

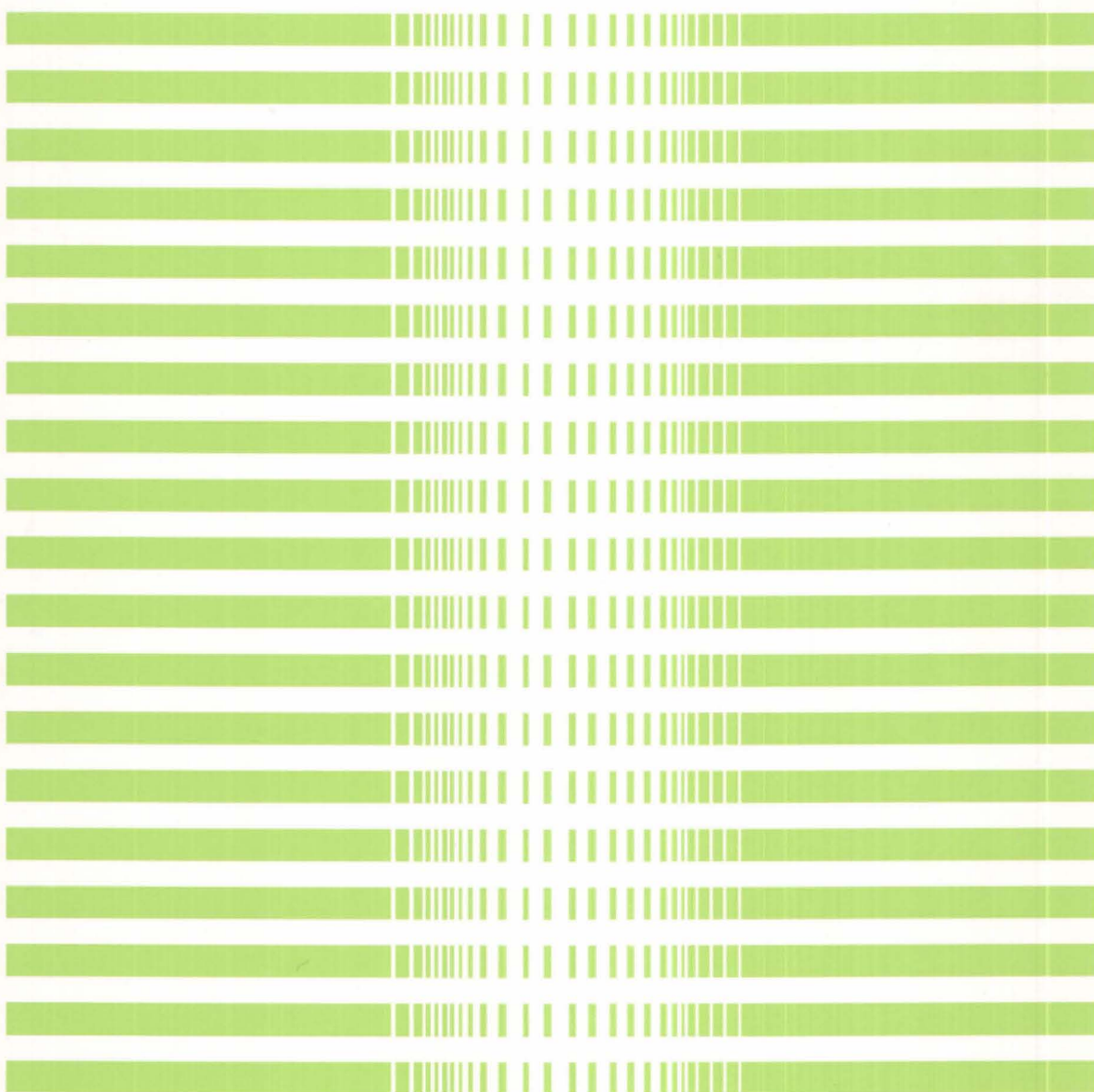
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.43 (No. 4), 2004



平成 16 年 12 月

目 次

おしらせ	635
理事選挙についてのお知らせ	
議 事 録	637
理事会、評議員会、総会	
理事会からのお知らせ	645
事務局変更のお知らせ	
Eメール配信開始のお知らせ	
国際神経化学会 (ISN) 入会について	
委員会だより	650
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、奨励賞選考委員会、編集委員会	
奨励賞受賞者研究紹介	659
鹿川哲史 (熊本大・発生医学研究センター・転写制御)	
上口裕之 (理化研・脳科学総合研究センター・神経成長機構)	
東原和成 (東京大院・新領域創成科学・先端生命科学・分子認識化学)	
橋本 均 (大阪大院・薬・神経薬理)	(50音順)
大会後記	703
遠山正彌 (大阪大院・医・ポストゲノム疾患解析学)	
次期大会のご案内	705
神庭重信 (九州大院・医・精神病態医学)	
学会揭示版	706
理事長選挙有権者名簿	710
学会会則等	717
編集後記	727

理事選挙についてのお知らせ（公示）

2005年度よりの日本神経化学会理事選挙を会則・細則に基づき、郵便投票により行います。

投票締切期日 2005年2月15日（火）

「神経化学」43巻4号に記載した会員名簿をもって選挙人名簿といたします。
但し、2004年8月14日以前に入会された正会員の方に限ります。

2004年12月1日

日本神経化学会
選挙管理委員会

理事選挙 日程

2004年	12月1日	選挙管理委員の委嘱
	12月末	選挙人名簿送付 候補者推薦依頼（2005年1月6日必着）
2005年	1月下旬	投票用紙、理事候補者名簿の送付 異議申請（2005年2月5日必着）
	2月15日	投票締切（消印有効）
	2月18日	選挙管理委員会の開催 開票 当選者の決定

理事候補者の推薦について（依頼）

2005年に行われます理事の改選にあたり、評議員（但し現理事・監事および1939年3月1日以前出生者は除く）は理事候補となりますが、その他の正会員の方でも正会員2名以上の推薦があれば候補者として登録されます。適任者があれば2005年1月6日（必着）までに事務局まで推薦人が署名・捺印の上、文書で申請してください。

2004年12月1日

選挙管理委員会

選挙管理委員

岡野ジェイムス洋尚（委員長）	今泉 美佳	大島登志男	岡本 仁	小泉 修一
	中嶋 一行	浜之上 誠	藤田 忍	山田 麻紀

選挙管理委員会

160-0016 新宿区信濃町35信濃町煉瓦館 財団法人国際医学情報センター内
日本神経化学会選挙管理委員会
TEL. 03-5361-7107 FAX. 03-5361-7091

議 事 録

理 事 会 議 事 録

2004年度 第3回理事会

日 時：2004年 9 月20日（月）12時10分～15時

場 所：大阪国際会議場 7 階

出席者：御子柴克彦、熊倉鴻之助、岡野栄之、高坂新一、井上和秀、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）、西澤正豊（奨励賞選考委員長）、
黒木俊秀（神庭重信代理）
欠席者：神庭重信

議 題

議事に先立ち、御子柴理事長より挨拶がなされた。

1. 日本学会事務センターの件

御子柴理事長より学会事務センターの状況（破産）についての説明があった。

学会として、8月17日に主に関東を中心とした理事による臨時理事会を開催したこと、さらに学会事務について、庶務担当理事、副理事長を主として検討し、見積金額、公共性、経費を考慮して、国際医学情報センターに依頼することを、もちまわりの理事会で了承を受けた旨の説明があった。国際医学情報センターへの事務依頼は案件として、評議委員会、総会に提案される。なお、学会事務センターによる議事録が作成されないため、島田理事、佐藤理事が議事録を作成の担当となった。

2. 会則改定の件

岡野庶務担当理事より、国際医学情報センターに事務を新たに依頼するに際し、事務所所在地についての会則変更を行いたい旨の説明があった。理事会にて了承され、総会にて提案されることとなった。

3. 庶務報告

岡野庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

(1) 会員状況報告

・会員数（2004年7月31日現在）

名誉会員	18名
一般会員	1335名
学生会員	269名
賛助会員	23名
団体会員	13名

・会員異動状況（2003年8月1日以降）

新入会者	103名
退会者	163名
物故会員	2名（西本征央先生、木村尚博先生）

(2) 理事改選の件

会則第20条、15名のうち9名の理事が2005年2月にて、任期満了となるため、岡野庶務担当理事より、同理事が選挙管理委員会を構成し改選（6名）を行う予定であること、さらに科学研究費の選考委員も同時に選考予定であるとの説明があった。なお、科学研究費の審査委員は学会からの参考資料をもとに日本学術振興会が選定するが、学会が正規の手続きに基づいた委員の選考結果は尊重されるとの説明も併せてなされた。

4. 国際医学情報センターについて

御子柴理事長より、国際医学情報センターについて、設立の経緯、所在地、基本資産など（67名、基本財産4億）、事務代行の実績などについて説明があった。なお、日本神経化学会については、今まで学会事務センターが行っていた事務を全て引き継ぐ（入退会、会費、学会誌送付、会計業務、庶務業務、編集業務）予定であり、学会費は、学会名義の口座で振り込む形の請求書とし、学会名の口座を管理する予定であることが説明された。その他、国際医学情報センターは図書館を持っており、そこでの雑誌の閲覧は自由であること、会議室（2部屋）も予約すれば使用できることも説明された。今後、一ヶ月以内でデータの移行を行う予定であるとの説明の後、質疑が行われた。

5. 出版・広報報告

柳澤出版・広報担当理事より、機関誌の編集、ホームページの管理について説明があった。機関誌は年4号発行を維持、そのうち2号は大会と関係ない形で発刊予定であり、若手の紹介、理事の紹介記事等を入れる。2005年1号まで企画は進んでいる旨、説明があった。併せて、会員への連絡方法について意見交換を行い、経費削減の目的もあり、emailを基本として情報配信をはかることを広報、将来計画委員会（または理事長）より総会に提案することとなった。その際のセキュリティーについて（特にコンピューターウイルスへの対応）質問があったが、国際医学情報センターでは専用の人員・設備を有し、大阪にも分室があり、データは二カ所で、金庫で管理している。安全対策には留意している旨の説明があった。なお、

12月発刊予定の学会誌において、email配信受け入れの意志を確認すること、メールアドレスはその際メールにて返信することで収集すること、さらに配信を望まない会員は、パスワードで学会のホームページをみることができるようになっておけばよいとの議論があった。海外からのアクセスにどのように対応するかについては、今後検討することとした。

6. 委員会報告

(1) 国際対応委員会

池中国際対応委員より、前日に開かれたISN理事会も含め報告がなされた。

ISNの今後の予定について説明があり、日本の対応について議論した。なお、ISNは現在池中理事のみが日本から出席しているが、ISNの会員を増やし、日本選出の理事を増やす必要性が議論された。

(2) 研究助成金等委員会

馬場理事より説明があり、東レ科学振興財団への応募が二件あったものの、井上科学振興財団、内藤、東レ（科学技術賞）は応募がなかった旨説明があった。

(3) 脳研究推進委員会

辻理事より脳研究推進委員会にて行った「脳研究の推進」に関するアンケート結果の概略について説明があり、27名から回答を得たこと、回答のなかには、研究費不足、特定の研究者への研究費配分の集中に問題があるとの指摘があり、さらに政府への働きかけの足りなさを訴えたものもあった。そのほか、基盤研究A、Bを増やすことの必要性を訴えたものや、アカデミックパスの設計が不十分（postdoc）との指摘などがあった。この結果を受け、学会として何らかのアクションを起こす方向で検討している旨の説明があった。

(4) 将来計画委員会

熊倉副理事長より、プログラム編成に対する学会の意見を文章化して、申し送りしてはどうかとの提言あり、島田理事の協力のもと、原案が資料として提出された。原案について、検討を行い、神経化学会のポリシーをどう伝えるかに考慮した文章、他学会とのジョイントを支持する意見も多いなどの議論があり、これらを受け文章の詳細は、改めて熊倉副理事長に一任となった。

7. 第49回日本神経化学大会について

鍋島大会長より第49回について、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大会として2006年9月14-16日に開催予定である旨案内があった。オーラルを主体とし、オーラルのものもポスター掲示する方向で検討している。

併せて、鍋島理事より2004年オープンシンポジウムについての説明があり、また2005年は現在3課題提案。以前からのものを3題いれ、検討中である旨の説明があった

8. 会計中間報告

高坂会計担当理事より、日本学会事務センターの破産を受け、今回特別に会計中間報告をするとの説明が為された。

預け金（1,017,186円）、未収入金（1,787,000円：先に払ってしまっていた管理費）この二

つが返還されない可能性があり、支出の部で雑損としてこの額を計上するとの説明があった(但し、数字は8月17日現在)。更に、高坂理事より、2004年度決算見込みについて説明があり、繰り越し金が1,000万程度となる見込みであると説明された。

植村監事より、日本学会事務センターの不正経理について、このような事態になったことが遺憾であるとのコメントが表明されたが、理事長より、日本学会事務センターにおいてこの事件が起きた背景についての説明もなされた。

高坂会計担当理事より、学会の収入計算にあたり、納入率を90%として計算しているとの説明があり、今後納入率をあげるための工夫についての議論があった。

9. 平成17年度予算

高坂会計担当理事より2005年度予算案について説明があった。

2,500万円程度の総額であり、理事の選挙、科研費の担当者の選挙があり、通信費を増額している事、事務委託費は550万円から450万円に変更になっていること(国際医学情報センターの見積もりによる)、見積もりにあわせて、出張費は別立てとなっていることの説明がなされた。

10. 評議員選任の件

岡野理事より前年度奨励賞受賞者の評議員への推薦があり、了承された。

11. 名誉会員推薦の件

御子柴理事長より中嶋照夫京都府立医科大名誉教授の推薦があり、了承された。

12. 第48回日本神経化学会の件

神庭理事の代理として、九州大学黒木助教授より、平成17年9月28日-30日にシーホークホテル&リゾート(福岡市)にて、Translational Researchに的を絞り、「分子から脳を探る」From Bench to Bedをテーマとし、開催予定である旨挨拶があった。

13. その他

第50回日本神経化学会の大会長について議論があり、高坂理事が大会長として推挙され、承認された。日本神経科学会との合同大会の予定であることが説明された。

評 議 員 会 議 事 録

日 時：2004年 9 月21日（火）11：30～12：30

会 場：大阪国際会議場

議 長：御子柴克彦 理事長

副議長：熊倉鴻之助 副理事長

高坂 新一 会計担当理事

岡野 栄之 庶務担当理事

御子柴理事長より業務委託先の日本学会事務センターの破産について報告がなされた。引き続き高坂会計担当理事より本学会の金銭的な損失額試算について説明がなされた。

事務センター破産に伴い事務局業務が停止してしまったため、急遽、新しい業務委託先を探したところ5社より見積の提出があった。

各社から提出された業務委託見積、学会事務の実績、公共性を考慮して（財）国際医学情報センターに事務業務を委託することが提案され了承されたため総会に諮る事とした。

また本学会では個人情報保護の観点から全会員を対象としたメール配信を行っていなかったため、今回のような学会の緊急事態に際し会員への連絡が取れなくなっていた。今後は各会員にメール配信の可否を問い、了承した会員を対象に電子メールによる情報発信を行う事が提案され了承された。

（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：2004年9月23日（木）11：30～12：30

会 場：大阪国際会議場

議 事：

1. 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。

2. 日本学会事務センターの件

御子柴理事長より業務委託先の日本学会事務センターの破産について報告がなされた。新しい事務局（業務委託先）として（財）国際医学情報センターへの事務委託が提案され了承された。

3. 会則改定の件

新しい事務局（業務委託先）が了承されたため、岡野庶務担当理事より事務局所在地に関する会則改定が提案され了承された。

日本神経化学会 会則

会則（現行）

第1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。

会則（改定案）

第1条 本会の事務所を東京都新宿区信濃町35 財団法人国際医学情報センター内におく。

4. 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。

また、現在の理事のうち、理事9名の任期は平成17年2月末日までとなっている。来年早々選挙を実施するが選挙管理委員会の人選は慣例として庶務担当理事に任されている。今回も庶務担当理事に一任することが了承された。

5. 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。

また、本学会では個人情報保護の観点から全会員を対象としたメール配信を行っていなかったため各会員にメール配信の可否を問い、了承した会員を対象に電子メールによる情報発信を行う事が提案され了承された。

次号の学会誌に同意書を同封し了承した会員を対象にメール配信を実施する事とした。尚、メール配信を希望しない会員には従来通り郵送する。

6. プログラム編成報告

遠山大会長より、プログラム編成経過が報告された。

7. 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。

8. 平成15年度決算の件

高坂会計担当理事より平成15年度決算書が説明された。引き続き植村監事より監査報告がなされ、了承された。

9. 平成17年度予算案の件

高坂会計担当理事より学会事務センター破産に伴う本学会の金銭的な損失額について説明がなされた後、平成17年度予算案が提案され了承された。

10. 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4名が示され了承された。

小泉 修一（国立医薬品食品衛生研究所）

田丸 輝也（東邦大・医・生理学第2講座）

永井 義隆（大阪大・医・ゲノム機能分野）

山田 真久（理化学研究所脳科学総合研究センター）

（任期：2005年総会終了迄、所属は申請時のもの）

11. 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1名について推薦され了承された。

中嶋 照夫 氏

12. 次期大会の件

神庭重信大会長より次期大会について説明がなされた。

第48回日本神経化学会

テーマ：分子から脳を探る：From Bench to Bed

日 時：2005年9月28日－30日

会 場：シーホークホテル&リゾート（福岡市）

第49回大会について大会長に内定している鍋島教授より説明がなされた。

日 時：2006年9月14日－16日

会 場：名古屋国際会議場

第49回大会は日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会との3学会による合同大会となる。

また、第50回大会（2007年）の大会長として高坂新一所長（国立精神・神経センター神経研究所）が内定した。第50回大会は日本神経科学学会との合同大会となる。

13. 平成16年度奨励賞選考結果報告

西澤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た。

「平成16年度奨励賞受賞者」

鹿川 哲史（熊本大・発生医学研究センター・転写制御）

「オリゴデンドロサイトの発生制御機構の解析」

Molecular Mechanisms Underlying Oligodendrocyte Development

上口 裕之（理研・脳科学総合研究センター・神経成長機構）

「神経軸索成長の分子機構の研究」

Molecular Mechanisms of Axon Growth

東原 和成（東京大・院・新領域創成科学・先端生命科学・分子認識化学）

「嗅覚受容体の構造と機能に関する研究」

Studies on structure and function of olfactory receptors

橋本 均（大阪大・院・薬・神経薬理）

「神経ペプチドPACAPの分子薬理的機能解析」

Molecular and pharmacological analysis of neuropeptide PACAP functions

「平成16年度最優秀奨励賞受賞者」

東原 和成（東京大・院・新領域創成科学・先端生命科学・分子認識化学）

橋本 均（大阪大・院・薬・神経薬理）

（報告内容等については、理事会議事録を参照のこと）

理事会からのお知らせ

事務局変更のお知らせ

日本神経化学会 理事長 御子柴 克彦

日本神経化学会は、平成16年11月1日付で学会事務局ならびに会費納入を下記のとおり変更することとなりました。従来日本学会事務センターで行ってまいりました各種お問い合わせは新事務局にて対応いたします。事務引継ぎに伴い、当初若干のご迷惑をおかけすることがあるかと存じますが、何卒ご容赦のほどお願い申し上げます。

1. 日本神経化学会 新事務局（平成16年11月1日から）

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

財団法人 国際医学情報センター内 日本神経化学会事務局

T E L : 03-5361-7107

F A X : 03-5361-7091

E-mail : jsn@imic.or.jp

2. 会費納入について

今後、日本神経化学会名義の郵便振替口座に払い込みいただきます。新事務局より口座番号等が印刷された専用の請求書兼払込用紙が順次送付されます。

日本学会事務センター名義の旧口座へは、払い込まないようお願いいたします。

※なお、大会に関しましては、大会事務局へお問い合わせ頂きますようお願い申し上げます。

Eメール配信開始のお知らせ

出版広報担当理事 柳 澤 勝 彦

Neuro2004開催時に行なわれた総会で、この度の学会事務センター問題等、その対応について会員への迅速かつ直接的な連絡が必要となる事態に備え、Eメール配信を始めることが承認されました。このシステムの導入は、年間60万円を超える通信費の削減の観点からも意味のあることと考えます。各会員のEメールアドレスの管理については学会事務局ならびに理事会により厳密に管理されることは当然のことですが、ウイルス感染等の懸念をもたれる会員もあらうかと思われます。そこでEメール配信への同意の如何を各会員からの事務局へのEメール送信をもって確認させて頂くことと致します。同意頂ける会員は「Eメール配信に同意する」ことを明記し、下記アドレスに速やかに送信して下さい。助成金の申請案内等、様々な連絡がこれまで以上に滞りなく行なわれ、学会活動全体の活性化の基盤にもなる重要なシステムと考えます。一人でも多くの方の同意をお願い致します。尚、Eメール配信を希望されない会員にはこれまでどおりの機関誌を通じた連絡を致します。

日本神経化学会事務局 jsn@imic.or.jp

国際神経化学会（入会）について

国際対応委員長 池 中 一 裕

国際神経化学会（International Society for Neurochemistry: ISN）は全世界の神経化学研究者の情報交換を目的として作られた学会です。ISNでは隔年で大会を開催しており、次回は2005年8月21日から26日までInnsbruck（Austria）、次々回は2007年8月19日から24日までCancun（Mexico）で開かれます。プログラムは毎回充実したものであり、世界のトップクラスの脳神経系の研究者が集まり、多くの情報を収集することができます。Ph.D.またはM.D.を取得して8年以内の若い研究者には大会参加への旅費が補助される制度があります。今、ISNに入会されますと、いろいろな特典がありますので、是非この機会にご入会下さい。

ISNに入会すると、

- 1) その年の12月までの会費が免除になります。
 - 2) ISN大会の参加費が会員レートになります
 - 3) Journal of Neurochemistryの購読料が割引になり、online版には無料でアクセスできます。
 - 4) Neurochemical Societies newsletter, Neurochemistry Newsが年に2回送付されます。
- 入会資格：**Ph.D., M.D.もしくは同等の学位を有するもので、広く神経化学に関連した活動を行うことが期待できる人。

年 会 費：US\$40

ただし、新しく入会した人にはその年の12月までの会費が免除されます。また、最近神経化学分野での研究を始め博士課程を修了したばかりの人、または今後も神経化学分野での活動を行うことが期待される博士課程にある人は入会后4年間会費を減額（US\$20）される資格があります。

入会方法：入会フォーム（<http://www.neurochem.org/>）（入会フォームには現会員の署名が必要です。）、履歴書（英文）、論文リスト（3つ：著者名、タイトル、ジャーナル名、巻号、ページ、掲載年の順）を下記まで送付のこと（現在オンラインでの入会申し込みはしておりません）

Dr. Roger F. Butterworth

Director, Neuroscience Research Unit

Professor of Medicine, University of Montreal

Hopital Saint-Luc du CHUM

1058 St-Denis Street

Montreal, Quebec

H2X 3J4 Canada

Email: isn.butterworth@sympatico.ca

（注）それぞれの名前、住所等はタイプするか、わかりやすくはっきりと記入すること、また入会が認められたのちに会費を納入すること。

委員会だより

シンポジウム企画委員会

シンポジウム企画委員会の任務の一つは、学会の活性化を図るために理事会主催のオープンシンポジウムを企画することである。従ってオープンシンポジウムの企画に際して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。大阪でのNeuro2004のオープンシンポジウム決定に当たって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6つのシンポジウム案が寄せられたが、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、「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」を取り上げることに決めた。理事会の承認を受け、以下の企画で大阪国際会議場で大会初日の9月21日に開催した。

趣旨と意義：

近年研究者の業績を社会に還元することが要求されるようになった。産学協同が叫ばれ、研究者主導のベンチャー企業の設立も珍しくなくなった。神経化学領域の研究でも研究成果を社会に還元されている先駆者がいる。これら先生方から研究成果をどのように特許申請をされ、臨床治験を開始し、創業にいたったかそのノウハウを伺う。

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

オーガナイザー：渡辺 恭良（大阪市立大学大学院医学研究科）

鍋島 俊隆（名古屋大学大学院医学系研究科）

遺伝子の発現データの解析ツールGeneFISの開発

折原 進（三井情報開発株式会社）、本多 裕之（名古屋大学大学院工学研究科）

グレリン（Ghrelin）の発見とその生理的意義

寒川 賢治（国立循環器病センター研究所）

球脊髄性筋萎縮症治療薬の開発

祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科）

神経変性のmechanism-based治療技術の開発・筋萎縮性側索硬化症および上位運動神経変性疾患の治療

秦野 伸二、池田 穰衛（東海大学総合医学研究所）

中枢神経系創薬のための行動科学研究ラインアップ

鍋島 俊隆、野田 幸裕（名古屋大学大学院医学系研究科）

どの講演もアカデミックなレベルは超一流で、しかも会員が不得意とする非常にプラグマティックな内容を含んだ報告で、会員一同に大変参考になる情報をいただき、また刺激を受けた。今後演者の研究はもとより、臨床治験や起業が成功裏に展開することが神経化学会の発展に繋がることと思う。

残念なことに会場が満席になる所、会場設定の仕方が悪く、入り口付近に立ち見の聴衆が多く、多くの方が入場できなかったそうである。次年度はこのことを参考にして、運営に反映させる必要がある。

シンポジウム企画委員会の提案として、日本神経化学会と同じように疾患と分子にターゲットを絞っている他学会と共同してシンポジウムを企画し、さらに合同学会を開催することがある。その成果としてNeuro2004では日本生物学的精神医学会と合同してシンポジウム「精神神経疾患の分子基盤と治療戦略」を9月23日に開催した。

趣旨と意義：

高齢化によるアルツハイマー病、脳虚血など認知機能障害を伴う神経変性性疾患、ストレスに関連する慢性疲労症候群を始め、うつ、統合失調症など多くの精神疾患に対応することが現代社会の課題となっている。最近の分子生物学の進歩によって、これら難しい疾患についても、その発症メカニズムの分子基盤が明らかとされつつある。本シンポジウムではこれら最新の情報にもとづく治療戦略について考えたい。

精神神経疾患の分子基盤と治療戦略

オーガナイザー：御子柴克彦（東京大学大学院医学研究科）

武田 雅俊（大阪大学大学院医学研究科）

小胞体ストレスと神経細胞死

小川 智（金沢大学大学院医学研究科）

アルツハイマー病のワクチン療法

田平 武、原 英夫（国立長寿医療センター研究所）

疲労と疲労感の脳神経機構

渡辺 恭良（大阪市立大学大学院医学研究科）

ストレス—心因性精神障害の脳科学

加藤 進昌、笠井 清登（東京大学大学院医学研究科）

統合失調症の病態生理：特に候補遺伝子DISC1の脳皮質構築にはたす役割から

澤 明（ジョーンズホプキンス大学医学部）

双極性障害の分子基盤

加藤 忠史（理化学研究所・脳科学センター）

両学会からの代表に盛りだくさんの内容で、限られた時間にご発表いただいたので、演者には申し訳ないことになったが、多様な精神疾患についてオーバービューして頂き、精神疾患の病態と現在何がターゲット分子になっているか分かり易く紹介して頂き、会員にとっては有意義なシンポジウムとなった。椅子を追加したが、立ち見の聴衆が会場の後ろ、左右に溢れてしまうほどの盛況であった。演者の皆さんに深謝したい。

