

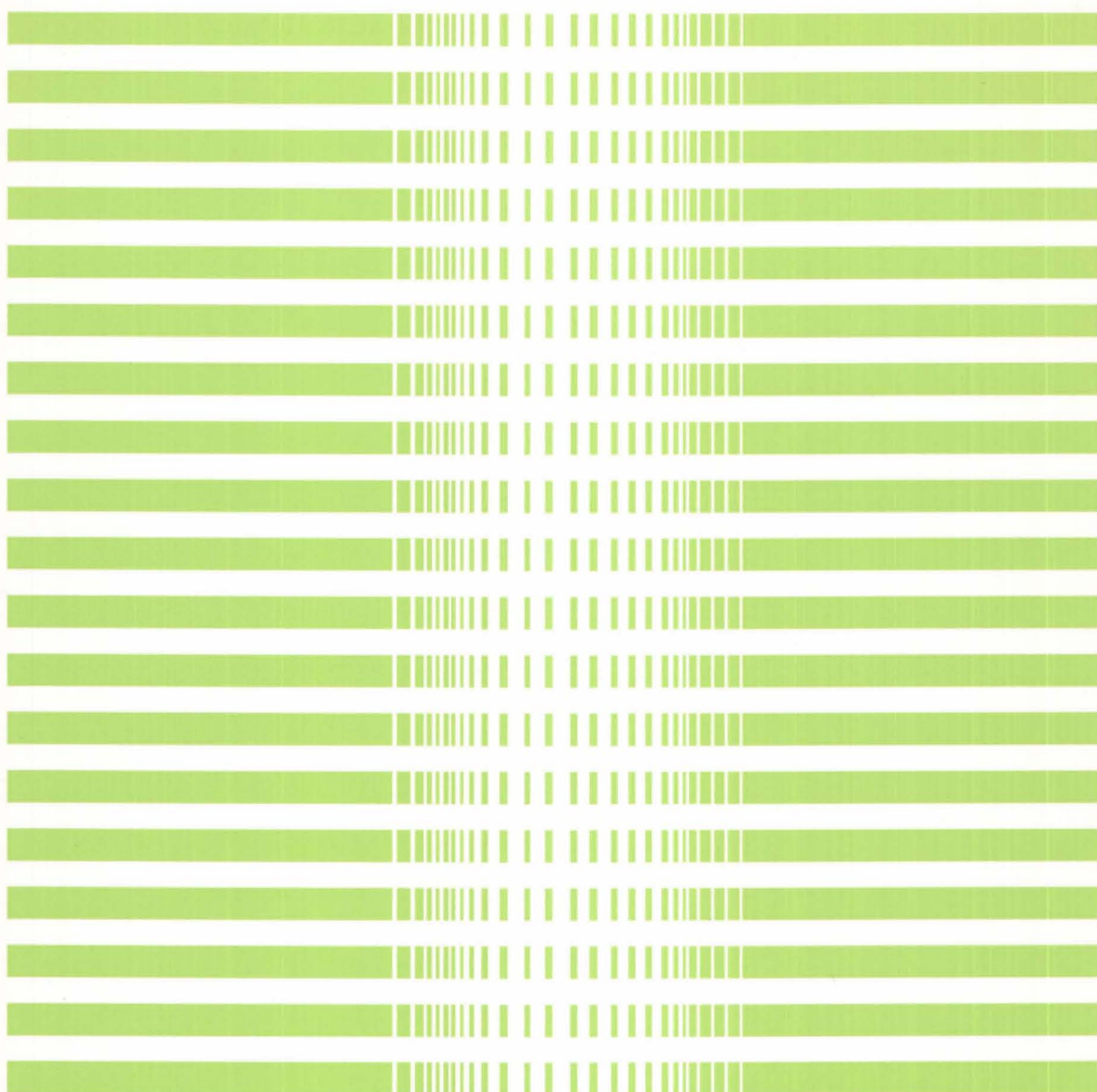
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.44 (No. 1), 2005



平成 17 年 3 月

目 次

理事会からのお知らせ	1
E-mail 配信開始のお知らせ	
国際神経化学会 (ISN) 入会について	
輝け次代の担い手たち	5
精神疾患の病態をグリア細胞の機能異常で説明する試み	
田中 謙二 (自然科学研究機構・生理学研究所・分子神経生理部門)	
グリア細胞由来リポプロテインによる軸索伸長の促進	
林 秀樹 (University of Alberta, Department of Medicine)	
神経変性疾患における蛋白輸送系の破綻と神経細胞死	
板東 良雄 (旭川医科大学・解剖学第1講座)	
蛋白質のアルギニンメチル化を介した新たなシグナル伝達系の解明	
森 泰丈 (大阪大学大学院医学研究科・ポストゲノム疾患解析学講座)	
研究室紹介	43
東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野	
福永 浩司	
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室神経化学研究室	
工藤 喬	
第48回日本神経化学会大会のご案内	47
日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ	67
学会揭示版	69
編集後記	73
お詫びと訂正	74

理事会からのお知らせ

E-mail 配信開始のお知らせ

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-mail 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60万円を超える郵送費の削減の観点からも意味のあるものと考えます。各会員の e-mail 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ろうかと思われます。そこで e-mail 配信への同意の如何を各会員からの事務局への e-mail 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-mail 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-mail 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。

(出版広報担当理事 柳澤勝彦)

日本神経化学会事務局

jsn@imic.or.jp

国際神経化学会 (ISN) 入会について

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いません)

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。

(国際対応委員長 池田一裕)

輝け次代の担い手たち

精神疾患の病態をグリア細胞の機能異常で説明する試み

田 中 謙 二

(自然科学研究機構・生理学研究所・分子神経生理部門)

はじめに

精神疾患がなぜ発症するのかという原因論はさることながら、精神疾患がなぜ回復するのかという治療論についても殆ど何も分かっていない。特に筆者は精神科医という立場から、治療・回復に対して強い興味を抱いており、ここに基礎医学的なアプローチをしたいと考えている。その一つのアプローチとしてグリア細胞の機能を知るという方法をとった。

グリア細胞の機能を知れば、治療・回復のメカニズムに迫れるのか。このアプローチの明白な根拠はない。しかし、最近の *in vitro* 研究によってグリア細胞、特にアストロサイトの、献身的とも言える神経活動に対する調節機構が次々と明らかになってきている。ただし、これらの調節機構の破綻は高次脳機能にどのような影響を与えるのかという疑問に対しては、現在有効な答えが無い。将来この答えを我々が知った時に、グリア細胞の調節機構が精神疾患の回復メカニズムの一端を担っていないかといった疑問を掲げることが許されるかもしれない。

精神疾患とグリアという両者を引きつけるために、まず、筆者はアストロサイト機能障害マウスを作成し、このマウスで高次脳機能発現がどのように変化するのか調べることにした。アストロサイトがおかしくなったら脳機能はこうなるというエビデンスを提示したいと考えたのである。以下、本稿では、現在進行中であるプロジェクトの背景を含めて紹介させていただく。本プロジェクトに

ついては投稿準備中であるため、十分にデータを公表できないが、ご容赦願いたい。

アストロサイトの機能修飾方法

アストロサイトの機能を修飾する場合にまず問題になるのは、機能操作の方法である。スライス標本などでは、薬剤投与、ウイルス投与と様々な方法を用いてアストロサイトの機能修飾を行い、その系からデータを抽出することが出来る。しかし *in vivo* 研究では、投与方法に血液脳関門による制限が加わる。ウイルスや薬剤の脳内直接投与による外傷の発生も無視できない。外傷の発生によってアストロサイトは容易に形態を変えるので、予期せぬ機能変化が生じる可能性が高い。これをクリアする一つの方法が、Cre-loxP システム (Cre 組換え酵素の発現する細胞でのみ染色体上で組換えが起きる) や Tet-On/Off システム (テトラサイクリン存在下で遺伝子が発現する (On) もしくは発現が止まる (Off)) を用いて、修飾の手法そのものによる機能変化を無くす試みである。もともとこれらの系はアストロサイトの機能修飾の為に開発された系ではなく、また斬新な方法とは言えないほどに各分野で浸透しているが、アストロサイトの silent な機能修飾方法として優れていると思われる。筆者は Cre-loxP を採用したが、他のグループも Cre-loxP や Tet-On/Off を用いてアストロサイトの機能修飾を行う系を立ち上げている (いずれも学会報告にとどまる)。

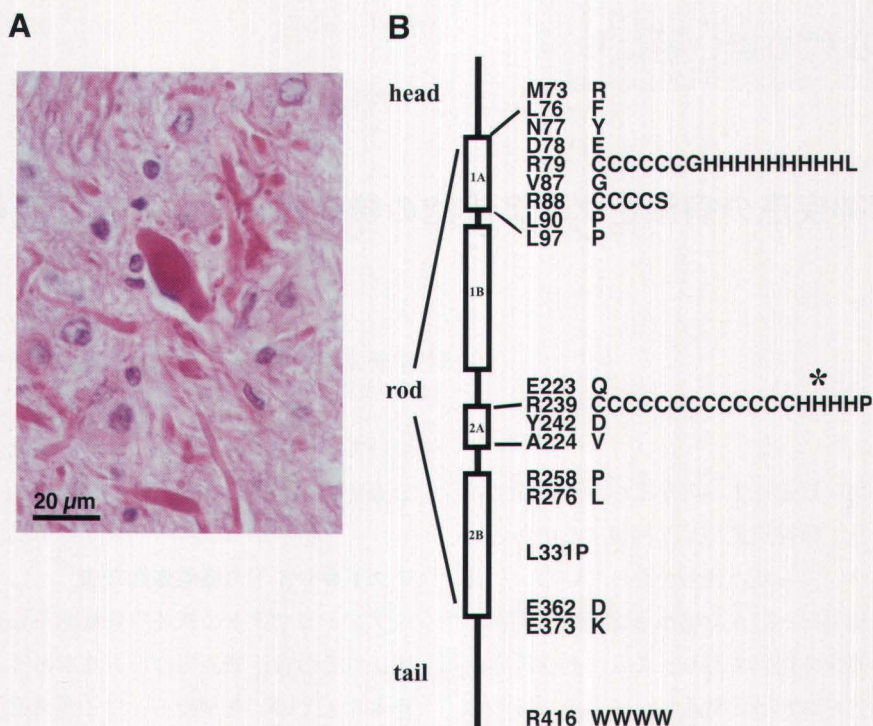


図1 ヒト GFAP のドメイン構造とこれまでに報告されているミスセンス変異
 A. Alexander 病患者脳梁のヘマトキシリン・エオジン染色像。エオジン好性の凝集体が大小観察されるが、これらすべてが Rosenthal fiber である。
 B. ヒト GFAP は432アミノ酸からなる蛋白質で、4つのドメイン（1A, 1B, 2A, 2B）を持つ。図に示した数字はアミノ酸の番号で、アルファベットはアミノ酸の略式である。数字の右側のアルファベットの個数は症例数を示す。*の R239H 変異は筆者がトランスジェニック作成に用いた変異である。
<http://www.waisman.wisc.edu/alexander/index.html> を更新・改変し引用した。

次に問題になるのは、アストロサイトのどのような機能を修飾するかという点である。ある機能の主役になる分子をロックアウトする（たとえばグルタミン酸取り込みの主役であるグリア型トランスポーターをロックアウトする）という方法がとれる場合は良いが、ATP 放出のように責任分子が分かっていない機能を修飾する場合には難しい。そこで筆者はアストロサイト特異的疾患の責任遺伝子を、機能修飾因子として使用することにした。

アストロサイト特異的疾患

アストロサイト特異的疾患とは、アストロサイトに特異的に発現する遺伝子の異常によって起こる疾患と定義される。この中には、Alexander 病、Megalencephalic leukodystrophy with

cysts、Autism spectrum disorder with Neuroligin3/4 mutation の3疾患が存在する。

1) Alexander 病

Dr. Alexander が1949年に「アストロサイト細胞質内にフィブリノイドが沈着し精神発達遅滞を伴う疾患」と報告し¹⁾、後に Alexander 病と命名された。アストロサイト細胞質内にエオジン好性の Rosenthal fiber と呼ばれる凝集体を形成すること（図1 A）と leukodystrophy を呈することが病理上の際だった所見である。臨床的には、精神発達遅滞、けいれん発作、巨大脳症を示す、致死性の神経疾患である。原因遺伝子は永らく不明であったが、アストロサイト特異的遺伝子である glial fibrillary acidic protein (GFAP) のミスセンス変異が原因で起こる優性疾患であるこ

とが明らかにされた²⁾。Rosenthal fiber 形成については後述する。

2) Megalencephalic leukodystrophy with subcortical cysts (MLC)

1995年に Dr. van der Knaap が MLC を初めて報告したため、van der Knaap 病とも言われる。発見者の van der Knaap は2001年に原因遺伝子を突き止め、その遺伝子を *Mlc1* と命名した。現時点では、*Mlc1* の機能は分かっていないが、アストロサイトのみに発現する遺伝子であることがわかっている³⁾。MLC は巨大脳症、leukodystrophy を示す点で Alexander 病と類似するが、脳内に cyst が多発することから区別される。

また、*Mlc1* が統合失調症の感受性遺伝子であるという報告もあり⁴⁾ (否定する報告もある^{5, 6)})、今後 *Mlc1* がアストロサイト機能と精神疾患を結ぶ遺伝子になる可能性がある。

3) Autism spectrum disorder with Neuroligin3/4 mutation

Neuroligin3/4 の変異により、自閉症、アスペルガー症候群などの Autism spectrum disorder が起こることが2003年に報告された⁷⁾。ヒトでは *Neuroligin* ファミリーには *Neuroligin 1, 2, 3, 4X, 4Y* の5つが存在する。マウスには *Neuroligin 1, 2, 3* しか存在しない。*Neuroligin 4* は、*Neuroligin 3* の重複遺伝子であると考えられている。

マウスでは *Neuroligin 3* はアストロサイトに発現するという報告がある⁸⁾。ただし、この報告で用いている抗体は *Neuroligin 1/3* 両方を認識するものであるため、*Neuroligin 3* がアストロサイトのみに発現し、ニューロンに発現しないかどうか (アストロサイト特異的かどうか) は未だ分かっていない。筆者も同じ抗体を用い、培養マウスアストロサイトを染色した結果、(*Neuroligin 1* を発現しないとされる) アストロ

サイトが強く染色されることを経験しているので、アストロサイトに *Neuroligin 3* が発現することに関しては同意している。

ニューロンに発現する *Neuroligin 1* および *2* はポストシナプスに存在し、シナプス形成、ニューロン回路網の形成に重要な働きを持つと考えられている^{9, 10)}。アストロサイトもニューロン回路網形成に関与すると言われているが、その役者に *Neuroligin 3* があり、その機能不全により自閉症やアスペルガー症候群が発症するとしたら極めて興味深い。

変異型 GFAP の存在と Rosenthal fiber 形成

筆者はアストロサイトの機能修飾因子として Alexander 病の疾病原因である変異型 GFAP を用いることにした。ヒトアストロサイト特異的疾患の中で、最も臨床のデータが豊富なこと、機能修飾因子の発現を、Rosenthal fiber 形成を指標に組織学的に調べられることが主な理由である。

次に、Rosenthal fiber 形成に関するこれまでの知見を紹介したい。Rosenthal fiber はアストロサイト細胞質内に存在する GFAP 陽性の凝集体であり、ヘマトキシリン・エオジン染色によってピンク色の均一な構造物として染め出される (図1A)。Rosenthal fiber は Alexander 病で観察されるだけではなく、GFAP の発現が長期に渡って増加するような病態、たとえば多発性硬化症のプラークにおけるアストロサイトや小児脳腫瘍である pilocytic astrocytoma にも観察される。これらの観察から現在までに得られているコンセンサスは、①Rosenthal fiber は、変異 GFAP の存在下で形成される、②野生型 GFAP が大量に産生されると Rosenthal fiber が形成される、という2点であり、言い換えれば GFAP の質および量の両方の問題によって凝集体が形成される。

これまでに Alexander 病で発見された GFAP の変異を図1Bに示す。数字の右側のアルファベットの個数は症例数を示す。一見して分かるように

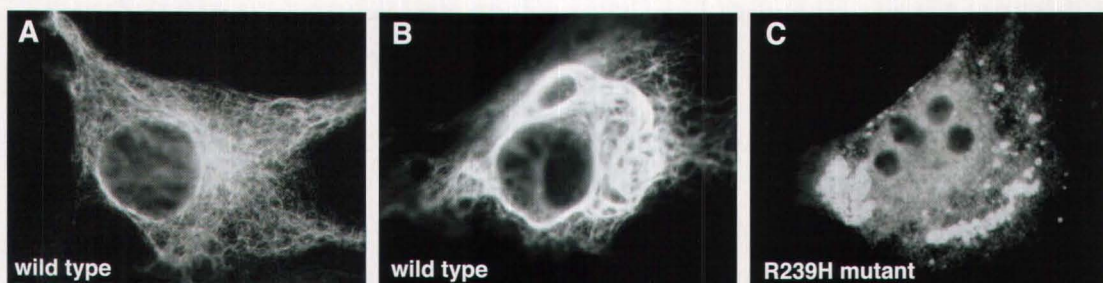


図2 ヒト GFAP の培養細胞における強制発現

NIH3T3細胞にヒト GFAP 野生型 (A, B) と R239H 変異型 (C) を強制発現させ、24時間後に GFAP 抗体で染色した。野生型 GFAP を強制発現させると、導入 GFAP が中間径フィラメントネットワークに取り込まれる場合 (A) と、フィラメントが束状化し凝集塊を形成する場合 (B) とがある。変異型 GFAP を強制発現させるとフィラメント形成は見られない。遺伝子導入した 1-5% の細胞で C に示した GFAP 凝集体を形成する。

R79 および R239 の変異が多い。筆者は * で示した R239H 変異体を用いている。これまでに報告されている変異体の中で最も重篤な症状を呈するからである。

野生型 GFAP の大量産生と Rosenthal fiber 形成

1998年に Messing がヒト GFAP プロモーター-ヒト野生型 GFAP cDNA を導入したトランスジェニックマウスを作出した¹¹⁾。作出したラインのうち、コピー数が多くヒト野生型 GFAP を多く発現するラインでは、アストロサイト細胞内に GFAP の凝集体を形成し、生後数週で死亡するものが出た。この発表によって Alexander 病の原因遺伝子が GFAP ではないかという仮説の確からしさが高まり、2001年の原因遺伝子同定²⁾にたどり着くのである。

ヒト野生型 GFAP を過剰に発現させると、変異が無いに関わらず凝集体を形成する。これは臨床の知見 (前述) とモデルマウスの結果から再確認された。ちなみに in vitro の培養系でヒト野生型 GFAP を過剰に発現させると、凝集体形成が容易に起こる (図 2 B)。

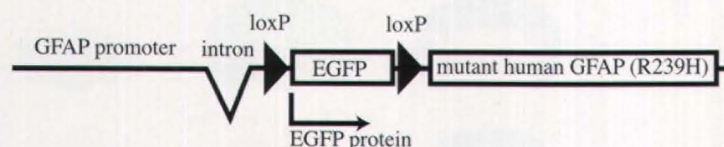
凝集体の形成だけを指標にすると Alexander 病の病態生理を見誤る可能性を示唆している。

変異型 GFAP と他の中間径フィラメント病との関係

中間径フィラメントは type I から type VI まで存在し、GFAP は type III 中間径フィラメントに分類される。中間径フィラメント病という視点から見れば、症例報告数として最も多いのは type I および type II 中間径フィラメントであるケラチンとそのファミリーの異常で、皮膚や毛髪に症状が出現する。中間径フィラメント病で、かつ中枢神経系の異常を示すものは、Neurofilament-H (Amyotrophic lateral sclerosis,¹²⁾、Neurofilament-L (Charcot-Marie-Tooth disease type 2,¹³⁾ がある。Type III 中間径フィラメントには、GFAP のほかに Vimentin、Nestin、Peripherin、Desmin が存在するが、変異体による疾患が報告されているのは Desmin による Desmin-related myopathy¹⁴⁾ のみである。

報告されている変異の位置や、変異体の assembly 様式の変化、凝集体の形成など中間径フィラメント同士で共通する所見も多く、このような視点で Alexander 病の病理を理解しようという試みもある¹⁵⁾。特に Desmin-related myopathy で見られる凝集体形成には、small heat shock protein である alpha B crystallin や HSP27 が深く関与するが¹⁶⁾、これらの分子は Rosenthal fiber 形成にとっても重要である^{17, 18)}。

A. Transgene



B. After Cre recombination



C. Emx1-Cre mouse



図3 プロジェクトの概要

- A. マウス GFAP プロモーターの下流に loxP, EGFP-stop, loxP, ヒト変異型 GFAP-stop を順に連結したトランスジェニックを持つマウスを作成した。このマウスではアストロサイトに EGFP が発現する。
- B. Cre 組換え酵素による組換えが起こった細胞のみ GFAP プロモーター制御下にヒト変異型 GFAP を発現する。
- C. Emx1-Cre マウス胎生14日の Cre 活性を示す。Emx1-Cre マウスでは背側終脳だけに Cre 活性がある。領域特異的 Cre マウスの一例として Emx1-Cre マウスを示したが、別の Cre マウスを用いれば他の関心領域で組換えを起こすことが可能になる。

Alexander 病モデルマウス作成によって明らかになったこと

筆者は、アストロサイトの高次脳機能に寄与する役割を調べるために、脳領域特異的にアストロサイトを Alexander 病化させるプロジェクトを開始した (図3)。マウス GFAP プロモーター-loxP-EGFP stop-loxP-ヒト変異 GFAP stop というコンストラクトを持つトランスジェニックマウスを作成し、これと脳領域特異的 Cre 発現マウスを交配させるというものである。脳の一部分が Alexander 病化したときに起こる高次脳機能障害から、その領域のアストロサイトの持つ機能を帰納的に類推することを目的とした。

まずは、全身で Cre を発現するマウスと交配させ、Alexander 病が再現できるか調べた。現在までに4ラインのマウス GFAP プロモーター-loxP-ヒト変異 GFAP トランスジェニックマウスが得られている (図4A)。ライン c と d では、1コピーの組換え体のほかに3コピーの組換え体を得られた。loxP site が2カ所以上ある場合、通常では両端で組換えが起こるが、筆者の用いた CAG-nlsCreERTM マウス (論文未発表) の弱い Cre 活性によって不完全な組換えが起こり、3コピーのラインを得ることが出来た。完全な組

換えの産物である1コピーのラインと不完全な組換えの産物である3コピーのラインの導入遺伝子は同一染色体上に存在するので、二者の発現の比較の際に positional effect を考慮する必要はなく、コピー数に依存した遺伝子発現が期待される。

1コピーの組換え体4ラインをすべて免疫組織化学によって検討した。8週齢の比較では、いずれのマウスにも GFAP の凝集体は観察されなかった (図5A)。3コピーの組換え体では、海馬、嗅球、glial limitans、白質、rostral migratory stream に GFAP の凝集体が観察された (図5B, D)。また凝集体を染色する Phloxine-Tartrazine 染色によって赤い凝集体が再現された (図5C)。

Alexander 病の原因遺伝子を発見した Messing らによって原因遺伝子のノックインマウスが作成されているが¹⁰⁾、この場合、ヒトと同様にヘテロ接合体変異で Rosenthal fiber が形成されている。筆者はヒト GFAP 変異体を導入し Messing らはマウス GFAP 変異体を導入したという違いこそあれ、両者のアミノ酸変異は同一のものを選択している。以上を鑑みても、筆者の作成した1コピーの組換え体は Rosenthal fiber 形成に不十分な発現量であるといえる。このことが

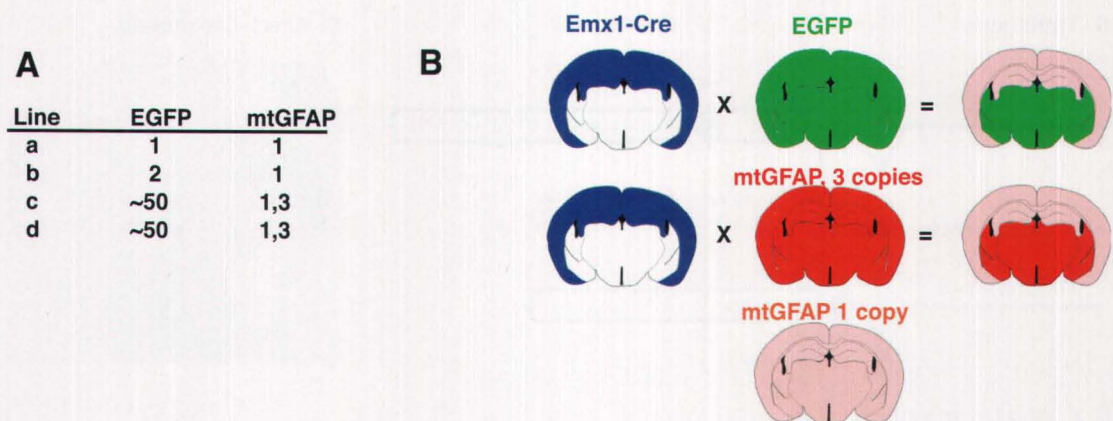


図4 作出したトランスジェニックマウスとCreマウスの交配によって得られるマウスパターン

- A. a～dの4ラインにおけるトランスジーンのコピー数。EGFPは、組換え前のコピー数、mtGFAPはCAG-nlsCreERTMとの交配によって得られた組換え体のコピー数を表す。ラインcはおおよそ50コピーのトランスジーンを持つマウスであるが、このラインcとCAG-nlsCreERTMとの交配後、変異型GFAPを1コピーと3コピー発現するラインが新たに得られた。
- B. Emx1-Creとラインc (EGFP)を交配させると、背側終脳に変異型GFAPを1コピー発現するマウスが得られる。またEmx1-Creと変異型GFAPを3コピー発現するライン (mtGFAP, 3 copies)を交配させると、背側終脳に変異型GFAPを1コピー、それ以外の領域は3コピー発現するマウスが得られる。

