期は昭和62年2月迄とし、重任することは出来ない。

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 最優秀奨励賞受賞は原則として1件程度とし、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<研究題目><背景・目的><結果><学術的意義・特色・独創的な点に>分けてA4用紙2枚以内に記入すること。

【その他の提出書類】

- ・申請者の略歴
 - ・業績目録：英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて記入し、学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは記入しない。
 - ・選考に関連する主要論文の別刷り。3編を8部ずつ。
- 2 奨励賞の選考に関しては日本神経化学会奨励賞選考委員会がこれにあたる。
 - (1) 選考委員は7名とし、理事会において研究分野、地域性、所属等に偏りが無いことを考慮して評議員から委員を選出し、理事長が委嘱する。選考委員の名前は公表する。
 - (2) 委員の任期は2年とし、連続2期までとする。
 - (3) 委員は互選により委員長を選出し、理事長がこれを委嘱する。
 - (4) 委員会は理事長の諮問に応じて受賞者の選考を行う。
 - (5) 選考委員長は選考の経過並びに結果について理事長に報告する。

3 選考方法

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

4 日本神経化学会奨励賞の英文名

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

5 その他の申し合わせ事項

選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考委員を辞退すること。

科学研究費審査委員候補者推薦方法

1 第1段審査委員候補者

- (1) 日本神経化学会（以下「学会」という）から日本学術会議へ推薦する委員候補者数は、推薦を依頼される数とし順位を付けて提出する。
- (2) 委員候補適任者は学会正会員で、研究者番号を有し、かつ、科学研究費申請資格のある者（以下「有資格者」という）2名以上の推薦により有資格者の中から選出する。この際、委員候補適任者の数が上記割り当て数の2倍以下である場合、又は、分野構成等で問題がある場合は、理事会で理事2名以上の推薦をもって委員候補適任者を補充する。
- (3) 委員候補者は委員候補適任者のうちから、全有資格者の選挙により選出する。選挙の結果は公表されない。

2 第2段審査委員候補者

- (1) 学会から日本学術会議へ推薦する委員候補者は、推薦を依頼される数とし順位をつけて提出する。
- (2) 委員候補適任者は、理事会が第1段審査委員候補適任者を参考にして有資格者の中から選出する。
- (3) 委員候補適任者の数は、推薦された数の3倍が望ましい。
- (4) 委員候補者は、委員候補適任者の中から、有資格者である学会評議員の選挙により選出し、順位を付けて日本学術会議に推薦する。選挙の結果は公表されない。

3 選挙

委員候補者の選挙は、「日本神経化学会科学研究費審査委員候補者選挙に関する内規」に従って投票により行う。

4 本推薦方法および内規の見直し

必要に応じて理事会において行う。

科学研究費審査委員候補者選挙に関する内規

(平成 5 年10月26日改正)

(平成14年 2 月19日改正)

審査委員候補者の選挙は下記の要領に従って行う。

- 1 選挙にあたって選挙管理委員会を設け、その委員は日本神経化学会正会員で研究者番号を有し、かつ、科学研究費申請資格のある者（以下「有資格者」という）のなかから理事長が委嘱する。
- 2 選挙管理委員会は、選挙に先立って、有資格者又は理事会から推薦を受けた科学研究費審査委員候補適任者の名簿を作成する。
- 3 第1段審査委員候補適任者は、有資格者2名以上の推薦又は理事会で理事2名以上の推薦を受けた有資格者とする。
- 4 第2段審査委員候補適任者は、理事会が選出した有資格者とする。
- 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。
- 6 審査委員候補者の選挙人は、全有資格者とする。
- 7 選挙人及び審査委員候補適任者は、投票締め切り日の6か月以前に正会員となった有資格者に限る。
- 8 審査委員候補適任者の投票は、選挙管理委員会の定める投票用紙を用い、3名を超える推薦依頼があった場合は2名以下の連記無記名、3名以下の推薦依頼があった場合は単記無記名とする。
- 9 投票にあたっては外封筒に氏名の他に研究者番号を記入することとし、この記入のないものは無効とする。
- 10 投票は郵送をもって行う。
- 11 第1段及び第2段審査委員候補者は、次点者を含め得票の多い上位から順位をつける。同票の場合は生年月日の若いものから順位をつける。
- 12 開票は選挙管理委員会が行う。
- 13 選挙管理委員会は開票の結果を理事長に報告する。

付則 1 この内規は平成3年10月16日より施行する。

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、(財)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 9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会

TEL: 03-3475-5618 FAX: 03-3475-5619 E-mail: naka-atsu@muji.biglobe.ne.jp

アメリカ合衆国における複写については下記に連絡して下さい。

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@muji.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

編集後記

岡野前編集委員長の後を受け、今後2年間、「神経化学」の編集・出版を担当させていただきます。宜しくお願い致します。学会活動の伝達や記録といった役割は当然のこととして、少しばかり新しい企画を加えて行きたいと考えています。次号から、役員の顔がみえ哲学が伝わるような連載や、次代の担い手となる若い会員の方々の研究を紙面の許す限り紹介して参りたいと考えます。

(柳澤 勝彦)

神経化学 42巻 第4号

平成 15年12月20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