この委員会のもう一つの提案事項であった関連領域他学会との合同学会の開催が2006年に名古屋で実現することになったので紹介する。

第49回日本神経化学会

(会長 鍋島 俊隆、名古屋大学大学院医学系研究科)

第26回日本神経精神薬理学会

(会長 尾崎 紀夫、名古屋大学大学院医学系研究科)

第28回日本生物学的精神医学会

(会長 岡崎 祐士、三重大学大学院医学研究科)

の合同開催が各学会の理事会において承認された。2006年9月14日(木)－16日(土)に名古屋国際会議場において開催される予定である。多くの臨床医の参加が見込まれるので、基礎と臨床の研究者の相互理解がより一層進み、精神疾患の分子基盤、その治療戦略が展開することが望まれる。会員諸兄姉は三学会合同学会の企画についてどんどんご提案をシンポジウム企画委員会にお寄せ下さい。

(2004.10.28)

将来計画委員会

開催日時・所：2004年9月22日 11：30～12：30、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、高橋正身、中村洋一、馬場広子、松岡一郎、吉田 明、米田幸雄
欠席者：五嶋良郎

将来計画委員会からの提言を踏まえた理事会の要請に基づいて、大会プログラム編成に対する学会の基本方針に関する申し送り文章の原案を、島田理事の協力のもとに作成し、資料として理事会に提出した。原案について、神経化学会のポリシーをどう伝えるかに考慮した文章、他学会とのジョイントを支持する意見も多いなどの議論があり、これらを受け文章の詳細は、改めて将来計画委員長に一任となった。将来計画委員会では、原案に対する理事会の意見も参考にして、改めて文章の詳細を検討した結果、以下の点についてさらに修正を行う必要があると認められ、委員長を中心に検討を継続することとした。

指摘された点：

1. この文書の位置づけは、「ガイドライン」であることを明確に示す必要がある。
2. ガイドライン第1項、「大会プログラム委員会の構成と役割」に関する文章では、大会長の大会運営方針を尊重することを明確に示す必要がある。
3. 同じく第1項にある、「他学会との合同大会におけるプログラム委員会の位置づけ」については、文章を再検討する必要がある。

国際対応委員会

1) 国際神経化学会 (ISN) への対応

ISNは予算的に充実しており、JSNメンバーのISNにおける活躍が期待される。ISNで活躍するためには多くの理事を当選させることが望ましい。そのためにはISNのメンバー数を増やすことが必要である。現在、ISNの日本人会員は120名程度であり少ないため、評議員は必ずISNのメンバーになることが要望された。

2008年にはISN Conference on a specialized topicsがAPSN地域で行われることになった。JSNとしてはこれを是非日本に誘致したいことが決議された。

2) アジア・太平洋神経学会 (APSN) への対応

APSNにおける機構改革について委員長から説明があった。

会員について：個人会員を主体として運営されることになった。

会 費：国別分類 (World Bank Categories Economic Categories) を使う。順
に40, 30, 20, 15US\$ 学生は10US\$

理事について：11名 (会員より選出) プラス2名 (理事会より選出) 計13名

理事の任期は4年とする。選挙は2年毎に実施され半数ずつ改選される。

選 挙 方 法：全会員からの投票により選出される。

このようにAPSNは個人メンバーにより運営されることになったので、JSNとしても積極的に参加して、APSNで主導的な立場を取れるようにすることが望まれる。

研究助成等候補者選考委員会

日 時：平成16年 9 月22日（水）11：30～12：30

場 所：大阪国際会議場（大阪市）

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）、津田正明（富山医薬大）

欠席者：田中稔久（大阪大）、

審議事項

1. 平成16年度学会内応募状況

(1) 東レ科学技術研究助成賞（学会推薦枠 2 件）

本募集に対し、2 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。また、その内、1 件の応募については、推薦書の内容について、ごく一部の再検討を依頼した。

応募者

(1) 工藤 喬（大阪大・医）

研究課題

「異常蛋白の蓄積による神経疾患の病態解明および治療法の開発に関する研究」

(2) 山下 俊英（千葉大・医）

「代償回路網構築による損傷中枢神経機能修復」

2. その他の褒賞・研究助成金等への推薦についての応募はなかった。

「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などから、この数年、応募数が大変少なくなっております。個人応募、あるいは研究機関を通じた応募にくらべて、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。多くの積極的な応募をお願いします。

奨励賞選考委員会

奨励賞選考委員会は今年度から私西澤正豊と田代朋子、津田正明、仲嶋一範、福井裕行、山脇成人、和中明生の各先生が委員に任命され、私が委員長に互選されておりますので、宜しくお願い致します。

今年度の奨励賞には前年より1件多い7件の応募をいただきました。各委員による厳正な書類選考により、奨励賞受賞者4名を決定させていただきました。受賞者には総会の席上、御子柴理事長より奨励賞が授与されました。

9月22日午後、受賞者4名によるシンポジウムが開催され、その後最優秀賞受賞者の選考会議を開き、議論を尽くして1名を選考するよう努力しましたが、2名が同じ評価となったため、理事長にその旨上申し、2名を最優秀賞受賞者と決定致しました。同じく総会の席上、理事長より東京大学の東原先生、大阪大学の橋本先生に最優秀賞が授与されました。

次年度も神経化学の若い研究者の皆さんから、多数の応募をお待ちしております。また奨励賞受賞者によるシンポジウムにも多数のご参加をお願い致します。

編集委員会

Neuro2004開催中には編集委員会を開き、下記事項を協議、検討、確認した。

1. 学会機関誌「神経化学」の編集・企画

(1) 2004年第4号

議事録（理事会、評議委員会、総会）、各委員会便り、奨励賞受賞者研究紹介、次大会案内、学会掲示板、学会会則（変更案内含む）ならびに編集後記を通常どおり掲載し、2004年12月20日を目処に発行する。尚、会員への緊急連絡の必要性ならびに通信費の削減を目的としたEメール配信開始に関する通知を行ない、同意の得られる会員からは新学会事務局へEメールで連絡することとした。

(2) 2005年第1号

昨年に続き、①理事・役員の自己紹介、②輝け次代の担い手たち、③研究室紹介を第1号固有の企画とし継続し、2005年3月末を目処に発行する。

2. 学会ホームページの管理

学会事務局が移転することを契機に、学会ホームページの管理、運用は大阪大学大学院医学系研究科情報薬理学教室（三木直正教授）から国際医学情報センターに年度内に移管する。同ホームページの英語化については、学会活動の国際化との連動で今後も検討していくこととした。ただし、今年度は事務局の移動の為、ホームページの内容、形式等の変更は次年度以降に行なうこととした。

尚、学会ホームページからの会員情報の公開については、下記3の方針に従い、慎重に進めていくこととした。

3. 会員情報の開示

会員間、また非会員との情報交換の促進等を目的とした会員情報の開示についてはかねてより理事会で議論されてきた。この度、Eメール配信のシステムが起動した段階で、本システムにのせて下記事項について、どの項目までの開示を同意するかについて各会員の意志を確認することとした。

- ① 氏名、所属
- ② 所属機関・部署の電話ならびにFAXの番号
- ③ Eメールアドレス
- ④ 専門領域（用例を示す）
- ⑤ 個人のホームページへのリンク

奨励賞受賞者研究紹介

オリゴデンドロサイトの発生制御機構の解析

Molecular Mechanisms Underlying Oligodendrocyte Development

鹿 川 哲 史

(熊本大学・発生医学研究センター・転写制御分野；
自然科学研究機構・生理学研究所・能動輸送研究部門)

1. はじめに

脳神経系は、高度に分化した多細胞システムを統合することにより高次機能を発現する特殊に分化した器官である。思考や意思の獲得、記憶など複雑な計算も可能とする高次脳神経機能の基盤は、神経系を構成する細胞群の多様性の上に成り立っている。私は、どのようにして神経系細胞の多様性が産み出されるのか？を解き明かすことを目標に、従来は主として解剖学・生理学的手法で進められてきたこの分野に、最も早くから分子遺伝学や発生生物学的手法を取り入れ研究を進めてきた。私が研究を始めた1980年代後半は、まだノックアウトマウス作製の手法が確立されていない時代であったが、「神経系は多様な細胞の相互作用で成り立っているので、神経は個体レベルで解析したい」との思いから、自然発生突然変異マウスでオリゴデンドロサイトの発生異常を示すジンピーマウスの解析から着手した。これがきっかけとなり、今日までオリゴデンドロサイトを中心に神経発生の研究を続けることとなった。

2. オリゴデンドロサイトとは

オリゴデンドロサイトは中枢神経系の主要なグリア細胞の一つであり、その細胞膜の一部が神経軸索周囲を幾重にも取り囲んでミエリンを形成する。ミエリン膜が崩壊する多発性硬化症などヒト脱髄性疾患は重篤な神経症状を示す。急務とされ

る脱髄疾患の治療には、内因性のオリゴデンドロサイト前駆細胞あるいは移植した未分化な細胞から如何にして新たなオリゴデンドロサイト分化を誘導しミエリン膜を再生させるか、が重要な課題とされてきた。しかし、オリゴデンドロサイト分化制御の基本的分子メカニズムが解明されていないため、未だ治療法の確立には至っていない。私はヒト脱髄性疾患 Pelizaeus-Merzbacher 病のモデル動物でありオリゴデンドロサイトの分化異常を示す自然発生の遺伝子突然変異マウスジンピーに着目して研究を始めた。

3. オリゴデンドロサイト分化を調節するミエリンプロテオリピド蛋白質

1985年から1987年にかけて、私の所属研究室を含む様々な研究者の競合の中から、ジンピー変異はミエリンプロテオリピド蛋白質 (PLP) 遺伝子に見いだされ、第5エキソンのスプライス受容シグナル中の点突然変異 (AG→GG) であることが明らかとなった^{1), 2), 3)}。その結果、微量ながら発現しているジンピー PLPmRNA には第5エキソンが含まれず、第4エキソンから直接第6エキソンにスプライスされるため、ジンピー PLPmRNA は異常なカルボキシル末端を持つ PLP タンパク質をコードしている。PLP は中枢ミエリンの主要なタンパク質であり、予想される高次構造から一部がミエリン膜を貫通して、ミエ

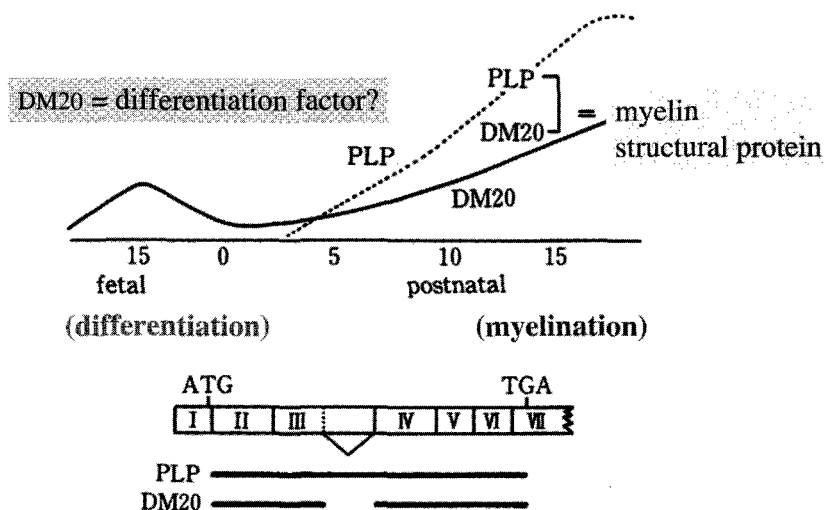


図1 脳の発生時における PLP 遺伝子発現の推移 (生体の科学45(2)126-132より転載)

リンの外膜同士を接着させ、周期間線の形成をはじめとしたミエリン膜の安定化に参与していると考えられる。ジンピー変異には、ミエリンタンパク質としての機能をもつ PLP 遺伝子上に同定されたので、当初期待していた様なオリゴデンドロサイトの分化因子を同定するには至らなかったかの様に思われた。

マウスにおけるミエリン形成は生後3週頃に最も盛んであることが知られている。PLP は、このオリゴデンドロサイト分化の最終段階であるミエリン形成期に出現するタンパク質であるのに、奇妙なことに、ジンピーマウスでは PLP タンパク質が産生される以前である生直後にもオリゴデンドロサイトの変成脱落が観察される。また、ジンピーマウス脳の初代培養系に正常マウスのアストロサイトの培養上清を添加することにより、ジンピーオリゴデンドロサイトが延命されることが報告された⁴⁾。この2つの事実はそれまで考えられてきた PLP の発現時期や機能では全く説明が出来なかった。そこで、PLP 遺伝子産物はミエリンタンパク質としての膜構造の安定化だけでなく、ミエリン形成期以前に発現してオリゴデンドロサイトに対して分化生存因子様の働きを有するのではないかと考えられる様になった。

我々は、RT-PCR 法を用いて、オリゴデンドロ

ロサイト及びその前駆細胞がまだ存在しないと考えられた胎生11日マウス脳に、既に PLP 遺伝子産物が存在するのを見いだした。この遺伝子産物は PLP 遺伝子の選択的スプライシング産物である DM-20であった⁵⁾。また、ジンピーマウス脳内においても胎生期からジンピー型スプライシングを受けた DM-20mRNA の発現が微量検出され、ジンピーマウスにおけるオリゴデンドロサイト分化・成熟異常は、この早期のジンピー型 DM-20の発現に因るものであることが強く示唆された(図1)。PLP 遺伝子産物である DM-20はオリゴデンドロサイト系譜の細胞に発現しているものなのか、オリゴデンドロサイト系譜以外の細胞に発現して二次的なオリゴデンドロサイト分化促進因子の産生を助けているのかが次の疑問点と思われた。そこで、我々はジンピーヘテロ接合体マウスにおける PLP 遺伝子の発現を解析した。PLP 遺伝子はX染色体上にあることから、ジンピーヘテロ接合体雌マウスの個々の細胞ではいずれか1つのX染色体が活性化されている。ジンピーヘテロ接合体雌マウスでは、ジンピー型 PLP を発現するオリゴデンドロサイトが正常型 PLP を発現している細胞に比して生存率が落ちていたことから、幼弱期のジンピー DM-20はオリゴデンドロサイト前駆細胞自身に発現し、その細胞の分

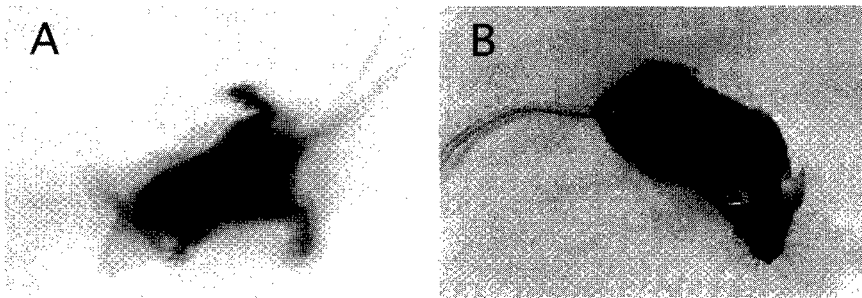


図2 PLP トランスジェニックホモ接合体マウス (A) とヘテロ接合体マウス (B) (最新医学48(10)1560-1566より転載)

化生存に必須であることが明らかとなった⁶⁾。

4. ミエリン形成不全を示す PLP トランスジェニックホモ接合体マウス

さらに、我々は PLP 遺伝子がジンピーの症状の原因遺伝子であることを明らかとすることと、ジンピーの機能回復を目的として、ジンピーマウスに正常な PLP 遺伝子を発現させることを計画した。この目的のために、正常 PLP 遺伝子クローンをを用いてトランスジェニックマウスを作製した。PLP 遺伝子全領域と上流20kbと下流5 kbを含むコスミド PLP-4e をマウスゲノムライブラリーよりクローニングし、これにターミナーゼを作用させて cos 部位で直鎖状にしたものをマウス受精卵にマイクロインジェクションして正常な PLP 遺伝子を常染色体上にも2コピー有するトランスジェニックマウスを得た。このマウスの雄 (X/Y; plp/-) とジンピーヘテロ接合体の雌 (jp/X; -/-) を交配させることにより、ジンピーマウスに正常 PLP 遺伝子を導入することに成功した (jp/Y; plp/-)。このマウスの脳内に正常な PLP 遺伝子産物が検出されたので、外来生 PLP 遺伝子が発現していることが示された。しかしながら、ジンピーマウスの症状の改善は見られず、生後2週目頃から企図振戦を呈し、生後1ヶ月後には強直性痙攣を伴って死亡した。そこで、正常 PLP 遺伝子からの発現をさらに増大させるために外来生遺伝子のホモ接合体を作製した。このために遺伝子導入マウス (plp/-) 同士の交配を行っ

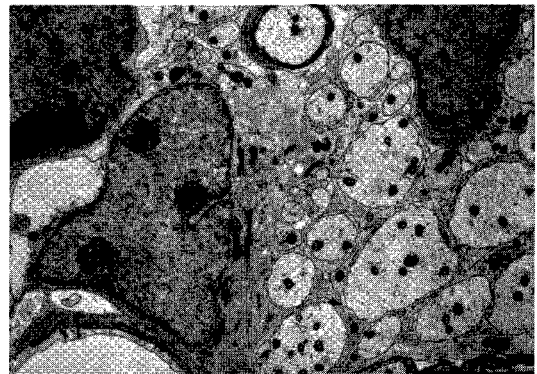


図3 生後20日目における PLP トランスジェニックホモ接合体マウスにおけるミエリン形成不全とオリゴデンドロサイトの異常

たが、出産した仔ネズミの中に生後2週目頃から振戦症状を示すものが出現した (図2A)。これらのマウスの症状はジンピーマウスときわめて類似しており、強直性痙攣を伴って生後1ヶ月ほどで死亡した。遺伝子診断の結果、このような症状を示すマウスは外来性 PLP 遺伝子のホモ接合体 (plp/plp) であった⁷⁾。

PLP トランスジェニックマウスホモ接合体の小脳矢状面切片を用いた免疫組織化学的解析から、PLP トランスジェニックホモ接合体の脳ではミエリン塩基性タンパク質 (MBP) に対する反応も PLP に対する反応も著しく低下しており、ミエリン形成が障害されていることが示された。図3に生後20日齢の PLP トランスジェニックマウスホモ接合体の脊髄のミエリン及びオリゴデンドロサイトの電子顕微鏡観察像を示した。脊髄でもミエリン形成は著しく低下しており、稀に観察される有髄線維も非常に薄いミエリンが形成されて

いた。オリゴデンドロサイトの変成像も検出され、盛んなミクログリアの浸潤も観察された。また、変性初期過程のオリゴデンドロサイトにはジンピー脳でも見られる異常な小胞が多数観察された。PLP や DM-20 は疎水性の強いタンパク質であることから、過剰発現や突然変異により細胞内膜輸送系に異常が生じていることが細胞死の直接の原因であることが推察された^{7), 8)}。これらの結果をまとめると、PLP トランスジェニックマウスホモ接合体は、内因性の PLP 遺伝子に加えを外来性の正常な PLP 遺伝子を 4 コピー有するが、正常な PLP 遺伝子を 1 コピーも持たないジンピーマウスを極めてよく似た性質を示した。以上の結果は、オリゴデンドロサイトの初期の分化段階に PLP 遺伝産物が機能すること、またその際の生産量も厳密に制御される必要のあることを示唆している。

5. 脱髄を示す PLP トランスジェニックヘテロ接合体マウス

さらに興味深いことに、生後 2～3 ヶ月までは行動や外見も正常で、交配に用いていた遺伝子導入マウスヘテロ接合体も、生後 6 ヶ月頃より下肢の麻痺を示し、その後四肢の力が弱まって死亡した (図 2 B)。生後 6 ヶ月マウスヘテロ接合体のミエリンを免疫組織化学的に観察すると、ミエリンが崩壊したと思われる像が観察された。そこで、電子顕微鏡を用いてさらに詳細に解析した (図 4)。生後 20 日齢のヘテロマウスの脊髄はほぼ正常レベルのミエリンが形成されていた。しかし、3 ヶ月頃からミエリンの変成像が観察されはじめ、下肢の振戦を示す生後 6 ヶ月のマウスにはミエリンの変成像や脱髄像が多数検出された。症状の進行には多少の個体差も見られたが、生後 7 ヶ月頃では、ほとんどの神経軸索は無髄であった^{7), 8)}。この様に、PLP 遺伝子はわずかにでも異常な発現をすると、それが例えば正常な PLP 遺伝子であっても脳神経系に異常をもたらす遺伝子であることがわかった。ミエリンを初めから形成できないミエ



図 4 生後 8 ヶ月齢の PLP トランスジェニックヘテロ接合体マウスで観察された脱髄

リン形成不全と、一度形成されたミエリンが脱落する脱髄は臨床的に全く異なり、病因も異なると考えられてきたが、PLP 遺伝子を数倍程度過剰に発現させることによってミエリン形成不全を引き起こしたり、それより少ない量であれば脱髄を引き起こしたりすることは興味深い。我々の研究と前後して、ヒトのペリツェウス-メルツバッヘル病やその動物モデルにおける突然変異が報告された (表 1)。この中には、PLP 遺伝子をふくむ領域の遺伝子重複が原因とされるものも見つかり、我々が作製し、解析してきたマウスがヒト疾患の正確なモデルとなっていることを示している。期せずして我々が作製した PLP トランスジェニックマウスはヒト脱髄疾患のモデルマウスとしてミエリン再生研究に有用なマウスとなった (図 5)^{7), 8), 9)}。

6. CGT の発現を指標としたオリゴデンドロサイト初期発生部位の解析

ミエリンの再生研究に必要な情報として、まずオリゴデンドロサイトの生体での起源を明らかにしたいと考えた。それまで、オリゴデンドロサイトの起源を調べた報告は少なく、また、オリゴデンドロサイト前駆細胞の同定に PDGF α 受容体などオリゴデンドロサイトの発生段階に一過性に発現する遺伝子の発現が指標とされていた。しかし、これらの遺伝子はオリゴデンドロサイト系譜

表1 PLP 遺伝子突然変異の報告例

SPECIES	MUTANT	POSITION	EXON	REF
MOUSE	<i>jimpy</i>	splicing site	V	Nave K. A. et al. 1987 Macklin W. B. 1987
	<i>j^hmsd</i>	Ala ₂₄₂ →Val	VI	Gencic S. et al. 1990
	<i>rumpshaker</i>	Ile ₁₈₆ →Thr	IV	Schneider A. et al. 1992
RAT	<i>md</i>	Thr ₇₄ →Pro	III	Boison D. et al. 1989
DOG	<i>shaking pup</i>	His ₃₆ →Pro	II	Nadon N. et al. 1990
HUMAN	P-M. 1	Pro ₂₁₅ →Ser	V	Gencic S. et al. 1989
	P-M. 2	Trp ₁₆₂ →Arg	IV	Hudson L. D. et al. 1989
	P-M. 3	Pro ₁₄ →Leu	II	Trofatter J. A. et al. 1989
	P-M. 4	Thr ₁₉₅ →Ile	IV	Pratt V. M. et al. 1991
	P-M. 5	complete deletion		Raskind W. H. et al. 1991
	P-M. 6	Val ₂₁₈ →Phe	V	Pham-Dinh D. et al. 1991
	P-M. 7	Asp ₂₀₂ →His	IV	Doll R. et al. 1992
	P-M. 8	Gly ₇₃ →Arg	III	Doll R. et al. 1992
	P-M. 9	Thr ₁₈₁ →Pro	IV	Strautnieks S. et al. 1992
	P-M. 10	Leu ₂₂₃ →Pro	V	Strautnieks S. et al. 1992
	P-M. 11	Gly ₂₂₀ →Cys	V	Iwaki A. et al. 1993
	P-M. 12	Val ₁₆₅ →Glu	IV	Pratt V. M. et al. 1993
	P-M. 13	frameshift	IV	Pham-Dinh D. 1993
	P-M. 14	gene duplication?		Cremer F. P. M. et al. 1987
	P-M. 15	silent? (Gly ₁₂₇)	III	Pratt V. M. et al. 1992
	P-M. ...	unknown		
RABBIT	<i>pt</i>	unknown		

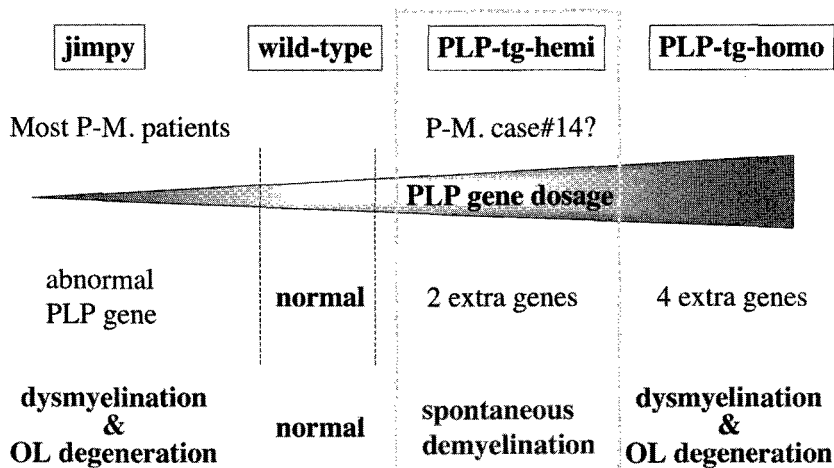


図5 PLP 遺伝子の突然変異や過剰発現による発現量の変化とミエリン異常の相関

に局限した発現であるのか、他のニューロンなどにも一部発現しているのか不明なまま解析に用いられていた。そこで、我々はミエリン膜に特異的な糖脂質であるガラクトセレブロシドの合成酵素である UDP-ガラクトース：セラミドガラクトシルトランスフェラーゼ (CGT) に着目した。CGT は幼弱なオリゴデンドロサイトより持続的

且つ特異的にオリゴデンドロサイトの細胞系譜に発現するため、CGTmRNA の局在変移を解析することにより、オリゴデンドロサイトの起源がわかるのではないかと考えた。CGTmRNA の最も早い発現はマウス胎生17日より頸髄の腹側表面付近に検出された。CGT 発現細胞の分布はその後、ニューロフィラメント陽性の神経軸索に沿って前