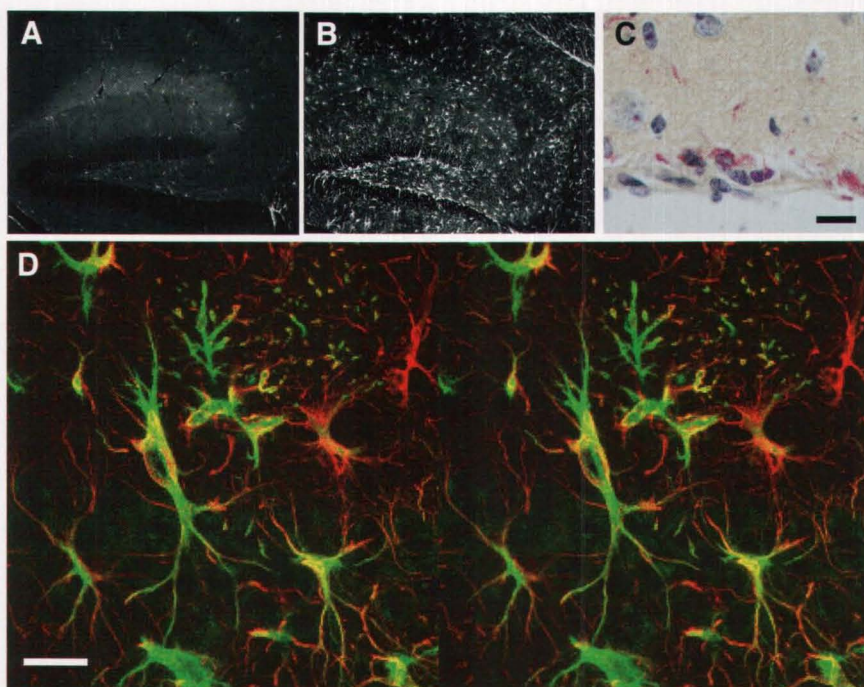


図5 変異型GFAPによる凝集体形成

- A, B. ヒトGFAP特異的抗体 (SMI21) によるマウス海馬の染色像。1コピーの組換え体 (A) ではヒト変異型GFAPの発現が少ないが、3コピーの組換え体 (B) では発現が多い。
- C. Phloxine-Tartrazine 染色像。部位はグリア境界膜。Rosenthal fiber に Phloxine 色素 (赤) が沈着する。3コピーの組換え体でのみ凝集体が観察される。スケール: 20 μ m。
- D. ヒトGFAP特異的抗体 (緑) とヒトGFAPおよびマウスGFAPの両方を認識する抗体 (赤) を用いた二重染色像のステレオ画像。立体視するとアストロサイトの突起内にGFAPの凝集体が存在しているのがわかる。部位は海馬CA1。スケール: 20 μ m。

ら Rosenthal fiber 形成にはある程度の変異体の量が必要であることが分かった。原因遺伝子ノックインマウスでも、筆者の作成した3コピーの組換え体でも、変異型 GFAP の発現する細胞全てで凝集体を形成するわけではないことも上記を支持する。

Alexander 病の Rosenthal fiber は再現できたが、他の症状は再現できたであろうか。leukodystrophy に関しては、変異体ノックインマウスも3コピーの組換え体も再現できていない。通常の飼育環境では、けいれん発作は起こらず、6ヶ月齢になっても運動系に明らかな異常は観察されない。

筆者はカイニン酸全身投与によるけいれん感受性について、ラインcのマウスとEmx1-Creマウス²⁰⁾との交配によって得られるマウス群(図4B)を用いて検討している。Rosenthal fiber の存在そのものがけいれん感受性に影響を与えるのか、Rosenthal fiber を形成しない量のGFAP変異体によってもけいれん感受性に変化が出るのかについて調べれば、Rosenthal fiber の有無とけいれん感受性の関係が明らかになると期待される。けいれん感受性に関する予備実験の結果から言えることは、凝集体が海馬を含む背側終脳に存在する場合に限ってカイニン酸全身投与後にtonic-clonic convulsion が起こり、海馬神経細胞死が起こる。

今後このアプローチで展開していけば、凝集体の存在時にけいれん感受性亢進するが、凝集体が無くとも変異GFAPが存在すれば空間学習障害がおこる(筆者の完全な空想)というように、凝集体の有無が各症状の程度を規定するかどうか明らかにしていくことが出来ると思われる。

アストロサイトの異常で高次脳機能にどのような変化が見られるか

現時点では、この問いに対する答えを筆者の実験系から導き出せていない。筆者の実験系は、あくまでも Alexander 病の疾病原理を応用したに

すぎないので、得られる答えに限界があるかも知れない。今後、詳細な行動解析と電気生理学的な解析を行う予定であり、この問いに少しでも答えられるよう精進していきたい。

筆者以外にも in vivo でアストロサイトの機能を操作し、高次脳機能にどのような変化が出るかを調べているグループはある。Tet-On システムを用いてアストロサイトからグルタミン酸の開口放出を抑制する試み²¹⁾、CreERT2-loxP システムを用いてアストロサイトのカリウム取り込みを抑制する試み(McCarthy, K.D. 私信)などである。これと同じ哲学で行われる研究が、今後次々と報告されると思われるが、この結果を精神疾患の治療論へ発展させたいと企んでいる。

謝 辞

本研究に関して論文発表を行っていない身分でありながら、自由に意見を述べる場を与えてくださった神経化学編集委員の方々に感謝いたします。

本研究は筆者が慶應義塾大学大学院修了後、生理学研究所に勤務してから開始したものです。研究の方向性を決める際に、精神科医としての identity を常に意識しながら行うよう助言してくださった池中一裕先生に感謝いたします。本研究に至るまでの基礎を作ってくださった八木剛平先生(翠星ヒーリングセンター)、澤田誠先生(藤田保健衛生大学)、竹林浩秀先生(UCSF)、植村慶一先生(慶應義塾大学)に感謝いたします。

本研究の一部は精神・神経科学振興財団の研究助成によって行われました。

文 献

- 1) Alexander W. S. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain*. 72, 373-381 (1949)
- 2) Brenner M., Johnson A. B., Boespflug-Tanguy O., Rodriguez D., Goldman J. E., and Messing A. Mutations in GFAP,

- encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet.* 27, 117-120 (2001)
- 3) Schmitt A., Gofferje V., Weber M., Meyer J., Mossner R., and Lesch K. P. The brain-specific protein MLC1 implicated in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts is expressed in glial cells in the murine brain. *Glia.* 44, 283-295 (2003)
 - 4) Meyer J., Huberth A., Ortega G., Syagailo Y. V., Jatzke S., Mossner R., Strom T. M., Ulzheimer-Teuber I., Stober G., Schmitt A., and Lesch K. P. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Mol Psychiatry.* 6, 302-306 (2001)
 - 5) Devaney J. M., Donarum E. A., Brown K. M., Meyer J., Stober G., Lesch K. P., Nestadt G., Stephan D. A., and Pulver A. E. No missense mutation of WKL1 in a subgroup of probands with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 7, 419-423 (2002)
 - 6) Kaganovich M., Peretz A., Ritsner M., Bening Abu-Shach U., Attali B., and Navon R. Is the WKL1 gene associated with schizophrenia? *Am J Med Genet.* 125B, 31-37 (2004)
 - 7) Jamain S., Quach H., Betancur C., Rastam M., Colineaux C., Gillberg I. C., Soderstrom H., Giros B., Leboyer M., Gillberg C., and Bourgeron T. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* 34, 27-29 (2003)
 - 8) Gilbert M., Smith J., Roskams A. J., and Auld V. J. Neuroligin 3 is a vertebrate gliotactin expressed in the olfactory ensheathing glia, a growth-promoting class of macroglia. *Glia.* 34, 151-164 (2001)
 - 9) Chih B., Engelman H., and Scheiffele P. Control of Excitatory and Inhibitory Synapse Formation by Neuroligins. *Science.* 27, 27 (2005)
 - 10) Graf E. R., Zhang X., Jin S. X., Linhoff M. W., and Craig A. M. Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell.* 119, 1013-1026 (2004)
 - 11) Messing A., Head M. W., Galles K., Galbreath E. J., Goldman J. E., and Brenner M. Fatal encephalopathy with astrocyte inclusions in GFAP transgenic mice. *Am J Pathol.* 152, 391-398 (1998)
 - 12) Figlewicz D. A., Krizus A., Martinoli M. G., Meininger V., Dib M., Rouleau G. A., and Julien J. P. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 3, 1757-1761 (1994)
 - 13) Mersyanova I. V., Perepelov A. V., Polyakov A. V., Sitnikov V. F., Dadali E. L., Oparin R. B., Petrin A. N., and Evgrafov O. V. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet.* 67, 37-46 (2000)
 - 14) Goldfarb L. G., Park K. Y., Cervenakova L., Gorokhova S., Lee H. S., Vasconcelos O., Nagle J. W., Semino-Mora C., Sivakumar K., and Dalakas M. C. Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nat Genet.* 19, 402-403 (1998)
 - 15) Li R., Messing A., Goldman J. E., and

- Brenner M. GFAP mutations in Alexander disease. *Int J Dev Neurosci.* 20, 259-268 (2002)
- 16) Vicart P., Caron A., Guicheney P., Li Z., Prevost M. C., Faure A., Chateau D., Chapon F., Tome F., Dupret J. M., Paulin D., and Fardeau M. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet.* 20, 92-95 (1998)
- 17) Koyama Y. and Goldman J. E. Formation of GFAP cytoplasmic inclusions in astrocytes and their disaggregation by alphaB-crystallin. *Am J Pathol.* 154, 1563-1572 (1999)
- 18) Perng M. D., Cairns L., van den I. P., Prescott A., Hutcheson A. M., and Quinlan R. A. Intermediate filament interactions can be altered by HSP27 and alphaB-crystallin. *J Cell Sci.* 112, 2099-2112 (1999)
- 19) Hagemann T. L., Connor J. X., and Messing A. Generation and characterization of mice carrying Alexander disease-associated mutations in GFAP. In: *Society for Neuroscience*, San Diego (2004)
- 20) Iwasato T., Datwani A., Wolf A. M., Nishiyama H., Taguchi Y., Tonegawa S., Knopfel T., Erzurumlu R. S., and Itoharu S. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature.* 406, 726-731 (2000)
- 21) Pascual O., Zhang Q., Kasper K., McCarthy K. D., and Haydon P. G. Astrocyte-specific expression of synaptobrevin II SNARE depresses gliotransmission and LTP induction. In: *Society for Neuroscience*, San Diego (2004)

輝け次代の担い手たち

グリア細胞由来リポプロテインによる軸索伸長の促進

林 秀 樹

(University of Alberta, Department of Medicine)

はじめに

脳内では神経細胞を取り囲むように数多くのグリア細胞が存在している。グリア細胞は脳内で最も豊富に存在する細胞種で、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどから構成されている。グリア細胞は長い間、神経細胞の機能または構造維持のための補助的な役割を担う細胞であると考えられてきたが、近年、神経の興奮性やシナプス伝達に関連しているなど、神経活動に対してより能動的な役割を担っていることがわかって来た。さらに初代培養のグリア細胞の培養液が中枢神経のシナプスの発達を促進することが示され^{1, 2)}、そのシナプス形成を促進する因子がアポリポタンパク E (apoE) に結合しているコレステロールであることが同定された³⁾。

脳において、コレステロールは体循環（血液）から取り込まれるのではなく、ほぼ全て脳内で生合成されている⁴⁾。また中枢神経のコレステロール合成は出生後に減少することから⁵⁾、成体の中枢神経細胞中の大部分のコレステロールはグリア細胞からの供給によって賄われていると考えられる。神経細胞では主な膜脂質は細胞体や軸索末端部でも合成されるが、コレステロールは細胞体でのみ生合成されるため^{6, 7)}、軸索への細胞外からの十分なコレステロール供給は細胞膜の増大を伴う軸索伸長にとって重要であると考えられる。

ApoE は脳内で主にアストロサイト、ミクログリアによって産生、放出され^{8, 9)}、中枢神経系の脂質の輸送や代謝における最も重要なアポリボ

ンパクの 1 つである¹⁰⁾。脳脊髄液中には、high density lipoprotein (HDL) 様のリポタンパクのみが存在し¹¹⁾、apoE をはじめ、apoJ、apoAI、apoD などのアポリポタンパクが結合している。ApoE は low density lipoprotein receptor (LDLr) superfamily のリガンドであり、その中の多く (very low density lipoprotein receptor, LDLr, LDLr-related protein, apoE receptor-2 など) は神経細胞にも発現している¹²⁾。ヒトでは apoE には 3 つのアイソフォーム (apoE2, E3, E4) が存在し、その遺伝型の一つである ϵ 4 がアルツハイマー病発症の最も強い危険因子であることが明らかとなっている^{13, 14)}。

本研究ではグリア細胞から放出される apoE 含有リポプロテイン (LP-E) に注目し、中枢神経の軸索切断後の再伸長に与える影響を観察した¹⁵⁾。実験にはラット大脳皮質グリア細胞の初代培養を用い、さらに中枢神経の一つである網膜神経節細胞 (retinal ganglion cells: RGC) のコンパートメント培養システムによる培養法を確立した。

RGC を用いたコンパートメント培養法

コンパートメント培養法は 1977 年に Campenot によってラットの交感神経（上頸神経節細胞）を用いて確立され¹⁶⁾、細胞体や樹状突起、軸索基部を含むコンパートメント（細胞体コンパートメント）と、軸索遠位部、末端部を含むコンパートメント（軸索コンパートメント）をそれぞれ異なる環境下で培養することを可能にした培養法である

A



B

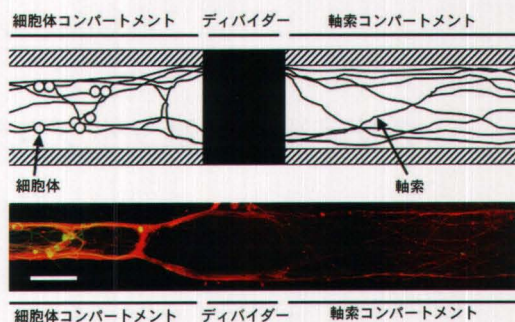


図1 網膜神経節細胞 (RGC) のコンパートメント培養

A: コンパートメント培養ディッシュ

ポリリジンとラミニンでコートした35mmディッシュの表面にピンを用いて20本のスクラッチを作り、グリースを底面につけたテフロンディバイダーを置く。中心の細胞体コンパートメントに初代培養したRGCを播くと培養5日から7日後には軸索がスクラッチの間を伸長し、ディバイダーの下を潜り、左右の軸索コンパートメントへと伸長する。

B: コンパートメント培養ディッシュの拡大図と RGC の軸索 (赤) および樹状突起 (緑) の免疫染色

樹状突起 (緑: 抗 MAP2抗体による染色) は細胞体コンパートメントにのみ存在し、軸索コンパートメントには軸索 (赤: 抗 tau 抗体による染色) のみが観察される。スケールバーは100 μm 。(文献15より改変引用)

(図1)。神経細胞は、他の多くの細胞とは異なり、核を含む細胞体とそこから長く伸びた神経突起を有する。このような特異な細胞の形から、生体内において細胞体と神経突起末端部は異なる環境下に存在する場合がある。例えば、上頸神経節細胞は細胞体が頸部の上頸神経節に存在し、軸索は顔面や胸部の組織へと投射しており、RGCは細胞体が網膜に存在し、軸索は脳内に投射している。コンパートメント培養法は、このような神経細胞における特殊な環境を模した培養法であり、この他にも、1) 軸索の伸長を比較的容易に、そして正確に測定することができる 2) 細胞体、樹状突起部と軸索遠位、末端部を別々に回収し、イムノブロットや酵素活性測定などができる 3) 軸索を介したコンパートメント間の輸送 (順行性、逆行性輸送) を観察できるなどの利点がある¹⁷⁾。本研究では、この培養法を初めて中枢神経 (RGC) に応用した。細胞体コンパートメントに播いた RGC の軸索は培養5日から7日後にはテフロンディバイダーの下部を潜り、軸索コンパートメントへと伸長する。この条件で RGC の細胞体や樹状突起、軸索基部は細胞体コンパートメン

トに存在し、軸索コンパートメントには軸索遠位部および末端部のみが存在する (図1B)。

グリア細胞培養上清による軸索伸長の促進

近年、グリア細胞の積極的な神経細胞への関与が注目されており、すでにグリア細胞から神経細胞に向けて放出される液性因子がシナプス形成を促進することが証明されている^{1, 18)}。そこで我々は、このグリア細胞からの液性因子が軸索切断後の再伸長に影響するかを観察した。RGCの軸索の切断は、注射器を用いて軸索コンパートメントに滅菌精製水を噴射することで行った。軸索伸長はテフロンディバイダーから最も離れた軸索末端までの距離を顕微鏡下で測定し、生後1日齢のラットからイムノパニング法¹⁹⁾により単離した RGC の軸索は神経栄養因子存在下で約0.5mm/dayの速度で伸長した (図2)。またグリア細胞の培養上清 (Glial cell-conditioned medium: GCM) は生後1日齢のラット大脳皮質の初代培養から回収した。RGC培養後、約10日目に軸索除去を行い、その後軸索コンパートメントに神経栄養因子添加無血清培養液 (GF)、神経栄養因子無添加無血清

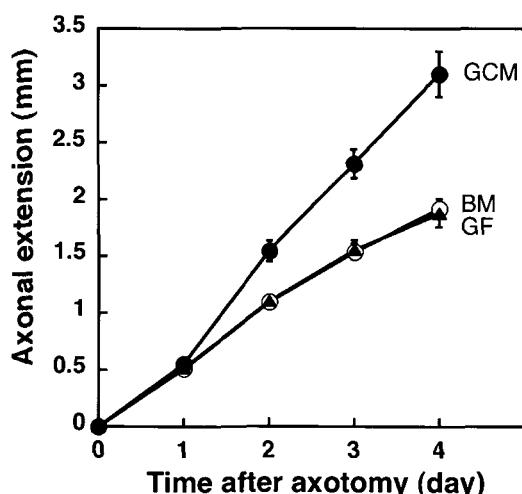


図2 グリア細胞培養上清 (GCM) による RGC の軸索伸長促進効果
RGC をコンパートメント培養ディッシュで約10日間培養し、軸索切断後の伸長を4日間測定した。RGC の軸索伸長は軸索コンパートメントへの GCM 添加 (GCM) により神経栄養因子添加群 (GF)、無添加群 (BM) に比べ、約50%促進された。(文献15より改変引用)

培養液 (BM) または GCM を加え、その後の軸索の再伸長を4日間測定した。本実験を通して、細胞体コンパートメントには神経栄養因子添加無血清培養液を使用した。この実験の結果から GCM は軸索切断後の再伸長を神経栄養因子添加、無添加の無血清培養液群に比べ約50%促進することが示された。このとき神経栄養因子添加、無添加の無血清培養液群の間に違いは見られなかったが、これは細胞体コンパートメント内に常に神経栄養因子が添加されているためだと考えられた。

グリア細胞へのコレステロール合成阻害剤処理によるグリア細胞培養上清 (GCM) の軸索伸長促進効果への影響

脳内でグリア細胞はリポプロテインを放出し、このリポプロテインを介して神経細胞へのコレステロールの供給を行っている。ラット交感神経を用いた我々の以前の研究で、細胞体のコレステロール合成の阻害は軸索伸長の速度を減少させ²⁰⁾、コレステロールまたはリポプロテイン (HDL および LDL) の軸索への添加は、このコレステロー

ル合成阻害による軸索伸長速度の減少を回復させた²¹⁾。これらのことからコレステロールは軸索の伸長に重要な役割を担っていることが考えられる。そこで我々は GCM による軸索促進効果にリポプロテインが関与しているかを検討した。はじめに、グリア細胞をコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の阻害剤 (compactin) 存在下で培養し、その培養液中の apoE および apoJ をイムノブロットにより検出した。Compactin 処理により、GCM 中の apoE 含量とコレステロール濃度は用量依存的に減少したが、apoJ の含量に変化は見られなかった (図3 A および B)。このグリア細胞への compactin 処理により GCM による軸索伸長促進効果は、用量依存的に抑制された (図3 C)。ここで apoE 含量およびコレステロール濃度と軸索伸長の促進効果の間に関連が見られたことから、apoE のみ、またはコレステロールのみで軸索の伸長が刺激されるかどうかを観察した。しかしながらコレステロールのみ、または apoE のみでは軸索の伸長は促進されなかった (図4)。これらの結果から RGC の軸索伸長を促進する GCM 中の因子は、コレステロールと apoE を含むリポプロテインである可能性が示された。

ApoE 含有リポプロテインによる軸索伸長の促進

神経障害時に神経細胞のコレステロール合成は抑制される²²⁾ のに対してグリア細胞の apoE 合成は著しく増加することが知られており^{23, 24)}、この apoE 合成の増加はグリア細胞から神経細胞へのコレステロール輸送の増加を促し、傷ついた神経細胞の修復にコレステロールが利用されていることを推測させる。中枢神経系には血漿中の high density lipoprotein (HDL) と同程度の比重 (1.06–1.21g/ml) を持つリポプロテインのみが存在していることから、我々はショ糖密度勾配超遠心法により GCM から比重1.07–1.12g/ml の apoE 含有リポプロテイン (LP-E) を単離し、LP-E が軸索切断後の再伸長を促進するかを検討

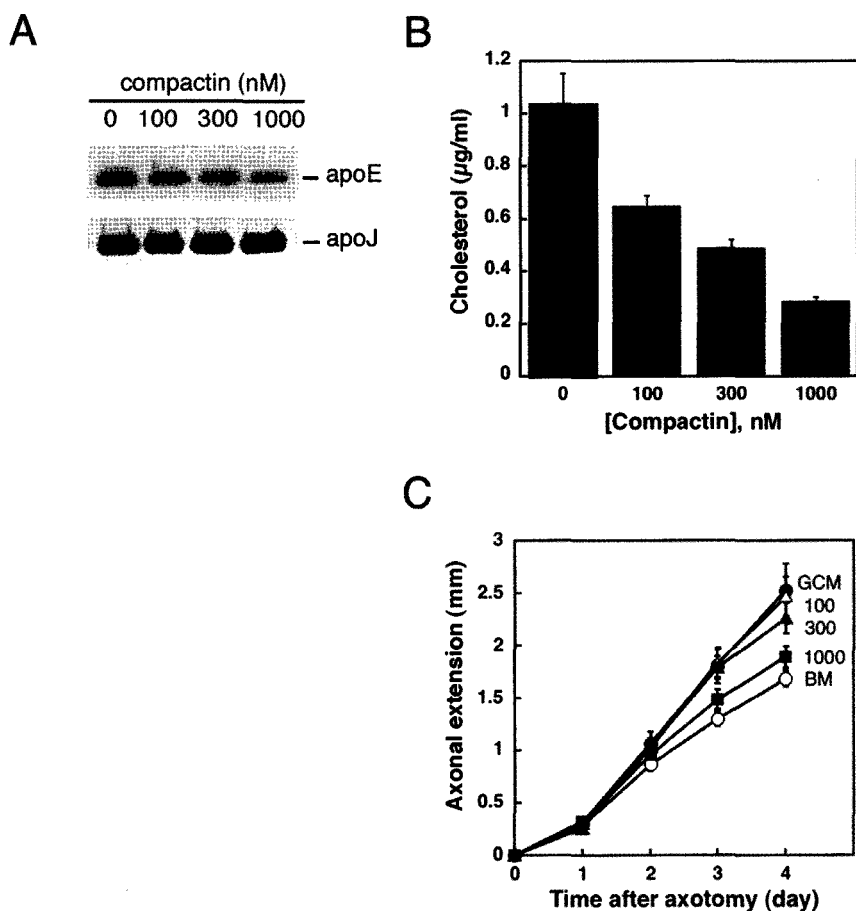


図3 コレステロール合成阻害剤 (compactin) によるグリア細胞からの apoE およびコレステロール放出量と、阻害剤処理 GCM の軸索伸長促進効果

A: イムノブロットによる apoE と apoJ の検出

Compactin により濃度依存的にグリア細胞からの apoE 放出量は減少したが、apoJ の放出量に変化は見られなかった。

B: GCM のコレステロール含量

Compactin により濃度依存的に GCM 中のコレステロール含量は減少した。

C: Compactin 処理 GCM による RGC の軸索伸長への影響

グリア細胞への compactin 処理により、GCM の軸索伸長促進効果は濃度依存的に減少した。(文献15より改変引用)

した。実験には GCM のコレステロール濃度に合わせ $1\mu\text{g cholesterol/ml}$ で使用した。この実験の結果から LP-E の軸索コンパートメントへ添加は RGC の軸索伸長を GCM の添加時と同様に約50%促進させることが示された (図5 A)。しかしながら LP-E を細胞体コンパートメントに添加したところ、軸索伸長に変化は見られなかった (図5 B)。また Compactin 処理により軸索伸長促進効果を失った GCM に LP-E を添加した実験では、GCM の軸索伸長促進効果が回復し

た¹⁵⁾。さらに GCM の伸長促進の因子がリポ蛋白質であることを確認するために、リポ蛋白質に強力に結合するコロイド状シリカである Cab-o-sil³⁵⁾ を使用して、GCM からリポ蛋白質を除去したところ、このリポ蛋白質除去により、GCM は RGC の軸索伸長促進効果を失った (図6)。また apoE-knockout mouse から初代培養したグリア細胞の GCM では、軸索の伸長は促進されなかった (未発表データ)。これらの結果は、GCM 中の軸索伸長促進因子がグリア細

胞から放出された LP-E であることを示し、LP-E が細胞体ではなく軸索に作用して突起の伸長を促進したことを示している。

受容体を介した GCM による軸索伸長の促進

LP-E は LDLr superfamily の受容体に結合することが知られており、LDLr、LDLr-related protein (LRP)、apoE receptor 2 (apoER2)、very low density lipoprotein receptor、LR11 などの発現が神経細胞で確認されている¹²⁾。この

ことから GCM 中のリボプロテインによる軸索伸長促進効果がこれらの受容体を介しているのかを検討した。実験には receptor-associated protein (RAP) を使用した。RAP は LDLr superfamily の受容体に結合し、LP-E のようなリガンドの受容体への結合を阻害する。RAP の存在下で GCM を軸索コンパートメントに添加したところ、GCM による軸索伸長促進効果はほぼ完全に消失した (図 7)。この結果から、グリア細胞由来の LP-E による軸索伸長の促進は、LDLr superfamily の受容体を介して行われていることが示された。末梢神経であるラット上頸神経節細胞を用いた同様の実験では、LP-E の軸索コンパートメントへの添加は軸索伸長に何ら変化を与えなかった。RGC には、LDLr、apoER2、LR11、LRP が発現している (未発表データ) のに対し、上頸神経節細胞は LRP を発現していないことから、この受容体の発現パターンの違いが LP-E による伸長効果の有無を左右するのかもしれない。しかしながらどの受容体がこの伸長効果に関わっているかは未だ特定できていない。

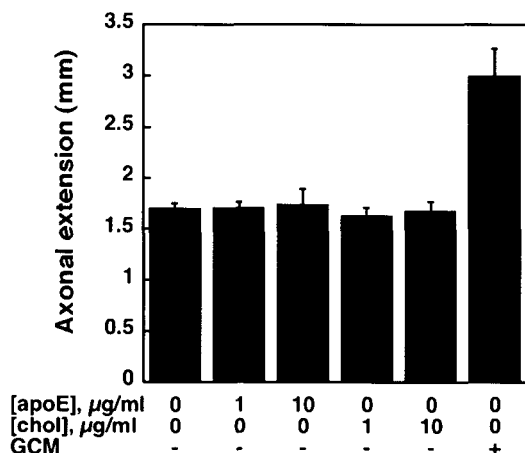


図 4 コレステロールおよび apoE による RGC の軸索伸長への影響
軸索切断後 4 日目の軸索の長さを測定した。コレステロールのみ、またはヒトリコンビナント apoE3 のみでは軸索伸長は促進されなかった。(文献15より改変引用)

まとめ

今回紹介した我々の研究はグリア細胞が神経細胞の興奮性、シナプス伝達、シナプス形成などの神経機能の発現に密接に関連しているというこれ

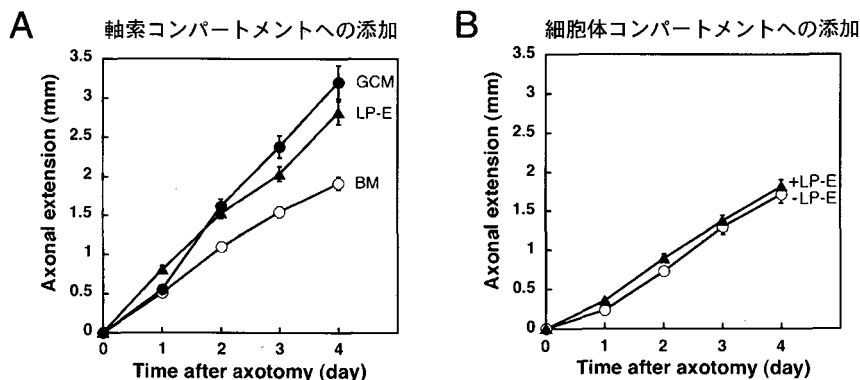
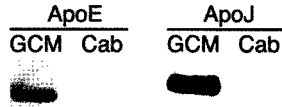


図 5 ApoE 含有リボプロテイン (LP-E) による RGC の軸索伸長促進効果
GCM からショ糖密度勾配超遠心法により LP-E を単離した。LP-E の軸索コンパートメントへの添加は RGC の軸索伸長を促進したが (A)、細胞体コンパートメントへの添加では軸索伸長に変化は見られなかった (B)。(文献15より改変引用)

までの報告²⁶⁻²⁸⁾をさらに裏付けるものであり、グリア細胞から放出された apoE 含有リポプロテインが受容体を介して軸索を局所的に刺激することにより伸長を促進することを初めて証明した

A



B

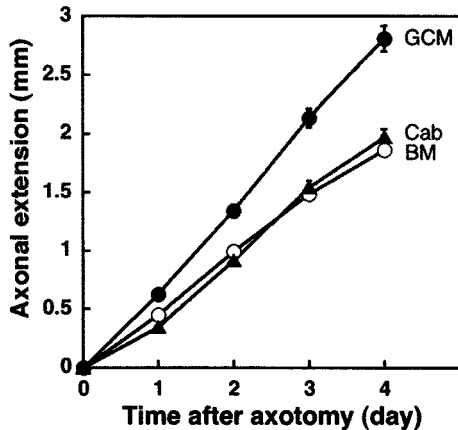


図6 リポプロテイン除去後の GCM による軸索伸長促進効果

- A: イムノブロットによる apoE と apoJ の検出
Cab-o-sil 処理により GCM 中のリポプロテインは除去され、Cab-o-sil 処理群 (Cab) では apoE および apoJ は検出されなかった。
- B: Cab-o-sil 処理 GCM の軸索伸長促進効果
GCM の軸索伸長促進効果はリポプロテイン除去 (Cab) によりほぼ完全に消失した。(文献15より改変引用)

(図8)。LP-E の軸索伸長刺激時の役割をすでに知られている LDLr の働きから推測すると、受容体に結合した LP-E はエンドサイトーシスによって軸索内に取り込まれ、LP-E に含まれるコレステロールが軸索伸長時の細胞膜の形成に利用されていると考えられる。このときコレステロール以外の主要な脂質は軸索内でも生合成されるため、コレステロールの細胞外からの供給が軸索伸長を促すと考えられる。またこのメカニズムの他にも、

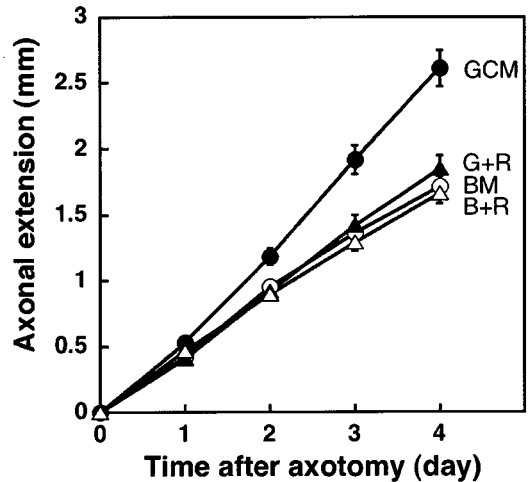


図7 LP-E の受容体結合阻害による軸索伸長促進効果への影響

LP-E の受容体への結合を阻害する receptor-associated protein (RAP) の添加により、GCM の軸索伸長促進効果はほぼ完全に阻害された (G+R)。BM への RAP の添加では、軸索伸長に変化は見られなかった (B+R)。(文献15より改変引用)

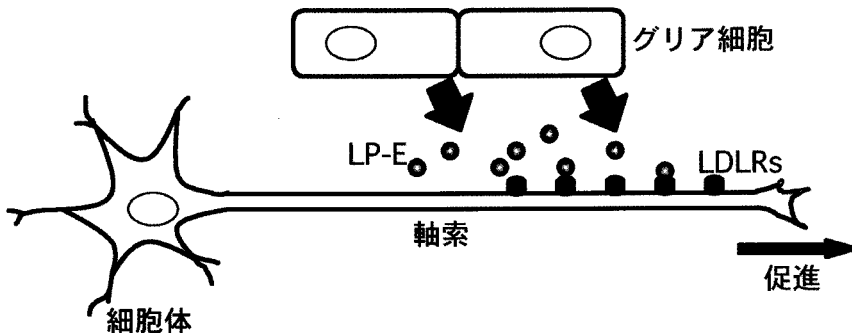


図8 グリア細胞由来 LP-E の軸索伸長促進のモデル
グリア細胞から放出された LP-E は、軸索遠位部あるいは末端部では LDL receptor superfamily の受容体 (LDLRs) を介して、神経細胞の軸索伸長を促進する。しかしながら細胞体付近の LP-E は、軸索の伸長に影響しない。

LP-E がシグナル伝達分子として LDLr superfamily の受容体に結合し、軸索内に取り込まれずにシグナル経路を活性化することによって軸索の伸長を促進することが考えられる。本研究では脂質と結合していない apoE のみでは軸索の伸長は促進されなかったが、この状態の apoE は LDLr やその他の LDLr superfamily の受容体への結合に適した立体構造をしていないことが考えられるため²⁹⁾、本研究では LP-E が脂質、特にコレステロールを輸送することによって軸索の伸長を促進したのか、またはシグナル経路の活性化によって促進したのかに関しては結論づけることはできなかった。

本研究で使用したコンパートメント培養法は、神経細胞の軸索伸長や軸索内輸送の研究などに非常に有用なモデルであり、今まで末梢神経系に限られていた実験を中枢神経に応用することで、多くの新たな情報が得られることを期待している。また脂質研究において、脳は肝臓や脂肪組織に比べ解明されていないことが多いが、我々の研究グループではグリア細胞による脂質（リボプロテイン）を介した神経細胞への関わり^{15, 30)}や神経細胞内の脂質輸送³¹⁾、グリア細胞からの脂質放出メカニズムなどに注目して研究を進めており、私自身もこの研究分野の発展に貢献していきたいと考えている。

謝 辞

本研究はカナダの Alberta 大学で行っているものであり、研究の遂行にあたりご指導を賜りました Alberta 大学 Jean E. Vance 教授に心より感謝申し上げます。また共同研究にあたり多くのご助言をくださった同大学 Robert B. Campenot 教授と Dennis E. Vance 教授に感謝いたします。さらにこの留学をご支援くださった国立長寿医療センター柳澤勝彦部長に心より御礼申し上げます。最後に、研究の進行にあたり多くのディスカッションをしてくれた Alberta 大学 Canadian Institutes of Health Research

group on the Molecular and Cell Biology of Lipids のメンバーに感謝いたします。

文 献

- 1) Ullian, E.M., et al., *Control of synapse number by glia*. Science, 2001. **291**(5504): p.657-61.
- 2) Nagler, K., D.H. Mauch, and F.W. Pfrieger, *Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system*. J Physiol, 2001. **533**(Pt 3): p.665-79.
- 3) Mauch, D.H., et al., *CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol*. Science, 2001. **294**(5545): p.1354-7.
- 4) Turley, S.D., D.K. Burns, and J.M. Dietschy, *Preferential utilization of newly synthesized cholesterol for brain growth in neonatal lambs*. Am J Physiol, 1998. **274**(6 Pt 1): p.E1099-105.
- 5) Pfrieger, F.W., *Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocytes?* Bioessays, 2003. **25**(1): p.72-8.
- 6) Vance, J.E., et al., *Evidence that the major membrane lipids, except cholesterol, are made in axons of cultured rat sympathetic neurons*. J Neurochem, 1994. **62**(1): p.329-37.
- 7) Vance, J.E., et al., *Biosynthesis of membrane lipids in rat axons*. J Cell Biol, 1991. **115**(4): p.1061-8.
- 8) Pitas, R.E., et al., *Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins*. Biochim Biophys Acta, 1987. **917**(1): p.148-61.
- 9) Fagan, A.M., et al., *Unique lipoproteins secreted by primary astrocytes from wild type, apoE (-/-), and human apoE*

- transgenic mice*. J Biol Chem, 1999. **274**(42): p.30001-7.
- 10) Mahley, R.W., *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology*. Science, 1988. **240**(4852): p.622-30.
 - 11) Fagan, A.M. and D.M. Holtzman, *Astrocyte lipoproteins, effects of apoE on neuronal function, and role of apoE in amyloid-beta deposition in vivo*. Microsc Res Tech, 2000. **50**(4): p.297-304.
 - 12) Herz, J. and U. Beffert, *Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease*. Nat Rev Neurosci, 2000. **1**(1): p.51-8.
 - 13) Strittmatter, W.J., et al., *Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(5): p.1977-81.
 - 14) Corder, E.H., et al., *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 1993. **261**(5123): p.921-3.
 - 15) Hayashi, H., et al., *Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures*. J Biol Chem, 2004. **279**(14): p.14009-15.
 - 16) Campenot, R.B., *Local control of neurite development by nerve growth factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(10): p.4516-9.
 - 17) Hayashi, H., et al., *Methods for the study of lipid metabolism in neurons*. Anal Biochem, 2004. **331**(1): p.1-16.
 - 18) Pfrieger, F.W. and B.A. Barres, *Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro*. Science, 1997. **277**(5332): p.1684-7.
 - 19) Barres, B.A., et al., *Immunological, morphological, and electrophysiological variation among retinal ganglion cells purified by panning*. Neuron, 1988. **1**(9): p.791-803.
 - 20) de Chaves, E.I., et al., *Role of lipoproteins in the delivery of lipids to axons during axonal regeneration*. J Biol Chem, 1997. **272**(49): p.30766-73.
 - 21) Posse De Chaves, E.I., et al., *Uptake of lipoproteins for axonal growth of sympathetic neurons*. J Biol Chem, 2000. **275**(26): p.19883-90.
 - 22) Goodrum, J.F., *Cholesterol synthesis is down-regulated during regeneration of peripheral nerve*. J Neurochem, 1990. **54**(5): p.1709-15.
 - 23) Page, K.J., R.D. Hollister, and B.T. Hyman, *Dissociation of apolipoprotein and apolipoprotein receptor response to lesion in the rat brain: an in situ hybridization study*. Neuroscience, 1998. **85**(4): p.1161-71.
 - 24) Petegnief, V., et al., *Neuronal injury-induced expression and release of apolipoprotein E in mixed neuron/glia co-cultures: nuclear factor kappaB inhibitors reduce basal and lesion-induced secretion of apolipoprotein E*. Neuroscience, 2001. **104**(1): p.223-34.
 - 25) Vance, D.E., D.B. Weinstein, and D. Steinberg, *Isolation and analysis of lipoproteins secreted by rat liver hepatocytes*. Biochim Biophys Acta, 1984. **792**(1): p.39-47.
 - 26) Fields, R.D. and B. Stevens-Graham, *New insights into neuron-glia communication*. Science, 2002. **298**(5593): p.556-62.
 - 27) Vernadakis, A., *Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity*. Prog Neurobiol, 1996. **49**(3): p.185-214.
 - 28) Slezak, M. and F.W. Pfrieger, *New roles for astrocytes: regulation of CNS*

- synaptogenesis*. Trends Neurosci, 2003. **26** (10): p.531-5.
- 29) Weisgraber, K.H., *Apolipoprotein E: structure-function relationships*. Adv Protein Chem, 1994. **45**: p.249-302.
- 30) Karten, B., et al., *Generation and function of astroglial lipoproteins from Niemann-Pick type C1-deficient mice*. Biochem J, 2004.
- 31) Karten, B., et al., *Trafficking of cholesterol from cell bodies to distal axons in Niemann Pick C1-deficient neurons*. J Biol Chem, 2003. **278**(6): p.4168-75.

輝け次代の担い手たち

神経変性疾患における蛋白輸送系の破綻と神経細胞死

板 東 良 雄

(旭川医科大学解剖学第1講座)

1. はじめに

核より細胞外への蛋白輸送経路は、菌類から多細胞生物、さらには哺乳類に至るまで保存されている基幹的経路であり、細胞間での情報伝達、細胞外環境の維持、さらには細胞内での不要蛋白の処理など極めて多彩かつ重要な役割を担っている。その経路はリボソームによる一次アミノ酸配列の構築、小胞体における二次修飾、さらにはゴルジ装置における糖鎖修飾・細胞外への分泌など複雑な経路で構成されている。多くの神経変性疾患に認められる蛋白質の凝集・蓄積はこのような蛋白輸送経路のいずれかの破綻によって生じると考えられる。中でも小胞体については最も解析が進んでおり、小胞体内に異常な蛋白質の蓄積を誘導する“小胞体ストレス”は神経変性疾患の発症機構に深く関与していることが明らかになりつつある¹⁾。

神経細胞は神経系を構成する細胞の中で最も環境変化に対して脆弱であり、虚血や様々なストレスによって急速に神経細胞死を起こす。この神経細胞死が神経変性疾患の主要な原因の一つとなっていることは言うまでもない。しかし、その一方でグリア系細胞は環境変化に対して比較的強く、中でもアストロサイトは最も強いとされている。培養アストロサイトを低酸素曝露あるいは再酸素化すると ORP150 (150kDa oxygen regulated protein) および RA410 という分子が強く誘導される²⁻³⁾。興味深いことに、ORP150は小胞体に局在する分子シャペロン⁴⁾、RA410は小胞体ーゴ

ルジ装置間の小胞輸送に関連する蛋白である³⁾。おそらく、アストロサイトはそのような環境下で生き残るツールとして ORP150や RA410を誘導していると考えられる。

本稿では、ORP150および RA410に関するデータを中心に筆者が行った研究について紹介する。

2. 神経変性疾患における蛋白輸送系の関与

近年、異常蛋白質の凝集・蓄積が神経変性疾患に関与していることが次々と明らかになってきている。疾患ごとに関与する蛋白質は異なるが、異常蛋白質の蓄積そのものは多くの神経変性疾患に共通した極めて興味深い特徴である。そのため、神経変性疾患の発症機構を考える上で、異常蛋白質の蓄積機構の解析は極めて重要と考えられる。

3. 低酸素環境下における分子シャペロン ORP150の役割

ORP150は低酸素環境に曝露された培養アストロサイトより、精製・クローニングされた小胞体に局在するストレス蛋白である²⁾。ORP150の発現を人為的に抑制した細胞では、低酸素によって誘導される細胞死に脆弱となる⁵⁾。また、ヒトにおいても脳血管病変などで ORP150の発現は認められる⁶⁻⁷⁾。しかし、低酸素刺激によって細胞死が誘導される際、異常蛋白質が小胞体に蓄積することが細胞死の原因となるのか、それとも結果なのかについては不明であった。そこで、ORP150の発現を人為的に抑制した MDCK 細胞

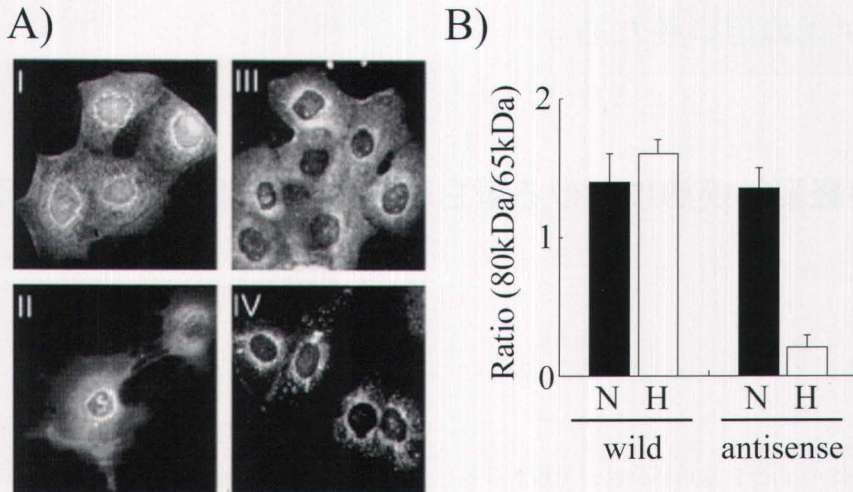


図1 ORP150野生株と ORP150 antisense 株における GP80の細胞内局在

(文献4を改変引用)

- A) 通常状態における ORP150野生株 (I) および ORP150 antisense 株 (II) の GP80の細胞内局在に差は認められなかった。一方、低酸素環境下における GP80の細胞内局在は ORP150 antisense 株 (IV) は野生株 (III) に比べて、より小胞体に限局した。
- B) それぞれの細胞株を低酸素曝露後、蛋白抽出液を sucrose gradient 法により、分画した後、GP80抗体を用いた western blot を行った。GP80の分子量は小胞体で65kDa、ゴルジ装置で80kDaを示すため、小胞体およびゴルジ装置に局在する GP80の比で表した。Nは通常状態、Hは低酸素状態を示す。

(ORP150 antisense 株) において、低酸素環境における GP80の細胞内局在について検討した⁴⁾。GP80は MDCK 細胞の分泌蛋白であり、分泌経路がよく分かっている蛋白である。GP80の分泌状態は通常状態では野生株と ORP150 antisense 株の間に差は認められなかった (図1 A)。しかし、低酸素曝露後の GP80の細胞内局在は ORP150 antisense 株でより強い小胞体パターンを示し、GP80が主に小胞体に蓄積していることが明らかとなった。分画を用いた実験においても ORP150 antisense 株では明らかに GP80が小胞体に蓄積しており (図1 B)、低酸素による細胞死に脆弱であることが明らかとなった⁷⁾。つまり、小胞体に異常蛋白質が蓄積することにより細胞死が惹起され、ORP150は分子シャペロンとしてストレスから細胞を守ろうとしていると考えられた。

4. 小胞体ーゴルジ装置間の小胞輸送関連蛋白と神経細胞死

RA410は主に酸化ストレスによって誘導される小胞輸送関連蛋白であり、実験的脳虚血モデルでもその発現が認められ、病態時のストレス応答に深く関係している³⁾。ちょうど筆者が RA410の解析を始めようとした頃、パーキンソン病 (PD) 患者の剖検脳を用いた組織学的および生化学的解析から、PDで認められるレビー小体に α -synuclein⁸⁻⁹⁾, Parkin¹⁰⁻¹⁴⁾, ubiquitin¹⁵⁾ といった PD 発症に関連する分子が含まれていることが明らかとなってきた。そこで筆者らは小胞体ーゴルジ装置間の蛋白輸送経路の障害が PD の発症に関係しているのではないかと考え、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて、PD モデルにおける RA410の発現と細胞死への関与について検討することを試みた¹⁶⁾。

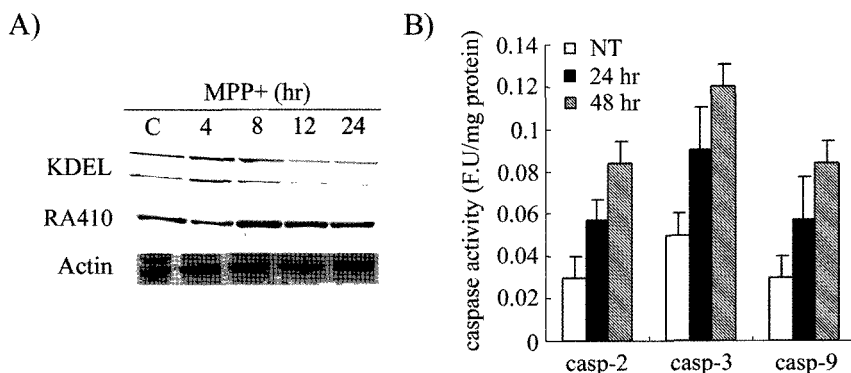


図2 SH-SY5Y細胞におけるMPP+負荷後のRA410の発現変化と細胞死機序

(文献16を改変引用)

A) SH-SY5Y細胞に1mM MPP+を負荷し、RA410およびKDEL (GRP78およびGRP94を認識)抗体を用いたwestern blotを行った。Actinは内部コントロールとして用いた。

B) SH-SY5Y細胞に1mM MPP+を負荷し、caspase-2, -3および-9の酵素活性を測定した。

4-1. MPP+負荷モデルにおけるRA410の発現変化

PDの発症機構の解析に1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)がしばしば用いられる¹⁷⁾。MPP+はミトコンドリアを介して、結果的に酸化ストレスを惹起する¹⁸⁾。したがって、RA410がMPP+によって誘導されても不思議なことではない。そこでまず、神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に1mM MPP+を負荷したときのRA410の発現について検討した。RA410の発現量はMPP+負荷により経時的に増加した(図2A)。興味深いことに、MPP+負荷により小胞体に局在する分子シャペロンGRP78およびGRP94の発現量は経時的に減少した。これらの事実は、少なくともMPP+が小胞体-ゴルジ装置間あるいは小胞体自身に何らかの影響を与えている可能性を示唆するものであった。

4-2. MPP+は小胞体もターゲットにしている

MPP+が惹起する細胞死機序は、ミトコンドリアを介したものが最も広く受け入れられている。では何故、RA410やGRP78の発現変化が起きたのであろうか?細胞死が進行する過程における結果なのであろうか?その問題を解決するために、

まず、ミトコンドリアの膜電位の低下およびシトクロムCの細胞質への流出を指標として、ミトコンドリア機能について検討した。その結果、ミトコンドリアの膜電位低下およびシトクロムCの細胞質への流出は少なくともMPP+負荷後9時間までは起こっていなかった¹⁶⁾。しかし、電子顕微鏡による解析では、MPP+負荷後1.5時間からswollen typeの小胞体が増加し、小胞体に形態変化が認められた(図3)。一方、ミトコンドリアの形態変化は1.5時間ではほとんど認められなかった。このように小胞体の形態変化がミトコンドリアの形態変化に先駆けて起こっていることが明らかとなった。小胞体分子シャペロンの発現量減少の原因はこのような早期から起こる小胞体の形態変化によるものであると考えられた。

4-3. RA410の発現はMPP+が惹起する細胞死を抑制する

RA410の発現がMPP+が惹起する細胞死にどのような影響を及ぼすかを検討するために、RA410を恒常的に過剰発現(RA410 sense株)あるいは抑制した細胞(RA410 antisense株)を作成した。RA410 sense株では野生株に比べて、MPP+が惹起する細胞死を抑制したが、RA410

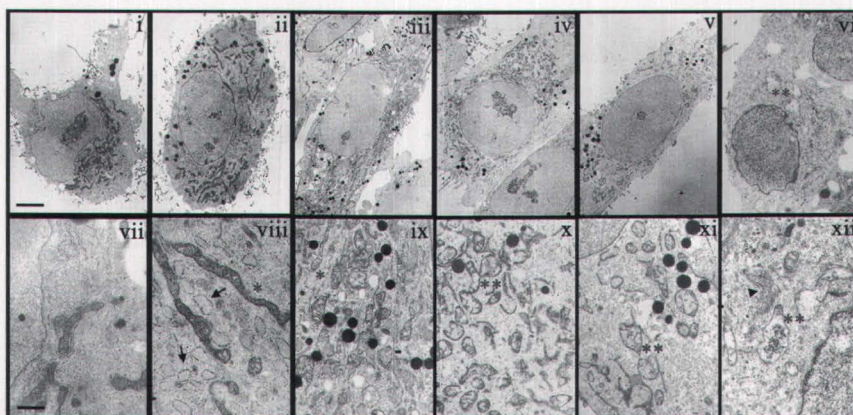


図3 MPP+負荷による小胞体の形態変化 (文献16を改変引用)
SH-SY5Y 細胞に1mM MPP+を負荷し、コントロール (i および vii)、1.5時間 (ii および viii)、3時間 (iii および ix)、6時間 (iv および x)、9時間 (v および xi)、12時間 (vi および xii) における細胞内小器官の形態変化を経時的に電子顕微鏡にて観察した。矢印は小胞体 (swollen type)、*はミトコンドリアを示す。**はクリステが障害されたミトコンドリアを示している。Swollen typeの小胞体はMPP+負荷後、1.5時間で認められるが、ミトコンドリアの形態は維持されている。

antisense 株では MPP+に対してより脆弱になった¹⁶⁾。MPP+が惹起する細胞死機序には少なくとも caspase-2, caspase-3 および caspase-9 が関係しており (図2B)、RA410 antisense 株では野生株や RA410 sense 株よりも各 caspase 活性が上昇していた¹⁶⁾。興味深いことに caspase-2 はゴルジ装置に局在する caspase であり¹⁹⁾、小胞体-ゴルジ装置間の小胞輸送の障害によって、ゴルジ装置からも細胞死シグナルが生じる可能性が示唆された。では、小胞体の形態変化についてはどうだろうか？各細胞株に MPP+ を 6 時間負荷し、電子顕微鏡による観察を行った (図4)。RA410 sense 株では小胞体およびミトコンドリアの形態変化は保たれており、顕著な遊離リボソームも認められなかった。一方、RA410 antisense 株ではほとんどの小胞体は崩壊によって消失していた。ミトコンドリアの形態変化も生じており、野生株における MPP+ 負荷 9 時間後とほぼ同様の形態を示した。つまり、RA410 の発現抑制により、細胞死がより早期から起こっていることが明らかとなった。以上のことから、MPP+ による小胞輸送の障害はミトコンドリアの機能障害と同様に細胞死を惹起する大きな要因となっている可能性が