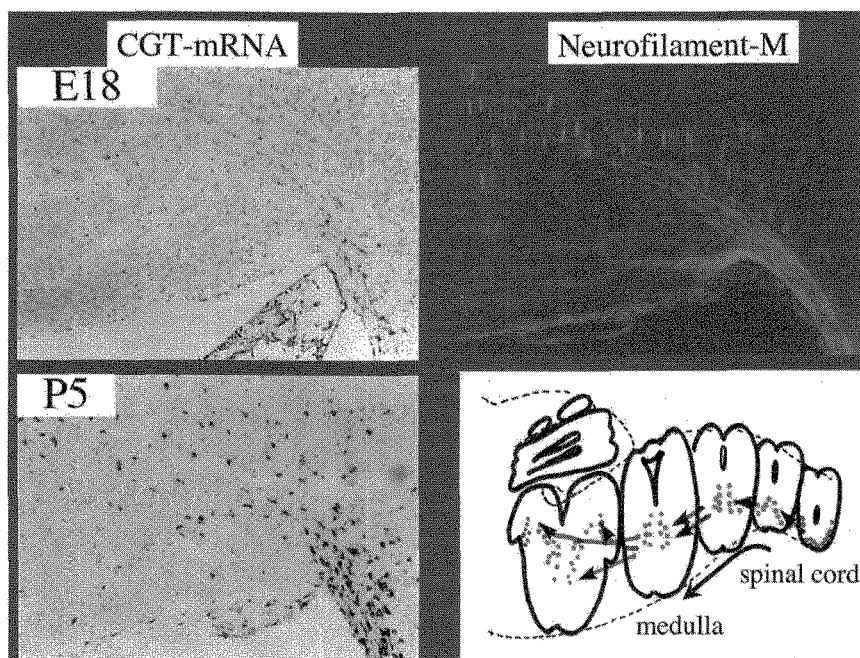


図6 UDP-ガラクトース：セラミドガラクトシルトランスフェラーゼ (CGT) 遺伝子を発現するオリゴデンドロサイトの局在の経時変化

方へ広がり、生後5日目には延髄全体と小脳の白質部分に検出された(図6)¹⁰⁾。この結果は他のグループの報告と良く一致しており、オリゴデンドロサイトが脊髄腹側に由来するか、またはこの脊髄腹側でのオリゴデンドロサイトの発生が背側に比べて早く進行することが示された。後の、ニワトリとウズラのキメラ実験より、脊髄のオリゴデンドロサイトは腹側由来で細胞移動により背側に広がることが示された。

7. Cre-EP システムを用いたオリゴデンドロサイトの腹側起源の解析

さて、前脳領域においてもオリゴデンドロサイト前駆細胞のマーカーである PDGF α 受容体の発現は腹側の予定線条体領域付近の脳室下層より検出され、背側領域に相当する大脳皮質へ広がる。また、ウズラ胚の前脳腹側領域 (anterior to entopeduncular area) をニワトリ胚に移植したところ大脳皮質内のオリゴデンドロサイトはすべて移植したウズラ由来の細胞であったことから、前脳においてもオリゴデンドロサイトの起源は腹

側であることが示唆された。しかし、その一方で in vitro でマウス胎仔大脳皮質の細胞を長期に養うとオリゴデンドロサイト分化誘導因子であるソニックヘッジホッグ (Shh) がなくてもオリゴデンドロサイトに分化することが報告された。また、大脳皮質脳室層 (VZ) 特異的に発現する転写因子 Emx1 の遺伝子プロモーターの下流 Cre を繋いだトランスジェニックマウスと、Cレポーターマウスを交配させて Emx1 を発現する細胞系譜を追跡したところ、大脳皮質オリゴデンドロサイトも Emx1 系譜の細胞であったことも報告された。鳥類とは異なり、哺乳類の大脳皮質は脳室下層 (SVZ) が存在している。我々は、マウスでは SVZ より大脳皮質のオリゴデンドロサイトが産生されることを見いだしており、マウスでは背側組織にあたる大脳皮質からも産生される可能性も考えられた。

オリゴデンドロサイトの発生起源を明確に示すには、生体内でマウス胎仔脳の細胞を標識し、標識された細胞系譜を追跡することが必要である。しかし、細胞標識試薬として一般に用いられ

DiIなどは、オリゴデンドロサイト前駆細胞や神経上皮細胞の細胞分裂が非常に盛んであるため、分裂毎に試薬が希釈されてしまい追跡が困難である。また、増殖細胞の標識方法として、レトロウイルスを用いる方法があるが、領域特異的な標識が出来ないために発生源を解析するには不向きである。そこで、我々は、マウス子宮内エレクトロポレーション法と ROSA レポーターマウスシステムを組み合わせた新しい細胞標識方法 (Cre-EP system) を開発した。すなわち、まず、Goulding 博士と共同で、すべての体細胞で普遍的に発現している ROSA26 遺伝子座に [loxP-転写終結シグナル-loxP-GAP43-GFP] を連結したターゲティングマウス (ROSA レポーターマウス) を作製した。このマウス胎仔の側脳室に、子宮外からガラス製マイクロピペットで CAG プロモーター下流に cre 遺伝子を連結したプラスミド DNA を注入する。DNA が陰性に帯電していることを利用して、陽極が腹側になるよう電極で子宮を挟みエレクトロポレーションを行うと、ねらった腹側領域だけに Cre 蛋白質を発現させ、発現した細胞を GFP でマーキングすることが可能となった。この方法の確立により、大脳の腹側あるいは背側に由来する細胞とその娘細胞の系譜を追跡することが可能となった^{11), 12)}。

エレクトロポレーションによりプラスミド pCAG-Cre を導入した ROSA レポーターマウスでは、中枢神経系の主要な細胞であるニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの3種類の細胞に GFP の発現が観察されたことから、Cre-EP 法ですべての細胞系譜を追跡できることが確認された。また ROSA レポーターマウスの発現する GFP には GAP43 の膜移行シグナルを含むアミノ末端20残基が連結してあるので標識された細胞の形態を観察することが出来る。そこで、オリゴデンドロサイトの検出にはオリゴデンドロサイトのマーカーである GST π とミエリン形成を指標とする形態観察を併用した。胎生12マウス胚の前脳腹側部を標識した場合には、成体の大脳

皮質に多数の GFP 陽性オリゴデンドロサイトが検出された。一方、同時期の前脳背側部すなわち大脳皮質の神経上皮を標識した場合には、成体の大脳皮質に GFP 陽性細胞は多数観察されたが GFP 陽性のオリゴデンドロサイトは検出されなかった。すなわち、大脳皮質のオリゴデンドロサイトのほとんどの細胞が腹側由来であることが示された。

8. オリゴデンドロサイト前駆細胞の移動経路

我々は、胎生期の脳における細胞移動の経路についても検討を行った。胎生16日マウス頃は、大脳腹側から背側方向へのオリゴデンドロサイト前駆細胞の移動が最も盛んな時期と予想される。この時期の PDGF α 受容体陽性のオリゴデンドロサイト前駆細胞は、中間層 (intermediate zone) に検出され、我々はこれを移動の1st wave と名付けた。一方、生直後の大脳皮質 SVZ にも PDGF α 受容体陽性や、PLP/DM-20陽性の分裂細胞が出現する。この細胞は、放射状に大脳皮質内へ移動してオリゴデンドロサイトへ分化する様子が観察され、この放射状の移動を2nd wave と名付けた。しかし、この2nd wave は前述のオリゴデンドロサイト腹側起源説と整合性がとれない。そこで、Olig2陽性細胞について検討したところ、胎生16日に Olig2陽性 (PDGF α 受容体については陰性) 細胞が大脳皮質 SVZ を正接方向に移動していた。この細胞は胎生18日頃には SVZ 内で PDGF α 受容体陽性、または PLP/DM-20陽性細胞に分化し、生後には大脳皮質を放射状に移動する2nd wave の細胞群となることが示された。これらの結果から、哺乳類であるマウスの大脳皮質のオリゴデンドロサイトも大脳腹側に由来し、2つの経路を通して大脳皮質へ移動することが明らかとなった (図7)^{11), 12)}。脳神経系を構築する細胞は多彩であり、それぞれの細胞数のバランスも重要である。それぞれの細胞分化には、特定の細胞分化誘導因子や転写因子が必要であることがわかってきた。複雑な脳構造を構築するにあたり、

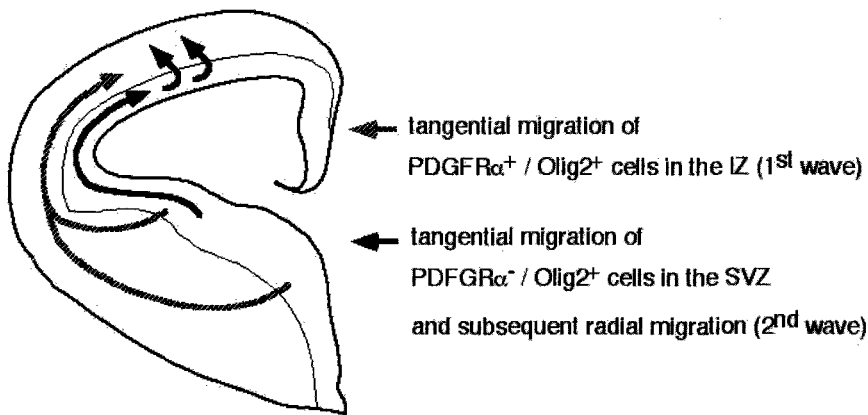


図7 大脳基底核原基より大脳皮質へ移動するオリゴデンドロサイト前駆細胞の2つの経路

それぞれの脳領域で多数の微小環境を作り出すより、領域毎の環境でそれぞれ細胞が分化したのち細胞移動したほうが、生命にとって有利であったことが考えられる。

9. 脊髄背側より放出されるオリゴデンドロサイト分化抑制活性の検出

前項の様に、我々の研究などからオリゴデンドロサイトが脳脊髄の腹側部より発生することが明らかとなってきたが、その腹側特異的発生の分子機構はどのように制御されているのであろうか。脊髄のオリゴデンドロサイトは pMN ドメインと呼ばれる腹側の特定の部位の神経上皮細胞から発生することが報告された。この部位に特異的に発現する Olig2 遺伝子をノックアウトすると、オリゴデンドロサイト前駆細胞が産生されなくなることから、Olig2 がオリゴデンドロサイトの運命決定に重要な因子であることが示された^{13), 14), 15)}。また、Olig2 遺伝子の発現は脊索や床板から放出される Shh によって誘導されることも Shh のトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを用いて示された¹⁶⁾。Shh は、元々、脊髄の腹側化因子として脊髄腹側に特異的なニューロンのサブクラスの産生を促進することが知られていたが、グリア細胞の分化にも影響していることは興味深い。胎生初期に形成された背腹軸形成がオリゴデンドロサイト発生の位置を決定していることが考

えられた。そこで、我々は脊髄背側から放出される因子も、オリゴデンドロサイト分化に影響するのではないかと考えた。白崎らによって確立されたラット延髄の小片培養系に一部改良を加えたマウス脊髄の flat whole-mount preparation (FWMP) は、胎生12日胚のマウス脊髄を背開きにしてメンブラン上で培養するもので、生体の細胞間相互作用や背腹軸、前後軸などの構造を維持したままオリゴデンドロサイトの発生を追うことが可能となった。この、FWMP より背側部を除去し、腹側部のみの組織片 (VM フラグメント) を培養すると、PDGF α 受容体陽性のオリゴデンドロサイト前駆細胞や、O4 陽性のオリゴデンドロサイトが共に有意に増加した (図8)。すなわち、脊髄背側にオリゴデンドロサイトの発生を抑制する活性が存在することが明らかとなった^{17), 18)}。脊髄背側には BMP や dorsalin などの TGF- β ファミリーや Wnt ファミリーが発現し背側化を促進していることが報告されている。我々は、背側因子として最も可能性の高いと思われる BMP について、BMP4 や BMP アンタゴニストである BMPR-1A/Fc を添加してもオリゴデンドロサイトの出現に変化が見られなかった¹⁸⁾ ことから、BMP 以外の背側因子について検討を加えた。

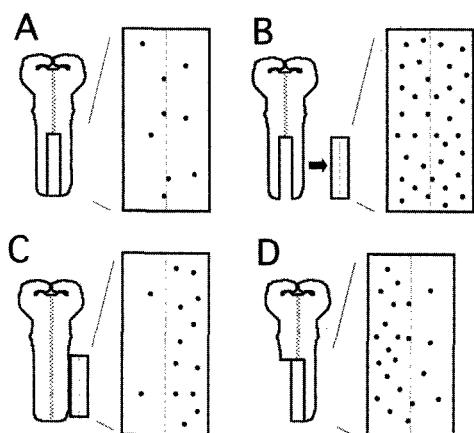


図8 脊髄背側部より放出されるオリゴデンドロサイト分化抑制活性の検出。FWMPを上方からの模式図。それぞれの黒点はO4陽性細胞を示す。A. コントロールFWMPの培養3日後に腹側部に検出されたO4陽性オリゴデンドロサイト。B. 背側を除去したVMフラグメントには激増したO4陽性オリゴデンドロサイトが検出された。C. VMフラグメントを他のFWMPの背側部に隣接させて培養すると、背側に近接した部位のO4陽性細胞が減少した。D. 背側部を片側除去すると、除去側のみでO4陽性細胞が増加した。

10. Wntによるオリゴデンドロサイト分化抑制

背側から放出されるオリゴデンドロサイト分化抑制活性は胎生11日胚では非常に強いが、胎生13日までにはほぼ消失することがわかった。この活性変化と共に発現変動する背側因子として、Wnt1、Wnt3aが候補に絞られた。Wnt1、Wnt3aは共にWnt/ β カテニン経路を主として活性化することが知られている。そこで、Wnt3aを恒常的に発現するL細胞の培養上清をFWMPや胎生12日マウス胚脊髄より調整した初代分散培養に添加したところ、O4陽性のオリゴデンドロサイトが減少することがわかった(図9)。その際、PDGF α 受容体陽性のオリゴデンドロサイト前駆細胞の数は変化しなかったことなどから、Wnt3aはPDGF α 受容体陽性の前駆細胞からO4陽性のオリゴデンドロサイトへの分化ステップを抑制したと考えられる。また、Wnt/ β カテニン経路標的分子であるGSK3 β の活性を抑制したり、恒常的に活性化されたLEF/ β カテニンを純化されたオリゴデンドロサイト前駆細胞株に強制的に

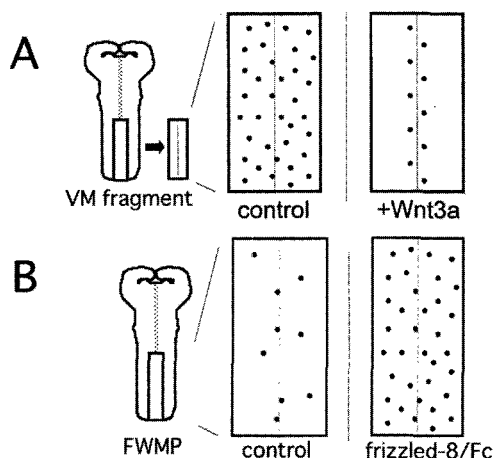


図9 Wntによるオリゴデンドロサイト分化抑制。A. 図8Bで示したVMフラグメント培養で観察されたO4陽性細胞の増加は、Wnt3aの添加によって抑えられる。B. FWMPにWntアンタゴニスト(frizzled-8/Fc)を添加すると内因性のWnt活性が抑制され、O4陽性細胞の数が増加した。

発現させるとオリゴデンドロサイトの分化が抑制されることから、Wntはオリゴデンドロサイト系譜の細胞に直接作用していると考えられた。また、FWMPにWntのアンタゴニストであるfrizzled-8/Fcを添加するとO4陽性細胞数が増加する(図9)ことから、FWMPに発現している内因性のWntがオリゴデンドロサイトの発生を抑制していることがわかった^{11), 19)}。

これらの結果は、脊髄におけるニューロンサブクラスの発生と同様に、オリゴデンドロサイトの発生も腹側と背側の両方の因子から制御されていることを示したものである(図10)。中枢神経系グリア細胞の発生にWntシグナリングが関与することを示した初めての報告であり、Wntシグナリングの機能的多様性を示唆したものである。また、最近、我々はbFGFにオリゴデンドロサイト細胞系譜への分化転換作用があることを見いだした。ShhやWnt、bFGFシグナリングの関連因子を用いることによってオリゴデンドロサイトの数を制御することが可能となれば、多発性硬化症など脱髄性疾患治療の応用も期待される。私たちの研究が、将来の疾患治療法の開発に向けて

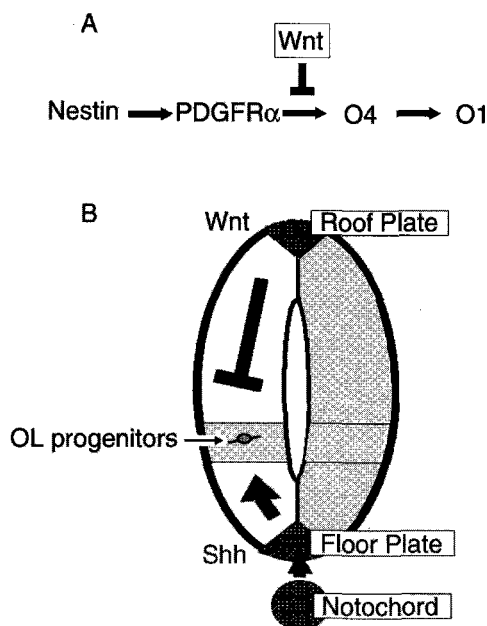


図10 背腹側化因子のバランスによるオリゴデンドロサイトの分化調節。

知識の裾野を広げることになれば幸いに思います。

謝 辞

「神経発生の研究がしたい」という思いで初めて御子柴克彦先生の教授室の扉をたたいてから、気がつけば、18年の年月が経っていました。その御子柴研究室の修士課程学生以来、今回の奨励賞をいただけるようになるまでの18年間を通じて叱咤激励を繰り返して我慢強く教育して下さった池田一裕先生心より感謝いたします。そして、神経発生の研究をしてみたい、と言うくらいの甘い学生にありがちな気持ちで私に、すばらしい研究の世界を教えてください、博士号をとらせて頂いた後も暖かくご指導下さいました御子柴先生にこの場をお借りいたしまして心より感謝いたします。また、実験のおもしろさを教えてください、惜しみないご協力を賜りました井上芳郎先生、岡野栄之先生、三浦正幸先生、中平健祐先生、栗山茂樹先生、清水恵司先生、田賀哲也先生に深く感謝いたします。研究への御協力と的確な御助言をいただきました上野直人先生、村上富士夫先生、高田

慎治先生、馬場広子先生、有賀純先生、中嶋一範先生、Martyn D. Goulding 先生、Bernard Zalc 先生に感謝いたします。また、共に研究を遂行して下さった藤本一朗先生、山田真久先生、山口宜秀先生、竹林浩秀先生、和田圭樹君、中平英子さん、清水健史君、古性美記さん、松本路生君、植村篤美さん、井上俊洋君、吉永豊君、あべ松昌彦君の御協力に感謝いたします。また、私の研究環境をサポートして下さったヒル恵子さんや研究室の方々そして鹿川彰子に感謝いたします。この総説を書かせて頂くにあたり、あらためて多数の先生の御協力によって今日にまで支えられてきたことを思い直しました。これからも変わらず叱咤御鞭撻を賜りますようお願い申し上げますと共に、諸先生にほんの少しでもご恩を返せます様努力して参りますのでよろしくお願い申し上げます。本研究の遂行に際し、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費補助金、HFSP ロングタームフェローシップ、上原記念生命科学財団研究奨励金からの援助を頂きました。

引用文献

- 1) Nave KL, Bloom FE, and Milner RJ: J Neurochem 49: 1873-1877, 1987
- 2) Macklin WB, Gardinier MV, King KD, and Kampf K: FEBS Lett 223: 417-421, 1987
- 3) Moriguchi A, Ikenaka K, Furuichi T, Okano H, Iwasaki Y, and Mikoshiba K: Gene 55: 333-337, 1987
- 4) Bartlett WP, Knapp PE, Skoff RP: Glia 1: 253-259, 1988
- 5) Ikenaka K, Kagawa T, and Mikoshiba K: J Neurochem 58: 2248-2253, 1992
- 6) Kagawa T, Nakao J, Yamada M, Shimizu K, Hayakawa T, Mikoshiba K, and Ikenaka K: J Neurochem 62: 1887-1893, 1994
- 7) Kagawa T, Ikenaka K, Inoue Y,

- Kuriyama S, Tsujii T, Nakao J, Nakajima K, Aruga J, Okano H, and Mikoshiba K: *Neuron* 13: 427-442, 1994
- 8) Inoue Y, Kagawa T, Matsumura Y, Ikenaka K, and Mikoshiba K: *Neurosci Res* 25: 161-172, 1996
- 9) Ikenaka K, and Kagawa T: *Dev. Neurosci* 17: 127-136, 1995
- 10) Kagawa T, Oba A, Okumura S, and Ikenaka K: *Dev Neurosci* 18: 309-318, 1996
- 11) Shimizu T, Nakahira E, Kagawa T, and Ikenaka K: *Jpn J Neuropsychopharmacol* 23: 129-134, 2003
- 12) Nakahira E, Kagawa T, Goulding M, and Ikenaka K: manuscript in preparation
- 13) Zhou Q, and Anderson DJ: *Cell* 109: 61-73, 2002
- 14) Lu QR, Sun T, Zhu Z, Ma N, Garcia M, Stiles DC, and Rowitch DH: *Cell* 109: 75-86, 2002
- 15) Takebayashi H, Nabeshima Y, Yoshida S, Chisaka O, Ikenaka K, and Nabeshima Y: *Curr Biol* 12: 1157-1163, 2002
- 16) Lu QR, Dong-in Y, Alberta JA, Zhu Z, Pawlitzky I, Chan J, McMahon AP, Stiles CD, and Rowitch DH: *Neuron* 25: 317-329, 2000
- 17) Wada T, Kagawa T, Ivanova A, Zalc B, Shirasaki R, Murakami F, Iemura S, Ueno N, and Ikenaka K: *Dev Biol* 227: 42-55, 2000
- 18) Kagawa T, Wada T, and Ikenaka K: *Microscopy Res Tech* 52: 740-745, 2001
- 19) Shimizu T, Kagawa T, Wada T, Muroyama S, Takada S, Ikenaka K: sub-
mitted.

奨励賞受賞者研究紹介

神経軸索成長の分子機構の研究

Molecular Mechanisms of Axon Growth

上 口 裕 之

(理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経成長機構研究チーム)

はじめに

私共の研究チームでは、軸索突起の成長を担う神経接着分子・細胞骨格・ Ca^{2+} 関連シグナル・細胞膜脂質マイクロドメインの機能解析を行っています。神経化学会奨励賞をいただいた研究テーマのうち、軸索成長を制御するクラッチ機構および神経接着分子トラフィッキングに関する総説を、既に神経化学(本年3月号)“輝け次代の担い手たち”で発表しております。よって重複を避けるため、本総説では脂質マイクロドメインについてのみ概説させていただきます。奨励賞受賞の対象となりました他の研究成果に関しては、文献1)を参照いただけると幸いです。

軸索成長を制御する分子クラッチ機構^{1), 2)}

神経接着分子トラフィッキングによる細胞接着空間的制御^{1), 3), 4)}

軸索成長円錐の脂質マイクロドメイン

細胞膜を構成する脂質と蛋白質は均一に分布するのではなく、特定の分子同士が集合あるいは離散した不均一な局在を示す。このような細胞膜の不均一性、すなわち特定の分子が集積した細胞膜マイクロドメインは、膜蛋白の機能修飾に重要な役割を担う可能性が明らかになってきた。特に、スフィンゴ脂質とコレステロールを主要構成脂質とする大きさ数十から数百nmの界面活性剤難溶性領域(脂質ラフト)は、グリコシルフォスファチディルイノシトール(GPI)結合型蛋白質やシグ

ナル伝達分子(Srcファミリーキナーゼや3量体G蛋白質など)を豊富に含み、細胞外から細胞内へのシグナル伝達のプラットフォームと考えられている⁵⁾。

成長円錐に発現する神経接着分子は、その周囲環境に存在するリガンドとの相互作用を介して軸索突起の成長を制御する。神経組織に発現する接着分子は大きく3群に分類できる(免疫グロブリンスーパーファミリー、カドヘリン、インテグリン)。軸索成長を促進することが知られている代表的な接着分子(免疫グロブリンスーパーファミリー接着分子L1、N-カドヘリン、 $\beta 1$ インテグリン)の細胞膜での局在を解析したところ、L1とN-カドヘリンは脂質ラフト内外両方に存在したが、 $\beta 1$ インテグリンはラフト外にのみ存在した。このことは、ラフトの生化学的特徴(4℃での非イオン性界面活性剤難溶性)を利用した分画法およびラフトに局在するスフィンゴ糖脂質GM1ガングリオシドのパッチング法(図1)により実証された⁶⁾。コレステロールあるいはスフィンゴ脂質の生合成阻害によりラフトの形成を抑制した神経細胞では、L1およびN-カドヘリンを介する軸索伸長は阻害されたが、 $\beta 1$ インテグリンを介する軸索伸長は影響を受けなかった。このように、接着分子のラフト内局在と軸索伸長との間に相関性が確認された。