示唆された。今後は RA410 のターゲットとなる分子の同定やミトコンドリア、小胞体、ゴルジ装置などの細胞内小器官間のクロストークについて詳細な検討を行っていかなければならない。

5. 神経細胞死促進因子の探索

神経変性疾患に対する治療戦略を考える上で小胞体の機能異常や小胞体-ゴルジ装置間の蛋白輸送系の障害をいかに抑制できるかが重要であると考えられる。例えば、小胞体の機能異常を誘導する小胞体ストレスにおいて細胞死を促進する因子の中で最も鍵となる因子を同定できれば、様々な神経変性疾患の治療にも応用出来る可能性が示唆される。そこで、我々はランダム化リボザイムライブラリーを用いて小胞体ストレスを起源とするアポトーシスに対して促進的に働く因子の網羅的な同定 (ジーンディスカバリー) を試みた²⁰⁾。

5-1. リボザイムを用いたジーンディスカバリー法

リボザイムは主に基質認識部位と活性中心部位から成り、その基質と結合する部位の塩基配列と相補的な配列を持つ基質 RNA を認識・結合して切断するという RNA 酵素である。今では RNA

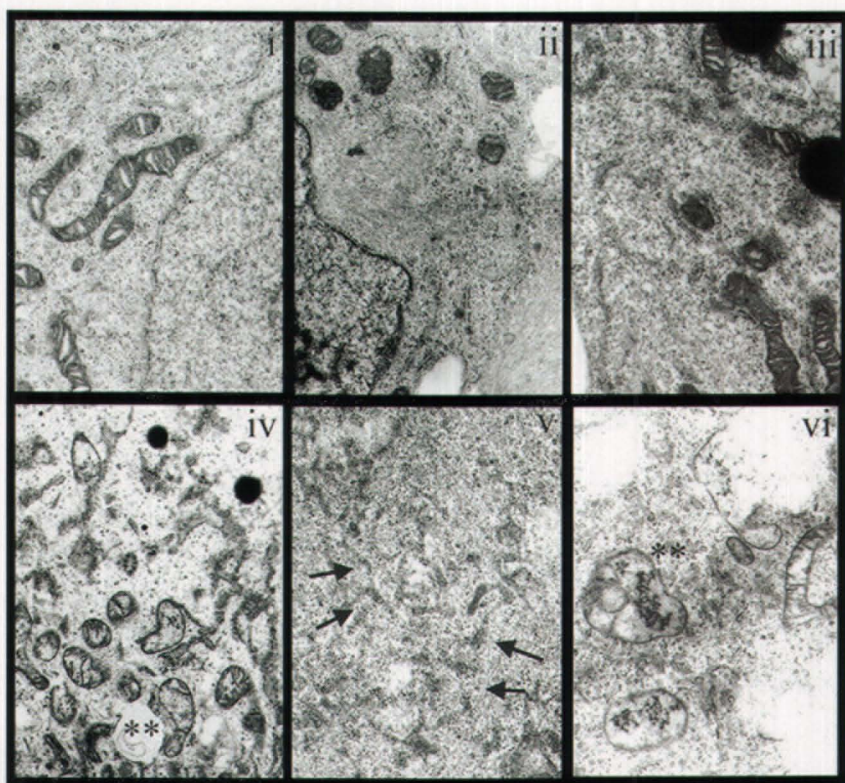


図4 MPP+負荷に対するRA410の細胞死抑制効果(文献16を改変引用)
野生株(iおよびiv)、RA410 sense株(iiおよびv)、RA410 antisense株(iiiおよびvi)の各細胞株に1mM MPP+を6時間負荷し、電子顕微鏡による解析を行った。矢印は小胞体を示し、**は障害されたミトコンドリアを示している。コントロール(i-iii)では各細胞間の形態に有為な差は認められない。MPP+負荷により、野生株やRA410 antisense株では小胞体の形態変化に加えてミトコンドリアの障害が認められる。一方、RA410 sense株では小胞体の形態変化は認められない。

interferences (RNAi) が広く用いられるようになったが、リボザイムも mRNA から蛋白質へ翻訳を阻むことで遺伝子の機能障害できるノックダウン技術である。我々は基質認識部位をランダム化し、約 10^6 種類の基質認識配列を持つリボザイムのプール(以下、ライブラリーと呼ぶ)を作成した²¹⁾。このライブラリーをヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞に導入し、小胞体ストレスとしてツニカマイシン (Tm) を負荷した(図5)。もし、細胞死を促進する因子をターゲットとするリボザイムがある細胞に入っていれば、その細胞は生き残るはずである。生き残った細胞を単離し、その細胞内で発現するリボザイムの基質認識配列情報により、標的遺伝子の同定ができる。なぜな

ら、リボザイムの認識配列は結合する mRNA と相補的な配列になっているからである。最終的にこの情報を元にデータベースサーチにて標的遺伝子の同定を行うことができる。

5-2. PKR の同定

リボザイムを用いたジーンディスカバリー法によって、我々は数十以上の候補遺伝子を同定することができた。その中には小胞体・ゴルジ装置を中心とした蛋白輸送経路に関わる因子も存在する。本稿では、その中で最初に解析を行った double stranded RNA dependent protein kinase (PKR) に関して述べる²⁰⁾。

PKR はウイルス感染やインターフェロン応答

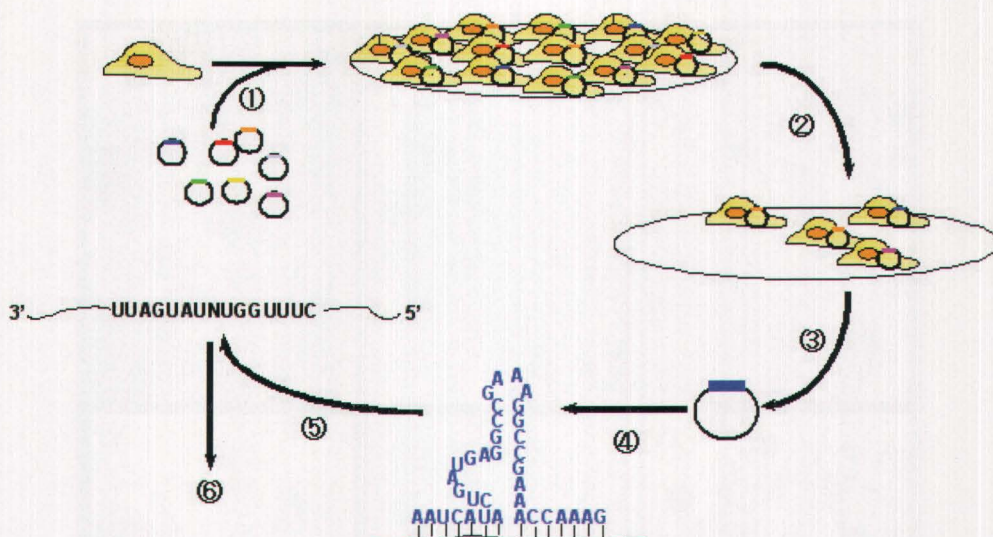


図5 リボザイムライブラリーによるスクリーニングの概略図

標的細胞にライブラリーを遺伝子導入し (①)、目的に応じた試薬を添加 (②、本稿では Tm) し、表現系の変化 (例: 細胞死) を誘導する。生き残った細胞からリボザイムを回収し (③)、再び①に戻り、この過程を何度か繰り返す。その後、回収したリボザイムの配列を決定し (④)、基質側 (標的遺伝子) の配列をコンピューターサーチにて検索する (⑤、⑥)。(文献21を改変引用)

に関連する因子であり、自己リン酸化により活性化し、eIF-2 α をリン酸化することによって細胞の蛋白合成やウイルスの増殖を抑制する²²⁻²³⁾。また、PKR の強制発現により、細胞死が惹起される²⁴⁾。我々は神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞に Tm を負荷した際の PKR の発現変化と細胞内局在について検討を行った²⁰⁾。通常、PKR は細胞質に主に存在するが、核内の PKR 量が Tm 処理時間依存的に増加し、さらにリン酸化を受けて活性化していることが明らかとなった。つまり、PKR の核移行にはリン酸化のステップが重要であることが示唆された。そこで次に、PKR の活性に重要なリン酸化部位448番目と451番目のセリン残基をアラニンに置換したドミナントネガティブ PKR 発現細胞を作製したところ、Tm 負荷を行ってもドミナントネガティブ PKR 発現細胞では caspase-3 の活性化は有意に抑制された²⁰⁾。Hoechst 33258 および抗 PKR 抗体を用いて細胞染色を行ったところ、Mock 導入細胞では Tm 負荷により PKR の核移行とともに細胞死が惹起されたが、ドミナントネガティブ PKR 発現細胞で

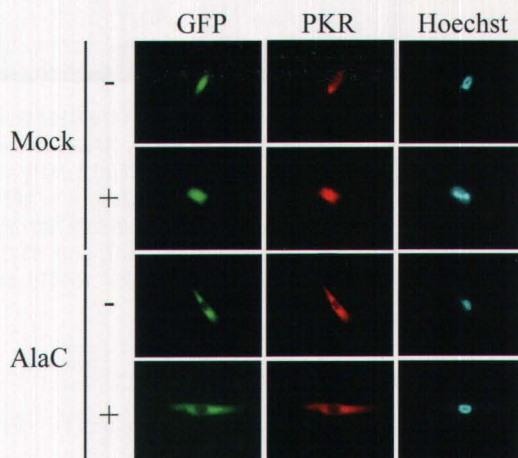


図6 リン酸化型 PKR の細胞死への関与

(文献20を改変引用)

SK-N-SH 細胞に GFP を発現する Mock ベクターおよび GFP を付加した PKR のリン酸化部位に変異を入れたドミナントネガティブ-PKR (AlaC) を発現するベクターを遺伝子導入し、Tm を負荷した。その後、PKR 抗体を用いた細胞染色および Hoechst 33258 による染色を行った。GFP は緑、PKR は赤、Hoechst 33258 は青で表す。Mock では Tm 負荷後 (+)、PKR は核内に認められる。一方、AlaC を遺伝子導入しただけの状態 (-) では PKR は細胞質に局在し、Tm 負荷 (+) しても、AlaC 発現細胞では PKR が核内に認められない。また、Hoechst 33258 による染色では、Mock では細胞死が起きているのに対して、AlaC では細胞死が起きていないことがわかる。

はTm 負荷を行ってもPKRの核移行は認められず、細胞死も認められなかった(図6)。では、実際にヒト病変での発現は認められるのだろうか？そこで、小胞体ストレスの関与が示唆されているアルツハイマー病剖検脳を用いて解析を行った。その結果、PKRはアルツハイマー病患者脳でコントロール群に比べ、有為に活性化していることが明らかとなった²⁰⁾。今回、我々が確立した系は一つの遺伝子の発現をリボザイムで抑制したことによる表現形の変化を指標に選択を行うため、そのシグナル伝達における鍵となる重要な因子のみを迅速に同定することができる、非常にパワフルな遺伝子探索法であることが示された。この手法は、小胞体ストレスによる細胞死のみならず様々なモデルにおいても応用可能である。

6. おわりに

この数年間に“小胞体ストレス”という概念が一気に広まり、蛋白輸送系が注目されるようになった。現在では、神経変性疾患や精神疾患のみならず、糖尿病や動脈硬化などの発症にも小胞体ストレスが深く関係することが数多く報告されている。筆者は幸運にもこのような潮流に最初から乗ることができたことに喜びを感じている。本稿ではORP150およびRA410の解析を通して、蛋白輸送系の障害が神経細胞死に密接に関係していることを紹介した。しかしながら、このような因子が蛋白凝集にどのように関与しているかについてはまだまだ不明な点も多く、今後検討していかなければならない。

神経変性疾患の研究はin vitro レベルでの詳細な発症機構の解析が可能となり、この数年間に飛躍的に進歩したと言える。しかしながら、in vivo レベルでも同じことが起こっているとは限らず、今後は発症機構の解析も含めてin vivo ヘフィードバックしていく必要があると考えられる。また、神経変性疾患の多くは慢性疾患であり、急性期と慢性期の2つの病態をそれぞれ別の視点から検討する必要があると考えられる。このように

効果的な治療法を考えていくにはまだまだ解決しなければならない問題も数多く残されている。微力ながら、筆者もより一層、神経変性疾患の発症機構の解明に全力を尽くしたいと考えている。

謝 辞

このような執筆の機会を与えて頂きました諸先生方に心より御礼申し上げます。ここで紹介した研究は、筆者が大学院在学時に大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座において行ったものであり、ご指導頂きました遠山正彌教授、小川智教授(現金沢大学大学院医学系研究科神経分子標的学)にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、研究の進行にあたり、多くの助言を頂きました大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座・片山泰一博士、電子顕微鏡による解析をして頂きました谷口孝氏に心より感謝申し上げます。ジーンディスカバリーは、多比良和誠教授(東京大学大学院工学系研究科)と遠山正彌教授との共同研究で行われたものであり、大貫玲子博士(現東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学講座)とともに解析を行いました。このような機会を与えて頂きました、遠山正彌教授、多比良和誠教授、大貫玲子博士に心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Imaizumi, K., Miyoshi, K., Katayama, T., Yoneda, T., Taniguchi, M., Kudo, T., Tohyama, M. The unfolded protein response and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1536, 85-96 (2001)
- 2) Kuwabara, K., Matsumoto, M., Ikeda, J., Hori, O., Ogawa, S., Maeda, Y., Kitagawa, K., Imuta, N., Kinoshita, T., Stern, D.M., Yanagi, H., Kamada, T. Purification and characterization of a novel stress protein, the 150kDa oxygen-regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and

- its expression in ischemic mouse brain. *J. Biol. Chem.* 271, 5025-5032 (1996)
- 3) Matsuo, N., Ogawa, S., Takagi, T., Wanaka, A., Mori, T., Matsuyama, T., Pinsky, D.J., Stern, D.M., Tohyama, M. Cloning of Putative Vesicle Transport-related Protein, RA410, from Cultured Rat Astrocytes and Its Expression in Ischemic Rat Brain. *J. Biol. Chem.* 272, 26, 16438-16444 (1997)
 - 4) Bando Y., Ogawa S., Yamauchi A., Kuwabara K., Ozawa K., Hori O., Yanagi H., Tamatani M., Tohyama M. 150kDa oxygen-regulated protein (ORP150) functions as a novel molecular chaperone in MDCK cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 278: C1172-1182 (2000)
 - 5) Ozawa, K., Kuwabara, K., Tamatani, M., Takatsuji, K., Tsukamoto, Y., Kaneda, S., Yanagi, H., Stern, D.M., Eguchi, Y., Tsujimoto, Y., Ogawa, S., Tohyama, M. 150kDa Oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses Hypoxia-induced apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 274.10, 6397-6404 (1999)
 - 6) Tamatani, M., Matsuyama, T., Yamaguchi, A., Mitsuda, N., Tsukamoto, Y., Taniguchi, M., Che, Y.H., Ozawa, K., Hori, O., Nishimura, H., Yamashita, A., Okabe, M., Yanagi, H., Stern, D.M., Ogawa, S., Tohyama, M. ORP150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. *Nat. Med.* 7, 317-23 (2001)
 - 7) Bando Y., Tsukamoto Y., Katayama T., Ozawa K., Kitao Y., Hori O., Stern D.M., Yamauchi A., Ogawa S. ORP150/HSP12A protects renal tubular epithelium from ischemia-induced cell death. *FASEB J.* 18 (12): 1401-3 (2004)
 - 8) Paxinou, E., Chen, Q., Weisse, M., Giasson, B.I., Norris, E.H., Rueter, S.M., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., Ischiropoulos, H. Induction of alpha-synuclein aggregation by intracellular oxidative insult. *J. Neurosci.* 15; 21(20), 8053-61 (2001)
 - 9) Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes, R., Goedert, M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839-840 (1997)
 - 10) Mizuno, Y., Hattori, N., Kitada, T., Matsumine, H., Mori, H., Shimura, H., Kubo, S., Kobayashi, H., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N. Familial Parkinson's disease. Alpha-synuclein and Parkin. *Adv. Neurol.* 86, 13-21 (2001)
 - 11) Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwaki, K., Chiba, T., Tanaka, K., Suzuki, T. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat. Genet.* 25, 302-305 (2000)
 - 12) Shimura, H., Schlossmacher M.G., Hattori, N., Frosch, M.P., Trockenbacher, A., Schneider, R., Mizuno, Y., Kosik, K.S., Selkoe, D.J. Ubiquitination of a new form of α -synuclein by Parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science* 293, 263-269 (2001)
 - 13) Imai, Y., Soda, M., Inoue, H., Hattori, N., Mizuno, Y., Takahashi, R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 105, 891-902 (2001)
 - 14) Imai, Y., Soda, M., Hatakeyama, S., Akagi, T., Hashikawa, T., Nakayama, K.I., Takahashi, R. Parkin suppresses unfolded

- protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *Mol. Cell* 10, 55-67 (2002)
- 15) McNaught, K.S., Mytilineou, C., Jonbaptiste, R., Yabut, J., Shashidharan, P., Jennert, P., Olanow, C.W. Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J. Neurochem.* 81, 301-306 (2002)
- 16) Bando Y., Katayama T., Taniguchi M., Matsuo N., Ishibashi T., Ogawa S., Tohyama M. RA410/Sly1 suppresses MPP+ and 6-hydroxydopamine induced cell death in SH-SY5Y cells. *Neurobiol. Dis.* 18: 143-151 (2005)
- 17) Nicotra, A., Parvez, S.H. Cell death induced by MPTP, a substrate for monoamine oxidase B. *Toxicology* 16; 153(1-3), 157-66 (2000)
- 18) Speciale, S.G.. MPTP: insights into parkinsonian neurodegeneration. *Neurotoxicol. Teratol.* 24, 607 (2002)
- 19) Mancini, M., Machamer, C.E., Roy, S., Nicholson, D.W., Thornberry, N.A., Casciola-Rosen, L.A., Rosen, A. Caspase-2 is localized at the Golgi complex and cleaves golgin-160 during apoptosis. *J. Cell Biol.* 149(3), 603-12 (2000)
- 20) Onuki R., Bando Y., Suyama E., Katayama T., Kawasaki H., Sugiyama E., Baba T., Tohyama M., Taira K. An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J.* 23(4): 959-968 (2004)
- 21) 大貫玲子、板東良雄、遠山正彌、多比良和誠
小胞体ストレスやアルツハイマー病における
PKR のリン酸化の役割、*実験医学* 22, 9, 1282-1285 (2004)
- 22) Kaufman, R.J. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev.* 13, 1211-1233 (1999)
- 23) Williams, B.R. PKR; a sentinel kinase for cellular stress. *Oncogene* 18, 6112-6120 (1999)
- 24) Srivastava, S.P., Kumar, K.U., Kaufman, R.J. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 mediates apoptosis in response to activation of the double strand RNA-dependent protein kinase. *J. Biol. Chem.* 273, 2416-2433 (1998)

輝け次代の担い手たち

蛋白質のアルギニンメチル化を介した新たなシグナル伝達系の解明

森 泰 丈

(大阪大学大学院医学研究科・ポストゲノム疾患解析学講座)

はじめに

我々は現在、蛋白質のメチル化が転写後制御に与える影響についての研究をおこなっている。細胞内では核酸、蛋白質、アミノ酸、など様々な生体構成成分がメチル基の転移を受ける。そのうち蛋白質に対するメチル化については、近年この反応を制御する酵素群が相次いでクローニングされ、その分子機構や生理学的意義が次第に明らかになってきているとはいえ多くの問題が未解明のまま残されている。我々はメチル化を受ける蛋白質のなかでも、特に転写後制御に重要な役割を果たすことが予想される RNA 結合蛋白質に注目した。RNA 結合蛋白質の多くはアルギニン-グリシン-グリシンから成る RGG 配列を有するが、この 1 番目のアルギニン残基のグアニジン基がメチル化されやすい配列であることは以前から知られていた。プロテオーム解析を用いた網羅的なメチル化蛋白質の検索の結果でも、メチル化された部分ペプチド配列の大部分に RGG 配列が含まれることが報告されている¹⁾。我々はこれまでの報告をもとに、RNA 結合蛋白質内のアルギニン残基に対するメチル基転移反応が RNA 結合蛋白質と RNA もしくは他の制御因子との親和性を変化させることにより、RNA の転写後の運命を調節しているという仮説のもと実験をおこなっている。

蛋白質のメチル化

90年代の後半になって蛋白質に対するメチル基転移酵素がクローニングされ、一群のファミリー

を形成することが明らかになった^{2, 3)}。例えば蛋白質のイソアスパラギン酸のメチル基転移酵素である Protein-L-Isoaspartyl Methyltransferase (PIMT) は蛋白質の老化にともなって出現する L-イソアスパラギン酸のカルボキシル基をメチル化することで異性化し、もとの L-アスパラギン残基に戻す蛋白質修復機構に関与する。これをノックアウトしたマウスでは生直後に致死性でんかん症状を起こす⁴⁾。またリジン残基の ϵ アミノ基へのメチル化酵素である H3-lysine 4-specific methyltransferase (HKMTase) は H3 ヒストンをメチル化し、核内でのヘテロクロマチンの形成を促進することにより特定の染色体領域からの遺伝子発現を抑制していると考えられている⁵⁾。特に最近急速にリジン残基に対するメチル基転移酵素の構造解析が進み、SET ドメイン (Su(var), Enhancer of zeste, Trithorax) と呼ばれる共通した構造が提唱されている^{6, 7)}。

われわれが興味を持っているメチル基転移反応はアルギニン残基に対するものである。アルギニン残基の $N\omega$ 原子の一方および両方がメチル基により修飾される (図 1)。 $N\omega$ 原子の一方が一個のメチル基の転移を受けたものがモノメチルアルギニン (monomethyl-arginine) であり、さらにそれと同側の $N\omega$ 原子に一個のメチル基が入ったものが非対称型ジメチルアルギニン (asymmetric dimethyl-arginine; aDMA) となる。一方、もう一方の $N\omega$ 原子にメチル基が入ると対称型ジメチルアルギニン (symmetric

B

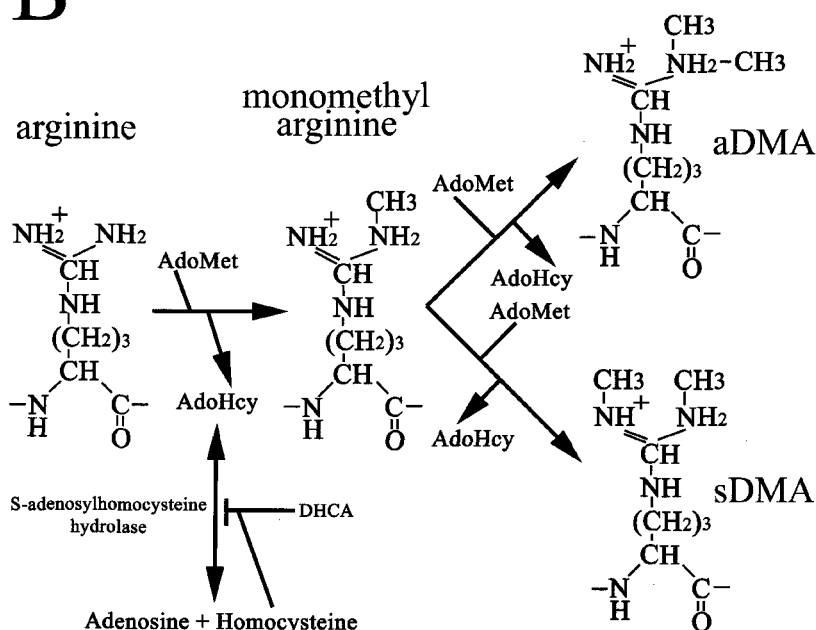


図1 蛋白質のメチル化阻害剤のPC12細胞の突起伸張与える影響
100 μM MTA (methyl-thioadenosine) で PC12細胞を 6 時間処理した後、MTA 存在下で NGF を添加し 3 日間インキュベートした。MTA 処理した細胞 (左) は無処理の細胞 (右) と比較して突起の伸張が悪い。

dimethyl-arginine; sDMA) となる。ほとんどの基質において見られるメチルアルギニン是非対称型の aDMA である。これらの反応を触媒する酵素が Protein Arginine N-methyltransferase (PRMT) である。現在 PRMT は 1 から 7 までのサブタイプがクローニングされ、PRMT ファミリーを形成していることが分かっている。メチル基のドナーである S-アデノシルメチオニン (SAM) と結合する活性中心は各サブタイプ間で比較的よく保存されているが、その前後の配列は多様である。これらの酵素はサイトカインやステロイドホルモンなどの細胞外刺激に応答して活性が調節されることが次第に明らかになってきている。例えば PRMT1 はインターフェロン受容体である IFNRA1 の細胞内領域に結合する蛋白質として two-hybrid 法により取得されてきた遺伝子である⁸⁾。さらに Mowen らは、PRMT1 がインターフェロンの刺激により転写因子である Stat

蛋白質をメチル化し転写を制御することを示した⁹⁾。さらに彼らは T リンパ球が抗原提示を受けて活性化する過程で PRMT1 がおそらく核内移行し、転写因子のコファクターである NIP45 のアルギニン残基をメチル化することで転写活性を上げることが最近報告している¹⁰⁾。