軸索伸長に脂質ラフトが関与するか否かを検証するためには、ラフト機能阻害法の確立が必須で

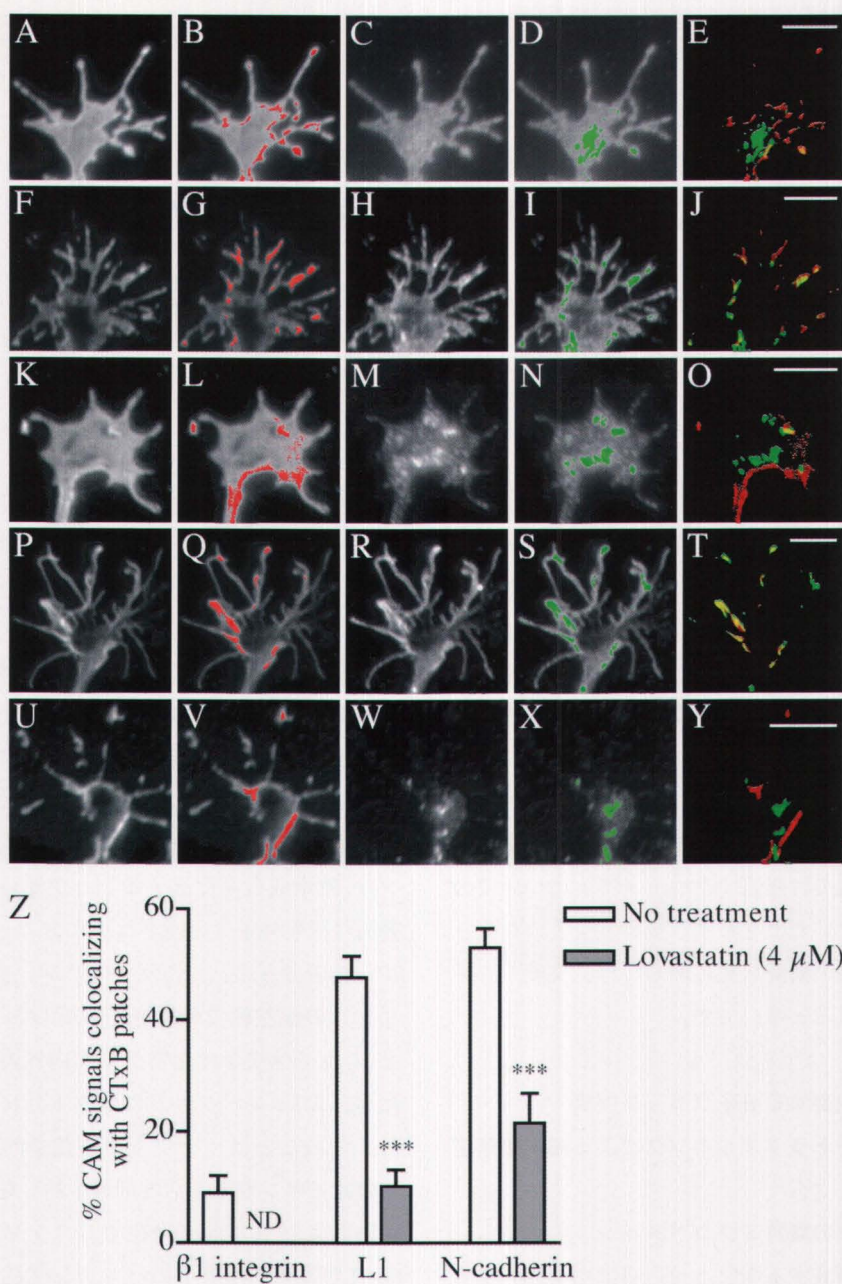


図1 成長円錐での神経接着分子と脂質ラフトマーカの局在
 マウス脊髄後根神経節神経細胞に発現するGM1ガングリオシド(ラフトマーカ)をコレラ毒素Bサブユニットおよび抗コレラ毒素抗体で処理し、脂質ラフトを集積化した(A, F, K, P, U)。その蛍光シグナルが強い領域(10%)を赤でマスクした(B, G, L, Q, V)。細胞固定後の免疫染色により、 $\beta 1$ インテグリン(A-E)、L1(F-I)、N-カドヘリン(P-Y)の局在を可視化した。GM1ガングリオシドと接着分子が共局在する領域は、オーバーレイ画像(E, J, O, T, Y)にて黄色で示される。一部の細胞は(K-O, U-Y)、コレステロール合成阻害剤ロバスタチン処理によりラフト形成を抑制した状態で、GM1ガングリオシド集積化を行った。(Z)ラフトと共集積した接着分子の割合(黄色の面積/緑の面積)を示す。平均±標準誤差。文献6)より引用。

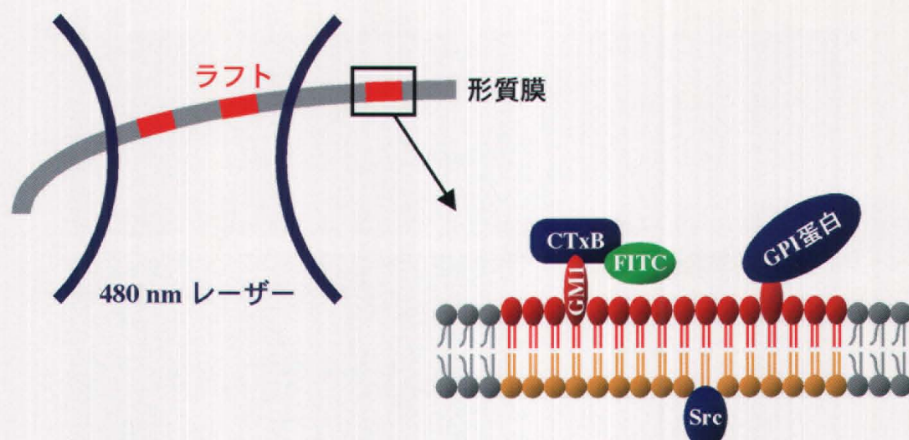


図2 顕微鏡下レーザー光照射による部位選択的脂質ラフト機能阻害法
培養細胞系に添加したフルオレセイン (FITC) 付加コレラ毒素 B サブユニット (CTxB) は、脂質ラフトにのみ存在するスフィンゴ糖脂質 GM1 に特異的に結合する。波長480nmのレーザー光を照射すると、フルオレセインから一重項酸素が産生・放出され、その近傍 (5 nm以内) に存在する分子を変性させるため、レーザー照射野内におけるラフトの選択的機能阻害が可能となる。

ある。ラフト構成脂質を薬理的に除去する方法はラフト機能解析に広く用いられているが、ラフト構築以外の細胞膜の性状 (透過性・流動性など) にも影響をおよぼすため、その効果の特異性が疑問視されている⁷⁾。そこで筆者の研究チームでは、脂質ラフトが空間的に孤立した領域であることに基づいたラフト機能阻害法を確立した⁸⁾。本法は、顕微鏡下レーザー分子機能不活性化法 (Micro-FALI 法)^{8), 9)} を応用したものである。コレラ毒素 B サブユニット (cholera toxin B subunit: CTxB) は、ラフト構成脂質 GM1 ガングリオシドに特異的に結合する。よって、蛍光分子フルオレセインを付加したコレラ毒素 B サブユニット (FITC-CTxB) を細胞培養系に添加すると、ラフトを選択的にフルオレセインで標識することができる。波長480nmのレーザー光を照射すると、フルオレセインからある種の活性酸素 (一重項酸素) が産生・放出され、その極めて近傍 (5 nm 以内) に存在する分子を変性させるため、領域特異的なラフトの不活性化が可能となるはずである (図2)。実際に、ラフトに発現する GPI 結合型蛋白質 (Thy-1) の界面活性剤難溶性を指標とした実験を行ったところ、本法によりレーザー照射

野の脂質ラフトを選択的に機能阻害できることが実証された⁸⁾。この Micro-FALI 法により成長円錐のラフトを機能阻害すると、L1 および N-カドヘリンを介する軸索伸長は停止したが、 β 1 インテグリンを介する軸索伸長は影響を受けなかった (図3)。さらに成長円錐を細分化して解析したところ、その先端縁近傍 (周辺部) のラフトは軸索伸長に必須であるが、成長円錐中心部・後部のラフトは軸索伸長には必要でないことが明らかになった (図4)。以上の結果から、L1 と N-カドヘリンのような接着分子は、成長円錐先端縁近傍に存在する脂質ラフトを介して細胞内へ何らかの情報を伝達し、軸索伸長を制御することが示唆された。私共の最近の研究により、脂質ラフトは成長円錐での部位特異的な L1 エンドサイトーシスに関与する可能性が示唆されているが¹⁾、軸索成長過程におけるラフトの機能を解明するためにはさらなる研究が必要である。

おわりに

L1 は軸索伸長の促進活性が見いだされた最初の接着分子であり、L1 遺伝子変異はヒトおよびマウスでの軸索路形成不全の原因となることが知

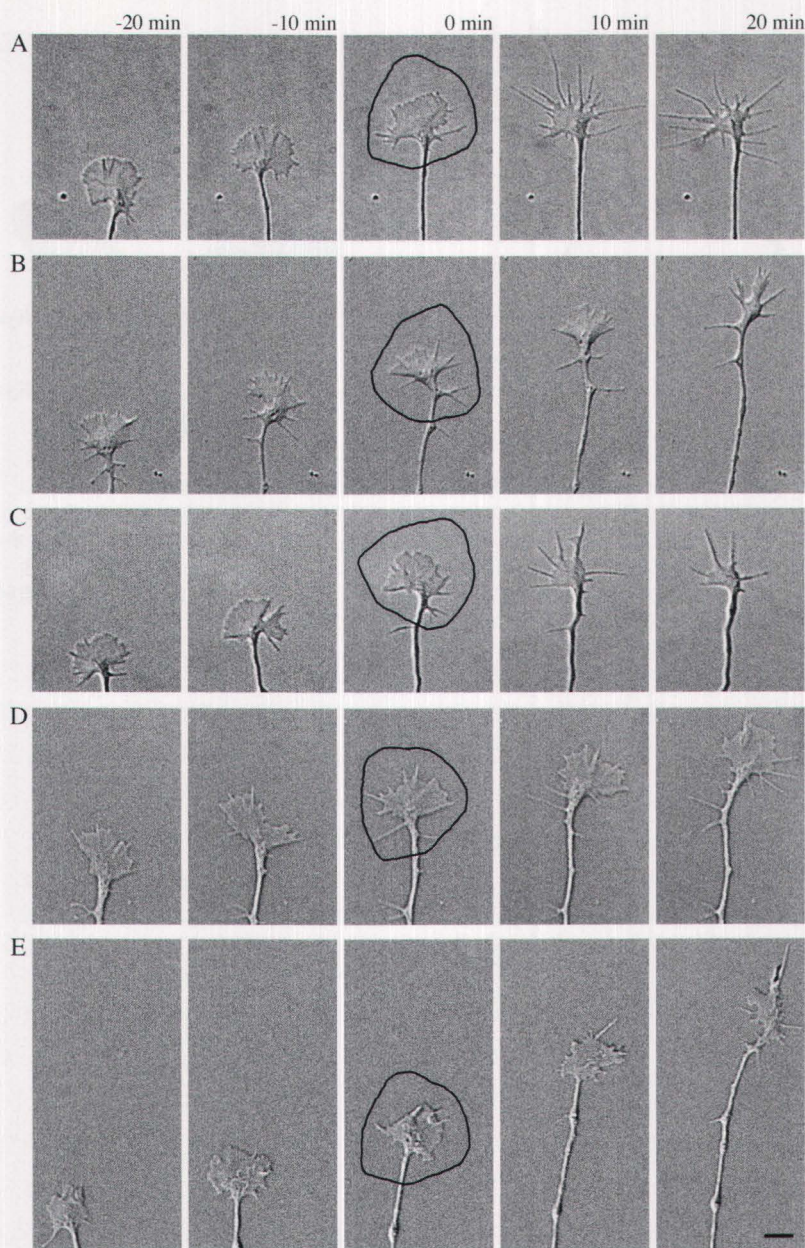


図3 成長円錐ラフト機能阻害の軸索伸長への影響
脊髄後根神経節神経細胞を培養し、L1 (A, B)、N-カドヘリン (C, D)、および $\beta 1$ インテグリン (E) を介する軸索伸長を経時的に解析した。フルオレセイン付加コレラ毒素Bサブユニット (A, C, E) あるいは対照群としてフルオレセイン付加牛血清アルブミン (B, D) 存在下で黒線内領域にレーザー光を30秒間照射した (0分時点)。成長円錐のラフト機能阻害 (フルオレセイン付加コレラ毒素Bサブユニット存在下でのレーザー光照射) は、L1およびN-カドヘリン依存性軸索伸長を阻害したが、 $\beta 1$ インテグリン依存性軸索伸長には影響を与えなかった。スケールバーは5 μm 。文献6) より引用。

られている^{10), 11)}。成長円錐でのL1の機能解析が飛躍的に進み、成長円錐移動の力学的メカニズムが明らかになりつつある。L1以外の接着分子も

同様の機序により軸索成長を促進することが示されており、文献1) に提唱したモデルは成長円錐移動の一般的な分子メカニズムと考えられている。

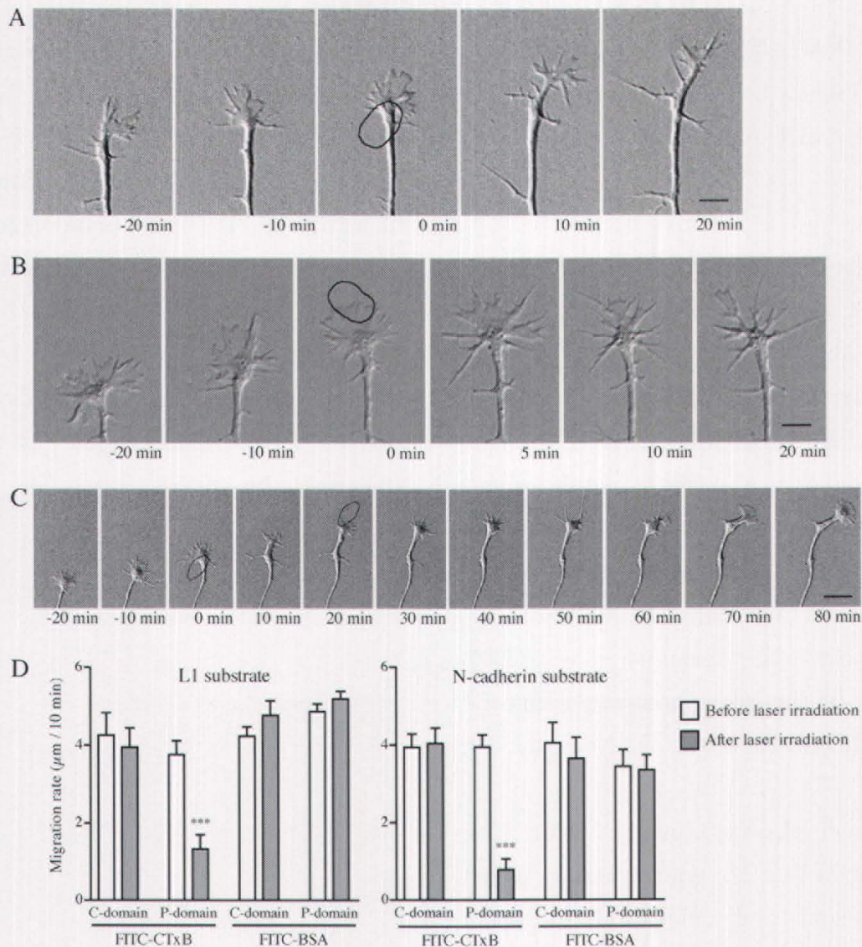


図4 部位特異的なラフト機能阻害の軸索伸長への影響

(A, B) N-カドヘリン依存性軸索伸長におよぼす、成長円錐中心部 (A) あるいは周辺部 (B) でのラフト機能阻害。(C) L1依存性軸索伸長におよぼす成長円錐中心部と周辺部でのラフト機能阻害。いずれの成長円錐も、黒線内領域にレーザー光を30秒間照射してmicro-FALIを行った。スケールバーは (A, B) 5 μm と (C) 10 μm。(D) 成長円錐中心部 (C-domain) あるいは周辺部 (P-domain) でのラフト機能阻害前後の成長円錐移動速度を示す。対照として、フルオレセイン付加牛血清アルブミン (FITC-BSA) 存在下でのレーザー照射実験を行った。文献6) より引用。

このモデルに基づき、神経突起の成長に影響をおよぼす力学的因子として、「細胞骨格の分子動態」「クラッチの接続効率」「神経接着分子のリサイクル効率」が重要であると筆者は考えている。成長円錐でのこれら3要因を時空間的に制御して軸索を標的に誘導する細胞内情報伝達系 (特に Ca^{2+} 関連シグナルと脂質ミクロドメインの役割) の研究を進めており、このような研究で軸索成長の分子機構を明らかにすることにより、神経回路の発生・再生の理解を目指している。

謝辞

奨励賞受賞の対象となりました研究成果は、Case Western Reserve 大学 Vance Lemmon 教授、Duke 大学 Vann Bennett 教授、東京大学医科学研究所 御子柴克彦教授との共同研究として、理研脳センター神経成長機構研究チームで行ったものであり、ご協力いただいた方々にこの場をお借りして感謝いたします。さらに研究全般の遂行に多大なご支援を賜りました、理研脳センターのリサーチリソースセンターおよび御子柴克彦

彦グループディレクターにお礼を申し上げます。
また、筆者が神経接着分子の研究を開始するにあたりご指導を賜りました Vance Lemmon 教授と植村慶一先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 上口裕之 (2004) 神経突起成長の力学的メカニズム：クラッチ機構と細胞接着空間的制御。神経化学 43: 17-25
- 2) Nishimura K, Yoshihara F, Tojima T, Oosahi N, Yoon W, Mikoshiba K, Bennett V, Kamiguchi H (2003) L1-dependent neuritogenesis involves ankyrinB that mediates L1-CAM coupling with retrograde actin flow. *J. Cell Biol.* 163: 1077-1088
- 3) Kamiguchi H, Lemmon V (2000) Recycling of the cell adhesion molecule L1 in axonal growth cones. *J. Neurosci.* 20: 3676-3686
- 4) Kamiguchi H, Yoshihara F (2001) The role of endocytic L1 trafficking in polarized adhesion and migration of nerve growth cones. *J. Neurosci.* 21: 9194-9203
- 5) Simons K, Toomre D (2000) Lipid rafts and signal transduction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1: 31-39
- 6) Nakai Y, Kamiguchi H (2002) Migration of nerve growth cones requires detergent-resistant membranes in a spatially defined and substrate-dependent manner. *J. Cell Biol.* 159: 1097-1108
- 7) Munro S (2003) Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell* 115: 377-388
- 8) Diamond P, Mallavarapu A, Schnipper J, Booth J, Park L, O'Connor TP, Jay DG (1993) Fasciclin I and II have distinct roles in the development of grasshopper pioneer neurons. *Neuron* 11: 409-421
- 9) Beck S, Sakurai T, Eustace BK, Beste G, Schier R, Rudert F, Jay DG (2002) Fluorophore-assisted light inactivation: a high-throughput tool for direct target validation of proteins. *Proteomics* 2: 247-255
- 10) Kamiguchi H, Hlavin ML, Yamasaki M, Lemmon V (1998) Adhesion molecules and inherited diseases of the human nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 21: 97-125
- 11) Kamiguchi H, Hlavin ML, Lemmon V (1998) Role of L1 in neuronal development: What the knockouts tell us. *Mol. Cell. Neurosci.* 12: 48-55

奨励賞受賞者研究紹介

嗅覚受容体の匂いセンサーとしての分子基盤

東 原 和 成

(東京大学大学院新領域創成科学研究科・
先端生命科学専攻・分子認識化学分野)

はじめに

数十万種類ともいわれる多種多様な匂い物質は、鼻腔内の嗅神経細胞に発現している嗅覚受容体によって認識される^{1), 2)}。嗅覚受容体遺伝子は、1991年、Buck と Axel によって初めてクローニングされ、哺乳類では約千個といった多重遺伝子ファミリーを形成していることが明らかになった³⁾。この発見が、2004年のノーベル医学生理学賞の対象になったことは言うまでもない。

ヒューマングénom解析の結果、ヒト嗅覚受容体候補遺伝子は全遺伝子の約1%をしめていることがわかり、ヒトで推定900個と言われている7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体(GPCR)のうち、半分近い約350個が嗅覚受容体である⁴⁾。すなわち、多くの薬のターゲットとなるGPCRのなかでも最大のファミリーを形成している(表1)。従って、嗅覚受容体のリガンド構造活性相関や匂い分子結合部位の解析は、GPCR薬理に重要な知見を提供すると期待される。

特にヒトでは嗅覚は視聴覚ほど重要ではないが、他の哺乳類や齧歯類、両生類、魚類、昆虫、線虫まで、ほとんどの生物にとって、嗅覚は生きてい

くうえで重要な役割を担っている。生物における匂いの認知および識別は、記憶や学習と密接に関連しているので、嗅覚は、高次脳機能を解明するために有用なモデルシステムである。また、匂いは情動や感情をも支配するので、精神活動とのリンクが考えられる。すなわち、嗅覚を理解することは生命を理解することと言っても過言ではない。

さて、嗅覚神経系を理解するうえで、まず、外界からの化学信号を電気信号に変換する第一ステップを担う嗅覚受容体の機能解析はさけられない。本総説では、筆者が1996年に嗅覚研究を一から立ち上げて以来、当時推定上の匂い受容体であった嗅覚受容体の機能解析に成功し、そして、嗅覚受容体のリガンド特異性解析、匂い分子結合部位の解析などを行い、嗅覚における匂い物質受容メカニズムを分子レベルで明らかにしてきた成果について述べたいと思う。

嗅神経における嗅覚受容体遺伝子の発現機構

嗅覚受容体候補遺伝子は1991年にBuck と Axel が発見したが³⁾、その後、嗅覚受容体の培養細胞における機能発現が困難であったことから、匂い受容体としての実証は遅れた⁵⁾。一方で、ハーバード大にポジションをえてAxel から独立したBuck と、Axel のグループは、1993-1994年に、ほぼ同時に、以下の二つの興味深い知見を発表する。約千種類ある嗅覚受容体は、それぞれの嗅神経細胞で一種類のみが発現して発現領域ゾーンを形成しているということ^{6, 7)}、そして、同じ受容

表1 様々な生物における嗅覚受容体遺伝子数

生物種	嗅覚受容体数	受容体遺伝子総数	偽遺伝子(%)
ヒト	約350	約910	約65%
マウス	約1000-1100	約1300-1500	約20%
犬	約1200	約1300-1500	約18%
霊長類	?	?	約28-36%
ハエ	62	62	0%
魚	約100	?	?
線虫	約500	約800-1000	約30-50%

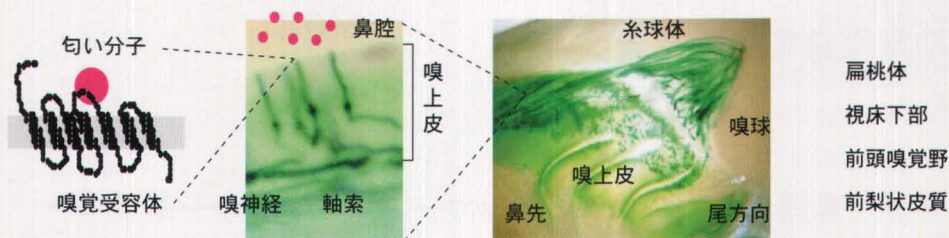


図1 嗅神経の嗅上皮での局在およびそれらの嗅球への投射様式。同一の7回膜貫通型嗅覚受容体遺伝子を発現する神経が青く染まっており、それらがある特定の糸球体に収束している様子がわかる。鼻腔内に入ってきた匂い分子が嗅覚受容体によって認識され、信号が軸索を通じて糸球体へ伝わっていく。一次中枢である嗅球で二次神経へ連絡し、最終的に扁桃体、視床下部、前頭嗅覚野、前梨状皮質などに信号が入力される。

体を発現する嗅神経細胞は数万から数十万あるが、それらはすべて収束投射して、ある特定の糸球体に神経軸索が集まっていること^{8, 9)}、である。この二つの事実は、嗅覚が多様な匂い分子を識別する仕組みを示唆する重要な発見であり、受容体遺伝子の発見に匹敵するくらいのものであった。すなわち、もしひとつの神経に複数の受容体が発現していたら、それぞれの受容体が受け取る匂い分子は違うのに、同じ匂いとして処理されてしまう可能性があるが、ひとつの神経にひとつの受容体しかないことによって、違う匂い分子を細胞レベルで正確に区別できるということである。また、同じ受容体を発現する神経は、ある特定の糸球体に集まっているので¹⁰⁾、末梢における信号が混ざりあわずに、そのまま保存されたまま第一次嗅覚中枢である嗅球へ伝わることを示している。嗅覚受容体候補遺伝子は約千種類あり、単一の嗅神経細胞には一種類の受容体が発現し、同じ受容体を発現する神経は集まっているということは、嗅覚の識別能力を説明する十分な状況証拠であった(図1)。しかし、やはり、最終的な結論は、この受容体遺伝子が、本当に匂い受容体であることを証明し、さらに、どのようなメカニズムで匂いを認識しているかを明らかにすることが必要であった。

匂い分子と嗅覚受容体の対応付け

なぜか嗅覚受容体は培養細胞で機能発現しない。これが1991年の嗅覚受容体候補遺伝子発見以来、長年の解決しなくてはならない課題であった。そ

こで、いわゆるオーファン受容体のリガンドスクリーニングアプローチは難しいであろうと考えた筆者は、それとは逆転の発想である、単一嗅神経細胞からの機能的クローニングというアプローチをとった¹¹⁾。上記のように、単一嗅神経細胞には一種類の嗅覚受容体が発現しているので、応答する匂い物質が、その細胞に発現している受容体のリガンドであるはずである。匂いの情報伝達経路は、受容体活性化に伴うcAMPの上昇によって、環状ヌクレオチド作動性カチオンチャンネルが開くことが知られているので¹²⁾、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を匂い応答の指標とすることが可能である¹³⁾。そこで、マウス嗅上皮から嗅神経細胞を単離し、カルシウム指示薬であるfura-2を用いたカルシウムイメージング法を用いて、ある特定の匂い物質に反応する嗅神経細胞を同定した。反応した細胞ひとつひとつを単離し、嗅覚受容体に保存された配列からデザインした縮重プライマーを使って単細胞RT-PCRをおこなったところ、単一の受容体遺伝子配列がとれてきた。この遺伝子にコードされる受容体が、カルシウムイメージングで用いた匂い物質のレセプター候補である。次に、筆者らは、このレセプター遺伝子を組み込んだアデノウイルスを嗅上皮に感染させ受容体を発現させて、匂い応答を再構成することに成功した。機能的クローニング法と再構成を組み合わせることによって、匂い分子と嗅覚受容体の対応付けに世界に先駆けて成功し、PNAS誌に1999年に発表した¹¹⁾(図2)。この成果は、長年、オー

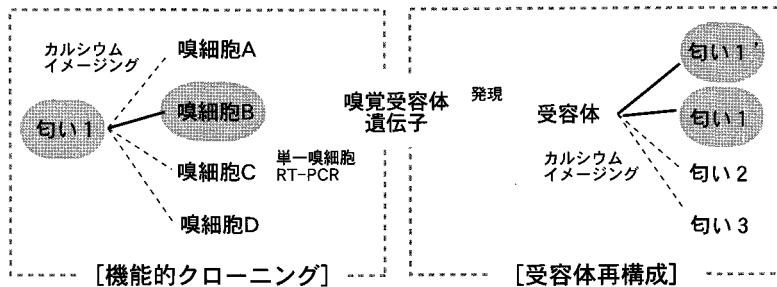
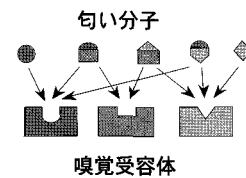


図2 嗅覚受容体遺伝子の単一嗅神経からの機能的クローニングおよび再構成実験の流れ図

ファン受容体であった嗅覚受容体が本当に匂い受容体であったという実証をただでなく、単一嗅細胞に発現する単一の嗅覚受容体のリガンド特異性が嗅神経細胞の匂い応答性を反映していることを示した。一方で、1998年、コロンビア大学の Firestein らが先駆けて、ラット嗅覚受容体のひとつである I7 のリガンド同定に成功している¹⁴⁾。また、Buck らも我々の PNAS 論文と同月に単一細胞 RT-PCR を使ったクローニング論文を Cell 誌にだしたが¹⁵⁾、再構成の確認実験をしておらず、単離した受容体のなかには、匂いと対応付けが間違っているものもあることが後にわかっている。いずれにしても、これらの一連の研究によって、個々の匂い物質が違ったおいとして認知される、そのアイデンティティを決定するものは、認識される受容体の組み合わせということがわかったのである^{1, 2)} (図3)。



	受容体コード			
●	■			
■	■	■		
▲		■	■	■
●	■			■
◆				■

図3 匂い分子の受容体コードの形成

嗅覚受容体の培養細胞での機能発現

嗅覚受容体を培養細胞で発現させると、多くは小胞体やゴルジネットワークでとまってしまう⁵⁾。すなわち、嗅覚受容体を細胞膜に機能的に発現させるためには、シャペロン分子が必要と考えられる。しかし、一方で、いくつかの嗅覚受容体は、N末端にタグを付加すると HEK293細胞で膜移行がみられ、カルシウムイメージングなどの方法によって匂い応答測定ができる^{16, 17, 18)}。また、筆者らが、丁子の匂い成分であるオイゲノールに回答する単一嗅細胞から単離したマウス嗅覚受容体 mOR-EG は、HEK293細胞で再構成が非常にう

まう^{17, 19)}。この発現系を用いて、嗅覚受容体の糖鎖修飾が膜移行に必須であること、C末端が Gas との共役に必要であることを報告した²⁰⁾。一方、Firestein らが同定したラット I7 受容体は、嗅神経細胞レベルではオクタナールがリガンドであることは決定的であるにも関わらず、HEK293細胞でどんなにうまくやっても応答は再構成できていない²¹⁾。このように、培養細胞での機能発現ができるか否かに関しては、嗅覚受容体によって結果がまちまちであり、どのようなメカニズムで嗅神経内で嗅繊毛への移行と機能発現が実現しているのかは不明である。

最近、Duke 大学の松波博士らが、嗅神経に発現する一回膜貫通型のタンパク質が嗅覚受容体の膜移行をアシストするシャペロンであるとの報告をした²²⁾。彼らは、REEP1 と RTP と命名しているが、REEP1 に相当する分子は筆者らの実験ではシャペロン活性をもたない。一方、RTP に関

しては、確かにいくつかの嗅覚受容体の膜移行をアシストして機能解析が可能となるが、トリッキーなのは、ロドプシンのN末端20アミノ酸が付加されている嗅覚受容体だけでうまくいく。RTPはロドプシントグに付加された糖鎖を認識している可能性もある。筆者らの実験結果は、松波博士らがとった分子が、嗅神経細胞で intact な嗅覚受容体のシャペロン分子として機能していると断言するには、時期尚早であることを示している。以上の知見は、筆者らの未発表データであるが、鳴り物入りで Cell 誌に発表された成果であるからこそ、綿密かつ注意深い検証が今後必要であるということ主張するためにあえて本稿で紹介させていただいた。

では、実際にどのようなメカニズムが考えられるのだろうか。嗅覚受容体の膜移行には、二つのステップが関わっていると考えられている²³⁾。まず、小胞体からゴルジネットワークへ輸送するステップ、次に、ゴルジネットワークから細胞膜（嗅神経の場合、繊毛）へ輸送するステップ、この二つの段階を担う分子が存在すると思われる。RTPは、この二つの段階の後者に関わる可能性が考えられる。今後、小胞体からゴルジに関わるシャペロン分子を単離して、マウス個体レベルでこれらの分子をノックアウトしたときの嗅神経における匂い応答性への影響を検証する必要があるだろう。

いずれにしても、培養細胞で発現させた嗅覚受容体は、嗅繊毛という特殊な細胞内コンパートメントに局在する嗅覚受容体とは、性質が異なることが予想されるので、今後、嗅覚受容体解析は、培養細胞レベル、単一嗅神経レベル、嗅上皮レベル、そして、その投射先である糸球体レベルでそれぞれ比較検討することが必要であると思われる²¹⁾。

匂い分子結合部位の同定

mOR-EG を培養細胞 HEK293細胞に発現させて匂いリガンド特異性の詳細な解析を行った^{17, 24)}。その結果、オイゲノールやバニリンを中心とした

いくつかの匂い物質がリガンドとなることがわかった。これらの匂い物質はそれぞれ固有の閾値を示し、ベンゼン環の置換基に関しての構造活性相関が明らかになった。次に、七回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体のなかで、唯一、X線結晶構造がわかっているロドプシンを鋳型に²⁵⁾、嗅覚受容体 mOR-EG をコンピュータモデル構築した。まず、ロドプシンと mOR-EG の配列比較を行い、5つのアライメント候補がでた。匂い分子の結合空間を作らないアラインメントを除外し、さらに、適度な Helix-helix 相互作用や水素結合ネットワークを作らないアラインメントを除外したところ、一つの候補モデル構造が構築された。このモデル構造が作り出す匂い分子結合空間を計算予測し、その空間に側鎖を伸ばすアミノ酸をすべてリストアップした。それぞれのアミノ酸に部位特異変異を導入し、カルシウムイメージングおよび cAMP アッセイを用いて機能解析を行った。その結果、Ser113, Asn207, Leu212, Phe252, Thr255, Leu259 がリガンドであるオイゲノールの結合に関わっていることが示唆された²⁴⁾。次に、この結果をふまえてモデル構造の微調整をおこなったところ、最小エネルギーから 20kcal/mol 範囲内に 35 種類の候補配位構造あることがわかった。部位特異変異体解析結果とすり合わせた結果、1つの配位構造がもっとも確からしいことがわかった（図4）。嗅覚受容体における匂い物質の結合様式を実験結果から得たのは今回の研究が初めてである²⁴⁾。

本結果から、嗅覚受容体の匂い分子認識部位は、TM3（第3膜貫通部位）、TM5、TM6の膜貫通ヘリックスが形成する空間に位置していることがわかった。すなわち、匂い分子は受容体の膜外側に結合するのではなく、脂質二重層の中心のほうまで入り込んで、受容体を活性化すると考えられる。匂い結合部位の位置は、アドレナリンやドーパミンといった他の七回膜貫通型受容体での推定上のリガンド結合部位と類似している。しかし、カテ

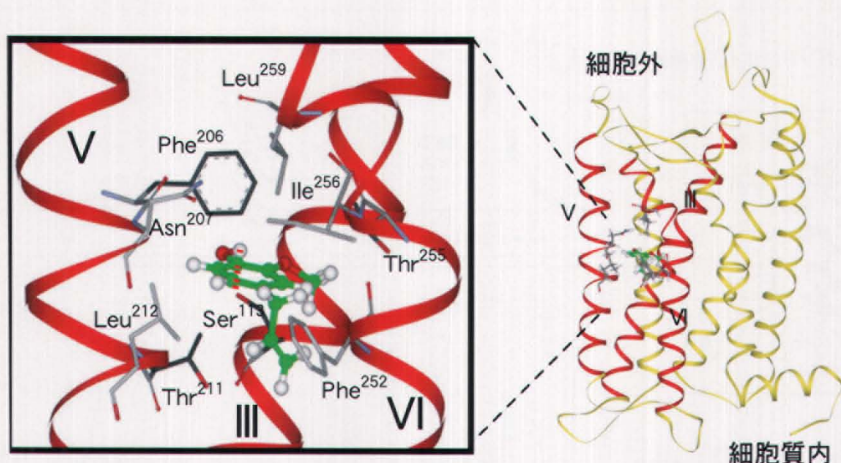


図4 嗅覚受容体 mOR-EG に、リガンドである eugenol (緑) が第3、5、6 膜貫通部位 (赤リボン) に形成されるポケットに結合している様子。eugenol と相互作用をもつ アミノ酸が示されている。

コールアミン系の受容体のリガンド結合部位では、極性あるいは親水性のアミノ酸残基がリガンドとの水素結合ネットワークを形成することによって、高親和性を獲得している。それに対して、嗅覚受容体のリガンド結合部位では、疎水性のアミノ酸が空間を作っており、その空間に「ゆるく」匂い分子が結合していることが推測される²⁴⁾。このため、匂いと嗅覚受容体との結合は、比較的低親和性であり、構造の類似した広範囲の匂い分子を認識するという「broadly tuned receptive range」能力をもっていると思われる^{26, 27, 28)}。

次に、この匂い分子結合モデルの精度を検証するために、受容体デザインを試みた。まず、エチルバニリンは、バニリンの R₃ ポジションの methoxy 基が ethoxy 基になった構造をもつが、EC₅₀ の値はバニリンに比べて一桁高いことに注目した。その理由は、結合モデルによると、近傍にある Val109 との相互作用にあると予測された。そこで、Val109 をより小さな Ala に置換すると、バニリンに対する EC₅₀ 値は変わらないものの、エチルバニリンに対する EC₅₀ は低くなり、一方、Leu というより大きなアミノ酸に置換すると EC₅₀ 値は高くなった²⁴⁾ (図5)。このことは、Val109 がベンゼン環の R₃ ポジションの大きさを敏感に認識していることを示している。一方、あ

とで述べるアンタゴニストであるメチルイソオイゲノールは、アゴニストであるメチルオイゲノールの R₁ ポジションが propenyl 基になったものである。結合モデルでは、この近傍に Phe252 があることに注目して、Leu への置換体を作製したところ、メチルオイゲノールのアンタゴニスト活性が消失した (図5)。すなわち、Phe252 が、アゴニストかアンタゴニストかを敏感に識別する役割をしていることが示された²⁴⁾。また、TM6 にある Phe252 とアゴニストの相互作用が、ヘリックスの構造変化を誘導し、不活性型の受容体から活性型の受容体へのダイナミックな構造変化が起きると予想される。すなわち、これら Val109 と Phe252 の部位特異的変異体解析によって、上記で明らかにした結合部位のモデルが、非常に精度の高いものであることが実証されたのである。また、このような単一アミノ酸変異でリガンド特異性が大きく変化する性質は、嗅覚受容体が、進化史上で、多種多様な匂い分子を認識、識別するために多様性を獲得してきたということを支持する結果である。

匂いアンタゴニズムの発見とその生理的意味

HEK293細胞に発現させた mOR-EG のオイゲノール応答を阻害する匂い分子をスクリーニング

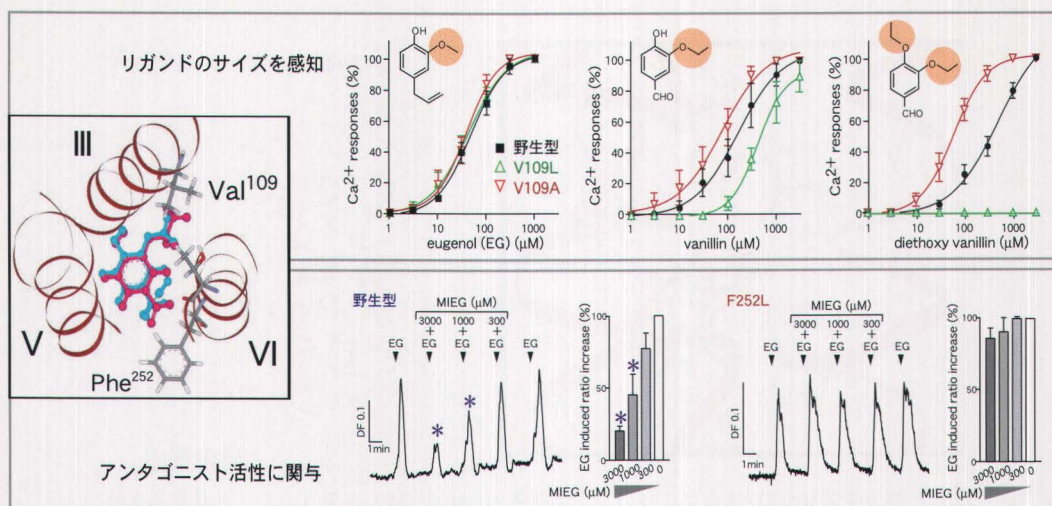


図5 Val109はリガンドの大きさを感知し、Phe252はアゴニスト活性に関与していることを示す実験。(上段) V109A (赤)はR₃、R₄ポジション (橙丸)の官能基が大きくなっても結合能を有するが、V109L (緑)は大きな分子には結合しない。(下段) F252Lでは野生型で見られるアンタゴニスト (MIEG: methyl isoeugenol) による阻害効果が見られない。

した結果、オイゲノールと構造的に類似しているメチルイソオイゲノールとイソサフロールがオイゲノール応答を阻害することがわかった²⁹⁾。この二つの匂い分子を用いて、速度論的な解析を行った結果、それぞれIC₅₀値が66mMと742mMであり、競合アンタゴニストであることがわかった。特にメチルイソオイゲノールに関しては、オイゲノールと等量混合した時に、有意にオイゲノール応答を阻害する。次に、前額嗅上皮生切片を用いた匂い測定法を確立し³⁰⁾、mOR-EGを発現する嗅神経細胞においてもオイゲノール応答がメチルイソオイゲノール存在下阻害されることを示した²⁹⁾。つまり、嗅神経に発現する嗅覚受容体レベルでも、匂い同士の阻害 (アンタゴニズム) がおきることが明らかになった。一方で、メチルイソオイゲノールがリガンドとなる嗅覚受容体の存在も示唆され、匂い物質は嗅覚受容体のアゴニストになるとともに、一部の嗅覚受容体にはアンタゴニストになることがわかった²⁹⁾ (図6)。

匂いアンタゴニズムの発見は嗅覚における匂い混合臭の認識機構に新たな知見を与えた。匂い同士のアンタゴニズムがおきた結果できあがった受容体コードが脳に伝わると、AとBを混合した匂

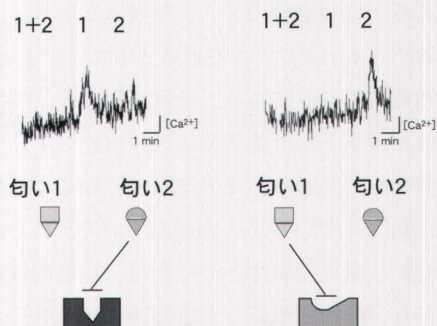


図6 匂い分子は嗅覚受容体のアゴニストにもなるしアンタゴニストにもなる。上段は、マウス嗅上皮生切片を用いたカルシウムイメージングによる匂い1、2にตอบสนองする嗅神経細胞がそれぞれ匂い2、1によって阻害されている様子を示している。下段はその模式図。

いは、AとBが混ざったものではなく、AでもBでもない全く別の匂いとして感じることになる。この現象は、匂い同士の相互作用 (odorant mixture interaction) と呼ばれ、心理学的には60年代から知られていたことである³¹⁾。混合臭がどのように受容されて認知されるかという嗅覚における神秘的な生命現象に分子レベルでのメスがようやく入り、数十年にわたって議論されてきた匂い同士の相互作用のなかでも、特に抑制がおきるときの分子機構の一端を受容体レベルで明らかにした成果である。

応用面としては、悪臭の嗅覚受容体を単離して、その受容体に対するアンタゴニストを見つけることができれば、悪臭の匂いの質を制御したりすることも可能になる。強い匂いでごまかしたりしてきた既存の消臭法に新たな視点を与えることになる。また、食生活において、より良い香りを創出するために、受容体レベルでのアンタゴニズムを利用することも可能になるだろう。一方、嗅覚受容体のアンタゴニズムのように、薬の標的受容体へのアゴニスト活性に加えて、活性化したくない他のサブタイプの受容体のアンタゴニスト活性を同時に有する薬は、より特異性の高い薬として期待される。このような考え方は創薬開発における新しい視点にもなる。嗅覚受容体は、鼻だけでなく、精巣や³²⁾、発育段階における心臓や³³⁾、脾臓や³⁴⁾、脳³⁵⁾にも発現していることが知られている。筆者らは、マウス精巣に発現する嗅覚受容体のリガンド刺激によって、精子の鞭毛の非対称性が誘導され、それによって走化性がひきおこされることを示した³⁶⁾。Hatt らのヒト精子における走化性の報告とともに³⁷⁾、嗅覚受容体が、鼻以外の組織でも、ケミカルセンサーとして機能していることを示している。今後、様々な観点から、鼻以外で発現している嗅覚受容体の重要性が明らかになっていくだろう³⁸⁾。

おわりに

1991年の嗅覚受容体候補遺伝子発見によって、それまで生理学中心に進んできた嗅覚研究に分子生物学の風が吹き込まれ、その結果、分子レベル・神経ネットワークレベルでの匂い識別機構が徐々に明らかになってきた。筆者は、1996年に嗅覚研究を立ち上げ、単一嗅神経からの嗅覚受容体遺伝子の機能的クローニングという新規手法を確立し^{11, 39)}、嗅覚受容体が匂い受容体であることを実証し、匂い分子と受容体の対応付けをおこなってきた⁴⁰⁾。その後、培養細胞での機能発現系を確立し、リガンド特異性の解析、匂い結合部位の同定、匂いアンタゴニズムの発見などを通して、嗅覚受

容体の匂いセンサーとしての分子基盤を明らかにした。また、最近では、精子に発現する嗅覚受容体の化学物質センサーとしての機能を見出し、鼻以外に発現する嗅覚受容体の役割についての知見を提供した。

一方、匂いより感度の高いものとしてフェロモン受容がある。フェロモンとは、ある個体で作られ体外に放出され、同種の別個体がとりこみ、受け取った個体に行動あるいは内分泌系への影響をあたえる物質のことをいう⁴¹⁾。昆虫性フェロモンはその代表例である。メスカイコガが発する性フェロモンをオスカイコガが受容するとメスのほうへ誘引され交尾にいたる。最近、筆者らは、京都大学西岡グループとの共同研究で、カイコガ性フェロモンであるボンビコール受容体を発見した⁴²⁾。興味深いことに、昆虫性フェロモン受容体は、別の7回膜貫通型嗅覚受容体と共発現をすることによって機能している⁴³⁾。また、マウスなどのげっ歯類では、妊娠マウス中絶、性周期同調、発情促進などのフェロモン現象が知られている⁴⁴⁾。様々なフェロモン候補物質が、マウス尿中から同定されているが、筆者らは、最近、マウスのオス特異的に発現して、フェロモン受容器官である鋤鼻器官を刺激する、性フェロモン候補分子を発見した^{45, 46)}。予想に反して、この分子は、尿に存在せず、ある分泌腺から分泌されるペプチド性因子であった。また、この分子は、鋤鼻器官に発現するmGlu タイプのフェロモン受容体を発現する神経を刺激する。このように、フェロモン分子を受容する受容体の発見と機能解析によって、匂い分子を受容する嗅覚受容体との関連で、受容感度の違いの分子レベルでの知見が得られると期待される。匂いとフェロモンが作り出す空間を介した生物個体間のコミュニケーションの包括的な理解は、自己の生存と次世代への種の継代のための情報伝達手段が、生物の進化の過程でどのように変化して獲得されてきたかがわかるであろう。

謝 辞

本研究は、1996年、筆者が東京大学医学部脳研究施設生化学部門（現：医学部神経生化学教室）芳賀達也教授の助手の時に立ち上げ、その後、1998-1999年、神戸大学バイオシグナル研究センターの吉川潮教授の助手として継続して研究を続け、1999年、東大の新研究科で片岡宏誌教授と研究分野を立ち上げ、現在にいたるまでの期間に行った研究である。この場をかりて、自由に研究を推進させていただいたことに感謝します。その間に一緒に研究に携わってくれた、そして現在も一緒にやってくれている大学院生諸君に感謝します。また、単一細胞からの機能的クローニング法の確立を目指して嗅覚研究を立ち上げたときにアドバイスをいただいた、東大医・高橋智之先生、東大医・森憲作先生、群大医・都筑啓介先生、阪大・倉橋隆先生に感謝します。カルシウムイメージングを教えていただいた産総研・佐藤孝明・廣野順三研究員、アデノウイルス作製にご協力いただいた東大理・坂野仁先生、前額生切片作製にご協力いただいた東大医・清水孝雄先生、コンピュータモデリングで産総研・諏訪牧子・広川貴次先生、初期のころカルシウムイメージング装置を貸していただいた東大農・阿部啓子先生、昆虫性フェロモン受容体解析で京大西岡孝明教授、その他たくさんの先生方にご協力また激励をいただき感謝いたします。なお、本研究は、文部科学省、学術振興会のほか、いくつかの民間財団、そして、生研センター基礎研究推進事業のサポートによって行われました。

文 献

- 1) 東原和成：生物がにおいを識別する仕組み。化学と生物, 41: 150-156 (2003)
- 2) 東原和成：におい受容の分子メカニズム。生物物理, 44: 26-31 (2004)
- 3) Buck, L., & Axel, R.: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell

65: 175-187 (1991)

- 4) Zozulya, S., Echeverri, F., & Nguyen, T.: The human olfactory receptor repertoire. Genome Biol. 2: 0018.1-12 (2001)
- 5) McClintock, T.S. and Sammeta, N. Trafficking prerogatives of olfactory receptors. Neuroreport 14, 1547-1552 (2003)
- 6) Ressler, K.J., Sullivan, S.L. and Buck, L.B. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 73, 597-609 (1993)
- 7) Vassar, R., Ngai, J. and Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. Cell 74, 309-318 (1993)
- 8) Ressler, K.J., Sullivan, S.L. and Buck, L.B. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell 79, 1245-1255 (1994)
- 9) Vassar, R., Chao, S.K., Sitcheran, R., Nunez, J.M., Vosshall, L.B. and Axel, R. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. Cell 79, 981-991 (1994)
- 10) Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S.K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., and Axel, R. Visualizing an olfactory sensory map. Cell 87, 675-686 (1996)
- 11) Touhara, K., Sengoku, S., Inaki, K., Tsuboi, A., Hirono, J., Sato, T., Sakano, H., Haga, T. Functional identification and reconstitution of an odorant receptor in single olfactory neurons, Proc Natl Acad Sci U S A. 96 4040-4045 (1999)
- 12) Kurahashi, T., and Gold, G.H. Ionic channels mediating sensory transduction. In Introduction to Cellular Signal

- Transduction (edited by Ari Sitaramayya, Springer-Verlag, USA) pp.215-234 (1999)
- 13) Restrepo, D., Teeter, J.H., and Schild, D. Second messenger signaling in olfactory transduction. *J. Neurobiol.* 30, 37-48 (1996)
- 14) Zhao, H., Ivic, L., Otaki, J.M., Hashimoto, M., Mikoshiba, K., and Firestein, S. Functional expression of a mammalian odorant receptor, *Science*. 279, 237-42 (1998)
- 15) Malnic, B., Hirono, J., Sato, T. and Buck, L.B. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*. 96, 713-723 (1999)
- 16) Krautwurst, D., Yau, K.W., and Reed, R.R. Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library, *Cell*. 95, 917-26 (1998)
- 17) Kajiya, K., Inaki, K., Tanaka, M., Haga, T., Kataoka, H., and Touhara, K. Molecular bases of odor discrimination: Reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants, *J Neurosci.* 21, 6018-25 (2001)
- 18) Wetzal, C.H., Oles, M., Wellerdieck, C., Kuczkowiak, M., Gisselmann, G., and Hatt, H. Specificity and sensitivity of a human olfactory receptor functionally expressed in human embryonic kidney 293 cells and *Xenopus Laevis* oocytes, *J Neurosci.* 19, 7426-7433 (1999)
- 19) Katada, S., Nakagawa, T., Kataoka, H., and Touhara, K. 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 305, 964-969 (2003)
- 20) Katada, S., Tanaka, M., and Touhara, K. Structural determinants for membrane trafficking and G protein selectivity of a mouse olfactory receptor. *J. Neurochem.* 90, 1453-1463 (2004)
- 21) Mombaerts, P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal, and taste receptors. *Nature Neurosci. Rev.* 5, 263-277 (2004)
- 22) Saito, H., and Matsunami, H. *Cell in press* (2004)
- 23) Gimelbrant, A.A., Haley, S.L., and McClintock, T.S. Olfactory receptor trafficking involves conserved regulatory steps. *J. Biol. Chem.* 276, 7285-7290 (2001)
- 24) Katada, S., Hirokawa, T., Suwa, M., and Touhara, K. Structural basis for a broadly-tuned ligand spectrum of a mouse olfactory receptor: mapping the odorant binding site. manuscript submitted
- 25) Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C.A., Motoshima, H., Fox, B.A., Trong, I.L., Teller, D.C., Okada, T., Stenkamp, R.E., Yamamoto, M., & Miyano, M.: Crystal structure of rhodopsin: a G protein coupled receptor. *Science* 289: 739-745 (2000)
- 26) Shepherd, G.M. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron* 13, 771-790 (1994)
- 27) 堅田明子、東原和成：嗅覚における匂い認識の分子基盤。アロマリサーチ 4:178-183 (2003)
- 28) 堅田明子、東原和成：匂い認識の分子基盤：嗅覚受容体の薬理学的研究 日薬理誌 124, 201-209 (2004)
- 29) Oka, Y., Omura, M., Kataoka, H., & Touhara, K.: Olfactory receptor antagonism between odorants. *EMBO J.* 23: 120-126, 2004
- 30) Omura, M., Sekine, H., Shimizu, T., Kataoka, H., and Touhara, K. In situ Ca imaging of odor responses in a coronal olfactory epithelium slice. *Neuroreport* 14, 1123-1127 (2003)
- 31) Laing, D.G., Cain, W.S., McBride, R.L., and Ache, B.W. nPerception of Complex

- Smell and Tastes (Academic Press, Sydney, Australia.) (1989)
- 32) Parmentier, M. et al. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Nature* 355, 453-455 (1992)
 - 33) Drutel et al. *Receptors Channels* 3, 33-40 (1995)
 - 34) Blache et al. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 242, 669-672 (1998)
 - 35) Otaki et al. *J. Neurobiol.* 315-327 (2004)
 - 36) Fukuda, N., Yomogida, K., Okabe, M., and Touhara, K. Functional characterization of a mouse testicular olfactory receptor and its role in chemosensing and in regulation of sperm motility. *J. Cell Sci.* in press (2004)
 - 37) Spehr, M., Gisselmann, G., Poplawski, A., Riffell, J.A., Wetzel, C.H., Zimmer, R.K., and Hatt, H. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299, 2054-2058 (2003)
 - 38) 福田七穂、東原和成：嗅覚受容体は鼻以外で機能しているか？ *生化学* 2004, in press
 - 39) Touhara, K. Functional cloning and reconstitution of vertebrate odorant receptors. *Life Sciences* 68, 2199-2206 (2001)
 - 40) Touhara, K. Odor discrimination by G protein-coupled olfactory receptors, *Microsc Res Tech.* 58, 135-41 (2002)
 - 41) Karlson, P. and Luscher, M. Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183, 55-56 (1959)
 - 42) Sakurai, T., Nakagawa, T., Mitsuno, H., Mori, H., Endo, Y., Tanoue, S., Yasukochi, Y., Touhara, K., and Nishioka, T. Identification and functional characterization of a sex pheromone receptor in the silkworm *Bombyx mori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* in press (2004)
 - 43) Nakagawa, T., Sakurai, T., Nishioka, T., and Touhara, K. manuscript submitted
 - 44) Brennan, P.A., and Keverne, E.B. Something in the air? New insights into mammalian pheromones *Current Biol.* 14, R81-R89 (2004)
 - 45) Kimoto, H. and Touhara, K. Induction of c-Fos expression in mouse vomeronasal neurons by sex-specific non-volatile pheromone(s) *Chem. Senses* in press (2004)
 - 46) Kimoto, H., Haga, S., Touhara, K. manuscript submitted