またアルギニンメチル化により転写が制御されている例として精力的に研究が進められている分野が、ステロイドホルモンやレチノイドなどの核内レセプターによる転写活性の制御システムである。核内レセプターはそれ自体が転写因子であるが、転写制御に関してはさらに coactivator や corepressor といった補因子が複雑に絡み合うことが知られている。特に CBP/p300、p160 といった補因子はヒストン蛋白質のアセチル化酵素群であり、これらが PRMT1 や CARM1 (coactivator-associated arginine methyltransferase; PRMT4 と同じ) によりメチル化されることによりヒ

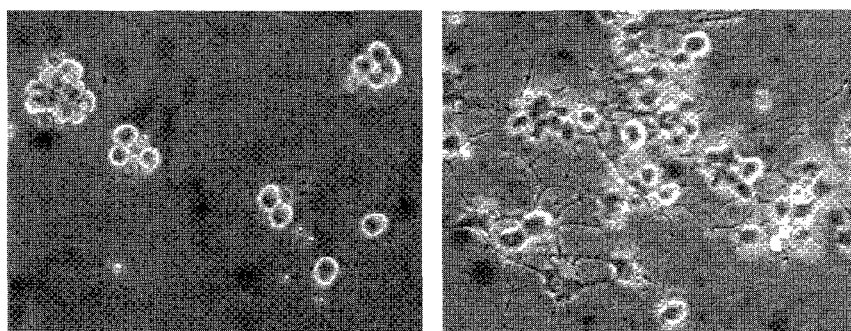


図2 Arginineのメチル化

メチル基のドナーであるS-アデノシルメチオニン (SAM) からメチル基の供与を受けたアルギニンはProtein Arginine N-methyltransferase (PRMT) の働きによりモノメチルアルギニン (monomethyl-arginine) を経て非対称型ジメチルアルギニン (asymmetric dimethylarginine) および対称型ジメチルアルギニン (symmetric dimethylarginine) となる。

ストンに対するアセチル化活性が飛躍的に上昇し転写を活性化することが分かっている¹¹⁾。またPRMT1やCARM1は直接ヒストン蛋白質をメチル化し、アセチル化と共同して転写活性を上昇させる¹²⁾。以上のことから、アルギニン残基に対するメチル化が細胞内シグナル伝達系に深く関与していることは確かである。

蛋白質のメチル化 (Protein Methylation) と NGF シグナリング

蛋白質のメチル化は神経系の様々な生理機能にも関与していると考えられる。古典的な実験系ではあるが、NGF による PC12細胞の分化、突起伸展効果にも蛋白質メチル化が関与していることを示唆する報告が1997年に Cimato によって成されている¹³⁾。彼らは NGF で PC12細胞を処理すると蛋白質に取り込まれる $[^3\text{H}]$ -メチル基の量が全体的に増加すること、また蛋白質のメチル化を阻害する薬剤で PC12細胞を処理すると NGF による突起伸展が濃度依存性に抑制されることを示した²⁾。メチル化の阻害剤として用いられたのは、ホモシステインと DHCA (9-(trans-2', trans-3'-dihydroxycyclopent-4'-ethyl)-adenine) の2種類の薬剤である。蛋白質のメチル化は他のメチル基転移反応と同じく、活性メチル基の担体である SAM から基質にメチル基が供与さ

れる。メチル基転移後の代謝産物であるS-アデノシルホモシステイン (SAH) はS-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ (SAHH) により加水分解される。突起の伸展を抑制する阻害剤はこの SAHH を阻害する化合物であり、これにより上昇した SAH がメチル基転移酵素の活性をアロステリックに阻害すると考えられている。これらの薬剤はシトシンのメチル化には影響を与えず、また細胞の生存・増殖には影響を与えないことから、DNA ではなく蛋白質のメチル化が NGF による突起伸展のみを制御している可能性が示された。我々も蛋白質のメチル化を阻害するとされる他の薬剤を添加して NGF の突起伸展効果を抑制することを確認した (図2)。しかしこの報告はあくまで現象論であり、一体どのような蛋白質がメチル化の基質になるのか、またメチル化を受けた蛋白質の機能がどのように変化するのかについての解析は成されていない。また蛋白質はアルギニン、リジン、ヒスチジンといった塩基性アミノ酸残基や、グルタミン酸の γ カルボキシル基や蛋白質のカルボキシル末端など様々な部位でメチル化を受けることが知られている²⁾。そのため $[^3\text{H}]$ -メチル基の蛋白質への取り込みを見る実験のみでは、NGF によりどの残基がメチル化され突起伸展を可能にしているのかも不明のままである。われわれは以上の問題を解決すべく実

験をおこなうことにした。

PC12細胞における基質

それではどのような蛋白質が基質となるのだろうか。基質の検索は random phage display 法や proteome 解析を用いた網羅的な解析が導入され、次第にその全貌が明らかになりつつある¹⁴⁾。しかし現在のところ、神経細胞においてどのような蛋白質が基質となるのかについての解析はほとんどなされていない。非神経系の培養細胞を用いた実験として注目されるのは、Li らの報告である。かれらは HuR という蛋白質が LPS 等の炎症惹起物質によりアルギニンメチル化されることを報告した¹⁵⁾。HuR は ELAV/Hu ファミリーに属する RNA 結合蛋白質で、AU-rich instability Element (ARE) という RNA 分解シグナル配列に結合し、炎症性サイトカインなど短い半減期を持つ mRNA の安定性を高める働きがあると考えられている¹⁶⁾。かれらは PRMT1 から 4 のそれぞれと GST との融合蛋白質を精製し、[H³]-SAM の存在下で HuR と反応させたところ、GST-PRMT4 のみが HuR と特異的に結合し [H³]メチル基の転移反応を触媒することを示した。さらにアルギニンをリジンに変換した変異 HuR を用いてメチル化を受けるアミノ酸残基の決定をおこない、217番目のアルギニンがメチル化されること、またマクロファージ様培養細胞である RAW264.7 を LPS で刺激するとメチル化される HuR の相対量が上昇することを報告した。メチル化 HuR と mRNA の安定性が延長するかについては触れていないが、今後の報告が期待されるところである。

われわれが神経細胞との関わりで注目しているのは、Hu ファミリーを構成する他の蛋白質である HuD である。この蛋白質は神経細胞に特異的な発現を示すことが報告されているだけでなく、GAP43 や p21^{WAF1} など神経細胞の増殖・分化を調節すると考えられる mRNA の 3' 非翻訳領域に存在する ARE に結合する¹¹⁾。先の項で述べたよ

うに、蛋白質のメチル化を抑制することにより NGF による PC12 細胞の突起伸長が抑えられる。この現象を説明する仮説のひとつとして NGF 刺激により HuD のメチル化が亢進し、メチル化された HuD が GAP43 や p21^{WAF1} mRNA の安定性を増強し蛋白質合成の促進をもたらすということが考えられる。HuR のメチル化アルギニン部位の前後は HuD においても非常によく配列が保存されていることから、我々は HuD の NGF 処理前後におけるメチル化の有無について研究を進めた。

まず HuD が実際にメチル化されているかを検討してみることにした。

PC12 細胞の可溶化分画を抗ジメチルアルギニンで沈降すると、HuD 抗体で認識できるバンドが認められた。またリコンビナント HuD 蛋白質を精製し、[H³]-アデノシルメチオニン存在下で PC12 細胞のライゼートと反応させると、HuD 蛋白質に [H³] が取り込まれることから HuD は PC12 細胞内でメチル化を受けることが示唆された。ところが NGF で PC12 細胞を刺激すると、CARM1 の蛋白質レベルでの発現量は時間経過とともに減少してくる。これは Xu らの以前の報告とも一致する¹¹⁾。意外なことに NGF 刺激後 24 時間以降からジメチルアルギニン抗体で沈降してくる HuD の量も減少するのである (図 3 A)。NGF 添加後から HuD 蛋白質の新規合成量が増加しないにもかかわらず、少なくとも 24 時間までは HuD の全体量は大きく変化しない。ということは、メチル化抗体で認識できない HuD は脱メチル化されたものである可能性が高い。HuD は NGF を添加する前の PC12 細胞ですでに大部分がメチル化されており、一度メチル化された HuD は NGF による分化誘導により脱メチル化されるという予想しない結果が得られた。

そこで HuD がメチル化されることにより HuD の mRNA に対する作用がどう変化するかを検討することにした。HuD と mRNA とのアフィニティーについて検討するため、PC12 細胞

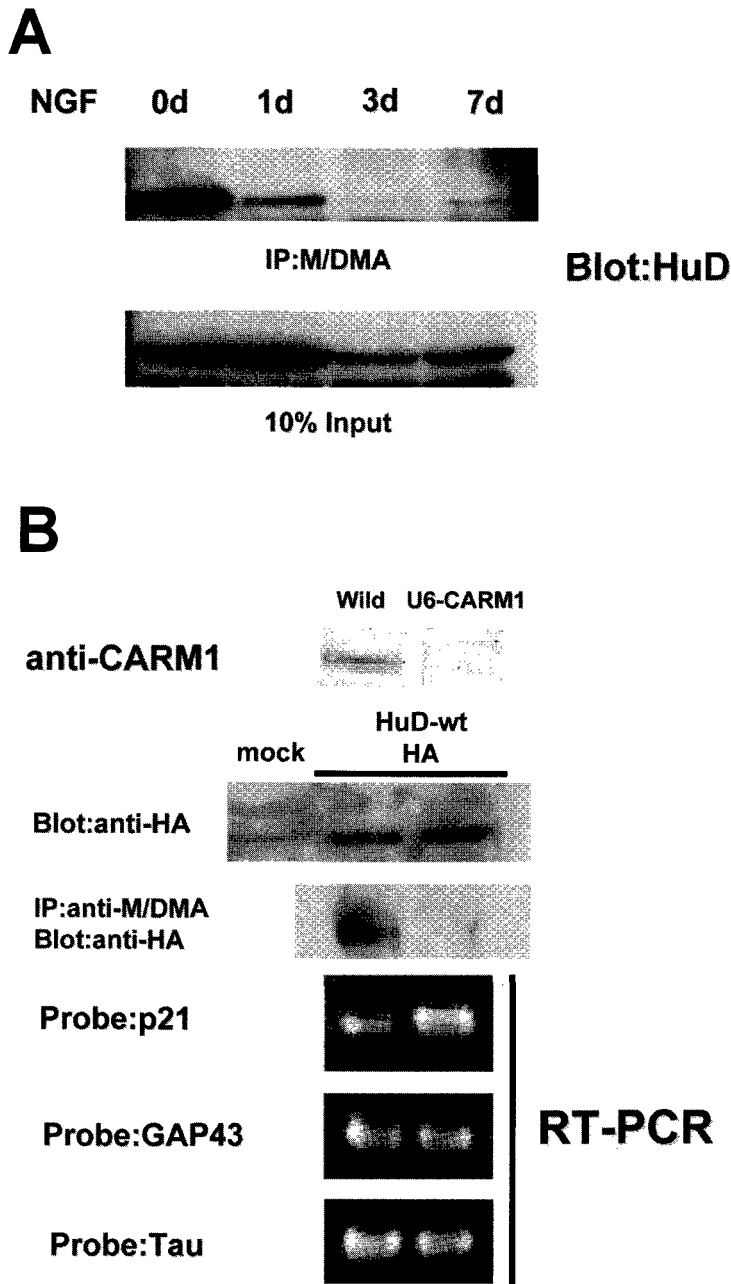


図3 HuD 蛋白質のメチル化と p21 mRNA とのアフィニティーの変化

A) PC12細胞に NGF で処理すると24時間後には非対称型ジメチルアルギニン抗体で認識できる HuD の量が減少する。

B) U6 promoter の下流から CARM1をノックダウンするヘアピン型オリゴ RNA を発現させるベクターを構築し、PC12細胞に恒常的に発現させることに成功した。CARM1蛋白質が検出感度以下にまで減少することを確認した (lane1)。さらにこの細胞に HA タグ付きの HuD を強制発現させた後、非対称型ジメチルアルギニン抗体で沈降しても、その中に HuD 蛋白質は検出されなかった (lane3)。しかし HA 抗体で沈降される蛋白質分画より cDNA 合成をおこなう様々なプライマーで RT-PCR をおこなったところ p21 mRNA が非メチル化型 HuD により高い親和性を持つことが明らかになった (lane4)。

にタグ付きの HuD 蛋白質を一過性に強制発現させ、タグに対する抗体で沈降してくる蛋白質に結合する RNA を回収した後、既に HuD との結合が報告されている mRNA の配列について RT-PCR をおこない、結合量の増減を比較してみた。すると非メチル化 HuD では p21 (CDKN1A) mRNA に対するアフィニティーが有意に上昇していることが判明した。しかし GAP43 など突起伸延に直接関与する遺伝子の mRNA と HuD との結合に関しては HuD のメチル化に依存しないことが判明した。このことから NGF はメチル化 HuD の比率を下げることで、HuD の p21 mRNA に対するアフィニティーを上昇させ、mRNA の安定性を増強させるという結論になる。

さらにこれを裏付ける実験としてわれわれは HuD をメチル化する可能性のある酵素をノックダウンした PC12 細胞を作製することにした。Li らの報告から HuR をメチル化する酵素は CARM1 であることが報告されている。そこで CARM1 を RNA 干渉法でノックダウンした PC12 細胞を作製し、同様な手法で HuD のメチル化レベルを検討した。予期したとおりジメチルアルギニン抗体で沈降してくる HuD は検出感度以下であり、PC12 細胞では HuD は CARM1 の基質であることが確認できた (図 3 B lane3)。この細胞を用いて HuD を含む蛋白質分画から RNA を抽出し、p21 mRNA を増幅するプライマーで RT-PCR をおこなったところ、結合する p21 mRNA は野生型 PC12 細胞から得られた RNA を用いたときよりも有意に多いことが示された (図 3 B lane4)。

以上の結果より NGF が HuD のメチル化レベルを低下させることが p21 mRNA の安定性を上昇させ、その結果 p21 蛋白質の量の増加をもたらすことが予想される。われわれはこのメチル化レベルの低下が積極的な脱メチル化反応によるものなのか、メチル化蛋白質の分解亢進による結果であるのかについての解析をおこなうことにしている。ごく最近、メチル化を受けたヒストン蛋白質

のモノメチルアルギニン残基をメチルアミンとシトルリン残基に加水分解する酵素の存在が明らかになった¹⁷⁾。deiminase 反応であるが、われわれはこの反応が NGF による HuD のメチル化レベルの低下に関与しているのではないかと考えている。

参考文献

- 1) Boisvert FM, Cote J, Boulanger MC, and Richard S. A Proteomic Analysis of Arginine-methylated Protein Complexes. *Mol. Cell. Proteomics*. **2**, 1319-30 (2003).
- 2) Aletta JM, Cimato TR, and Ettinger MJ. Protein methylation: a signal event in post-translational modification. *TIBS* **23**, 89-91 (1998).
- 3) McBride AE, and Silver PA. State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age. *Cell* **106**, 5-8 (2001).
- 4) Yamamoto A, Takagi H, Kitamura D, Tatsuoka H, Nakano H, Kawano H, Kuroyanagi H, Yahagi Y, Kobayashi S, Koizumi K, Sakai T, Saito K, Chiba T, Kawamura K, Suzuki K, Watanabe T, Mori H, and Shirasawa T. Deficiency in protein L-isoaspartyl methyltransferase results in a fatal progressive epilepsy. *J. Neurosci.* **18**, 2063-2074 (1998).
- 5) Wang H, Cao R, Xia L, Erdjument-Bromage H, Borchers C, Tempst P, and Zhang Y. Purification and functional characterization of a histone H3-lysine 4-specific methyltransferase. *Mol. Cell* **8**, 1207-1217 (2001).
- 6) Xiao B, Wilson JR, and Gamblin SJ. SET domains and histone methylation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **13**, 699-705 (2003).
- 7) Xiao B, Jing C, Wilson JR, Walker PA, Vasisht N, Kelly G, Howell S, Taylor IA,

- Blackburn GM, and Gamblin SJ. Structure and catalytic mechanism of the human histone methyltransferase SET7/9. *Nature* **421**, 652-656 (2003).
- 8) Abramovich C, Yakobson B, Chebath J, and Revel M. A protein-arginine methyltransferase binds to the intracytoplasmic domain of the IFNAR1 chain in the type I interferon receptor. *EMBO J.* **15**, 260-6 (1997).
- 9) Mowen KA, Tang J, Zhu W, Schurter BT, Shuai K, Herschman HR, and David M. Arginine methylation of STAT1 modulates IFN α /b-induced transcription. *Cell* **104**, 731-741 (2001).
- 10) Mowen KA, Schurter BT, Fathman JW, David M, and Glimcher LH. Arginine methylation of NIP45 modulates cytokine gene expression in effector T lymphocytes. *Mol. Cell.* **27**, 559-71 (2004).
- 11) Xu W, Chen H, Du K, Asahara H, Tini M, Emerson BM, Montminy M, and Evans RM. A transcriptional switch mediated by cofactor methylation. *Science* **294**, 2507-11 (2001).
- 12) An W, Kim J, and Roeder RG. Ordered cooperative functions of PRMT1, p300, and CARM1 in transcriptional activation by p53. *Cell* **117**, 735-48 (2004).
- 13) Cimato TR, Ettinger MJ, Zhou X, and Aletta JM. Nerve growth factor-specific regulation of protein methylation during neuronal differentiation of PC12 cells. *J. Cell Biol.* **138**, 1089-1103 (1997).
- 14) Lee J, and Bedford MT. PABP1 identified as an arginine methyltransferase substrate using high density protein array. *EMBO rep.* **3**, 268-273 (2002).
- 15) Li H, Park S, Kilburn B, Jelinek MA, Henschen-Edman A, Aswad DW, Stallcup MR, and Laird-Offringa IA. Lipopolysaccharide-induced methylation of HuR, an mRNA-stabilizing protein, by CARM1. *J. Biol. Chem.* **277**, 44623-44630 (2002).
- 16) Joseph B, Orlian M, and Furneaux H. p21^{waf1} mRNA contains a conserved element in its 3'-untranslated region that is bound by the Elav-like mRNA-stabilizing proteins. *J. Biol. Chem.* **273**: 20511-20516, 1998.
- 17) Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, Lee YH, Perlin JR, Leonelli L, Sonbuchner LS, McDonald CH, Cook RG, Dou Y, Roeder RG, Clarke S, Stallcup MR, Allis CD, and Coonrod SA. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethyl elimination. *Science* **306**, 279-83 (2004).

研究室紹介

東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野

福永浩司

杜の都、仙台の青葉城址のある青葉山の頂上に私達の東北大学薬学部があります。四季折々の情緒ある風景が研究室から眺められ研究・教育には素晴らしい環境だと思います。平成14年7月から当分野を担当することになり、研究の新たな方向を模索する良い機会を得ました。永年、勤めてきた医学部では臓器別診療、総合診療の新しい動きのなかで、薬理学のアイデンティティーが薄れてきているように思います。やはり学問には系統的な講義が必要であり、内科学の中で薬の使い方だけを勉強すれば良いということではないと思います。多くのノーベル賞受賞者が薬理学者であることを見ても薬理学の重要性が解ります。その意味で平成18年度から薬学部が6年生となり、臨床薬剤師の育成に加えて、専門性の高い創薬研究者を育てると言う新たな試みが始まる薬学部においては薬理学者をじっくりと育成できるという点で、一步理想に近づいたと思います。私の研究室にも創薬研究を目指す若者が毎年、5名程度入ってきます。ほとんどの学生は企業の創薬研究所に入りますが、中にはアカデミックな分野で勝負したいと言う若者がおり、日本の生命科学の未来を託すために檣を飛ばしています。少し残念なことは、アカデミックな分野で勝負したいという日本の学生が少ないのに比べて、研究で身を立て、自国での創薬研究を発展させたいと言う留学生が研究室に集まってくることです。彼らのアグレッシブで常にdiscussionを挑んでくる情熱に比べると、やはり日本の学生は少しおとなしい気がします。

私は研究の道に入って28年目に入りますが、こ

の間、神経化学会の会員として、本学会に育てて頂きました。宮本英七先生が第28回神経化学会（昭和60年）を熊本で主催された際には、事務局として奔走しました。今年、第48回大会が福岡で開催されるということでこの20年の年月の速さに驚いています。私の研究室では次のようなテーマに取り組んでいます。1. 海馬を介する学習・記憶の分子機構、2. 脳保護薬・心筋保護薬の開発、3. 体内時計のリセット機構、4. 環境ホルモン・環境化学物質の脳発達への影響、5. アルツハイマー病の病態生理と創薬研究、6. カルシウムホメオスタシス異常による精神疾患の発症機序などです。1982年にCaM キナーゼⅡを初めてラット脳から単離して、23年が過ぎましたが、本酵素が学習記憶の素過程に重要であるということは間違いなさそうです。スパイン形成やシナプス新生に関与するCaM キナーゼⅡの下流の遺伝子、蛋白質の同定とメカニズムの解明が残されています。最近の成果としては海馬錐体細胞のスパインの形成にCaM キナーゼⅡが関わることを証明したことです。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療においては神経幹細胞を用いた神経再生が有効であると毎日、紙面を賑わせています。しかし、患者の数や症状の多様性を考えるとやはり薬による治療が望まれます。神経の生存保護を目的とした創薬に、若い研究者とチャレンジしたいと思います。最近、PI3キナーゼとMAPキナーゼ経路を活性化するバナジウム化合物が脳虚血・再灌流障害を抑制することを見出しました。統合失調症の陰性症状、注意欠陥多動性

障害（ADHD）などの治療薬の開発にはその神経機序の研究にブレイクスルーが必要だと思います。原因遺伝子の同定が進んでおり、遺伝子改変マウスを用いた研究が今後、その治療法の開発に大きく貢献すると思います。私達は統合失調症における認知障害や感情障害には前頭前野の神経細胞におけるカルシウムホメオスタシスの異常が関わっていると考えています。最近、ドパミン D2 受容体刺激によって CaM キナーゼ II とカルシニューリンが活性化されることを見出した。統合失調症のモデル動物では CaM キナーゼ II とカルシニューリン活性異常が報告されており、今後遺伝子改変マウスを用いて検討していく予定である。我が国の創薬企業においてはリスクが大きいことからアルツハイマー病や精神疾患治療薬の開発は海外に遅れをとっています。若い研究者には失敗を恐れること無くチャレンジしてもらいたいと思います。日本の企業が無理な場合は外国企業に入って夢を

追いかけてほしい。美辞麗句かもしれませんが、東北大学薬学部の学生はアジアから留学してくる若者にもまれながら研鑽を積む良い機会に恵まれていると思います。スタッフとしては CaM キナーゼ IV の神経系の役割に関して笠原二郎講師が研究しています。森口茂樹助手はアルツハイマー治療薬が NMDA 受容体を活性化することを最近見出しました。認知機能を改善する点で重要だと思います。また、塩田倫史助手は脳虚血・再灌流障害に神経再生治療を取り入れられないかという無謀なチャレンジをしております。私の方は彼らに負けてはならないと今年からスキーに挑戦しております。大自然に囲まれながら、良いアイデアでも浮かべばと理屈をつけておりますが、成果は期待できません。今年度は生理学会や薬学会の総会が仙台で開催されます。連絡頂ければ近頃の青葉城址をご案内したいと思います。



東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野のメンバーです。写真中央が私です。右手に笠原講師、森口助手で、左手端が塩田助手です。

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室神経化学研究室

工 藤 喬

当研究室は、認知症（痴呆症）の先駆的な生化学研究に、先代の西村 健先生、故播口之朗先生、多田國利先生らが着手されたことに起源を持ち、一貫して認知症の神経化学的検討を行ってきた。現在、武田雅俊教授を中心に、助教授1名、講師1名、助手3名、研究員2名、大学院生6名が5つの研究グループに分かれてアルツハイマー病の分子遺伝学的研究を行っている。

大河内正康助手を中心としたグループには、田上真次助手、福森亮雄大学院生、姜経緯大学院生（中国）、伊藤尚弘研究員（塩野義製薬）が活動しており、アミロイド β 蛋白の産生機構の詳細解明とその結果を応用した診断薬・治療薬開発を目指している。当グループは、APPと同様に γ セクレターゼの基質となる Notch の A β に相当する分子の同定に世界で初めて成功し、N β と名付けた。この発見は、アルツハイマー病の治療薬の候補である γ セクレターゼ阻害薬の副作用スクリーニングなどに重要であり、世界的に大きな評価を受けている。現在、このN β をはじめとしたシグナル伝達時に細胞外に放出されるペプチド群の同定・機能解析を進めている。

田中捻久講師を中心としたグループには、Begum Nurun Nessa 大学院生（バングラデシュ）、Golam Md Sadik 研究員（バングラデシュ）が活動しており、アルツハイマー病のリン酸化タウ蛋白の結合因子の検索をおこなっている。具体的には、内因性のアポトーシス阻害蛋白（XIAP）の発現とこのXIAPとタウ蛋白との結合と機能制御に関しての検討、14-3-3蛋白という scaffold protein がタウ蛋白の Ser214部位のリン酸化に依存して結合度を変化させる現象に関しての検討、ストレス・炎症反応との関連する Toll-Like

Receptor 3受容体のアルツハイマー病における発現の変化と、タウ蛋白リン酸化に対する影響を検討している。これらの研究から、微小管重合因子としてのみ知られるタウ蛋白の新しい機能や側面を明らかにして、タウオパチーと呼ばれるようになった広範な神経病理の病的過程の解明を目指している。

紙野晃人助手を中心としたグループには、木村亮大学院生、Aidaralieva Nuripa 大学院生（キルギスタン）が活動し、アルツハイマー病発症関連遺伝子解析を行っている。本研究は未来開拓学術研究ゲノムプロジェクトとして開始され、2005年からは文部科学省特定領域研究「応用ゲノム」として次の段階に進む。これまでに、脂質代謝関連遺伝子マイクロサテライトが発症年齢促進遺伝子として作用していることを見だし、第12染色体短腕、第4染色体長腕にも脂質代謝関連遺伝子にリスク効果を検討している。さらに、第12染色体短腕、第21染色体を対象として領域限定 SNP ゲノムスキャンを実施し、一次スキャンを終了した。各座位に20余の候補遺伝子を検出し、共同研究施設サンプルによる二次スキャンがまもなく完了する。また、共同研究として、マイクロサテライトによる全ゲノムスキャン、第10染色体長腕のリスクはプロタイプの検定を行っている。