奨励賞受賞者研究紹介

神経ペプチド PACAP の分子薬理学的機能解析

Molecular and pharmacological analysis of neuropeptide PACAP functions

橋 本 均

(大阪大学大学院・薬学研究科・神経薬理学分野)

1. はじめに

神経ペプチドは一般に、共発現する低分子性神経伝達物質の作用を、そのセカンドメッセンジャー系の活性化時間や方向性を変化させるなどにより、長いタイムスパンで修飾するものと考えられている。神経ペプチドの一つ、pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド; PACAP) は、1989年宮田らによって、ヒツジ脳の視床下部から下垂体細胞のアデニル酸シクラーゼを活性化作用を指標に、単離・同定されたペプチドホルモンである¹⁻³⁾。PACAP は、それ自体が神経伝達物質や神経栄養因子としての働きを持つとともに、NMDA 受容体を介するグルタミン酸シグナル伝達を促進するなどの神経調節作用により、様々な生体機能を制御することが明らかにされている。事実、ノックアウトまたは過剰発現マウスだけでなく、ヒト染色体異常によるコピー数の増加によって起こる PACAP の“loss of function”あるいは“gain of function”が、ヒト疾患に密接に関連する生体機能の変化を引き起こすことが、最近次々と見出されてきている。

ところで私たちは、脳に発現する新規のクラス B 受容体 (セクレチン受容体様) のクローニングを1992年に開始し、セクレチン受容体および VIP (vasoactive intestinal polypeptide) 受容体にホモロジーのある新規受容体として、1993年

に PACAP 受容体 (PAC₁) のクローニングに成功した⁴⁾。既存治療薬の約半数の標的が、G 蛋白会合型受容体 (GPCR) であることから、その生理・病態的意義、創薬標的分子としての可能性を探る研究が重要であると考えられた。そこで、リガンドと受容体分子の捕捉後の機能解析として、*in vivo*での生理機能評価、ヒト疾患の病態メカニズム解明に焦点を絞り、遺伝子改変マウスを作製して、その一次的な表現型解析、あるいは遺伝的背景の変換や環境要因を変化させるなどにより、新たに生じる表現型と、ヒトの症状を比較することにより、疾患・脆弱遺伝子を複合的に併せ持つヒトにも外挿し、多因子疾患研究の新たな局面を目指した分子薬理学的研究を行ってきた (図1)。

その結果、これまでに、PACAP による精神行動の調節⁵⁾、造血幹細胞および血小板機能制御⁶⁾、糖尿病態時における膵β細胞の増殖作用^{7, 8)}をそれぞれ予測外の知見として見出した。さらに神経因性疼痛の発現に必須であること、その病態生理の仕組みとして全く新しい機序を見だし⁹⁾、難治性疼痛治療薬開発の可能性を拓いた。

PAC₁ 受容体を単離した1993年当時は、PACAP に関する文献の数は2桁台しかなく、生理機能解析の報告はその中でも限られていたため、研究をどのように進めて行くべきか試行錯誤を要した。クラス A 受容体 (ロドプシン様) やクラス C 受容体 (代謝型グルタミン酸受容体様) に比べ

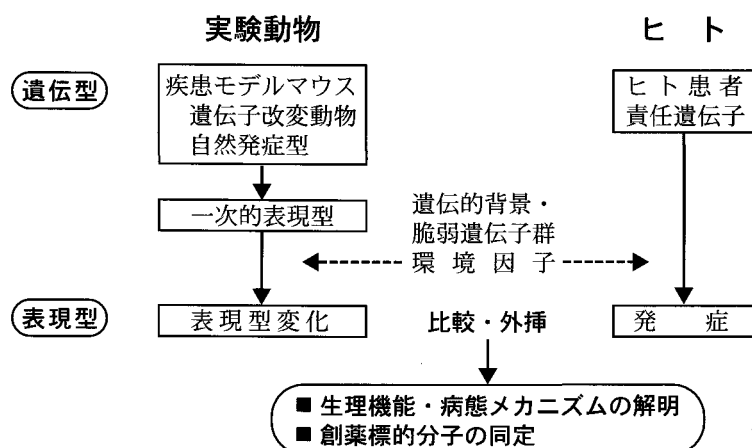


図1 本研究の基本的コンセプトを示す図（詳細は本文に記載）

て、クラスB受容体に対する低分子性の特異的拮抗薬・作用薬の開発が困難であり、現在でもPACAP受容体に対するそのようなりガンドがない。したがって特に*in vivo*機能解析には、私たちが行っている遺伝子改変手法を用いた研究ストラテジー（上述）が有効な方法であった。また同様な研究方法は、ポストゲノムにおける、オープンGPCRのみならず様々な機能未知の遺伝子産物にも適用可能なものがあると思われ、特に、ヒト疾患の病態生理へのアプローチや、創薬標的分子の探索において優れた側面を持っていると思われる。

本稿では、私たちの研究結果を中心に、本神経ペプチドに関する最新の知見を紹介するとともに、精神疾患や糖尿病などのヒト疾患の機序にアプローチするとの視点から、今後の本ペプチド研究領域の展望についても述べたい。

なお、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; Johns Hopkins University; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) および Mouse Genome Informatics (The Jackson Laboratory; <http://www.informatics.jax.org/>) において、PACAP遺伝子の名称 *Adcyap1* (adenylate cyclase activating polypeptide 1) で検索すると、PACAPの機能と遺伝子変異に関する私たちの研究結果を含めた最新の知見が、コンパクトにまとめて提供されている。

2. PACAPについて

PACAPは38アミノ酸からなるPACAP38と、そのN末の27アミノ酸からなるPACAP27の2つの生物学的に活性のあるフォームからなり、これらは前駆体プレプロPACAPからオルターナティブプロセッシングによって生成する。PACAP27は、アミノ酸配列の相同性が、VIPと68%と高く、セクレチンとも37%であることから、VIP/グルカゴン/セクレチンファミリーに属する^{2, 3)}。このファミリーにはさらに、糖尿病の新しい薬として有望なグルカゴン様ペプチド (GLP)-1、さらにGLP-2、成長ホルモン分泌ホルモン (GHRH)、glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)、peptide histidine-methionine (PHM) などが属している。興味深いことに、哺乳類では、PACAPとGHRHはそれぞれ別々の遺伝子によってコードされているが、鳥類より下等な動物では、両者は同じ遺伝子からなる一本のポリペプチド鎖から産生される（図2）。

PACAP38の一次構造は、その配列が調べられた哺乳類の種すべてで100%同じであり、下等脊椎動物や原索動物でもほとんど変化していない。このことはPACAPが約7億年以上にわたりほぼ完全に保存されていることを示し、生命機能の維持において重要な役割を果たしていることを示唆する^{2, 3)}。これに対して、GHRHの一次構造は、哺乳類の種間でも保存性が高くはない。ショ

A

Drosophila amnesiac 27 - 51 VVSGSGKSAALALCRQFEQLSASRR
 Catfish GHRH 1 - 21 HADGTLDRALRDILVQLSA-RK
 Mouse preproPACAP 82-102 VAHEILNEAYRKVLDQLSA-RK
 (PRP 2-22)

Drosophila amnesiac 55 - 85 EECRTTQLRYHYHRNGAQSRSLLCAAVLCCKR
 Mammalian PACAP38 1 - 30 HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYL-AAVLG-KR

B

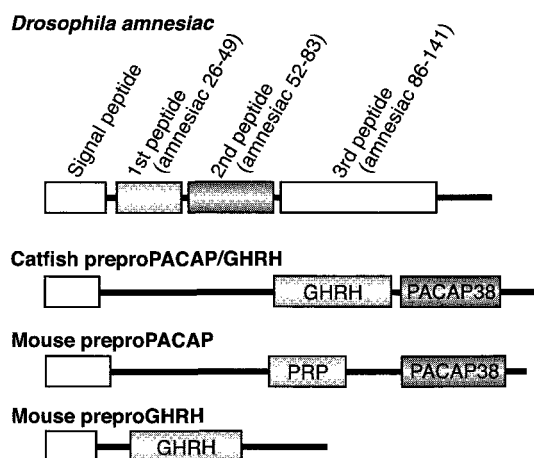


図2 PACAP、成長ホルモン分泌ホルモン（GHRH）および *Drosophila amnesiac* のアミノ酸配列と前駆体構造の比較
 A. マウス PACAP-related peptide (PRP)、catfish GHRH、哺乳類 PACAP38 および予想される *amnesiac* ペプチドのアミノ酸配列のアラインメント。一致するアミノ酸は黒、類似のアミノ酸は灰色で示した。B. Catfish preproPACAP/GHRH、マウス preproPACAP、マウス preproGHRH および予想される *amnesiac* ペプチド前駆体の模式図。文献11) より許可を得て転載。

ウジョウバエの短期記憶に関する行動突然変異体 *amnesiac* は、PACAP とホモロジーのあるニューロペプチドの変異体であることも明らかにされている^{10, 11)} (図2；詳細は第8項)。

3. PACAP 選択的 PAC₁受容体の

分子クローニング

石原らは1991年に、発現クローニング法を用いて、神経芽腫-グリオーマ雑種細胞 NG108-15 の cDNA ライブラリーからラットセクレチン受容体 cDNA を単離することに成功した¹²⁾。これがブレークスルーとなり、homology-based cloning strategy により、石原らは翌年、ラット肺から VIP 受容体 VPAC₁サブタイプ cDNA を単離した¹³⁾。リコンビナント VPAC₁受容体は、

VIP とともに PACAP にも同程度の高い親和性を示した。一方、それまでの薬理学的研究から、PACAP 選択的な受容体が脳に存在することが推定されていたことから、私たちは石原らと共同して、ラット脳の大脳皮質・海馬 cDNA ライブラリーを作成して、PACAP 選択的 PAC₁受容体 cDNA を単離し、構造、発現系でのリガンド選択性、およびラット各組織ならびに脳内発現分布について1993年に報告した⁴⁾。一方、稲垣らはインスリン分泌性β細胞株 MIN6 から、VIP 受容体のもう一つのサブタイプである VPAC₂受容体 cDNA をクローニングしている¹⁴⁾ (表1)。

ところで PACAP、VIP 類はリガンドレベルでは、副甲状腺ホルモンあるいはカルシトニンと相同性はほとんどないが、これらの受容体レベル

表1 PAC₁、VPAC₁、VPAC₂および secretin 受容体のリガンド選択性
受容体へのリガンド結合に対する各ペプチドによる阻害の IC₅₀: high,
<10nM; low, >10nM; -, ≥1mM。

Receptor	PACAP	VIP	Secretin
PAC ₁ receptor	High	Low	—
VPAC ₁ receptor	High	High	Low
VPAC ₂ receptor	High	High	—
Secretin receptor	Low	Low	High

では一次構造に相同性が認められ、同じ GPCR サブファミリーに属することがクローニングによって明らかになった。事実、私たちが PAC₁受容体をクローニングした際に、非常に弱くハイブリダイズしたクローンから、副甲状腺ホルモン受容体 cDNA もクローニングすることができた¹⁵⁾。これは脳から単離したもので、脳細胞（アストロサイト）に本受容体が発現することを、分子レベルで初めて確認したものである。PAC₁、VPAC₁、VPAC₂受容体間のアミノ酸配列の相同性は、約45%であり、これらと、セクレチン受容体、GHRH 受容体との相同性は35~40%程度、カルシトニン受容体、副甲状腺ホルモン受容体とは、20~30%程度である。

4. リガンド・受容体同定後の機能解析

生理機能の詳細が不明であった PACAP の役割を解明することを目的に、私たちは次のような分子薬理学的研究を進めてきた。

- 1) Northern および *in situ* hybridization により、受容体およびリガンド mRNA 局在を解析した^{4, 16-18)}
- 2) 遺伝子ターゲティングマウス作製も視野に入れ、マウス PAC₁受容体¹⁹⁾、VPAC₁受容体²⁰⁾、PACAP (リガンド)²¹⁾ のゲノム DNA を単離し、構造を決定した。
- 3) 得られたゲノム DNA を用いて、PACAP 遺伝子のプロモーター活性の調節等を *in vitro* 培養細胞で解析するとともに、それに関わる細胞内情報伝達系を調べた²²⁻²⁶⁾。
- 4) PACAP の病態的意義を追求する目的で、脳

虚血障害 (*in vivo*) と初代培養神経細胞へのグルタミン酸毒性 (*in vitro*) における PACAP 発現変化について調べた²⁷⁾。

- 5) 受容体の構造-機能研究を目的とし、PAC₁ と VPAC₁ およびセクレチン受容体間のキメラ体を多種作製し、リガンド結合と G 蛋白活性化に関わるドメイン構造の存在を示唆した²⁸⁾。

PAC₁受容体等の神経系における局在性を *in situ* hybridization 法により詳細に検討した結果、脳ではこれら受容体は広範な神経核にそれぞれ固有のパターンで発現すること、末梢では特に交感神経節および副腎髄質に PAC₁受容体と PACAP が共発現することを明らかにした^{4, 16-18)}。これらは PACAP の神経伝達物質としての機能、さらにその作用様式を予測する上で重要な知見となった。

そこで次に、副腎髄質由来の PC12細胞を用いて、PACAP による PACAP 遺伝子転写調節及び細胞機能調節を検討した。PC12は NGF (神経栄養因子) により維持され、神経分化を起こす細胞である。PACAP と NGF はそれぞれ単独で、また両者は相乗的に PACAP 自身の mRNA 発現を転写レベルで活性化し、神経突起伸長を促進することを明らかにし、PACAP がオート (パラ) クリン制御因子であることを示唆した²²⁾。またこの PACAP 遺伝子発現には、MAP キナーゼ ERK 及び p38が関与すること、さらに PACAP による神経突起伸長は、ERK 依存的、p38非依存的であることなど、その細胞内シグナル機構を

明らかにした^{23, 24, 26)}。PACAP のシグナル系は cAMP 系、Ca²⁺系が主要なものであることが知られているが、これらの結果は新たに PACAP シグナル系に MAP キナーゼ系が複雑に絡み、種々の細胞機能調節に関わることを初めて明確に示したものである。

5. 変異マウスの早期致死性と遺伝的背景

上述のように、有効な低分子性 PACAP リガンドが現在もなく、特に *in vivo* 研究には遺伝子改変マウスの作製が必須であったことから、これまでに次の変異マウスを作製している。

PACAP 欠損 (-/-) マウス⁵⁾

PAC1受容体欠損マウス²⁹⁾

膵臓β細胞特異的 PACAP 過剰発現マウス⁷⁾

骨髄巨核球特異的 PACAP 過剰発現マウス

(共同研究者 Freson ら)⁶⁾

PAC1受容体欠損マウスは、私たちの報告が最初であったが、リガンド欠損マウス (PACAP-/-) は、私たちとは独立に複数の研究グループから、相次いで報告がなされた。2001年秋に米国で開催された第5回 VIP/PACAP/関連ペプチド国際シンポジウムにおいては、私たちも含めて3つのグループからその表現型に関するペーパーが発表された^{5, 30, 31)}。PACAP-/-マウスはメンデル則による予想比率で誕生するものの、生後早期(とくに第2週)に高率で死亡し、離乳期の生存率は数%から最大でも50%程度であり^{5, 30, 32)}、それ以降も徐々に死亡する。生き延びた PACAP-/-の雌は、繁殖能力が大幅に低下していた。交配の頻度が少ないこと、また母性行動が不十分であることが原因(の一部)ではないかと考えられる³³⁾。これらのことは、成体を用いた表現型解析を著しく困難にした。そこで、私たちは PACAP-/-アレルを、C57BL/6×129/SvJ から ICR マウスの遺伝的背景に戻し交配し、おもにヘテロ接合型雌雄マウスの交配を行うことにした。これにより、後に述べるような顕著な精神行動異常は保持されたまま、

生後の著しい致死性を改善し、生産供給体制が整った³⁴⁾。

以下、私たちのグループが中心となって明らかとしてきた PACAP-/-マウスの中枢機能異常について概説する。

6. 新規環境・新規物体刺激に対する行動異常

日常の床敷交換の際に、PACAP-/-は飼育ケージのへりに昇り、外に出ようとする傾向があった(図3)。そこでこの行動がマウスの探索行動の亢進を反映しているのではないかと考え、新規環境における探索行動などをオープンフィールドを用いて行動学的に解析した。その結果、野生型マウスは時間の経過に従って環境に馴れ、テスト開始60分後にはほとんど動かなくなるのに対し、PACAP-/-は開始60分後でも盛んに探索行動を続け、総運動量、移動している時間、垂直方向の運動活性(立ち上がりやジャンプなど)が亢進していた⁵⁾。また PACAP-/-には、上へ向かって頻繁にジャンプをする個体が多く認められ、もっとも高頻度の個体では、60分間で1,500回以上ジャンプした(このマウスがジャンプする様子のムービーを収載した Web: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/231094498/DC1/2>)。さらに PACAP-/-は、通常げっ歯類が避けるフィールドの中央領域や高架式十字迷路の open arm の領域(壁で保護されていない領域)に滞在する割合が多く、また open field 内に四方を壁で保護したエリアを作り、このエリアにマウスを入れた場合の行動を観察すると(emergence test)、PACAP-/-はより早くこのエリアから脱出し、ひらけたフィールド内を探索し始めることが示された。さらに新規の物体を導入した場合のマウスの行動をみるところ(novel object test)、野生型で見られるような怖じ気付く様子はなく、PACAP-/-は頻繁な探索行動を示すことが見出された⁵⁾。

これら一連の解析により、PACAP-/-では新規環境・刺激に対する馴れや適応に異常があり、多動、異常行動(ジャンプ)を示すこと、不安レベ

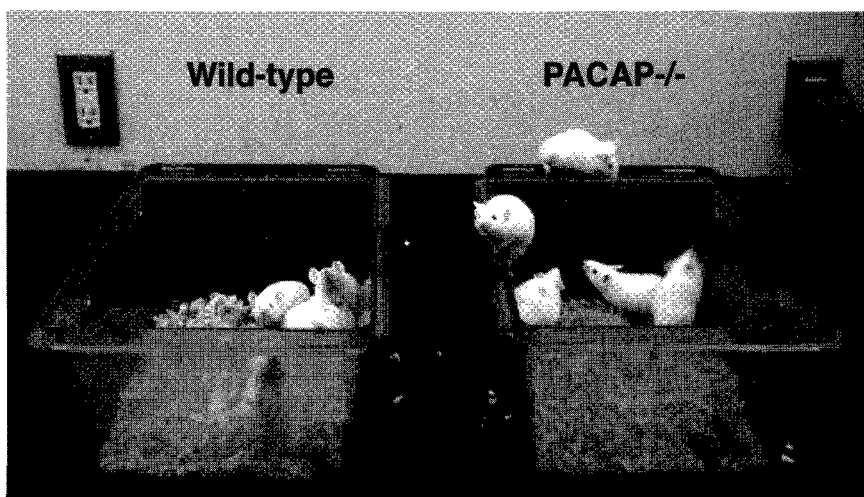


図3 PACAP^{-/-}マウスにおける探索行動の増加。飼育ケージの蓋をはずすと、PACAP^{-/-}マウスは頻繁にケージの縁に上がって、周囲を探索する。このとき、野生型マウスでは、立ち上がり行動の回数が増える程度である。文献45)より許可を得て転載。

ルが低下、あるいは好奇心が増加している可能性が示された。一方、PAC₁受容体欠損マウスにおいても、新規環境における自発運動量のマイルドな亢進が報告されていることから³⁵⁾、精神行動がPACAP-PAC₁受容体シグナル伝達によって調節されることが示された。

音などによる刺激に対する驚愕反応は、その直前に単独では反応を示さない弱い刺激を与えることによって減弱することが知られており、prepulse inhibition (PPI) と呼ぶ³⁶⁾。外界からの感覚情報入力に対する反応を抑制する脳内ゲーティング機能を反映していると考えられており、統合失調症、強迫神経症、Huntington 病、Tourette 症候群、注意欠陥多動障害 (AD/HD) など様々な精神疾患や障害時に PPI が低下することが明らかにされている。PACAP^{-/-}においても、PPI が野生型に比べて有意に低下していた (論文投稿中)。

以上の知見は、従来の薬理学研究からは全く予測外で、変異マウス表現型によって初めて明らかになったものである。

7. PACAP^{-/-}の行動異常に対する

精神作用薬の効果

PACAP^{-/-}の行動異常の発症メカニズムを明らかにする目的で、各種の精神作用薬をマウスに投与して、その反応性を解析した。ドパミン D2 受容体遮断薬で定型抗精神病薬ハロペリドールや、ドパミン・セロトニンアンタゴニスト (SDA) で非定型抗精神病薬リスペリドン、PACAP^{-/-}の多動やジャンプ行動を有意に改善した。これに対して、PPI 低下については、ハロペリドールは無効であり、リスペリドンのみが改善効果を示した (論文投稿中)。以上より、多動・異常ジャンプ行動はドパミン亢進が、PPI 低下には、ドパミンだけでなくセロトニンシグナル系の亢進が関与する可能性が示された。

PACAP^{-/-}の表現型やその薬物反応性は、統合失調症の病態モデルとされる NMDA 受容体サブユニット NR1 のノックダウンマウス³⁷⁾や、AD/HD 病態モデルとされる Dopamine transporter knockout マウス³⁸⁾、そして従来からの薬理的な統合失調症モデルであるフェンシクリジン (PCP) 投与モデルの表現型と類似している。PCP は NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニストであり、統合失調症の陽性症状とともに陰

表1 ヒトAD/HD、PACAP-/-マウス、dopamine transporter knockout (DAT-/-) マウス³⁸⁾の表現型および精神刺激薬の効果に関する比較

	AD/HD children	PACAP-/- mice	DAT-/- mice
Hyperactivity	Yes	Yes	Yes
<i>Psychostimulants</i>	Effective	Effective	Effective
Inattentiveness (PPI deficit)	Yes	Yes	Yes
<i>Psychostimulants</i>	Effective	Effective	—
Impulsivity	Yes	Yes (Explosive jump)	?
<i>Psychostimulants</i>	Effective	Effective	?

性症状に類似の症状を引き起こす精神作用薬である。NMDA アンタゴニストはある系統のマウスにおいては、頻繁なジャンプ行動を引き起こすことが報告されている³⁹⁾。さらに後述（第10項）の通り、PACAPはNMDA シグナル伝達に対して、直接的な促進作用を持っている可能性がある。したがって、PACAP-/-の行動異常にはグルタミン酸シグナルの異常が関係している可能性も推定される。

ところで、ヒト PACAP 遺伝子がコードされる18p11.32を含む領域は、ある種の統合失調症や躁鬱病の疾患感受性領域であることから⁴⁰⁾、本マウスはこれら精神疾患の病態の一面を反映するモデル動物として有用であると考えられる。

ところで興味深いことに、精神刺激薬であるアンフェタミンやメチルフェニデートによって、PACAP-/-の多動性、PPI 低下、ジャンプのすべてが抑制される逆説的鎮静化・改善作用が認められ、薬物反応性の側面においては、ヒトAD/HD病態との共通性が示唆された（表2）。AD/HDは、多動性・不注意・衝動性を主要症候とする疾患であり、精神刺激薬が治療薬として第一選択薬になっている⁴¹⁾。しかし、依存性の問題が指摘されていること、その作用のメカニズムが解明されていないことなどの問題も多く残されている。Dopamine transporter knockout マウスは多動であり、精神刺激薬により鎮静化されることから、AD/HD モデルであると報告されているが、多動

以外の症候に関する精神刺激薬の改善作用は明らかにされていない³⁸⁾。したがって、遺伝子改変マウスとしては、PACAP-/-がAD/HDにおける精神刺激薬の薬理作用をすべて反映した初めての病態動物モデルであると言える。

8. PACAP-/-の記憶・学習

PACAPとその受容体は、記憶や学習に重要とされる海馬や扁桃体にも発現している。事実、野生型マウスを用いた *in vitro* スライス実験では、PACAPは海馬シナプス伝達効率の可塑的变化（長期増強（LTP））を誘導することが示されている（図4）。しかし、適用するPACAPの用量によって、またシナプス種によっては、促進あるいは抑制の両方が報告されており、その真の働きはよく分かっていなかった¹¹⁾。

そこで私たちは、内因性PACAPのシナプス可塑性における働きを解析した⁴²⁾。PACAP欠損ヘテロ接合型（+/-）マウスではLTPが中程度に低下し、PACAP-/-（ホモ接合体マウス）では、LTPの持続相が大きく低下していた。そこで次に、種々の海馬依存性学習課題を用いた行動薬理学的解析を行ったところ、記憶の獲得は正常に起こるか、その保持の過程に障害があることをこれまでに明らかにした（未発表データ）。

ところで上述の通り、ショウジョウバエの行動突然変異体 *amnesiac* の責任遺伝子産物はPACAPホモログであり（図2）¹⁰⁾、その機能欠

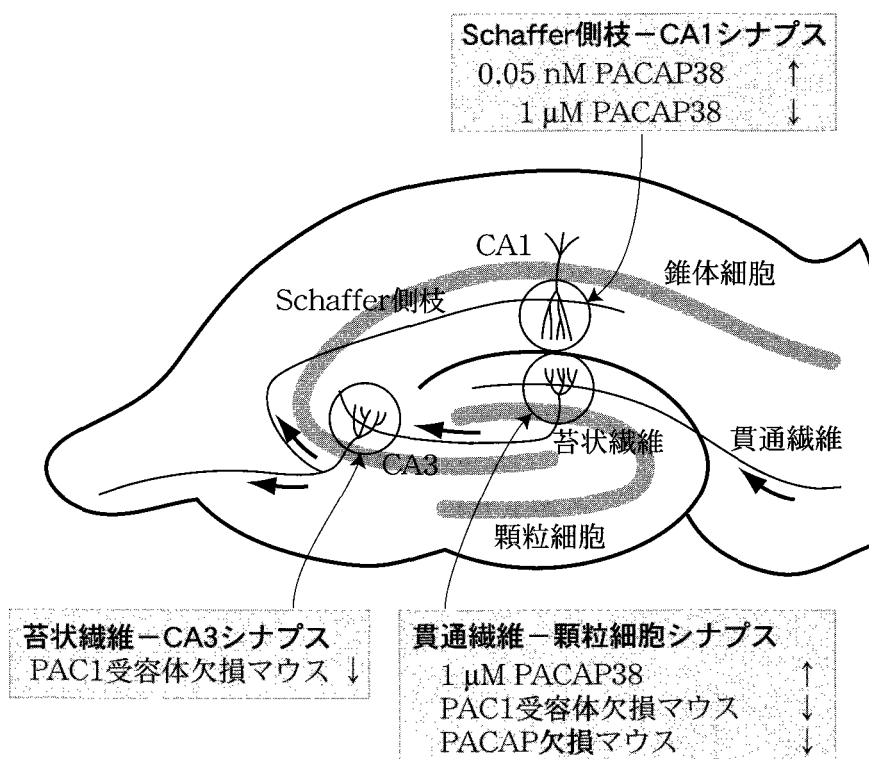


図4 海馬シナプス可塑性における PACAP の役割
 図中↑：LTP 誘導、↓：LTP の抑制または LTD 誘導、-：不変。文献46) より許可を得て、一部改変の後転載。