森原剛史特別研究員は、昨年 UCLA の Cole 博士の研究室より、帰国した。アルツハイマー病発症に関与する環境因および遺伝子群の解明を目指しアルツハイマー病モデル動物とマイクロアレイなどを用いた omics（総体的）な研究を行っている。また、アルツハイマー病の中心病理であるアミロイドの産生に重要な酵素 BACE の発現の抑制法の開発も行っている。

工藤 喬助教授を中心としたグループには、金山大祐大学院生が活動し、小胞体およびプロテアソーム機能とアルツハイマー病をはじめとする変性脳病変において共通してみられる異常蛋白蓄積との関係について検討している。特に小胞体ストレス反応とアミロイド産生機構について現在検討中である。さらに、小胞体ストレス反応のデータをもとにしたアルツハイマー病の治療戦略についても検討中である。

以上のように、当研究室は、教官層は個々に文部科学省科研を持ち、その他全体として3本の厚生労働科研費が支給される十分な研究資金の中、国際色豊かに、アルツハイマー病の診断法と治療法の確立を目指し、邁進している。

第48回日本神経化学会（福岡）大会のご案内と演題募集

開 催 概 要

会 期：2005年9月28日（水）～30日（金）

会 場：JALリゾート シーホークホテル福岡（福岡市ホークスタウン内）

大 会 長：神庭重信（九州大学大学院医学研究院 教授）

事 務 局：九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

（担当：黒木俊秀、北村明子）

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

TEL：092-642-5627 FAX：092-642-5644

E-mail：48nchem@npsych.med.kyushu-u.ac.jp

第48回日本神経化学会大会 運営事務局：

株式会社コングレ九州支社内

〒810-0001 福岡市中央区天神1-9-17-5F

TEL：092-716-7116 FAX：092-716-7143

E-mail：neurochem48@congre.co.jp

大会ホームページ：<http://www.congre.co.jp/neurochem48/index.html>

ご 挨 拶

第48回日本神経化学会大会を、2005年9月28～30日、福岡市のJALリゾート シーホークホテル福岡にて開催させていただきます。

伝統ある日本神経化学会大会を私どもが主催させていただけることを光栄に思います。本学会の創設期に、九州大学精神科第三代教授、中 脩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、本大会の開催をこころより楽しみにいたしております。

今回のように、臨床系の教室が主催させていただくのは、近年、極めて珍しいことと思われます。したがって、本大会では「分子から脳を探る～From Bench To Bed」を大会テーマに、とくに基礎と臨床両分野のトランスレーショナルリサーチに重点を置いたプログラムを構成いたしました。

また、九州の地で大会が開催されるのは、1985年の熊本大会（宮本英七会長）以来、実に20年ぶりであり、東アジア諸国・地域における精神神経疾患の神経化学研究者の連携にもスポットを当てたいと考えます。

秋の九州は最も美しく、また食べ物もおいしい季節です。テニス愛好家のために、学会終了後の9月30日午後に親睦テニス大会も企画しています。

単独大会にふさわしいアットホームな雰囲気のなかで互いの交流を深めていただきながら、最先端の情報を交換できる学会となるよう願っています。是非とも多くの皆様に演題をご応募

いただき、また福岡にご参集いただきたくご案内申し上げます。

第48回日本神経化学会（福岡）大会

大会長 神庭 重信

主なプログラム

本大会も特別講演、教育講演、市民公開講座、シンポジウム等、多数のプログラムを予定しています。一般演題の発表は原則としてポスター形式で行いますが、プログラム委員会において採択された演題はミニシンポジウムにおいて口演発表していただきます。

◆特別講演（仮タイトル）

「Molecular mechanism of neuronal plasticity」

Prof. Paul Worley (Johns Hopkins University)

「Molecular basis of monogamy」

Prof. Larry Young (Emory University)

「カテコールアミン研究の回顧と展望」

永津 俊治（名古屋大学・藤田保健衛生大学・名誉教授）

「内因性摂食調節因子の脳高次機能活性化」

大村 裕（九州大学・名誉教授）

◆招待講演

「脳の左右差－分子レベルからのアプローチ」

伊藤 功（九州大院・理・生物）

「変異型プリオン病の分子病理」

北本哲之（東北大学・医・創生応用医学研究センター）

◆市民公開講座

「うつ病の克服に向けて－心と脳の科学の挑戦－」

9月28日（水）17：00～20：00

司 会

中根允文（長崎国際大学）

1. 「うつ病－予防と治療の最前線」

樋口輝彦（国立精神神経センター武蔵病院）

2. 「家族や同僚がうつ病になった時」

大野 裕（慶應義塾大学・保健管理センター）

3. 「心と体のミステリー」

夏樹静子（作家）

◆理事会企画オープンシンポジウム

「オルガネラ機能異常を標的にした神経疾患の病理解明と治療戦略」

座長：鍋島俊隆（名古屋大学・医）、岡野栄之（慶應義塾大学・医）

◆大会長提供シンポジウム

「Recent advance in molecular psychiatry in the east Asian region: Toward future collaboration」

オーガナイザー：神庭重信（九州大学・医）、
Yong-Sik Kim（Seoul National Univ.）

◆日本精神行動遺伝学会合同シンポジウム

「精神神経疾患の分子遺伝学的研究」

オーガナイザー：佐野 輝（鹿児島大学・医）、服巻保幸（九州大学・生医研）

◆躁うつ病の薬理化学的研究懇話会合同シンポジウム

「向精神薬の作用機序に関する新しい見解」

オーガナイザー：鈴木英二（北里大学・医）

◆シンポジウム

「精神神経疾患の新展開」

オーガナイザー：池中一裕（生理学研）、吉良潤一（九州大学・医）

「転写因子による脳の構造と機能の制御」

オーガナイザー：尾藤晴彦（東京大学・医）、中別府雄作（九州大学・生医研）

「精神疾患におけるカルモデュリン依存性キナーゼシグナル伝達の役割」

オーガナイザー：福永浩司（東北大・薬）、宮川 剛（京都大学・医）

「アルツハイマー病発症の危険因子と防御因子ー予防と創薬への展開ー」

オーガナイザー：道川 誠（長寿医療センター）、駒野宏人（長寿医療センター）

「神経幹細胞の発生・維持の分子機構」

オーガナイザー：等 誠司（生理学研）、岡澤 均（東京医歯大）

「統合失調症の分子病態」

オーガナイザー：遠山正彌（大阪大学・医）、西川 徹（東京医歯大学）

「モデルマウスは精神神経疾患のモデルたり得るか？」

オーガナイザー：一瀬 宏（東京工業大学）、笹岡俊邦（基礎生物学研）

「疼痛関連分子研究の最前線」

オーガナイザー：井上和秀（九州大学・薬）、吉村 恵（九州大学・医）

「神経突起形成の分子機構」

オーガナイザー：中山敬一（九州大学・生医研）、貝淵弘三（名古屋大学・医）

「うつ病・ストレス関連障害の分子病理」

オーガナイザー：久保千春（九州大学・医）、田中正敏（久留米大学・医）

◆イベント

懇親会 9月29日（木） 夕方

親睦テニス大会 9月30日（金） 午後

◆機器・図書展

第48回日本神経化学会（福岡）大会 展示運営事務局

〒810-0001 福岡市中央区天神 1-9-17-5F 株式会社コングレ九州支社内

TEL：092-716-7116 FAX：092-716-7143 E-mail：neurochem48@congre.co.jp

◆第12回日本精神・行動遺伝学会のご案内

第48回日本神経化学会大会終了後の10月1日（土）に第12回日本精神・行動遺伝学会（会長・佐野 輝・鹿児島大学教授）を九州大学同窓会館（福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医系キャンパス内）にて開催します。こちらも奮ってご参加下さい。

問い合わせ先：鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・精神機能病学分野

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 TEL：099-275-5111（代表）

参加登録要項

参加登録・懇親会費

	一般会員	一般非会員	学生（会員・非会員）	一般懇親会	学生懇親会
事前登録	10,000円	11,000円	3,000円	6,000円	3,000円
当日登録	11,000円	12,000円	4,000円	6,000円	3,000円

※学生の方は学生証をご提示ください。

事前参加登録

登録開始：2005年3月24日（火）

登録締切：2005年7月29日（金）

（演題応募締切とは異なりますので、ご注意ください。）

事前参加登録方法

演題登録手続きには必ず事前参加登録が必要となりますので、あらかじめ参加手続きをお願いいたします。

事前参加登録は、ホームページ上（<http://www.congre.co.jp/neurochem48/>）でおこなっております。必ずホームページ上で参加登録をし、パスワードとIDナンバーを取得してく

ださい。また、支払方法をコンビニ決済、クレジットカードから選択してください。

- コンビニ決済：登録完了時に画面に表示される ID 番号を記録もしくはプリントして、コンビニエンスストアに設置してある端末でレジ支払用の紙をプリントしてレジにてお支払ください。

- ・セブンイレブン 払込依頼表（バーコード付）を印刷または払込表番号をメモして店頭にて持参、レジにて現金支払。
- ・ローソン 受付番号を店頭の端末『Loppi』に入力し、申込券を発券してレジにて現金支払。
- ・ファミリーマート 企業コードと注文番号を店頭の端末『Fami ポート／ファミネット』に入力し、申込券/収納票を発券してレジにて現金支払。
- ・セイコーマート 受付番号を店頭の端末『クラブステーション』に入力し、申込券を発券してレジにて現金支払。
- ・ミニストップ 払込依頼表（バーコード付）を印刷して店頭にて持参、レジにて現金支払。
- ・デイリーヤマザキ 払込依頼表(バーコード付)を印刷して店頭にて持参、レジにて現金
デイリーストア 支払。
- クレジットカード：引き続きオンライン決済画面に必要事項を入力し手続きを完了してください。

プログラム抄録集配布方法

神経化学会の会員として参加登録をされた場合

神経化学会学会誌「神経化学」抄録集号が（大会への参加・不参加を問わず）郵送されます。事前に参加登録をされた方には参加証（ネームカード：領収証付き）、プログラムも郵送されます。当日参加登録の場合は会場で配布されます。抄録集は学会当日、総合受付でも販売いたしますので、ご希望の方はご購入求めください。但し、数に限りがありますので、ご了承ください。

学会員以外の参加者

事前に参加登録をされた方には参加証（ネームカード：領収証付き）、プログラムが郵送されます。当日会場にて参加登録をされた場合は会場にて配布されます。抄録集は学会当日、総合受付でも販売いたしますので、ご希望の方はご購入求めください。但し、数に限りがありますので、ご了承ください。

学生参加者の方へ

学生の方は会員・非会員に関わらず、事前登録の場合は指導教官の署名と学生証のコピーを FAX にてお送りいただく必要があります。当日登録の方は受付にて学生証を提示してください。

懇親会参加の方へ

懇親会もできる限り事前にお申込ください。懇親会費は事前登録参加費と同時にご入金をお願いします。

学会入会について

筆頭演者は日本神経化学会の会員でなければなりません。登録に際して会員番号が必要となります（日本神経化学会会誌「神経科学」郵送時の宛名ラベルに記載された10桁の番号）。発表を予定されている筆頭発表者で非会員の方は以下の連絡先にて入会申込手続きを行ってください。

入会申込連絡先

〒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 日本神経化学会事務局
TEL：03-5361-7107 FAX：03-5361-7091
E-mail：jsn@imic.or.jp

入会申込連絡先

事前登録費は、理由の如何に関わらず返金できません。二重登録にご注意ください。

参加登録についてのお問合せ先

第48回日本神経化学会大会 事務局
〒810-0001 福岡市中央区天神1-9-17-5F （株）コングレ内
TEL：092-716-7116 FAX：092-716-7143
E-mail：neurochem48@congre.co.jp

演題募集要項

一般演題（ミニシンポジウム・ポスター）を公募いたします。今回は、インターネットによるオンラインの募集のみといたします。用紙での受付はいたしませんので、ご注意ください。

応募期間 演題応募開始：2005年3月24日（木）0：00～
演題応募締切：2005年5月24日（火）～17：00
（演題応募手続きの前に、事前参加登録手続き及び参加費のお振込みが必要です。）

応募資格 筆頭演者は日本神経化学会の会員であることを原則とします。筆頭著者としての応募は、1名につき1演題に限られます。但し、特別講演・シンポジウムの指定演題はこの限りではありません。非会員の方は、速やかに入会手続きを行ってください。発表当日までに手続きが完了していない場合は、演題を取り消すことが

あります。

- ・現在入会申請中の方は、99と入力してください。
- ・筆頭著者は発表者としてください。

使用言語 抄録は全て英文で作成してください。ただし、演者名・所属は和文、英文の両方をご用意ください。

発表形式 ミニシンポジウムかポスター発表かの最終的な決定は、プログラム委員会にご一任ください。

1：口演発表

一般演題の口演発表は日本語、英語のどちらで行っていただいても結構です。口演発表時間は討論を含めて15分を予定しています。但し時間は応募演題数等により変更になる場合があります。

発表用機材は PC 用プロジェクターのみを用意します。

2：ポスター発表

発表用の原稿は全て英語で作成してください。但し、日本語のサマリーも掲示してください。

応募方法

- ・抄録は全て英文のみの受付となります。英文の抄録をご準備ください。
- ・大会のホームページ (<http://www.congre.co.jp/neurochem48/>) より UMIN の演題登録画面にアクセスし、表示される内容に従って必要事項を入力してください。
- ・必ず、事前に「入力について」をよくお読みの上、準備をお願いします。
- ・入力項目は、発表形式・カテゴリー・演者氏名（発表者を筆頭に15名以内）・所属機関（10施設以内）・連絡先・電子メールアドレス・演題名・抄録本文です。文字数、氏名数の制限を超えるものは受け付けませんので、ご注意ください。
- ・投稿された抄録は原則として校正されません。そのまま印刷されますので、提出者の責任において作成してください。

演題採否

- ・演題の採否、発表日時・形式・会場等については、6月中旬頃にメールにてお知らせいたします。

なお、演題の採否につきましてはプログラム委員会にご一任願います。

注意事項

- ・演題を入力すると演題受付番号が自動発行されます。この受付番号と自分で設定したパスワードを入力することにより、演題登録受付期間内に限り抄録の変更が可能です。セキュリティの関係上、受付番号およびパスワードのお問合せには応じられませんので、どちらも必ず控えておいてください。

- ・投稿された抄録は原則として校正されません。そのまま印刷されますので、提出者の責任において作成してください。
- ・登録締切後の原稿の変更および共同演者の追加、変更は一切できません。重要な共同演者が漏れていることのないよう、十分ご確認ください。
- ・コンピュータの環境によっては、ホームページからの演題登録ができない場合があります。テスト登録期間中にテスト登録されることをおすすめします。演題登録受付期間終了後は、事情に関わらず特別な配慮はいたしかねますのでご了承ください。

入力について

- ・筆頭演者の氏名、所属機関、連絡先、E-mail アドレス（受領通知送付先）、会員 ID を和文、英文の両方で入力してください。
- ・著者全員の所属機関、名前、所属機関番号を入力してください。
- ・抄録本文の枠には、英文で抄録本文のみを記入してください。本文の先頭行は 1 マスあけたりせずに、左詰で入力してください。字数制限は、半角1,800文字です（スペースも含む）。

<改行指定について>

- 1：ブラウザによっては、抄録本文の記入枠が横長になってしまう場合があります。本文の作成に不便な場合は途中で適宜 Enter もしくは Return キーによる改行指定を入れていただいて結構です。登録の際、自動的に削除されます。
- 2：意図的に改行を設ける場合、改行位置に半角で
と入力してください。

<使用可能な特殊文字・文字装飾の入力について>

- 1：特殊文字・記号は演題登録用ホームページの一覧表よりコピーして必要箇所にペーストすることで、より正確な抄録を作成することができます。
- 2：文字装飾は以下の要領で行ってください。書式指定用タグも演題登録用ホームページの一覧表よりコピーしてペーストすることで、より正確な抄録を作成することができます。
 - ・上付き文字：文字の前後を^とで囲ってください。
 - ・下付き文字：文字の前後を_とで囲ってください。
 - ・イタリック文字：文字の前後を<I>と</I>で囲ってください。
 - ・太文字：文字の前後をとで囲ってください。
 - ・アンダーライン：文字の前後を<U>と</U>で囲ってください。

注）書式指定用タグとの混乱を防ぐ為、本文内で<および>の記号を使うときは（例えば $p < 0.05$ 、 $CO > 2.2$ ）、必ず全角の<および>を使ってください。

（例）× $p < 0.05$ ○ $p < 0.05$

演題申込に関するお問合せ

第48回日本神経化学会大会 事務局

〒810-0001 福岡市中央区天神 1-9-17-5F （株）コングレ内

TEL：092-716-7116 FAX：092-716-7143

E-mail：neurochem48@congre.co.jp

演題分類項目一覧

- A. Excitable Membranes and Synaptic Transmission (興奮性膜、シナプス伝達)
 - 1. Ion Channels and Excitable Membranes (イオンチャネル、興奮性膜)
 - 2. Synapse (シナプス)
 - 3. Synaptic Plasticity (シナプス可塑性)
- B. Cellular Neurobiology (細胞神経生物学)
 - 4. Neurotransmitters and Modulators (神経伝達物質、修飾物質)
 - 5. Receptors and Transporters (受容体、輸送体)
 - 6. Signal Transduction and Modulation (情報伝達、変換、修飾)
 - 7. Axonal Transport, Cell Motility and Cytoskeleton (軸索輸送、細胞運動、細胞骨格)
 - 8. Glia and Myelin (グリア、ミエリン)
 - 9. Blood-Brain Barrier (血液脳関門)
- C. Developmental Neurobiology (発生、発達、再生に関する研究)
 - 10. Pattern Formation (パターン形成)
 - 11. Cellular Differentiation (細胞分化)
 - 12. Axonal Outgrowth and Network Formation (突起伸展、回路網形成)
 - 13. Trophic Factors and Cytokines (栄養因子、サイトカイン)
 - 14. Cell Adhesion Molecules (細胞接着因子)
 - 15. Regeneration, Transplantation (再生、移植)
 - 16. Neuronal Death and Apoptosis (神経細胞死、アポトーシス)
- D. Sensorimotor System (感覚系、運動系)
 - 17. Motor System (運動)
 - 18. Visual System (視覚)
 - 19. Auditory and Vestibular System (聴覚、前庭感覚)
 - 20. Olfaction, Taste and Chemical Senses (嗅覚、味覚、化学感覚)
 - 21. Somatosensory System (体性感覚)
 - 22. Pain (痛覚)
 - 23. Viscerosensory System (内臓感覚)
- E. Autonomic and Endocrine Regulation (自律機能、内分泌の調節)
 - 24. Autonomic Nervous System (自律神経系)
 - 25. Neuroendocrine System (神経内分泌)
 - 26. Neuroimmunology (神経免疫)

F. Neural Basis of Behavior (行動の神経科学的基盤)

- 27. Instinct and Emotional Behavior (本能と情動行動)
- 28. Sleep and Biological Rhythms (睡眠、生体リズム)
- 29. Learning and Memory (学習、記憶)
- 30. Cognition (認知)

G. Disorders (疾患、神経病理学)

- 31. Animal Models (疾患モデル)
- 32. Developmental Disorders (発育、発達障害)
- 33. Neurodegenerative Diseases (Parkinson's Disease and others) (変性疾患)
- 34. Neuropsychiatric and Neurological Diseases (精神神経疾患)
- 35. Muscle Disorders (筋疾患)
- 36. Ischemia (虚血)
- 37. Trauma (外傷)
- 38. Aging, Dementia and Alzheimer's (老化、痴呆、アルツハイマー)
- 39. Drug Abuse and Psychopharmacology (Addiction) (薬物依存、精神薬理)
- 40. Neurotoxicity (中毒症)
- 41. Neuro-oncology (脳腫瘍)
- 42. Epilepsy (てんかん)
- 43. Infection (感染症)
- 44. Cerebral Blood Flow and Metabolism (脳血流、代謝)

H. Methodology (方法論)

- 45. Imaging (イメージング)
- 46. Molecular and Cellular Biological Techniques (分子生物学的、細胞生物学的方法)

I. Theory and Applications (理論と応用)

- 47. Learning Theory (学習理論)
- 48. Computer Science and Robot (コンピューター科学、ロボット)

キーワード集

A

ACURRENT
ABDOMINAL
ABDUCENS
ABDUCTION
ABLATION
ABSORPTION
ABSTINENCE
ABSTRACTION
ABUSE
ACCESSORY
ACCOMMODATION
ACCUMBENS
ACETYL-L-CARNITINE
ACETYLCHOLINE [ACH]
ACETYLCHOLINESTERASE
[ACHE]
ACETYL-L-CARNITINE
ACETYLTRANSFERASE
ACID
ACOUSTIC
ACQUISITION
ACRYLAMIDE
ACTH
ACTIN
ACTION POTENTIAL
ACTIVATION
ACTIVATOR
ACTIVITY
ACTIVITY DYNAMICS
ACUITY
ADAPTATION
ADDICTION
ADENOSINE
ADENYLATE CYCLASE
ADENYLIC ACID
ADHESION
ADIPOSE
ADRENAL
ADRENALECTOMY
ADRENALINE
ADRENERGIC
AFFERENT
AFFINITY
AFM [ATOMIC FORCE
MICROSCOPY]
AFTERDISCHARGE
AFTERHYPERPOLARIZATION
AFTERPOTENTIAL
AGGLUTININ
AGGRESSION
AGING [AGEING]
AGONIST
AKT
ALCOHOL
ALDOSTERONE
ALERTING
ALGORITHM
ALKALOID
ALLELE
ALLERGIC
ALLODYNIA
ALLOGRAFT
ALPHA
ALS [AMYOTROPHIC LATERAL
SCLEROSIS]
ALTERNATION
ALTERNATIVE
ALUMINUM
ALZHEIMER

AMACRINE
AMBIGUOUS
AMINE
AMINERGIC
AMINO ACID
AMNESIA
AMPA
AMPHETAMINE
AMPLITUDE
AMYGDALA
AMYLOID
ANALGESIA
ANALOG CIRCUIT
ANALOGY
ANALYSIS
ANDROGEN
ANESTHESIA
ANGIOTENSIN
ANION
ANISOMYCIN
ANKLE
ANOREXIA
ANOXIA
ANTAGONIST
ANTENNA
ANTERIOR
ANTEROGRADE
ANTIBODY
ANTICHOLINERGIC
ANTICHOLINESTERASE
ANTICIPATION
ANTICONVULSANT
ANTIDEPRESSANT
ANTIGEN
ANTIPSYCHOTIC
ANTISENSE
ANTISERUM
ANXIETY
ANXIOLYTIC
AP-1
APHASIA
APLYSIA
APOMORPHINE
APOPTOSIS
APPETITE
ARACHIDONIC
ARCHITECTURE
ARCuate
AREA
ARGININE
ARM
AROMATASE
AROUSAL
ARRHYTHMIA
ARTERY
ARTIFICIAL INTELLIGENCE
ARTIFICIAL LIFE
ASCIDIAN
ASCORBIC
ASPARTATE
ASSOCIATION
ASSOCIATIVE
ASSOCIATIVE MEMORY
ASTROCYTE [ASTROGLIA]
ATAXIA
ATP [ADENOSINE
TRIPHOSPHATE]
ATPase
ATRIUM
ATROPHY
ATROPINE

ATTENTION
AUDITORY
AUTOIMMUNITY
AUTONOMIC
AUTOPHOSPHORYLATION
AUTORADIOGRAPHY
AUTORECEPTOR
AVERSION
AVOIDANCE
AVP [ARGININE-VASO-
PRESSIN]
AXON
AXON TERMINAL
AXONAL
AXONAL TRANSPORT
[AXOPLASMIC TRANSPORT]
AXONOGENESIS
AXOPLASM
AXOTOMY

B

BACK PROPAGATION
BACLOFEN
BAG CELL
BALANCE
BARBITURATE
BARIUM
BARORECEPTOR
BARREL
BARRIER
BASAL
BASAL FOREBRAIN
BASAL GANGLIA
BASAL LAMINA
BASALIS
BASILAR
BASIS FUNCTION
BASKET CELL
BATRACHOTOXIN
BAX
BAYESIAN
BCL-2
BCL-X
BDNF [BRAIN DERIVED
NEUROTROPHIC FACTOR]
BEHAVIOR
BENZODIAZEPINE
BETA
BETA-AMYLOID
BICUCULLINE
BINAURAL
BINDING
BINOCULAR
BIOGENIC AMINE
BIOSYNTHESIS
BIPOLAR
BIRDSONG
BLADDER
BLINDNESS
BLOCK
BLOOD
BLOOD FLOW
BLOOD PRESSURE
BLOOD-BRAIN
BODY WEIGHT
BOMBESIN
BOTULINUM
BOVINE
BRACHIUM
BRADYKININ
BRAIN

BRAINSTEM
BROWN
BUCCAL
BULB
BUNGAROTOXIN
BURST

C

CELEGANS
C-FIBER
C-MET
CA1
CA3
CAFFEINE
CAG
CAGED
CALCINEURIN
CALCITONIN
CALCIUM [CA]
CALLOSUM
CALMODULIN
CALRETININ
CANNABINOIDS
CAPILLARY
CAPSAICIN
CAR
CARBACHOL
CARDIAC [HEART]
CARDIOVASCULAR
CAROTID
CASPASE
CASTRATION
CAT
CATECHOLAMINE
CATEGORY
CATHEPSIN
CATION
CAUDAL
CAUDATE
CCK [CHOLECYSTOKININ]
CDK
CDNA
CELL
CENTRAL GRAY
CENTRAL PATTERN
GENERATOR
CEREBELLAR
CEREBELLUM
CEREBRAL
CHANNEL
CHAOS
CHARACTER RECOGNITION
CHEMOKINE
CHEMORECEPTOR
CHI
CHIASM
CHICK
CHLORAMPHENICOL
CHLORIDE
CHLORPROMAZINE
CHOLESTEROL
CHOLINE ACETYL
TRANSFERASE
CHOLINERGIC
CHOROID
CHROMAFFIN
CHRONIC
CILIARY
CINGULATE
CIRCADIAN
CIRCUIT