損により記憶の保持過程が障害されている。PACAP 変異マウスと *amnesiac* における記憶保持過程の障害は興味深い一致であり、偶然以上のものがあると推定される¹¹⁾。

9. PACAP-/-のエタノール感受性

Amnesiac は、エタノールに対して感受性が高く“下戸”であることが、よく知られている¹¹⁾。そこで私たちは、PACAP-/-マウスのエタノール感受性に興味を持って調べてみた。その結果、エタノールによる体温下降および睡眠作用は、ともに PACAP-/-で大幅に減少していた⁴³⁾。このとき血中エタノール濃度は野生型と同レベルであり、エタノール代謝が、変異マウスで亢進している可能性は否定された。したがって、ハエとは反対に、PACAP-/-マウスは“上戸”であると言える。しかしいずれにしても、PACAP あるいは *amnesiac* 産物が、エタノール作用の調節に、大きな働きを

しているものと考えられることができる。ヒトでは、エタノール抵抗性とアルコール依存症が関連することが知られていることから、その機序へのアプローチとして、私たちは本変異マウスのエタノール消費量や嗜好性について、現在興味を持っている。

系統発生の過程を越えて保存された、記憶保持障害あるいはエタノール感受性の調節作用は、本神経ペプチドシステムの進化や作用機構への理解を深めるうえで、有用な知見であると思われる。

10. 神経損傷に伴う PACAP の発現誘導と

疼痛の発生機序

神経損傷あるいは炎症に伴う痛覚伝達の持続的な感受性亢進は、脊髄ニューロンの興奮性の増加によるもので、本来、生体に備わった修復を促すための適応反応と考えられる。PACAP は、上述の通り脳に分布するほか、脊髄や後根神経節にも

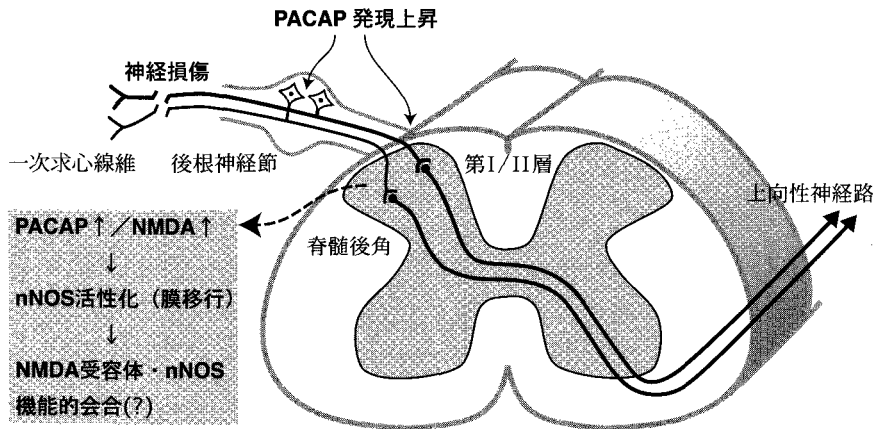


図5 脊髄・後根神経節における PACAP の発現誘導と慢性疼痛の発生機序
野生型マウスに、神経損傷（脊髄神経離断）に伴う神経因性疼痛を誘発すると、後根神経節および脊髄後角の表層（第I・II層）で PACAP 発現が上昇する。このとき、NOS 活性も上昇する。PACAP-/-マウスでは、神経因性疼痛が惹起されず、NOS も活性しない（詳細は本文に記載）。

発現しているが、痛覚伝達における役割は不明な点が多く残されていた。PACAP-/-を用いて、種々の疼痛試験を実施した結果、本マウスでは、通常の侵害受容は正常であるが、炎症性疼痛、脊髄神経離断による神経因性疼痛、NMDA 髄腔内投与による allodynia（異痛：通常は痛くない機械的な刺激で起こる痛み）が起きなかった⁹⁾。またこのとき、NMDA と同時に PACAP を髄腔内に投与すると、allodynia が正常に惹起された。さらに、野生型マウスにおいて、脊髄神経離断後、脊髄後角表層部における PACAP 発現が大幅に増大すること、これに伴って nitric oxide synthase (NOS) 活性が上昇すること、この活性上昇は、PACAP-/-では認められないことが明らかになった。一方、神経系細胞を用いた検討から、PACAP と NMDA 同時刺激により、neuronal NOS が細胞質から膜へ移行し、NO 産生が亢進することが明らかとなり、疼痛の発生機序としての全く初めての考え方となった（図5）⁹⁾。これらの結果は、PACAP 受容体を標的とした難治性疼痛治療薬開発の可能性を示唆するものである。

11. 膵臓β細胞特異的過剰発現マウスを用いた PACAP による糖代謝制御の解析

有力な糖尿病の新薬として注目されている GLP-1 と同じファミリーに属する PACAP は、膵島へ投射する神経と膵島細胞に発現し、受容体もβ細胞に発現していること、また PACAP は 10^{-14}M という超低濃度から、グルコース依存的なインスリン分泌を促進することが報告されている。また、2型糖尿病患者において、PACAP 遺伝子の一塩基多型 (SNPs) を解析した最近の報告では、少なくともアレル頻度に関しては、有意な差が検出されている⁴⁴⁾。しかし、PACAP の *in vivo* での長期作用や、糖尿病態下における意義の解析は進んでいなかった。

そこで私たちは、膵β細胞特異的に PACAP を過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製し、その機能を解析し、これまでに次のことを明らかにした^{7, 8)}。β細胞を障害して糖尿病を起こす streptozotocin (STZ) 投与後において、Tg マウスの血糖上昇は軽減されていた。またこのとき、β細胞の増殖が亢進していることが見いだされた。一方、遺伝的に肥満・糖尿病となる KKA^y マウスでは、インスリン過剰分泌による代償性の著しい膵島肥大が起こるが、遺伝的交

配により KKA^y マウスに PACAP を過剰発現させると、インスリン過剰分泌・膵島肥大ともに著明に抑制されることが明らかになった。

以上のように、PACAP にはインスリン分泌を促進するだけでなく、 β 細胞の増殖を促進したり（急性障害時）、膵島の肥大を調節する作用（慢性膵島肥大大起時）があることを初めて見出した。これらの結果は、PACAP が新しい糖尿病の治療薬になる可能性を示す有力な知見であると考えている。

12. 18p 部分的トリソミーによる PACAP 過剰発現

18p 染色体の部分的トリソミーによって、PACAP が 3 コピー存在し、血漿 PACAP レベルが上昇している患者が、海外の共同研究者によって発見された⁶⁾。この患者は、精神遅滞のほか、血小板減少を伴う出血傾向を示す。PACAP 過剰発現によって起こる血液学的な機能変化は、マウスでも検証された。すなわち骨髓巨核球特異的 PACAP 過剰発現マウスも同様に、血小板活性化能の低下および出血傾向を示し、逆に、PACAP-/-マウスでは、コラーゲン凝集に対する感受性が亢進していた。

PACAP は、中枢・末梢における多面的な生理機能を有しているが、先のトリソミー患者においても、神経学的・内分泌学的あるいは消化管異常を伴っている。これらが、PACAP 過剰発現の結果として起こるものか、転座による他の遺伝子の変化によるものかについては今後の研究を待つ必要がある。今回の知見は、血栓症あるいは出血の治療・予防において、PACAP 関連分子が創薬標的分子となる可能性を示している。

13. まとめと今後の展望

脊髄での検討により明確に示されたように、PACAP は NMDA 受容体を介したシナプス伝達効率を促進するなどの神経調節作用を持っており、これが PACAP 欠損マウスの神経系表現型に少なくとも一部関与しているものと考えられる。ま

た PACAP は、糖尿病の進行過程における β 細胞の新生や、おそらく他の種々の前駆細胞（神経前駆細胞など）の分化制御にも関与している可能性がある。

本研究により私たちは、機能の多くが未知であった PACAP の生理機能解析を、遺伝子改変法などの逆遺伝学（遺伝子から表現型）的な方法により、最終的に個体レベルで解析してきた（図 6）。これにより、従来の薬理学的研究方法のみでは解決できなかった本ペプチドの生理・病態的な意義を、ある程度網羅的かつ総合的に理解することができたと思われる。

遺伝子改変マウスを用いた解析は、遺伝子の機能と個体の表現型を結び付ける上で優れた実験系であることはいうまでもないが、これまでの研究の多くは、変異させた遺伝子に帰する一義的な表現型の解析にとどまり、精神疾患や糖尿病をはじめとする多くのヒト疾患とのギャップを埋めるものでは必ずしもないのが現状である。多因子疾患の表現型としての発症・病態は、当然ながら各々の疾患関連遺伝子あるいはその組合せによる複合の機能変化により構成される。遺伝子改変個体は長い生命サイクルの中での代償性の変化としての生体制御の側面を示すものと考えられ、これはまさに、何らかの疾患遺伝子を複合的に併せ持つヒトにもあてはまる。遺伝子改変マウスを用いた多因子疾患研究の新たな局面を目指すためには、表現型を構成する機能の細分化と、その生物学的基盤を理解する実験的な方法論の確立へ発展させることが必要と思われる。ゲノム情報科学の進歩により疾患関連候補遺伝子の網羅的収集が進む中で、個々の意義をモデル動物で解析する評価系として、今後私たちの研究の方法論を発展させて行きたいと願っている。

謝 辞

以上に述べた私たちの研究は、馬場 明道教授の御指導のもとに、大阪大院・薬・神経薬理学分野で行われたものであり、教室の皆様の御努力に

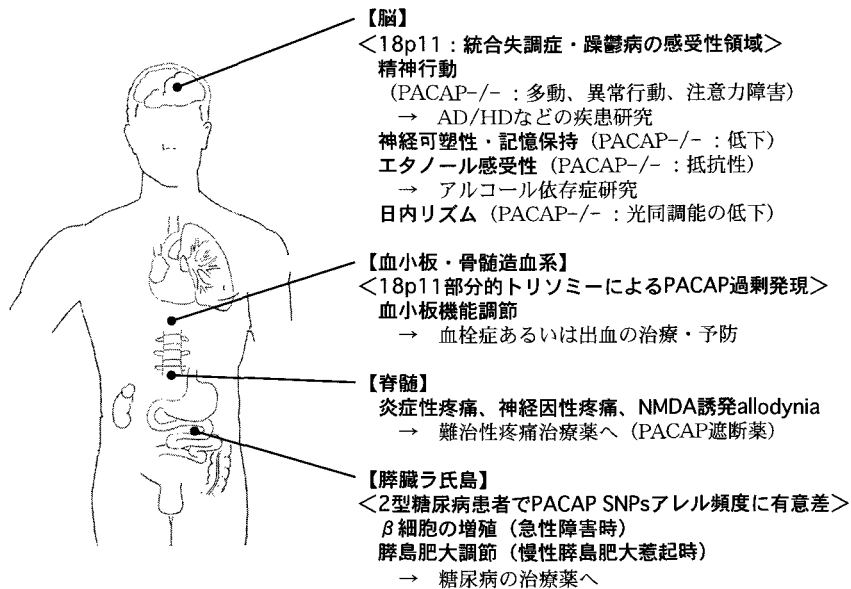


図6 遺伝子改変マウス等を用いた解析により、新たに明らかになった PACAP の生理的役割と病態的意義
 < >内はヒト疾患と PACAP 遺伝子変異 (18p11.32) の関連を示唆する知見、→以降は今後の病態・創薬研究の可能性について示している。

よるものです。また複合薬物動態学 松田 敏夫教授、同教室の方々には、行動薬理学研究を始め、様々なご指導・ご協力を頂きました。さらに国内や海外の非常に多くの共同研究者の方々にも、多大な御協力をいただきました。ここに深謝いたします。

本研究の一部は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 研究助成金、上原記念生命科学財団 研究奨励金、AstraZeneca Research Grant、内藤記念科学奨励金、および大正製薬株式会社からの寄付金によって行われたものであり深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, Coy DH. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 164, 567-574 (1989)
- 2) Arimura A. Perspectives on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the neuroendocrine, endocrine, and nervous systems. *Jpn J Physiol.* 48, 301-331 (1998)
- 3) Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, Yon L, Fournier A, Vaudry H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: from structure to functions. *Pharmacol Rev.* 52, 269-324 (2000)
- 4) Hashimoto H, Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Nagata S. Molecular cloning and tissue distribution of a receptor for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Neuron.* 11, 333-342 (1993)
- 5) Hashimoto H, Shintani N, Tanaka K, Mori W, Hirose M, Matsuda T, Sakaue M, Miyazaki J, Niwa H, Tashiro F, Yamamoto K, Koga K, Tomimoto S, Kunugi A, Suetake S, Baba A. Altered

- psychomotor behaviors in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Proc Natl Acad Sci USA*. 98, 13355-13360 (2001)
- 6) Freson K, Hashimoto H, Thys C, Wittevrongel C, Danloy S, Morita Y, Shintani N, Tomiyama Y, Vermylen J, Hoylaerts MF, Baba A, Van Geet C. The pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is a physiological inhibitor of platelet activation. *J Clin Invest*. 113, 905-912 (2004)
 - 7) Yamamoto K, Hashimoto H, Tomimoto S, Shintani N, Miyazaki J, Tashiro F, Aihara H, Nammo T, Li M, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Kawabata Y, Fukuyama Y, Koga K, Mori W, Tanaka K, Matsuda T, Baba A. Overexpression of PACAP in transgenic mouse pancreatic β cells enhances insulin secretion and ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*. 52, 1155-1162 (2003)
 - 8) Tomimoto S, Hashimoto H, Shintani N, Yamamoto K, Kawabata Y, Hamagami K, Yamagata K, Miyagawa J, Baba A. Overexpression of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in islets inhibits hyperinsulinemia and islet hyperplasia in agouti yellow mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 309, 796-803 (2004)
 - 9) Mabuchi T, Shintani N, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Hashimoto H, Muratani T, Minami T, Baba A, Ito S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is required for the development of spinal sensitization and induction of neuropathic pain. *J Neurosci*. 24, 7283-7291 (2004)
 - 10) Feany MB, Quinn WG. A neuropeptide gene defined by the *Drosophila* memory mutant *amnesiac*. *Science*. 268, 869-873 (1995)
 - 11) Hashimoto H, Shintani N, Baba A. Higher brain functions of PACAP and a homologous *Drosophila* memory gene *amnesiac*: insights from knockouts and mutants. *Biochem Biophys Res Commun*. 297, 427-431 (2002)
 - 12) Ishihara T, Nakamura S, Kaziro Y, Takahashi T, Takahashi K, Nagata S. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding the secretin receptor. *EMBO J*. 10, 1635-1641 (1991)
 - 13) Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takahashi K, Nagata S. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron*. 8, 811-819 (1992)
 - 14) Inagaki N, Yoshida H, Mizuta M, Mizuno N, Fujii Y, Gono T, Miyazaki J, Seino S. Cloning and functional characterization of a third pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor subtype expressed in insulin-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91, 2679-2683 (1994)
 - 15) Hashimoto H, Aino H, Ogawa N, Nagata S, Baba A. Identification and characterization of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor in cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 200, 1042-1048 (1994)
 - 16) Hashimoto H, Nogi H, Mori K, Ohishi H, Shigemoto R, Yamamoto K, Matsuda T, Mizuno N, Nagata S, Baba A. Distribution of the mRNA for a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor in the rat brain: an *in situ*

- hybridization study. *J Comp Neurol.* 371, 567-577 (1996)
- 17) Nogi H, Hashimoto H, Fujita T, Hagihara N, Matsuda T, Baba A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) receptor mRNA in the rat adrenal gland: localization by in situ hybridization and identification of splice variants. *Jpn J Pharmacol.* 75, 203-207 (1997)
- 18) Nogi H, Hashimoto H, Hagihara N, Shimada S, Yamamoto K, Matsuda T, Tohyama M, Baba A. Distribution of mRNAs for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), PACAP receptor, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), and VIP receptors in the rat superior cervical ganglion. *Neurosci Lett.* 227, 37-40 (1997)
- 19) Aino H, Hashimoto H, Ogawa N, Nishino A, Yamamoto K, Nogi H, Nagata S, Baba A. Structure of the gene encoding the mouse pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor. *Gene.* 164, 301-304 (1995)
- 20) Hashimoto H, Nishino A, Shintani N, Hagihara N, Copeland NG, Jenkins NA, Yamamoto K, Matsuda T, Ishihara T, Nagata S, Baba A. Genomic organization and chromosomal location of the mouse vasoactive intestinal polypeptide 1 (VPAC1) receptor. *Genomics.* 58, 90-93 (1999)
- 21) Yamamoto K, Hashimoto H, Hagihara N, Nishino A, Fujita T, Matsuda T, Baba A. Cloning and characterization of the mouse pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene. *Gene.* 211, 63-69 (1998)
- 22) Hashimoto H, Hagihara N, Koga K, Yamamoto K, Shintani N, Tomimoto S, Mori W, Koyama Y, Matsuda T, Baba A. Synergistic induction of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene expression by nerve growth factor and PACAP in PC12 cells. *J Neurochem.* 74, 501-507 (2000)
- 23) Sakai Y, Hashimoto H, Shintani N, Tomimoto S, Tanaka K, Ichibori A, Hirose M, Baba A. Involvement of p38 MAP kinase pathway in the synergistic activation of PACAP mRNA expression by NGF and PACAP in PC12h cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 285, 656-661 (2001)
- 24) Sakai Y, Hashimoto H, Shintani N, Ichibori A, Tomimoto S, Tanaka K, Hirose M, Baba A. Involvement of intracellular Ca²⁺ elevation but not cyclic AMP in PACAP-induced p38 MAP kinase activation in PC12 cells. *Regul Pept.* 109, 149-153 (2002)
- 25) Hashimoto H, Kunugi A, Arakawa N, Shintani N, Fujita T, Kasai A, Kawaguchi C, Morita Y, Hirose M, Sakai Y, Baba A. Possible involvement of a cyclic AMP-dependent mechanism in PACAP-induced proliferation and ERK activation in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 311, 337-343 (2003)
- 26) Sakai Y, Hashimoto H, Shintani N, Katoh H, Negishi M, Kawaguchi C, Kasai A, Baba A. PACAP activates Rac1 and synergizes with NGF to activate ERK1/2, thereby inducing neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 123, 18-26 (2004)
- 27) Shintani N, Suetake S, Hashimoto H, Koga K, Kasai A, Kawaguchi C, Morita Y, Hirose M, Sakai Y, Tomimoto S, Matsuda

- T, Baba A. Neuroprotective action of endogenous PACAP in cultured rat cortical neurons. *Regul Pept.* (2004) in press
- 28) Hashimoto H, Ogawa N, Hagihara N, Yamamoto K, Imanishi K, Nogi H, Nishino A, Fujita T, Matsuda T, Nagata S, Baba A. Vasoactive intestinal polypeptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor chimeras reveal domains that determine specificity of vasoactive intestinal polypeptide binding and activation. *Mol Pharmacol.* 52, 128-135 (1997)
 - 29) Hashimoto H, Shintani N, Nishino A, Okabe M, Ikawa M, Matsuyama S, Itoh K, Yamamoto K, Tomimoto S, Fujita T, Hagihara N, Mori W, Koyama Y, Matsuda T, Nagata S, Baba A. Mice with markedly reduced PACAP (PAC1) receptor expression by targeted deletion of the signal peptide. *J Neurochem.* 75, 1810-1817 (2000)
 - 30) Gray SL, Cummings KJ, Jirik FR, Sherwood NM. Targeted disruption of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide gene results in early postnatal death associated with dysfunction of lipid and carbohydrate metabolism. *Mol Endocrinol.* 15, 1739-1747 (2001)
 - 31) Hamelink C, Tjurmina O, Damadzic R, Young WS, Weihe E, Lee HW, Eiden LE. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is a sympathoadrenal neurotransmitter involved in catecholamine regulation and glucohomeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99, 461-466 (2002)
 - 32) Shintani N, Hashimoto H, Tanaka K, Kawaguchi C, Tomimoto S, Baba A. Overexpression of PACAP in the pancreas failed to rescue early postnatal mortality in PACAP-null mice. *Regul Pept.* 123, 155-9 (2004)
 - 33) Shintani N, Mori W, Hashimoto H, Imai M, Tanaka K, Tomimoto S, Hirose M, Kawaguchi C, Baba A. Defects in reproductive functions in PACAP-deficient female mice. *Regul Pept.* 109, 45-48 (2002)
 - 34) Shintani N, Tomimoto S, Hashimoto H, Kawaguchi C, Baba A. Functional roles of the neuropeptide PACAP in brain and pancreas. *Life Sci.* 74, 337-343 (2003)
 - 35) Otto C, Martin M, Wolfer DP, Lipp HP, Maldonado R, Schutz G. Altered emotional behavior in PACAP-type-I-receptor-deficient mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 92, 78-84 (2001)
 - 36) Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology.* 156, 117-154 (2001)
 - 37) Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell.* 98, 427-436 (1999)
 - 38) Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science.* 283, 397-401 (1999)
 - 39) Rosse RB, Mastropaolo J, Sussman DM, Koetzner L, Morn CB, Deutsch SI. Computerized measurement of MK-801-elicited popping and hyperactivity in mice. *Clin Neuropharmacol.* 18, 448-457 (1995)
 - 40) Rojas K, Liang L, Johnson EI, Berrettini WH, Overhauser J. Identification of candidate genes for psychiatric disorders on

- 18p11. *Mol Psychiatry*. 5, 389-395 (2000)
- 41) Solanto MV.
Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*. 94, 127-152 (1998)
- 42) Matsuyama S, Matsumoto A, Hashimoto H, Shintani N, Baba A. Impaired long-term potentiation in vivo in the dentate gyrus of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)- or PACAP type 1 receptor-mutant mice. *Neuroreport*. 14, 2095-2098 (2003)
- 43) Tanaka K, Hashimoto H, Shintani N, Yamamoto A, Baba A. Reduced hypothermic and hypnotic responses to ethanol in PACAP-deficient mice. *Regul Pept*. 123, 95-98 (2004)
- 44) Gu HF. Genetic variation screening and association studies of the adenylate cyclase activating polypeptide 1 (ADCYAP1) gene in patients with type 2 diabetes. *Hum Mutat*. 19, 572-573 (2002)
- 45) 新谷紀人, 橋本 均, 馬場明道. PACAP 欠損マウスにおける精神行動変化. *日本薬理学雑誌*. 123, 274-280 (2004)
- 46) 橋本 均, 新谷紀人, 馬場明道. 遺伝子改変マウスによる PACAP 中枢機能解析. *脳*21. 4, 30-34 (2001)

大会後記

第47回日本神経化学会、 第27回神経科学大会合同大会Neuro2004を開催して

大阪大学大学院医学系研究科 遠山 正 彌

第47回日本神経化学会が神経科学大会と合同でNeuro2004として2004年9月21日から23日まで大阪国際会議場で開催致しました。前日の20日には「知られざる脳機能」と題しての市民講座が養老先生を御招きし大阪大学の武田教授、ATRの川人先生をまじえて開かれました。400人を超える聴衆が集り市民講座としての一定の役割は果たし得たかと安心しております。学会ではプレナリーレクチャー3題、特別講演3題、シンポジウム36、ランチョン7題、一般演題1290題が発表されました。3300人を越える参加者があり盛況ではありましたが不行き届きの点があったのではないかと危惧しております。各会場とも人があふれる状況で有り難いことではありましたがもう少し部屋の配置に工夫があったらと反省もしております。しかしながら大会最終日は通常各会場ともガラガラになり観光や帰宅を急ぐ先生方が目につくのですが、最終日でも実に多くの先生方の参加を得、演者の先生方にもご満足いただけたのではないかと思います。

大会は理事会の方針に沿い国際化、若手育成、臨床・基礎との融合、若手の交流を重点に押し進められました。国際化では、シンポジストの先生方は国際的経験を積んでいただくのが大事と、シンポジウムを英語で行なうこととしました。なにぶん初めての試みでもあり、討論については英語が望ましいとしながらも座長の先生方のご判断で日本語も可とさせていただきます。不安もまた不満もあったかもしれませんが最初の試みということで御許しいただきたいと思います。また本学会と併行してISNの理事会が開かれ多くの外国人研究者が本学会に参加していただけたことは我々の学会のレベルの高さと国際性をアピールできたのではないかと思います。若手の育成についてはオーラルセッションをもうけました。「もう少しシンポジウムを削ってオーラルセッションを増やしたかった」というのが私の本音です。若手の方はこれからプロモーションされるわけで、その際には最近ではプレゼンテーションが義務付けられています。また大型予算等でもヒアリングは当たり前のことです。その意味でもご自分の研究を相手にわからせることが不可欠です。その意味でもオーラルセッションは大事にしたいと思っています。唯、参加申し込みの中でポスターとオーラルのどちらが希望かと言う問いかけに圧倒的にポスター希望が多かったことは残念なことでした。次回からは積極的にオーラルに希望を出していただきたいと感じています。シンポジウム、一般演題の内容をご覧になっていただけますとお分かりのように本学会の特徴は臨床的課題の発表が多かった点も上げられます。その意味でも神経化学会の先生がたの積極的なご支援を感謝致します。また若手の交流という意味では「懇親会」をきわめて安価に設置致しました。料理がいつ消えるかハラハラしながら見ておりましたが、ホテル側のご好意もあり30分で消えて行く料理が最後まで持ちこたえるこ

とができました。後でホテル側にお聞きしますとアルコールの種類をビールとウィスキーに限定したのが功をそうしたようです。ともあれ安堵致しました。

本大会の開催にあたりましてはコングレ、医薬品協会、ロイヤルホテル、大阪国際会議場、教室員初め多くの方々に献身のご協力を賜りまあした。心より御礼申し上げます。又最後に次回48回大会にも積極的なご参加をお願いいたします。

次期大会のご案内

第48回日本神経化学会 大会長 神 庭 重 信

第48回日本神経化学会大会を、2005年9月28日、29日、30日の3日間にわたり、福岡市のシーホークプラザ&ホテルにて開催させていただきます。

伝統ある日本神経化学会を九州大学精神科で主催させて頂けることを光栄に思います。本学会の創設期に、当教室の第三代教授中修三先生が深く関わったという縁もあり、教室の関係者一同は来年の大会開催をこころより楽しみにしております。また、九州の地での大会は、熊本大学の宮本英七先生が主催された1985年大会を最後に久しく行われてきませんでした。精神医学教室で主催させて頂くのも、さらに珍しいことではないかと思えます。九大精神科が開催することでこれまでと異なる特色がだせるか、これから時間をかけて鍊って参りたいと思えます。

シーホークプラザ&ホテルは博多湾に面しており、遠く玄界灘を望むことができる景観のよい会場です。しかもJR博多駅あるいは福岡空港からの便が良いのが特徴です。会場を少し離れば、中州、天神、祇園に点在する瀟洒な店で玄界灘の美味な魚料理を本場の焼酎で楽しむことができます。最近若者に人気のスポットとなりつつある大名や赤坂ではモダンな料理を楽しめます。