CIRCULATION
 CIRCUMVENTRICULAR
 CLIMBING FIBER
 CLOCK
 CLONE
 CLONIDINE
 CLONING
 CNS [CENTRAL NERVOUS SYSTEM]
 COCAINE
 COCHLEA
 CODING
 COERULEUS [CERULEUS]
 COFFILI
 COGNITION
 COGNITIVE
 COHERENCE
 COLD
 COLLAGEN
 COLLAPSE
 COLLATERAL
 COLLICULUS
 COLOR
 COLUMN
 COMMAND
 COMMISSURE
 COMPETITION
 COMPETITIVE LEARNING
 COMPLEX
 COMPOUND
 COMPUTATIONAL THEORY
 COMPUTER
 CONCENTRATION
 CONDITIONAL PROBABILITY
 CONDITIONED
 [CONDITIONING]
 CONDUCTANCE
 CONDUCTION
 CONE
 CONNECTION
 CONNECTIONIST
 CONSCIOUSNESS
 CONSUMPTION
 CONTEXT
 CONTEXTUAL
 CONTOUR
 CONTRACTILE
 CONTRAST
 CONTROL
 CONTUSION
 CONVERGENCE
 CONVULSION
 CORD
 CORRELATION
 CORTEX
 CORTICAL
 CORTICOSTERONE
 CORTICOTROPIN
 COUPLED
 CRANIAL
 CREB
 CRF [CRH]
 CRITICAL
 CRMP [COLLAPSEIN RESPONSE MEDIATOR PROTEIN]
 CROSS
 CRUSTACEA
 CSF [CEREBROSPINAL FLUID]
 CULTURE
 CUNEATE
 CURRENT
 CUTANEOUS
 CYCLIC ADP RIBOSE
 CYCLIC AMP [CAMP, C-AMP]

CYCLIC GMP [CGMP, C-GMP]
 CYSTEAMINE
 CYTOARCHITECTURE
 CYTOCHROME
 CYTOCHROME OXIDASE
 CYTOKINE
 CYTOPLASM
 CYTOSKELETON
 CYTOSOL

D

DARK
 DARK REARING
 DBH
 DEAFFERENTATION
 DEAFNESS
 DEATH
 DECARBOXYLASE
 DECEREBRATE
 DECISION
 DEEP CEREBELLAR NUCLEI
 DEFENSE
 DEGENERATION
 DEHYDROGENASE
 DELAYED
 DELAYED RESPONSE
 DELTA
 DEMENTIA
 DEMYELINATION
 DENDRITE
 DENDRITIC
 DENERVATION
 DENSITY
 DENTATE
 DEOXYGLUCOSE
 DEPENDENT
 DEPOLARIZATION
 DEPOLARIZING
 DEPRESSION
 DEPRIVATION
 DESCENDING
 DESENSITIZATION
 DESIPRAMINE
 DESYNCHRONIZATION
 DEVELOPMENT
 DEXAMETHASONE
 DFP
 DIABETES
 DIAGONAL BAND
 DIALYSIS
 DIAPHRAGM
 DIAZEPAM
 DICHOTIC
 DIENCEPHALON
 DIET
 DIFFERENCE
 DIFFERENTIAL DISPLAY
 DIFFERENTIATION
 DIFFUSION
 DIGESTION
 DIGITAL
 DIGITAL CIRCUIT
 DIGITONIN
 DIMORPHIC
 DIPHTHERIA
 DIRECTIONAL
 DISABLED
 DISEASE
 DISPARITY
 DISSOCIATION
 DISTRIBUTION
 DISUSE
 DMSO
 [DIMETHYLSULFOXIDE]

DNA
 DNA COMPUTER
 DOLICHOL
 DOLPHIN
 DOMAIN
 DOMINANCE
 DOMINANT
 DOPA
 DOPAMINE
 DOPAMINERGIC
 DORSAL
 DORSAL COLUMN [DORSAL FUNICULUS]
 DORSAL HORN
 DORSAL MOTOR NUCLEUS
 DORSAL ROOT
 DORSAL ROOT GANGLION
 [DRG]
 DORSOLATERAL
 DORSOMEDIAL
 DOSE-RESPONSE
 DOWN SYNDROME
 DREBRIN
 DRINKING
 DRIVE
 DROSOPHILA
 DRUG
 DURA
 DYE
 DYNAMICS
 DYNAMIN
 DYNORPHIN
 DYSLEXIA
 DYSTONIA
 DYSTROPHIC

E

EAR
 EATING
 ECTODERM
 EDINGER WESTPHAL
 EEG
 [ELECTROENCEPHALOGRAM]
 EFFERENT
 EGG LAYING
 ELASMOBRANCH
 ELECTRIC ORGAN
 ELECTROCONVULSIVE SHOCK
 ELECTRON
 ELECTRONIC
 ELECTROPHYSIOLOGY
 ELECTROPORATION
 ELECTRORECEPTOR
 ELECTROTONIC
 ELONGATION FACTOR-2
 EMBRYO
 EMG [ELECTROMYOGRAM]
 EMOTION
 ENCEPHALOMYELITIS
 ENCODING
 ENDOCRINE
 ENDORPHIN
 ENDOTHELIAL
 ENDPLATE
 ENERGY
 ENKEPHALIN
 ENOLASE
 ENTERIC
 ENTOPEDUNCULAR
 ENTORHINAL
 ENTRAINMENT
 ENUCLEATION
 ENVIRONMENTAL
 ENZYME

ENZYMEIMMUNOASSAY
 EOS
 EPILEPSY
 EPILEPTIFORM
 EPINEPHRINE [ADRENALINE]
 EPITHELIUM
 EPP [ENDPLATE POTENTIAL]
 EPSC
 EPSILON
 EPSP [EXCITATORY POSTSYNAPTIC POTENTIAL]
 EQUILIBRIUM STATE
 ER [ENDOPLASMIC RETICULUM]
 ERG [ELECTRORETINOGRAM]
 ESCAPE
 ESTERASE
 ESTROGEN [ESTRADIOL]
 ESTROUS
 ETA
 ETHANOL
 EVALUATION FUNCTION
 EVENT
 EVOKED
 EVOLUTION
 EVOLUTIONAL DYNAMICS
 EXCITOTOXICITY
 EXCITABILITY
 EXERCISE
 EXOCYTOSIS
 EXPLANT
 EXPLORATION
 EXPRESSION
 EXTINCTION
 EXTRA
 EXTRACELLULAR
 EXTRAOCULAR
 EXTRASTRIATE
 EYE
 EYE FIELD
 EYE MOVEMENT
 EYE POSITION
 EYEBLINK

F

FACE
 FACE NEURON
 FACIAL
 FACILITATION
 FACS
 FACTOR
 FASCIA DENTATA
 FASCICULATION
 FAST
 FASTIGIAL
 FATIGUE
 FATTY ACID
 FEAR
 FEATURE EXTRACTION
 FEED FORWARD
 FEEDBACK
 FEEDING
 FEMALE
 FETAL
 FEVER
 FIBROBLAST
 FIBRONECTIN
 FIELD
 FILAMENT
 FILOPODIA
 FIMBLIA
 FINGER
 FISH
 FIXATION

- FLASH
FLEXION
FLEXOR
FLIGHT
FLOCCULUS
FLOOR
FLUORESCENCE
FLUORIDE
FMI-43
FMRFAMIDE [FMRFAMIDE]
FMRI [FUNCTIONAL MRI]
FOOD
FORCE
FOREBRAIN
FORELIMB
FORGETTING
FORMATION
FORNIX
FORSKOLIN
FORWARD MODEL
FOS
FOVEAL
FRAGMENTATION
FREE RADICALS
FREEZE FRACTURE
FREQUENCY
FRONTAL
FSH [FOLLICLE-STIMULATING
HORMONE]
FUNCTIONAL
FURA-2
- G**
GPROTEIN
GABA
[GAMMA-AMINO BUTYRIC]
GABANERGIC
GAD
GALECTIN-1
GAMMA
GANGLION
GANGLIOSIDE
GAP JUNCTION
GAP-43
GASTRIC
GASTROINTESTINAL
GATING
GDNF
GEF
GENE
GENERALIZATION
GENETIC ALGORITHM
GENOME
GERBIL
GFA [GLIAL FIBRILLARY
ACIDIC PROTEIN]
GFP [GREEN FLUORESCENT
PROTEIN]
GILL
GIRK
GLAND
GLIA
GLIOMA
GLOBUS PALLIDUS
[PALLIDUM]
GLOMERULUS
GLT1
GLUCAGON
GLUCOCORTICOID
GLUCOSE
GLUCOSE-6-PHOSPHATE
GLUR
GLUTAMATE
- GLUTAMATE
DECARBOXYLASE
GLUTAMIC ACID
GLYCINE
GLYCOGEN
GLYCOLIPID
GLYCOPROTEIN
GLYCOSYLTRANSFERASE
GMI
GNRH
GOLGI
GONAD
GONADOTROPIN
GRI-ANCHORED PROTEIN
GRACILIS
GRAFT
GRANULE
GRAY
GROOMING
GROWTH
GROWTH CONE
GROWTH FACTOR
GROWTH HORMONE
GRP [GLUCOSE REGU-LATED
PROTEIN]
GTP
GUANINE
GUIDANCE
GUINEA PIG
GUSTATORY
GYRUS
- H**
H-REFLEX
HABENULA
HABITUATION
HAIR CELL
HALOPERIDOL
HALOTHANE
HAND
HARDWARE
IMPLEMENTATION
HEAD
HEARING
HEAT
HEMISPHERE
HEMOGLOBIN
HEMORRHAGE
HEPATIC
HEROIN
HERPES
HIERARCHY
HIGHER
HINDBRAIN
HINDLIMB [LEG]
HIPPOCALCIN
HIPPOCAMPAL
HIPPOCAMPUS
HISTAMINE
HISTOCHEMISTRY
HISTOCOMPATIBILITY
HISTORY
HOPFIELD NETWORK
HORIZONTAL CELL
HORMONE
HPLC
HRP [HORSERADISH
PEROXIDASE]
HUMAN
HUNTINGTON
HYBRIDIZATION
HYDROCEPHALUS
HYPERACTIVITY
HYPERALGESIA
- HYPERGLYCEMIA
HYPERPOLARIZATION
HYPERSENSITIVITY
HYPERTENSION
HYPERTHERMIA
HYPOGLOSSAL
HYPOGLYCEMIA
HYPOPHYSECTOMY
HYPOTENSION
HYPOTHALAMUS
HYPOTHERMIA
HYPOTHYROID
HYPOVOLEMIC
HYPOXIA
- I**
IA
IB
IBOTENIC ACID
ICA
IDENTIFICATION
ILLUSION
IMAGE PROCESSING
IMAGE SEGMENTATION
IMAGING
IMIPRAMINE
IMMEDIATE EARLY GENE
IMMUNITY
IMMUNOCYTOCHEMISTRY
IMMUNOELECTRON
IMMUNOGLOBULIN
IMMUNOHISTOCHEMIS-TRY
IMMUNOREACTIVITY
IMMUNOSUPPRESSION
IMPLANT
IN SITU
IN VITRO
IN VTVO
INACTIVATION
INCERTA
INDEPENDENT COMPONENT
INDOLEAMINE
INDUCTION
INFERENCE
INFERIOR
INFERIOR COLLICULUS
INFERIOR OLIVE
INFLAMMATION
INFOMAX
INFORMATION
INFRAORBITAL
INFRARED
INHIBITION
INHIBITOR
INHIBITORY
INJURY
INNOMINATA
INOSITOL
INPUT
INSECT
INSECTICIDE
INSPIRATORY
INSULA
INSULIN
INTELLIGENCE
INTERFERON
INTERHEMISPHERIC
INTERLEUKIN
INTERMEDIOLATERAL
INTERNAL REPRESENTATION
INTERNALIZATION
INTERNEURON
INTEROCULAR
INTERPEDUNCULAR
- INTERPOSITUS
INTRACELLULAR
INTRACISTERNAL
INTRACORTICAL
INTRATHECAL
INTRINSIC
INVERSE MODEL
ION
IOTA
IP3
IPSC
IPSP [INHIBITORY
POSTSYNAPTIC POTENTIAL]
IRIS
ISCHEMIA
ISLET-3
ISOLATION
ISTHMI
- J**
JAPANESE MONKEY
JAW
JIMPY
JOINT
JUN
JUNCTION
- K**
KAINATE
KAINIC ACID
KAPPA
KETAMINE
KIDNEY
KILON
KINASE
KINDLING
KINESIN
KINETIC [KINETICS]
KNOCK-IN
KNOCKOUT
KOHONEN NETWORK
KOLLIKER-FUSE
KORSAKOFF
- L**
L-TYPE
LI
LABYRINTH
LACTATE
LACTATION
LACZ
LAMBDA
LAMINA
LAMININ
LANGUAGE
LARYNGEAL
LASER
LATERALIZATION
LATERAL
LATERAL GENICULATE
[LGB, LGN]
LATERAL LEMNISCUS
LATERAL LINE
LATERAL POSTERIOR [LP]
LATERALIZATION
LDT
LEAD
LEARNING
LEARNING DYNAMICS
LECTIN
LEG
LEMNISCUS
LEUCINE ZIPPER
LEUKEMIA

LH [LUTEINIZING HOR-MONE]
 LHRH
 LIBER
 LIGHT
 LIMB
 LIMBIC
 LIMIT CYCLE
 LIMULUS
 LINAGE
 LINGUISTIC
 LIPASE
 LIPID
 LIPOPROTEIN
 LIPOSOME
 LISSAUER
 LISTENING
 LITHIUM
 LIVER
 LIVING
 LOBE
 LOCAL
 LOCALIZATION
 LOCOMOTION
 LOCOMOTOR
 LOCUS
 LONG-TERM
 LORDOSIS
 LSD
 LTD [LONG-TERM
 DEPRESSION]
 LTP [LONG-TERM
 POTENTIATION]
 LUNG STRETCH
 LURCHER
 LYSSOSOME

M

MACACA FUSCATA
 MACAQUE MONKEY
 MACROPHAGE
 MACULA
 MAGNESIUM [MG]
 MAGNETIC
 MAGNOCELLULARIS
 MAGNUS
 MALB
 MALNUTRITION
 MAO [MONOAMINE OXIDASE]
 MAP ESTIMATION
 MAP KINASE
 MAPPING
 MARKOV RANDOM FIELD
 MASTICATION
 MATERNAL
 MATING
 MATRIX
 MATURATION
 MAUTHNER
 MAZE
 MECHANOSENSORY
 MEDIAL
 MEDIAL GENICULATE
 MEDIAN EMINENCE
 MEDIAN NERVE
 MEDULLA
 MEG
 [MAGNETOENCEPHALOGRAPHY]
 MEJPS [MINIATURE
 EXITATORY JUNCTIONAL
 POTENTIALS]
 MELATONIN
 MEMBRANE
 MEMBRANE POTENTIAL
 MEMORY

MENTAL
 MEPP
 MESENCEPHALIC
 METABOLISM
 METABOTROPIC
 METALLOTHIONEIN
 METHAMPHETAMINE
 METHIONINE
 METHYLATION
 MEYNERT
 MGLUR
 MICE
 MICRODIALYSIS
 MICROELECTRODE
 MICROFILAMENT
 MICROGLIA
 MICROSCOPY
 MICROSTIMULATION
 MICROTUBULE
 MICROVESSEL
 MICTURITION
 MIDBRAIN
 MIGRATION
 MIMICKRY
 MINERALOCORTICOID
 [ALDOSTERONE]
 MITOCHONDRIA
 MITOSIS
 MOBILE ROBOT
 MODEL
 MODULAR NETWORK
 MODULATION
 MOLECULE
 MOLLUSC
 MONKEY
 MONOAMINE
 MONOAMINE OXYDASE
 MONOCLONAL
 MONOULAR
 MONOSYNAPTIC
 MORPHINE
 MORPHOLOGY
 MORPHOMETRY
 MOSSY FIBER
 MOTILITY
 MOTIVATION
 MOTONEURON
 [MOTOR NEURON]
 MOTOR
 MOTOR CORTEX
 MOTOR UNIT
 MOUSE
 MOVEMENT [MOTION, MOTOR
 ACTIVITY]
 MPER [MOUSE PER]
 MPTP
 MRI [MAGNETIC
 RESONANCEIMAGING]
 MRNA
 MSG [MONOSODIUM
 GLUTAMATE]
 MST
 MU
 MULTILAYERED NETWORK
 MULTI-MODAL
 MULTIPLE SCLEROSIS
 MULTIPLE SPINDLE
 MULTISENSORY
 MUSASHI
 MUSCARINIC
 MUSCIMOL
 MUSCLE
 MUSCLE SPINDLE
 MUTANT

MUTATION
 MYASTHENIA
 MYELIN
 MYENTERIC
 MYOCARDIAL
 MYOCLONUS
 MYOSIN
 MYOTATIC
 MYOTUBE

N

NA-K ATPASE
 NADPH
 NALOXONE
 NAP-22
 NARCOTIC
 NASAL
 NATRIURETIC
 NAUSEA
 NAVIGATION
 NCAM
 NECK
 NECROSIS
 NEGATIVE
 NEOCOGNITRON
 NEOCORTEX
 NEONATAL
 NERVE
 NESTIN
 NETWORK
 NEURAL
 NEURAL TUBE
 [NEURALCREST, NEURAL
 PLATE]
 NEURITE
 NEUROBLASTOMA
 NEUROCHEMICAL
 NEUROENDOCRINE
 NEUROFILAMENT
 NEUROGENESIS
 NEUROHYPOPHYSIS
 NEUROLEPTIC
 NEUROMODULATION
 NEUROMUSCULAR
 NEURON
 NEURONAL
 NEUROPATHOLOGY
 NEUROPATHY
 NEUROPEPTIDE
 NEUROPHYSIN
 NEUROFIL
 NEUROFILIN
 NEUROPSIN
 NEUROSECRETION
 NEUROSTEROID
 NEUROTENSIN
 NEUROTOXICITY
 NEUROTRANSMISSION
 NEUROTRANSMITTER
 NEUROTROPHIC
 NEUROTROPHIN
 NEUROTROPIC
 NEWT
 NG108-15
 NGF [NERVE GROWTH
 FACTOR]
 NICOTINE
 NICOTINIC
 NICTITATING
 NIGROSTRIATAL
 NIRS [NEAR-INFRARED
 SPECTROSCOPY]
 NITRIC OXIDE

NMDA [N-METHYL-D-
 ASPARTATE]
 NMR
 NOCICEPTIN
 NOCICEPTION
 NODE
 NODOSE
 NOISE
 NONLINEAR
 NONREM
 NORADRENALINE
 NORADRENERGIC
 NOREPINEPHRINE
 [NORADRENALINE]
 NOTCH
 NOXIOUS
 NPY [NEUROPEPTIDE Y]
 NT-3
 NTS
 NU
 NUCLEOLUS
 NUCLEOTIDE
 NUCLEUS
 NUCLEUS TRACTUS SOLITARI
 NYSTAGMUS

O

OBESITY
 OBLONGATA
 OCAM
 OCCIPITAL
 OCTAPEPTIDE
 OCTOPAMINE
 OCULAR
 OCULOMOTOR
 ODOR
 OFF
 OLFACATION
 OLFATORY
 OLIGODENDROCYTE
 [OLIGODENDROGLIA]
 OLIGONUCLEOTIDE
 OLIVARY
 OLIVE
 OMEGA
 OMICRON
 ON
 ON-LINE
 OOCYTE
 OPERANT
 OPIATE [MORPHINE]
 OPIOID
 OPTIC
 OPTICAL
 OPTICAL FLOW
 OPTIMIZATION
 OPTOKINETIC
 ORAL
 ORBITOFRONTAL
 OREXIN
 ORGAN
 ORGANOPHOSPHATE
 ORGANOTYPIC
 ORIENTATION
 ORIENTING
 ORNITHINE
 ORPHAN
 OSCILLATION
 OSCILLATOR
 OSMOTIC PRESSURE
 OUABAIN
 OUTGROWTH
 OUTPUT
 OVARY

OXIDATION
OXOTREMORINE
OXYGENASE
OXYGENATION
OXYGENE
OXYTOCIN

P

PACEMAKER
PACINIAN
PAIN
PALMITATE
PANCREAS
PARACHLOROPHENYLALANINE
PARABRACHIAL
PARAFASCICULAR
PARAHIPPOCAMPAL
PARALLEL
PARALYSIS
PARAMECIUM
PARASYMPATHETIC
PARAVENTRICULAR
PARIETAL
PARKINSON
PARVALBUMIN
PASSIVE AVOIDANCE
PATCH CLAMP
PATTERN
PATTERN DISCRIMINATION
PAVLOV
PC12
PCA
PCR
PDZ
PEDUNCLE
PEDUNCULOPONTINE
TEGMENTAL NUCLEUS
PENICILLIN
PENIS
PENTOBARBITAL
PEPTIDE
PEPTIDERGIC
PERCEPTION
PERFORANT
PERFUSION
PERIAQUEDUCTAL GRAY
PERIARCUATE
PERIOD
PERIPHERAL
PERIRHINAL
PERISTRIATE CORTEX
PERIVENTRICULAR
PERMEABILITY
PEROXIDATION
PESTICIDE
PET [POSITRON EMISSION
TOMOGRAPHY]
PHARMACODYNAMICS
PHASE
PHENCYCLIDINE
PHENOBARBITAL
PHENOTYPE
PHENYLETHANOLAMINE
PHENYTOIN
PHEOCHROMOCYTOMA
[PC12, PC-12]
PHI
PHORBOL
PHOSPHATASE
PHOSPHATIDYLINOSITOL
PHOSPHODIESTERASE
PHOSPHOINOSITIDE
PHOSPHOLIPASE
PHOSPHOLIPID

PHOSPHORYLATION
PHOTO-LABELLING
PHOTOLYSIS
PHOTORECEPTOR
PHRENIC
PHYSOSTIGMINE
PI
PIA
PICROTOXIN
PIGMENT
PIMOZIDE
PINEAL
PIPERAZINE
PLRIFORM [PYRIFORM]
PIT
PITUITARY
PKC
PLACODE
PLASMA
PLASMA MEMBRANE
PLASMINOGEN
PLASTICITY
PLATE
PLATELET
PLEXIN
PLEXUS
PNMT [[PHENYL-ETHANO-
LAMINE-N-METHYL
TRANSFERASE]
POLYAMINE
POLYDIPSIA
POLYGLUTAMINE
POLYPEPTIDE
POMC [PROOPIO-
MELANOCORTIN]
PONS
PORPHYRIA
POSTCENTRAL
POSTERIOR
POSTMORTEM
POSTNATAL
POSTREMA
POSTSYNAPTIC
POSTTETANIC
POSTURE
POTASSIUM [K]
POTENSIAL
POTENTIATION
PREDICTION
PREFERENCE
PREFRONTAL
PREGANGLIONIC
PREMOTOR
PRENATAL
PREOPTIC
PREPYRIFORM
PRESENILIN
PRESTRIATE
PRESYNAPSE
PRESYNAPTIC
PRETECTUM
PRF [PROLACTIN RELEASING
FACTOR]
PRIMARY
PRIMATE
PROBABILITY
PROCEDURAL
PROCESSING
PROCTOLIN
PROGENITOR
PROGESTERONE
PROJECTION
PROLACTIN
PROLIFERATION

PROMOTER
PROPERTIES
PROPRIOCEPTIVE
[MYO-TATIC]
PROPRIOSPINAL
PROSTAGLANDIN
PROTEASE
PROTEIN
PROTEIN KINASE
PROTEIN SYNTHESIS
PROTEOLYCAN
PROTEOLIPID
PROTEOLYSIS
PSD
PSI
PSYCHOPHYSICS
PUBERTY
PULSATILE
PULSE CODING
PULVINAR
PUMP
PUNISHMENT
PUPIL
PURIFY
PURINERGIC
PURKINJE CELL
PURSUTT
PUTAMEN
PYLORUS
PYRAMIDAL

Q

QUAKING
QUANTAL
QUINOLINIC
QUISQUALATE

R

RADIOIMMUNOASSAY
RAFT
RAPHE
RAT
RATE CODING
REACTION
REAL TIME
REAR
REARING
RECEPTIVE FIELD
RECEPTOR
RECOGNITION
RECORDING
RECOVERY
RECRUITMENT
RECTIFICATION
RECURRENT NETWORK
RED NUCLEUS
REDUNDANT
REELER
REELIN
REFLEX
REFRACTORY
REGENERATION
REGULARIZATION
REINFORCEMENT
REINFORCEMENT LEARNING
REINNERVATION
RELATED
RELEASE
REM
RENAL
RENIN
RENSHAW CELL
REPEAT
REPRESENTATION

REPRODUCTION
RESERPINE
RESONANCE
RESPIRATION
RESPONSE
RETENTION
RETICULAR
RETICULOSPINAL
RETICULUM
RETINA
RETINAL GANGLION CELL
RETINOGENICULATE
RETINOTECTAL
RETRIEVAL
RETROGRADE
RETROSPLENIAL
REWARD
RHO
RHYTHM
RNA
ROBOT
ROD
ROTATION
RT-PCR
RUBROSPINAL
RYANODINE

S

SACCADE
SACCULUS
SALIVARY GLAND
SALT
SATIETY
SCAN
SCG10
SCHIZOPHRENIA
SCHWANN CELL
SCIATIC
SCN
SCOPOLAMINE
SCRAPIE
SEARCH
SECOND
SECRETION
SEDATION
SEGMENTS
SEIZURE
SELECTIVE
SELF ORGANIZATION
SELF-ADMINISTRATION
SELF-STIMULATION
SEMAPHORIN
SEMICIRCULAR CANAL
SENILITY
SENSITIZATION
SENSOR
SENSORIMOTOR
SENSORY NEURONS
SEPTUM
SEQUENTIAL
SERINE
SEROTONERGIC
SEROTONIN
SERUM
SEX
SEXUAL DIMORPHISM
SHAKER
SHAPE
SHOCK
SIGMA
SIGNAL
SIMULATION
SINGLE UNIT
SKELETAL

SKIN
SLEEP
SLICE
SLOW
SMOOTH
SNARE
SNIFFING
SODIUM [NA]
SOLEUS
SOLITARY [SOLITARIUS]
SOMATOSENSORY
SOMATOSTATIN
SONG
SONGBIRD
SOUND
SPARSE
SPASTICITY
SPATIAL
SPATIO-TEMPORAL
SPEECH
SPIKE
SPINAL
SPINE
SPINOTHALAMIC
SPLEEN
SPLICING
SPM
SPREADING DEPRESSION
SPROUTING STABILITY
STAIN
STARTLE
STATE MACHINE
STATUS EPILEPTICUS
STEM CELL
STERIOD
STIFFNESS
STIMULATION
STOCHASTIC
STOMATOGASTRIC
STORAGE
STORAGE CAPACITY
STRABISMUS
STRESS
STRETCH REFLEX
STRIA TERMLNALIS
STRIATE
STRIATUM
STROKE
STRUCTURE
SUBCELLULAR
SUBCORTICAL
SUBFORNICAL
SUBICULUM
SUBSTANCE K
SUBSTANCE P
SUBSTANTIA GELATINOSA
SUBSTANTIA NIGRA
SUBTHALAMIC
SUBTRACTION
SUBUNIT
SUCKLING
SUCROSE
SUICIDE
SULCUS
SUMMATION
SUPERFAMILY
SUPERIOR
SUPERSENSITIVITY
SUPERVISED LEARNING
SUPPLEMENTARY
SUPPRESSION
SUPRACHIASMATIC
SUPRA OPTIC
SURAL