第48回は神経化学会の単独学会ですので、アット・ホームなふいんきの中で親交を深めつつ、精神神経疾患の解明に向けて、基礎と臨床の研究者が活発に意見を交換できるような場を提供したいと思います。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

学 会 掲 示 板

千里ライフサイエンスセミナー

「生体・細胞シミュレーションの実用化に向けて」

日 時：平成17年3月7日（月）13：00～17：30

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

主 催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協 賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター

着 眼 点：生体や細胞の代謝データをコンピュータで統合・シミュレーションし、全体の振る舞いを再現・予測する。そのようなシステム生物学の最先端技術は、いよいよ医療や食品産業への実用化が視野に入ってきた。

コーディネーター：

慶應義塾大学先端生命科学研究所 所長

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株) 取締役 富田 勝

京都大学大学院医学研究科生体制御医学講座 教授 野間 昭典

プログラム：メタボローム解析と代謝シミュレーションの産業応用

慶應義塾大学先端生命科学研究所 所長

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株) 取締役 富田 勝

ダイナミック細胞モデルの実用性、心筋細胞（Kyoto）モデル

京都大学大学院医学研究科 教授 野間 昭典

心筋細胞における興奮－収縮－エネルギー代謝関連シミュレーション

京都大学大学院医学研究科 助手 松岡 達

メタボローム解析技術と代謝シミュレーションによる新しい細胞機能制御機構の探索

慶應義塾大学医学部 教授 末松 誠

心臓興奮の神経制御シミュレーション

大阪大学大学院医学系研究科 教授 倉智 嘉久

生体シミュレーションの医療への応用：E-CELLによる糖尿病病態

シミュレーションモデルの構築と人工知能型糖尿病診療支援システムの開発状況

大阪府立成人病センター臨床検査科部長（内分泌代謝内科） 中島 弘

参加費（講演要旨集含む）：3,000円（会員：大学・官公庁職員、財団の賛助会員）

；5,000円（非会員）；1,000円（学生）

定 員：300名

申込方法：氏名、〒所在地、勤務先、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたは電子メールで下記宛にお申込下さい。受付の通知を返送いたしますので、通知書に記載した振込先口座に参加費をお振込み下さい。入金を確認後、領収書兼参加証を送付いたします。

申込先：(財)千里ライフサイエンス振興財団セミナー(U4)係
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル8F
TEL:06-6873-2001 FAX:06-6873-2002
E-mail: dnp-lsf@senri-lc.co.jp
(注:lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」)

「動脈硬化最前線 in メタボリックシンドローム」

ー異なった側面よりの病態解明と治療法の開発ー

日時:平成17年2月18日(金)10:00~17:00
場所:千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール
主催:財団法人千里ライフサイエンス振興財団
協賛:株式会社千里ライフサイエンスセンター
着眼点:わが国の死因の30%を占める動脈硬化性疾患は働き盛りに突然発症し、本人、家族はもちろん社会経済的にも大きな損失を与える疾患である。従ってその成因の解明、治療の開発は極めて重要な課題である。これまで脂質代謝異常、特に高コレステロール血症が最大のリスクファクターとして成因の研究もそれを基盤として行われてきたが、近年複数の因子が一個人に集積しているマルチプルリスクファクター症候群の重要性が、国内外で認識されメタボリックシンドロームの名称で大きな注目を浴びている。本シンドロームの上流には飽食と運動不足に基づく内臓脂肪の蓄積がキープレイヤーであることが明らかになっているが、動脈硬化の発症には多数の遺伝的、かつ環境的要因が複合して関わっているものと思われる。本セミナーでは、近年飛躍的に発展した細胞生物学的手法を基盤に、最先端の研究を行っている諸先生に何が最も重要なコンポーネントか、また最も効率のよい治療は何なのかを提案していただき今後の展開を皆様方と討論できれば幸いである。

コーディネーター:

大阪大学大学院生命機能研究科 教授 下村伊一郎
財団法人住友病院 院長 松澤 佑次

プログラム:メタボリックドミノと心血管系内分泌代謝学

京都大学大学院医学研究科 助教授 伊藤 裕
メタボリックシンドロームと心機能不全・心不全
国立循環器病センター 部長 北風 政史
メタボリックシンドロームと動脈硬化症
佐賀大学医学部 教授 野出 孝一
動脈硬化の新たな診断と治療
京都大学大学院医学研究科 講師 久米 典昭
骨髄由来細胞の動脈硬化治療への展望
東京大学大学院医学系研究科 助手 佐田 政隆

循環器領域の再生医療の展望

名古屋大学大学院医学系研究科 教授 室原 豊明

参加費（講演要旨集も含む）：3,000円（会員：大学・官公庁職員、財団の賛助会員）、
5,000円（非会員）、1,000円（学生）

定 員：300名

申込方法：氏名、勤務先、〒所在地、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたは電子メールで下記宛にお申し込み下さい。受付の通知を返送しますので、通知書に記載した振込先口座に参加費をお振込み下さい。入金確認後、領収書兼参加証を送付いたします。

申込先：（財）千里ライフサイエンス振興財団セミナー（U3）係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル8F

TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002

E-mail：sng-lsf@senri-lc.co.jp

（注：lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」）

千里ライフサイエンス技術講習会 第37回

「一分子顕微蛍光法とその応用」

日 時：平成17年1月19日（水）10：00-17：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル6階 千里ルーム

ね ら い：蛍光1分子可視化法や蛍光相関分光法により、細胞内や水溶性環境中における生体分子の動態や反応を個々の分子レベルで顕微計測することが可能になっている。それぞれの方法の原理と装置の概略、生物現象とくに細胞内分子システムの反応計測への応用例を紹介し、計測を体験していただく。

コーディネーター：

大阪大学大学院生命機能研究科 助教授 佐甲 靖志

プログラム：1. 全反射蛍光顕微鏡による蛍光1分子可視化法

大阪大学大学院生命機能研究科 助教授 佐甲 靖志

2. 細胞内1分子可視化計測法の応用

大阪大学大学院生命機能研究科 博士研究員 上田 昌宏

3. 蛍光相関分光法の原理と応用

北海道大学電子科学研究所超分子分光研究分野 助教授 金城 政孝

定 員：30名

参加費：5,000円

申 込 方 法：下記①、②を明記の上、F A XまたはE-mailで下記問合先にお申込み下さい。

①氏名、勤務先、所属、役職名または学年、〒、所在地、電話、F A X番号。

②蛍光1分子可視化法や蛍光相関分光法についての経験の程度。申込締切り後、参加の可否と、参加いただく方には参加費の振込先口座番号をお知らせしますので、参加費をお振込み下さい。入金を確認次第、領収書兼参加証をお届けいたします。

申 込 締 切：平成16年11月30日（財団必着）。但し、定員を超過した場合は参加者の調整をさせていただきます。

主 催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協 賛：オリンパス株式会社

カールツァイス株式会社

株式会社ニコンインステック

ライカマイクロシステムズ株式会社

株式会社千里ライフサイエンスセンター

問 合 先：財団法人千里ライフサイエンス振興財団 技術講習会G37係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル8階

TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002

E-mail：dnp-lsf@senri-lc.co.jp

URL：http://www.senri-lc.co.jp

有 権 者 名 簿

日本神経化学会理事選挙有権者名簿

(2004年12月 1 日現在)

【注】 この名簿は2005年度に実施される日本神経化学会理事選出選挙の選挙人名簿（原則として50音順）となります。
選挙人資格に関しては選挙公示をご覧ください（学生会員には選挙権がありません）。

— 711 —

岡 哲雄	小柳	清光	金村	米博	北中	純一	黒川	正則
岡崎 英雄	山 小	勝幸	鎌倉	昌樹	木谷	隆子	黒木	俊秀
小笠原 信明	【力】	泰介	鎌田	裕樹	北村	修 邦	黒木	祥文
岡島 誠一郎	開地	弘三	鎌田	礼子	北村	佳久	黒田	洋一
岡田 尚志郎	貝淵	有行	上口	裕之	北村	滋雄	桑野	良三
尾形 直剛	加賀	哲史	上崎	善和	北山	友也	【コ】	達郎
岡田 元宏	加賀	泰男	神鳥	勇 富	北山	潮 薫	小池	修一
岡田 義則	鹿川	輝 久	亀下	仁彦	吉川	昭三	小泉	信一
岡野 栄之	垣花	隆子	亀谷	勝彦	戸 鬼	恵未	小泉	典之
岡野 幸雄	柿本	陽二	山 屋	哲彦	頭滑	宏夫	高 昌	星 繁
(内田) 孝幸	笠井	幸生	假屋	薫 洋	杵鞭	和弘	高坂	新一
岡野 J. 均	笠原	透 弘	川井	倫 秀	木村	徹 英雄	幸田	知子
岡村 治正	笠原	次郎	河合	史 重	木村	宏 文	郷田	雄二
岡本 仁右	笠間	喜由	川上	男 毅	木村	治利	合田	英二
岡本 智順	笠茂	和夫	河 岸	弘 詔	木村	光資	甲村	達男
小川 小川	柏木	昌司	川北	一 郎	木村	博一	郡山	恵樹
小川 小川	片岡	一 啓	川口	陽子	木村	民 信	郡山	貴子
小川 小川	片山	尚彦	川 寄	光博	木山	夫 豊	暮 小	美樹
荻田 真一	片山	史 章	川 添	祥子	清田	洋一	小崎	俊司
荻野 賢司	勝元	勝政	河 浪	昌弘	切野	進 明	小笹	貴史
奥田 隆志	桂 昌	夫 一	川端	浩一	【ク】	弘 一郎	越 川	憲明
奥田 勝司	加藤	啓子	川原	博 正	九島	喬 佳	小島	直也
小口 悦生	加藤	尚彦	川原	敏男	楠 見	久一	小島	久子
奥野 幸典	加藤	武 忠	川又	悟 透	久住	修 仁	五嶋	雅代
奥山 典彦	加藤	史 章	河村	弘 子	工藤	輝三	古武	弥一郎
小倉 俊彦	加藤	勝夫	河村	樹 進	國井	孝武	茶 藤	友二
小 直子	加藤	隆一	川村	之 成	松 穂	田 信	後 藤	希代子
尾崎 昌宣	加藤	健 彦	川村	哉 苗	九穗	善 弘	小西	雄 弘
尾崎 賢一	加藤	利 一郎	川本	早 哲	久保	鴻 志	浜 林	和 夫
長田 嘉文	加藤	知 幸	神田	夫 重	久保	武 英	小林	人 太
小澤 寛樹	加藤	憲 勲	神成	祐二	熊谷	泰 正	小林	孝 安
小澤 幸浩	門田	清 直	神野	朗 史	熊倉	展 行	小林	哲 幸
小 江 毅	門屋	雅 子	神庭	英 爾	熊澤	正 樹	小林	徹 利
小田 垣 敬	金澤	幸 雄	【キ】	一 夫	原 石	欣 弥	小林	雄 男
小田 敬 健	金松	俊 幸	木内	哲 子	倉 知	生 昌	小林	正 明
小野 賢二	金子	子 典	池 地	千 恵	倉 光	子 子	小林	三 和
小野 富男	金子	子 典	岸 本		倉 本	子 子	小林	良 二
小野 田 彦	金子	子 典	岸 本		栗 原	子 子	駒 井	清 宏
小野 田 彦	金子	子 典	北 川		栗 原	子 子	駒 野	太 郎
小幡 邦彦	金子	子 典	北 島		栗 山	子 子	五 味	不 二
小原 嘉剛	金光	秀 晃	北 田		車 地	子 子	五 味	義 璋
尾 矢	金光				黒 川		小 宮	

小礼修 山司 山豊 近一夫 金銅英二 【サ】 西條清史 斎藤繁優 斎藤隆臣 斎藤多久馬 斎藤太郎 斎藤和亮 斎藤尚子 斎藤真見子 斎藤祐寛 斎藤賀久美子 酒井啓行 酒井伸一 柳原宣夫 坂田雅広 坂中剛 坂本安 坂本司 崎村建 櫻井映子 櫻井洋子 櫻川宣男 櫻田忍 櫻田誓 笹川展幸 佐々木和彦 佐々木泰治 佐々木洋 佐々木康男 佐々木明 佐武康二 佐藤修三 佐藤準一 佐藤淳子 佐藤直也 佐藤裕久 佐藤真 佐藤公道 佐藤信作 里見大輝 佐野慎一郎 佐野浩樹	佐野護 佐原正明 澤愛子 澤明 澤田誠 澤村直哉 澤本和延 【シ】 塩江邦彦 塩坂貞夫 塩崎一昌 塩澤俊一 塩田清二 塩本宏史 重吉康史 茂里康 穴倉淳一 穴戸裕二 志塚ふじ子 品川佳子 篠田陽昌 柴田護 柴田幸雄 柴田健次 柴山健三 洪谷昌一 島田邦男 島津岡部 清水一遵 清水雄彦 清水孝彦 清水輝夫 清水信義 清水博喜 清水浩光 清水二朗 霜里和朗 霜田雅人 霜田靖良 下畑俊孝 下田盛敏 正盛哲也 庄白石久 白石石博 白石尾智明 白川治	白崎康文 白沢卓二 白澤信行 白瀧博通 調恒明 城谷圭朗 新家明子 【ス】 須賀圭 菅原清 菅原正伯 杉浦隆之 杉浦弘子 杉崎哲朗 杉田秀夫 杉田倫太郎 杉谷加代 杉本美繪 杉山千仁 杉山視二 鈴木映克 鈴木治邦 鈴木彦二 鈴木俊二 鈴木弘 鈴木之志 鈴木猛雄 鈴木美弘 鈴木眞美 鈴木政勝 鈴木保倫 鈴木豊彦 須田治佳 須永芳彦 鷺見頼正 【セ】 瀬尾一桐 関忍生 関野子 関谷紫博 妹尾文右 脊山洋美 仙波惠純 仙波一子 仙波りつ子	仙波禮治 【ソ】 相馬俊子 相馬仁 十川千春 外松明美 外山英和 曾根三郎 祖父江憲治 反町勝 宋時榮 【タ】 大松孝樹 平英一 岡田万悟 田賀哲也 高井義美 高垣玄吉 高城昭紀 高木充弘 高木芳夫 高木明彦 高嶋修太郎 高寺恒雄 高野行夫 高橋章 高橋清久 高橋慶吉 高橋純子 高橋勤也 高橋哲誠 高橋正身 高橋美枝 高橋康夫人 高橋義人 高松研也 高宮正哲 高柳茂子 高山房子 高瀧孝雄 瀧沢昇 田口淳一 田口隆久 田口雅之 田熊一敵 田居光太 竹井延之 竹内正吉	竹内正義 竹内輔 竹内裕 竹島多賀夫 武田篤也 武田和也 武田茂樹 武田俊彦 武田弘志 武田二美代 武田雅俊 武田稔 武田泰生 武富保 竹林浩秀 竹林実彦 竹林基久 田子朋子 田代武 只野正芳 橘徹 龍野晃子 辰巳紀昭 立石義寛 石林一則 田中健二 田中謙一 田中康一 田中耕太郎 田中佐知子 田中静吾 田中千賀子 田中利男 田中稔久 田中晴美 田中英明 田中秀和 田中真敏 田中正彦 田中康一 田中亮 田中邦彦 谷宗弘 谷吉弘 谷池雅子 谷浦秀夫 谷口謙
--	---	--	---	--

谷口 谷口 谷口 谷山 田畑 田淵 田淵 玉井 田丸 田丸 田村 田村 田村 田村 田村 【チ】 知久 千葉 千葉 千原 【ツ】 塚田 塚田 継辻 辻辻 辻辻 辻辻 辻辻 津島 津田 津田 津田 土屋 筒井 筒井 坪倉 【テ】 寺岡 寺川 寺傳 【ト】 砥東 東東 東東 東原 堂前	泰隆 之章 絃太 典子 明雄 和洋 一輝 政男 晃義 和義 潤一 真理 隆明 敏幸 厚郎 賢三 和夫 秀夫 裕三 城一 彰崇 省次 輝之 稔宏 元美 宏誠 正明 弘守 洋子 公研 省吾 葵進 恭子 倫久 勝雄 千尋 道久 直樹 成純	任海 遠山 遠山 遠山 融道 富樫 土岐 德永 戸田 戸田 土肥 戸部 戸部 富山 富岡 豐島 【ナ】 直井 長井 永井 中井 中井 永井 中井 永井 永井 長池 中尾 永尾 中桶 中川 中木 中込 長澤 中澤 永沢 中島 長嶋 仲嶋 中嶋 中嶋 中嶋 中嶋 中条 永田 中田	学夫 育彌 正陽 子男 道子 一眞 眞明 尚司 茂樹 正博 敏博 昭敏 敵勝 則美 貴美 和彦 至仁 信克 仁拓 正三 真通 康雄 光隆 義孝 一博 慎一 雅哉 了太 章夫 敏綾 一樹 嘉子 秀昭 一郎 範一 行孝 照夫 透秀 人滿 秀男 榮一郎 博子	中田 永田 仲田 中谷 永津 中出 中西 中野 中野 永野 中野 中福 中村 中村 中村 中村 中村 中村 中村 中村 中谷 中矢 中山 中山 中山 中山 中山 永山 永山 永吉 鍋島 瀧川 波間 行方 栖原 成瀬 鳴瀬 那波 【二】 新川 新倉 仁木 西江 西尾 西尾	裕康 豐啓 義史 篤史 俊治 真嗣 圭子 純一 哲史 重德 亮一 健祐 雅人 和生 信雄 俊史 岳雅 之治 泰祐 洋一郎 泰樹 敦雄 孝か ね高 宏均 素男 靖久 道子 俊隆 彦子 美彦 和正 則聰 善久 宏之 義子 貴史 剛弘 健資 元昭 廣昭	西尾 西垣 西川 西木 西崎 西澤 西田 西野 西堀 西村 西村 西村 西村 西村 西山 新田 丹羽 【又】 額田 沼川 沼知 【ネ】 根本 根本 根本 【ノ】 野川 野口 野倉 野澤 野下 野田 野田 野村 野村 【ハ】 羽賀 芳賀 萩下 萩原 橋井 橋口 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 橋本 長谷	昌裕 徹一 禎之 知正 朗典 幸洋 正三 伊男 成子 健行 範康 啓次 淳美 正美 敏秀 忠広 陽太郎 哲郎 隆之 康夫 茂鉄 也也 一步 敬史 百美 幸裕 正彦 靖幸 誠一 達也 大郎 正敏 美奈 子子 美津 子子 篤司 恵理 郎郎 喜次 健志 均弘 亮太 一子	長谷 長谷 長谷 長谷 秦野 畑山 服部 鳩谷 花岡 馬場 馬場 濱井 濱上 浜崎 浜田 濱田 濱田 濱之 早石 林林 林林 林林 林林 林田 原尻 原田 原田 原田 韓東 板東 【ヒ】 東田 引地 正田 樋口 久永 秀尾 等水 見居 平井 平賀 平澤 平田 平田	修司 浩宏 伸二 巧成 介龍 一雄 明道 広希 子裕 盟子 尚也 秀明 淳耕 造一 誠修 明子 三介 謙平 浩樹 要喜 知雅 希吉 論慎 一行 智信 広正 富錫 良雄 陽博 充敏 之史 市真 市泉 晴彦 司敏 行生 基陽 一枝 ゆか り洋 子
--	--	---	---	---	---	--	---	---	---

平沼	豊一	古家	園子	松岡	一郎	三谷	章	森	浩一
平野	修助	【ホ】	一	松川	通之	道川	誠	森	秀治
平野	均	芳地	直人	松川	則之	三ツ	洋	森	徹自
平野	雅士	星	雅人	松崎	勝已	瀧田	憲昭	森	望夫
平林	雅己	星	功	松下	兼介	光本	泰秀	森	則啓
平林	哲也	住	理恵	松田	敏夫	湊川	洋介	森	厚文
平藤	義雄	細井	武	松田	芳人	南	雅文	森	昌朋
平松	雅彦	細川	俊宏	松谷	天星丸	南	正康	森	真由美
平松	正行	堀田	直和	松永	雅美	箕越	靖彦	森	井博史
比留	緑	堀	耕治	松永	学聖	三村	雄一世	森	岡徳光
廣内	弘美	堀	誠治	松野	瞳	宮岡	剛	森	森川
廣中	雅明	堀	英明	松橋	弘明	三宅	正治	森	川口
【フ】	真治郎	保理	智	松原	繁広	宮坂	知宏	森	森下
福井	裕行	堀江	秀典	松本	明出	宮崎	育子	森	森島
福井	義弘	堀江	正人	松本	清治	宮武	正文	森	森島
福内	靖男	堀越	嘉幸	松本	昌泰	宮地	正栄	森	森田
福嶋	伸之	本郷	哲郎	松本	真知子	宮本	篤英	森	森田
福田	英俊	本多	茂樹	松本	禎明	宮本	七昭	森	森野
福永	浩司	本田	敦子	松本	隆吉	宮本	茂聖	森	森信
福光	文一	本藤	岳夫	間宮	幸之助	宮本	三好	森	盛政
福山	敏弘	本間	久雄	丸井	悦子	宮本	三輪	森	森本
藤井	仁敏	本間	啓子	丸山	敬尚	宮本	【ム】	森	森本
藤沢	正敏	本間	研一	丸山	治之	宮本	撫井	森	森本
藤城	和興	本望	健資	丸山	智直	宮本	武藤	森	森山
藤田	忍	【マ】	修	丸山	六三	宮本	武藤	森	森井
藤田	正一	前川	昌平	丸山	悠司	村岡	村岡	森	諸岡
藤田	精一郎	前川	睦子	丸山	豐佳	村上	村上	森	司
藤田	卓也	前久	保邦昭	丸山	和一	村川	村島	森	【ヤ】
藤田	弘子	前田	和久	馬渡	浩	村島	瀬村	矢ケ	崎有希
藤田	政隆	前田	秋明	萬木	【ミ】	村瀬	村松	八木	秀司
藤田	裕子	前田	英勝	【ミ】	三木	村松	村本	八木	勇三
藤野	一郎	前原	光夫	三木	三木	村本	村山	安田	貴仁
藤本	朗毅	牧	正文	三國	御子	村山	村山	安田	新徹
藤本	貞五	牧村	瑞恵	三須	柴	村山	村山	安波	道郎
藤本	征啓	間島	竹彦	水田	三須	村山	村山	安原	一彦
二木	良彦	増田	好則	水田	水田	村山	村山	谷川	右千夫
船江	宣雄	増村	達誠	水野	水野	【モ】	毛利	柳澤	勝彦
船津	千恵	間瀬	光人	水野	水野	毛望	月井	矢部	武士
降旗	貞一	侯賀	宣子	水野	水野	桃井	桃井	矢部	千尋
古市	清昭	松井	德造	水野	水野	百木	森	山内	律子
古川	美子	松井	秀樹	水野	水野	森	森	山内	英美子
古川	知久	松井	宏晃	水野	水野	森	森	山内	卓理
古田	大介	松浦	ふみ子	溝渕	三竹	森	森	山岡	充一
古屋	茂樹	松尾	由理			森	森	山形	雄

山形 要人
山肩 葉子
山門 誠
山上 悟
山川 民夫
山口 淳
山口 剛
山口 時男
山口 知子
山口 宜秀
山崎 英智
山崎 博幸
山崎 眞津美
山崎 泰広
山下 樹三裕
山下 正
山下 俊英
山下 拓史
山下 康子
山田 淳夫
山田 和男
山田 和雄
山田 清文
山田 潤
山田 孝
山田 英孝
山田 浩司
山田 麻紀
山田 雅司
山田 正信
山田 真久
山田 通夫
山田 康枝
山田 喜久
山磨 康子
大和谷 厚
山之端 万里
山村 寿男
山室 晶子
山本 明広
山本 勝信
山本 隆宣
山元 俊憲
山本 敏文
山本 直樹
山本 直樹
山本 秀子
山本 秀幸
山本 紘子
山本 恵史

山本 由美子
山森 早織
山脇 成人
山脇 正永
山脇 泰秀
【ユ】
湯川 和典
湯川 素子
湯元 昇
【ヨ】
横井 功
横尾 秀康
横越 英彦
横関 達己
横田 司
横幕 大作
横山 和仁
横山 茂
横山 信治
横山 ちひろ
横山 秀克
吉岡 亮
吉岡 亨
吉岡 充弘
吉岡 靖啓
吉川 和明
吉田 明
吉田 一成
吉田 敏
吉田 成孝
吉田 寿美子
吉田 武美
吉田 博
吉永 至宏
吉野 英
吉野 浩代
吉野 昌孝
吉見 建二
吉見 靖男
吉村 和法
由村 健夫
吉村 好之
吉村 良
芳本 信子
米川 賢
米田 託成
米田 博
米田 幸雄
米原 典史
米増 知子

【リ】
李 英培
李 利彦
李 憲
【ワ】
脇 初枝
和田 圭司
和田 孝一郎
和田 千鶴
和田 哲幸
和田 博夫
渡部 昭仁
渡辺 英治
渡辺 えり
渡邊 和忠
渡邊 建彦
渡邊 正知
渡辺 雅幸
渡辺 泰男
渡辺 康裕
渡辺 恭良
渡辺 義文
渡部 和彦
和中 明生
藁科 彬
【B】
BELLIER JEAN-PIERRE
【C】
CACABELOS RAMON
CHUAI MIAO
【D】
丁 雷
【G】
GONG JIANSHENG
【I】
ISLAM,
MOHAMMED OMEDUL
【M】
馬 堅妹
【N】
NIRENBERG MARSHALL
【P】
POPIEL, HELENA AKIKO
【R】
RICHARD NATHAN
【S】
SAFFEN DAVID
蔡 曉蕊
【T】
TRAN, MARH HUNG

【Z】
張 勤增
鄒 鶴

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)
(平成16年9月23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新宿区信濃町35 財団法人国際医学情報センター内におく。
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五十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、監事の意見を付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なわない。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. 投票期日の〆切を昭和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年以上で本学会で積極的に発表した実績を持ち申請の暦年度の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、選考委員会にて受賞者を決定する。

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、選考に加わらない。

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

Neuro2004は遠山、村上両大会長をはじめとした関係委員皆様のご努力が実り、成功裡に終わりました。本号には遠山会長に大会後記を寄稿して頂きました。今後の大会企画・運営の参考にして頂ければ幸いです。さて、今大会を通じて強く感じられたことの一つは、英語での発表や質議が随分と定着してきたことでした。Neuro2004にはISNの理事が多数参加しており、英文化された抄録や英語での発表を通して、我が国の神経化学、神経科学に触れる良い機会になったと思われます。英語での発表や議論がごく当たり前のこととなり、海外からの本学会への参加や、国内からの海外の学会への参加がさらに活発になることを期待したいと思います。「神経化学」編集委員会では、昨年に続き、若手会員の研究紹介を積極的に推進すべく企画を行なっています。次号の「輝け次代の担い手たち」をどうぞご期待下さい。

(柳澤 勝彦)

神経化学 43巻 第4号

平成 16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

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

(財) 国際医学情報センター内

印 刷 所 (株) 六甲出版販売