SURFACE
SURVIVAL
SWEAT
SWIMMING
SYMBOL
SYMPATHETIC
SYNAPSE
SYNAPSN
SYNAPTIC
SYNAPTOGENESIS
SYNAPTOSOME
SYNAPTOTAGMIN
SYNCHRONIZATION
SYNCHRONY
SYNDROME
SYNTHESIS
SYSTEM
T
TACTILE
TAG
TAIL
TAIL-FLICK
TARGET
TARGETING
TASTE
TASTE BUD
TAU
TAURINE
TAXOL
TECTUM
TEGMENTUM
TELENCEPHALON
TELEOST
TEMPERATURE
TEMPORAL
TENDON
TERMINAL
TESTOSTERONE
TETANUS
TETRAHYDROBIPTERIN
THALANUS
THC
THEOPHYLLINE
THEORY
THERMO-SENSITIVE
THERMOREGULATION
THETA
THETA-RHYTHM
THIAMINE
THY-1
THYMUS
THYROXINE
TIME
TISSUE
TNF
TOLERANCE
TONGUE
TOOL USE
TOOTH
TOPOGRAPHY
TOUCH
TOURETTE
TOXICITY
TOXIN
TRACER
TRACT
TRAINING
TRANSCRANIAL MAG NETIC
STIMULATION
TRANSCRIPTION
TRANSDUCTION
TRANSFER
TRANSFERRIN

TRANSGENIC
TRANSMISSION
TRANSMITTER
TRANSPLANT
TRANSPLANTATION
TRABSPORT
TRANSPORTER
TRAPEZOID BODY
TRAUMA
TREADMILL
TREMOR
TRH
TRIJLUOPERAZINE
TRIGEMINAL
TRIMETHYLTIN
TRK
TRNA
TROPIC
TROPIC
TRYPTOPHAN
TSH [THYROID STIMULATING
HORMONE]
TTX [TETRODOTOXIN]
TUBLIN
TUMOR
TUNING
TURNOVER
TWITCH
TYMPANIC
TYROSINE
TYROSINE HYDROXYLASE
U
ULTRADIAN
ULTRASTRUCTURE
UNIT
UNSUPERVISED LEARNING
UPSILON
UPTAKE
URINARY
UTERUS
V
V1
V4
VAGINA
VAGUS
VANILOID
VARIABILITY
VASCULAR
VASOACTIVITY
VASOPRESSIN
VECTOR
VELOCITY
VENOM
VENTRAL
VENTRICLE
VENTROLATERAL
VENTROMEDIAL
VERGENCE
VERMIS
VESICLE
VESL-IS
VESTIBULAR
VIBRATION
VIBRISSA [WHISKER]
VIP
VIPER
VIRUS
VISION
VISUAL
VITAMIN
VLSI
VOCAL

VOCALIZATION
VOLITION
VOLTAGE
VOLTAGE CLAMP
VOLTAGE SENSITIVEDYE
VOMERONASAL ORGAN
VTA [VENTRAL
TEGMENTALAREA]

W
W-CELL
WAKING
WALKING
WATER
WAVE
WEAVER
WEIGHT
WGA [WHEAT GERM
AGGLUTININ]
WHOLE CELL
WING
WITHDRAWAL
WORK
WORKING
WRIST

X
X-CELL
X-IRRADIATION [X-RAY]
XENOPUS
XI

Y
Y-CELL
YAWNING
YOHIMBINE
YOTARI

Z
ZEBRA FINCH
ZEBRA FISH
ZETA
ZIC
ZIF268
ZINC
ZONA INCERTA
ZUCKER



第48回 日本神経化学学会大会 宿泊ご案内

拝啓 時下ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。この度は、福岡市（JALリゾート シーホークホテル福岡）におきまして、『第48回日本神経化学学会大会』が開催されますことを心よりお祝い申し上げます。

この度、本学会にご参加されます皆様方の便宜を図るため、ご宿泊のお世話をJTB福岡支店(JTBコンベンションサポートセンター)がお取り扱いさせて頂くことになりました。

つきましては、下記案内をご検討いただき、お早目にお申込みを賜ります様お願い致します。

敬具

(株)ジェイティービー福岡支店
支店長 江口 修二

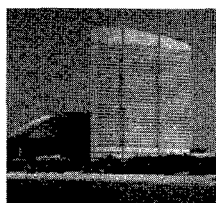
【宿泊プランご案内】

【宿泊期間】 平成17年9月28日(水)～9月30日(金) 1～3泊

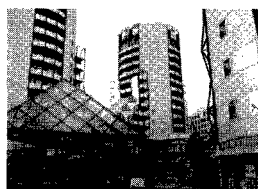
【宿泊条件】 1泊朝食付、税・サービス料込(お一人様)

地区	ランク	ホテル名	料 金	申込番号	ホテル位置
学会会場	S	J A L リゾート シーホークホテル福岡	シングル(1名利用) 12,500円	1	学 会 会 場 (福岡ドーム隣接) 地下鉄唐人町駅より
			ツイン(2名利用) 11,500円	2	
			ツイン(1名利用) 21,000円	3	
			ダブル(1名利用) 17,000円	4	
百道地区	A	ハイアット・レジデンシャル ホテルスイート・福岡	シングル(1名利用) 10,500円	5	学会会場より徒歩7分
			ツイン(2名利用) 9,000円	6	
			ツイン(1名利用) 13,000円	7	
	C	Hotel・TWINS M O M O C H I	シングル(1名利用) 6,500円	8	学会会場より徒歩6分
			ツイン(2名利用) 5,500円	9	
天神地区	B	アークホテル博多ロイヤル	シングル(1名利用) 9,500円	10	地下鉄天神駅より徒歩6分
	C	ホテルアセント福岡	シングル(1名利用) 8,100円	11	地下鉄天神駅より徒歩5分
博多駅	B	ホテルサンルート博多	シングル(1名利用) 8,500円	12	JR博多駅より徒歩2分
	D	サンライフホテル	シングル(1名利用) 7,500円	13	JR博多駅より徒歩2分

■ホテルのご希望についてはお申込み順に申し受けしますが、満室の場合は同クラス又は他のクラスのホテルに変更になることがあります。



JALリゾート
シーホークホテル福岡



ハイアット・レジデンシャルホテル



Hotel・TWINS・MOMOCHI

【宿泊お申込み方法】

別紙申込書に必要事項をご記入の上、下記JTBまでFAX又は郵送にてお申込み下さい。

【お申込み締切日】 平成17年8月31日(水)

申込み締切日以降のお申込みも受付いたしますが、確保数に限りがございますのでお早目にお申込み下さい。

【宿泊料金のお支払い】

◇宿泊予約確認証等と同時にご請求書をお送りいたしますので、銀行振込又はクレジットカードにてお支払い願います。

- ◇宿泊予約確認証等は、学会2週間前頃までに発送いたします。
 ◇宿泊事務手数料(発送諸経費等含む)としてお1人様に付き300円申し受け致します。
 ◇銀行振込における振込手数料は各自ご負担頂きますようお願いいたします。

【取消料について】

お申込後、ご都合で宿泊のご予約を取り消される場合、1名様につきまして下記の取消料を申し受けますので予めご了承願います。

取消日（旅行開始日の前日から起算してさかのぼって）	取 消 料
1) 6日目にあたる日以降の解除(2・3を除く)	旅行代金の20%
2) 旅行開始日当日の解除(12:00まで)	旅行代金の50%
3) 旅行開始後の解除(12:00以降)又は無連絡不参加	旅行代金の100%

※お支払済みの場合、取消料を差し引きました代金を学会終了後に払戻しさせていただきます。
 事務処理上、ご返金に多少日数がかかりますので予めご了承下さい。

【交通・その他ご旅行について】

航空券(特割・早割等)・JR券等のお手配も致しますので、お気軽にお問合せ下さい。
 なお、お手配させて頂きましたチケット類は宅配便等で送付させて頂きます。

【お申込み・お問い合わせ先】

JTBコンベンションサポートセンター 『第48回日本神経化学学会大会』係
 TEL:092-751-2102 FAX:092-751-4098
 〒810-0072 福岡市中央区長浜1-1-35 新KBCビル6F
 (営業時間) 月～金曜日 9:30～17:30 土・日曜・祝祭日は休業

旅 行 条 件 (要約)

当ご案内(パンフレット)の旅行は次の条件に基づきます。

●主催旅行契約

この旅行は、(株)ジェイティービー福岡支店(福岡市中央区長浜1-1-35 国土交通大臣登録旅行業第64号。以下「当社」といいます。)が主催する旅行であり、この旅行に参加されるお客様は当社と主催旅行契約を締結することになります。

又、契約の内容・条件は宿泊プラン条件のほか、下記条件、出発前にお渡しする確定書面及び当社旅行業約款主催旅行契約の部によります。

●旅行契約成立

所定の申込書にご記入いただき、FAX又は郵送にてお申込み下さい。旅行契約は当社が契約の締結を承諾し、申込金又は旅行代金を受領したときに成立いたします。

●旅行代金に含まれるもの

宿泊プランに明示した宿泊プラン料金、食事代及び消費税等諸税。

●前項のほかは旅行代金に含まれません。その一部を例示します。

クリーニング代、電話電報料、追加飲食等個人的性質の諸費用及びそれに伴う税・サービス料金、ご自宅から発着地までの交通費。

●この旅行条件は2005年2月1日を基準としております。

その他の旅行条件は、別途お渡しする旅行条件書、最終日程表、並びに当社主催旅行約款によります。

主催 (株)ジェイティービー

一般旅行業務取扱主任者：武井 悟



国土交通大臣登録旅行業第64号
 日本旅行業協会正会員
 東京都品川区東品川2-3-11 140-8602

一般旅行業務取扱主任者とは、お客様の旅行を取り扱う営業所での取引に関する責任者です。この旅行契約に關し、担当者からの説明にご不明な点があれば、ご遠慮なく上記の取扱責任者にお訊ねください。

申込書

第48回 日本神経化学会大会 宿泊プラン申込書

申込み代表者名		勤務先等						
郵送物送付先 ご住所	〒 -			T E L	()			
				F A X	()			
(勤務先・自宅)								
フリガナ		性別	宿 泊 日 (9 月)					備 考 (同室者名等)
氏 名			第1希望 申込番号	第2希望 申込番号	28日	29日	30日	
記入例	フクオカタロウ 福岡太郎	男	1	6	○	○		
1								
2								
3								
4								
5								

※ツインをご希望の方は、備考欄に同室者名をご記入下さい。

【お支払い方法】 該当する番号に○印を付け、必要事項をご記入下さい。

1. 銀行振込みにて支払い

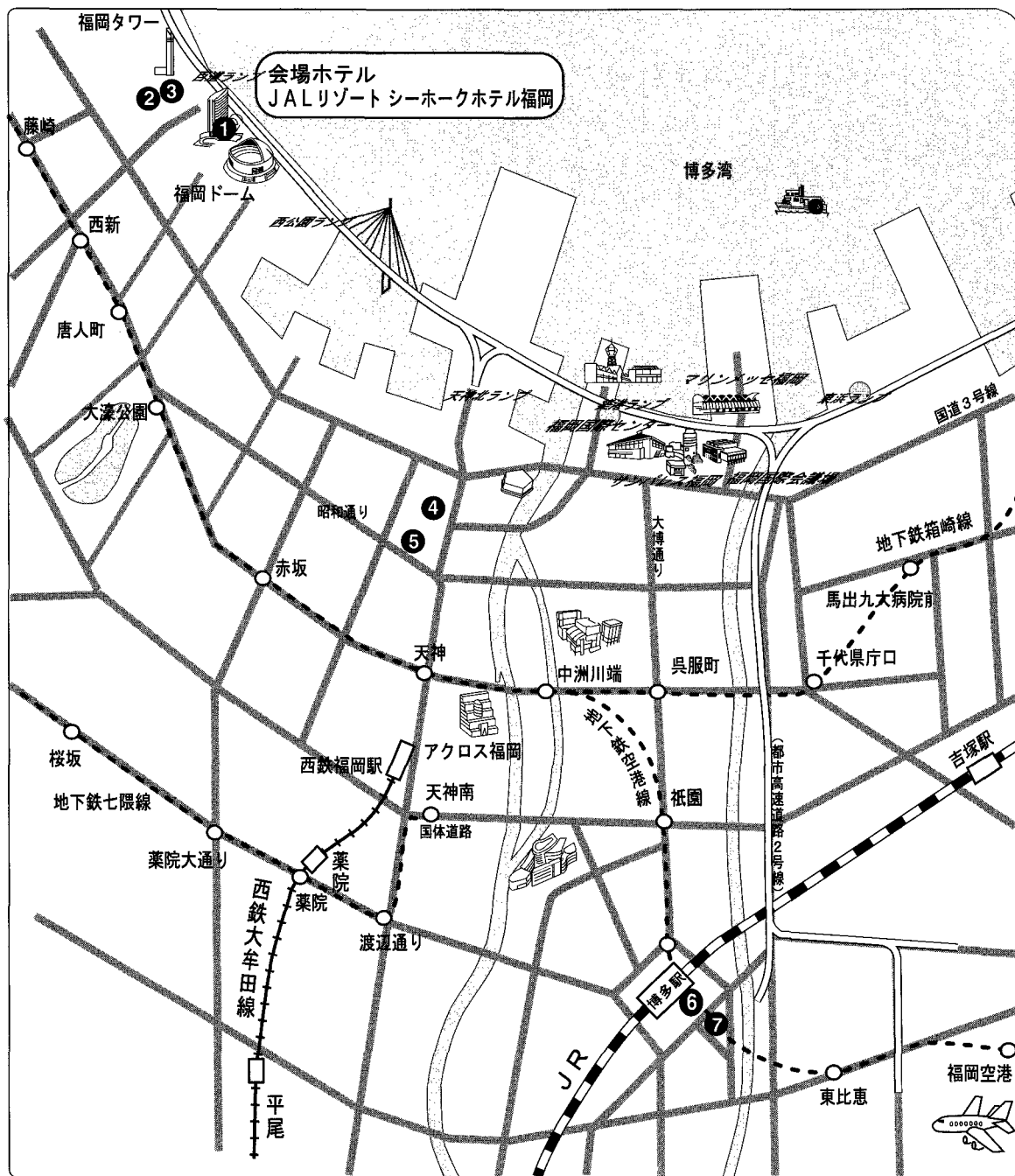
変更・取消が発生した場合の返金先をご記入ください。	銀 行 名	銀行
	支 店 名	支店
	口座番号	普通／当座：
	口座名義	(カタカナでご記入下さい)

2. クレジットカードにて支払い (利用カード会社の番号に○印を付けて下さい。)

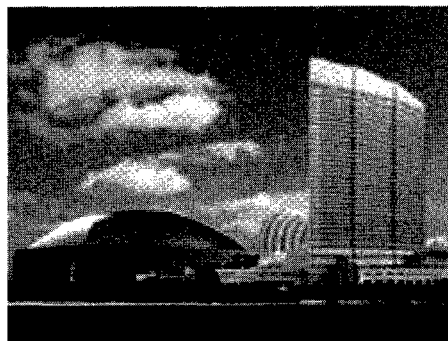
利用カード会社名				引落しカード番号及び有効期限	
1	J T B カ ー ド	5	V I S A	カードNo.	年 月まで有効
2	ダ イ ナ ー ス	6	マ ス タ ー カ ー ド		
3	日 本 信 販	7	D C カ ー ド		
4	J C B	8	A M E X		

クレジットカードご署名	
-------------	--

《お申込み・お問い合わせ先》 JTBコンベンションサポートセンター
TEL:092-751-2102 FAX:092-751-4098



- ① JALリゾート シーホークホテル福岡
- ② ハイアットレジデンシャルホテルスイート・福岡
- ③ Hotel・Twins・Momochi
- ④ アークホテル博多ロイヤル
- ⑤ ホテルアセント福岡
- ⑥ ホテルサンルート博多
- ⑦ サンライフホテル2・3



JALリゾート
シーホークホテル福岡

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

日本神経化学会では2000年度より神経化学分野の優秀な若手研究者を対象に、日本神経化学会奨励賞を贈呈しています。本年度も候補者を募集致しますので、下記の事項を注意深くお読みいただき、奮ってご応募下さい。

なお、奨励賞受賞者の発表と授賞式は本年度の第48回日本神経化学会の会期中に行います。最優秀奨励賞受賞者には副賞としてメダルと金十萬円が贈られます。さらに「神経化学」誌にご自身が書かれた総説を掲載し、また、次年度の大会でシンポジウムを企画することができます。

(1) 候補者の対象

本会の会員歴3年以上、研究歴3年以上で、本会で積極的に発表した実績を持ち、平成17年4月1日現在で満40歳未満の方。

(2) 応募方法

原則的に自薦とします。申請希望者は以下の書類を、平成17年5月16日（必着）までに、下記事務局へ、必ず簡易書留（宅配便も可）にて送付して下さい。なお、応募書類は返却致しません。

- 1) 研究の概要：申請研究の概要を＜研究題目（和英両方のタイトルをつけて下さい）＞＜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。この研究の概要は奨励賞受賞シンポジウムの際に、抄録として会員に配布されます。
- 2) 申請者の略歴：大学卒業からの略歴を記載すること。学位の種類、取得年月日、取得機関も明示すること。また、過去5年程度の日本神経化学会大会における発表歴を必ず記載すること。
- 3) 業績目録：英文原著、英文総説、和文原著、和文総説に分けて、全著者名、発表年、タイトル、雑誌名、巻、開始および最終ページを記入すること。申請者名は太字にするか、下線を引くこと。学会の抄録や要旨、Proceedingsなどは含めず、業績目録の書式は“Journal of Neurochemistry”の投稿規定に準じること。
- 4) 選考に関連する主要論文の別刷り：3編を8部ずつ添付すること。

(3) 選考方法

本年度の選考委員会による書類審査で数名の奨励賞受賞者を選出します。受賞者には第48回日本神経化学会（福岡大会）の会期中に開催される「日本神経化学会奨励賞受賞シンポジウム（最優秀奨励賞選考会）」において研究成果を発表していただきます。発表と質疑は英語で行います。その後の選考委員会で最優秀奨励賞受賞者を決定し、大会期間中に奨励賞と最優秀奨励賞の授賞式を行いますので、応募は奨励賞受賞シンポジウムで発表の出来る方に限らせていただきます。このシンポジウムは一般の参加者にも公開されます。

本年度選考委員は以下の通りです。

西澤 正豊（委員長／新潟大）

田代 朋子（青山学院大）

津田 正明（富山医科薬科大）

仲嶋 一範（慶應義塾大）

福井 裕行（徳島大）

山脇 成人（広島大）

和中 明生（奈良県医大）

*「選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考に加わらない（奨励賞内規5.）」と定められております。

(4) 締 切

平成17年5月16日（月）必着

(5) 応募書類の送付先

〒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

日本神経化学会奨励賞選考委員会

TEL：03-5361-7107 FAX：03-5361-7091

学 会 掲 示 板

理研 BSI サマープログラム2005のお知らせ

理化学研究所脳科学総合研究センター（BSI）では、2005年度も脳科学に関心をもった国内外の若手研究者（大学院生、博士研究員など）を対象としたサマープログラムを開催いたします。詳細をホームページに掲載しておりますので、関心のある方はぜひご覧ください。ご応募をお待ちしております。

サマープログラムには、2ヶ月間 BSI のひとつの研究室に滞在し研究を実体験するインターンシップコースと、2週間のレクチャーコースという2つのコースがあります。今年のレクチャーコースは、“Neurobiology of Mental Disorders and the Mind” というテーマで開催されます。

開催期日：＜インターンシップコース＞ 2005年6月27日～8月27日

＜レクチャーコース＞ 2005年7月12日～7月22日

講師：Nancy C. Andreasen (Univ. of Iowa)

Ursula Bellugi (Salk Institute)

Douglas Blackwood (Univ. of Edinburgh)

Patricia S. Churchland (UCSD)

Chris D. Frith (University College London)

Uta Frith (University College London)

Michael S. Gazzaniga (Dartmouth College)

Rene Hen (Columbia Univ.)

Nobumasa Kato (Univ. of Tokyo)

Tadafumi Kato (RIKEN BSI)

James F. Leckman (Yale Univ.)

Charles B. Nemeroff (Emory Univ.)

Adrian Raine (Univ. of Southern California)

Tetsuya Suhara (Natl. Inst. Radiol. Sci.)

John E. Spiro (Senior Editor, Nature)

シンポジウム：Molecular Cascades of Schizophrenia

(Itokawa M, Miyakawa T, Yoshikawa T)

Neurobiology of Depression (Kunugi H, Okamoto Y, Yamada M)

場所：理化学研究所 脳科学総合研究センター（埼玉県和光市）

申込締切：2005年2月28日（必着）

参加申し込み・問い合わせ先：

〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1
理化学研究所 脳科学総合研究センター
サマープログラム実行委員会
<http://www.brain.riken.jp/summer.html>
FAX：048-462-4914
E-mail：info@summer.brain.riken.jp

千里ライフサイエンスセミナー ブレインサイエンスシリーズ第18回

「ストレスに耐える脳、耐えられない脳」

日 時：平成17年10月14日（金）10：00～17：10

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール

着 眼 点：ますます複雑化する現代社会において、うつ病・PTSD・摂食障害などのストレス関連疾患が増え続けている。とくに、わが国の年間自殺者は3万人を超え、うつ病は社会問題となっている。我々の脳はストレスとどのように闘い、またどのような条件下でそれが破綻していくのか。本セミナーでは、基礎医学・臨床医学のそれぞれの視点で、ストレス脆弱性の形成、ストレスへの適応と適応破綻の脳内分子機構についてお話いただき、ストレス関連疾患の予防と治療の戦略を考える手がかりとしたい。

コーディネーター：

大阪大学大学院医学系研究科 遠山正彌
和歌山県立医科大学 仙波恵美子

プログラム：1. 脳の発達とストレス脆弱性

山口大学医学部高次神経科学 中村彰治

2. BDNF とうつ病

千葉大学大学院医学研究院精神医学 橋本謙二

3. ストレスから疲労状態へ——疲労の脳科学

大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 渡辺恭良

4. 慢性ストレスによるうつ病の発症機序と漢方

㈱ツムラ 医薬評価研究所 溝口和臣

5. ストレス関連障害の脳イメージング

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 谷内一彦

6. PTSDの脳メカニズム

東京大学大学院医学系研究科精神医学 笠井清登

定 員：300名

参 加 費：会員（大学・官公庁職員、当財団の賛助会員） 3,000円
非会員 5,000円、学生 1,000円

申し込み要領：(1) 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 E-mail で下記宛お申し込み下さい。
(2) 事務局より受付の通知を返送いたしますので、通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。
(3) 入金を確認後、通常 2 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申 込 先：（財）千里ライフサイエンス振興財団ブレインサイエンス係
〒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：tkd-lsf@senri-lc.co.jp

公益信託山村富美記念女性自然科学者研究助成基金 助成公募（平成17年度）

下記の助成を行うことになりました。希望者は申請書を事務局にお送り下さい。

- **対 象：**わが国の大学、国公立又は非営利事業財団等の研究機関において、自然科学（化学及びそれに関連ある物理学・生物学）の基礎研究に従事する若手女性研究者（国籍を問わない）。
- **助成の種類：**山村フェロー：博士号を取得している若手女性研究員（2 百万円）合計数名 2 年間助成。
- **申込締切日：**2005年 3 月31日（木）
- **申 請 書：**中央三井信託銀行のホームページからダウンロードしてください。
http://www.chuomitsui.co.jp/koueki/k_topm.html
- **申込・問合せ先：**
〒105-8574 東京都港区芝 3 - 33 - 1
中央三井信託銀行本店法人営業第二部公益信託課内山村基金事務局
TEL：03-5232-8911 FAX：03-5232-8919
noriko_kondou@mitsuitrust-fg.co.jp

第5回（平成17年度）財団法人材料科学技術振興財団山崎貞一賞 候補者募集

1. 授賞対象分野

- (1) 「材料」 (2) 「半導体及び半導体装置」 (3) 「計測評価」
- (4) 「バイオサイエンス・バイオテクノロジー」

2. 授賞対象者：詳しくは下記の請求先へお問い合わせ下さるか、URLをご覧ください。

- (1) 授賞対象は、論文の発表、特許の取得、方法・技術の開発等を通じて、実用的効果につながる優れた創造的業績をあげ、かつ／もしくは、今後そのような業績をあげる可能性が高い将来性のある人（複数人も可）とします。
- (2) 受賞候補者の国籍は問わず、日本国内において業績をあげた人を授賞対象とします。
- (3) 過去に応募されたことのある人でも再応募可能です。

3. 顕彰：各分野それぞれに賞状及び副賞（メダル・賞金300万円）を贈呈します。

4. 募集期間：平成17年2月1日から4月末日必着

5. 推薦書請求先、提出先：

〒157-0067 東京都世田谷区喜多見1-18-6

財団法人 材料科学技術振興財団 山崎貞一賞事務局

TEL：03-3415-2200 FAX：03-3415-5987

E-mail：prize@mst.or.jp

URL：http://www.mst.or.jp/prize/

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@muj.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@muj.biglobe.ne.jp

In the USA

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone. 978-750-8400 FAX. 978-750-4744

編集後記

「神経化学」の編集を担当させて頂いて早2年が過ぎ、私の仕事も本号で最後となった。少しでも血の通う機関誌であれと編集委員の間で工夫を重ねたつもりである。どれほどの改善があったかは心許無いが、若手会員の研究紹介として企画した「輝け時代の担い手たち」には目を見張る内容が多かった。神経化学会の将来に光を感じた会員も多かったのではないだろうか。時代は大きく変わろうとしている。機関誌に限らず、学会のあり方にも新風を吹き込む時期かも知れない。神経化学会のさらなる発展を願って、次ぎの担当者に引き継ぎたい。

(柳澤 勝彦)

神経化学 44巻 第1号

平成 17年 3月31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
