

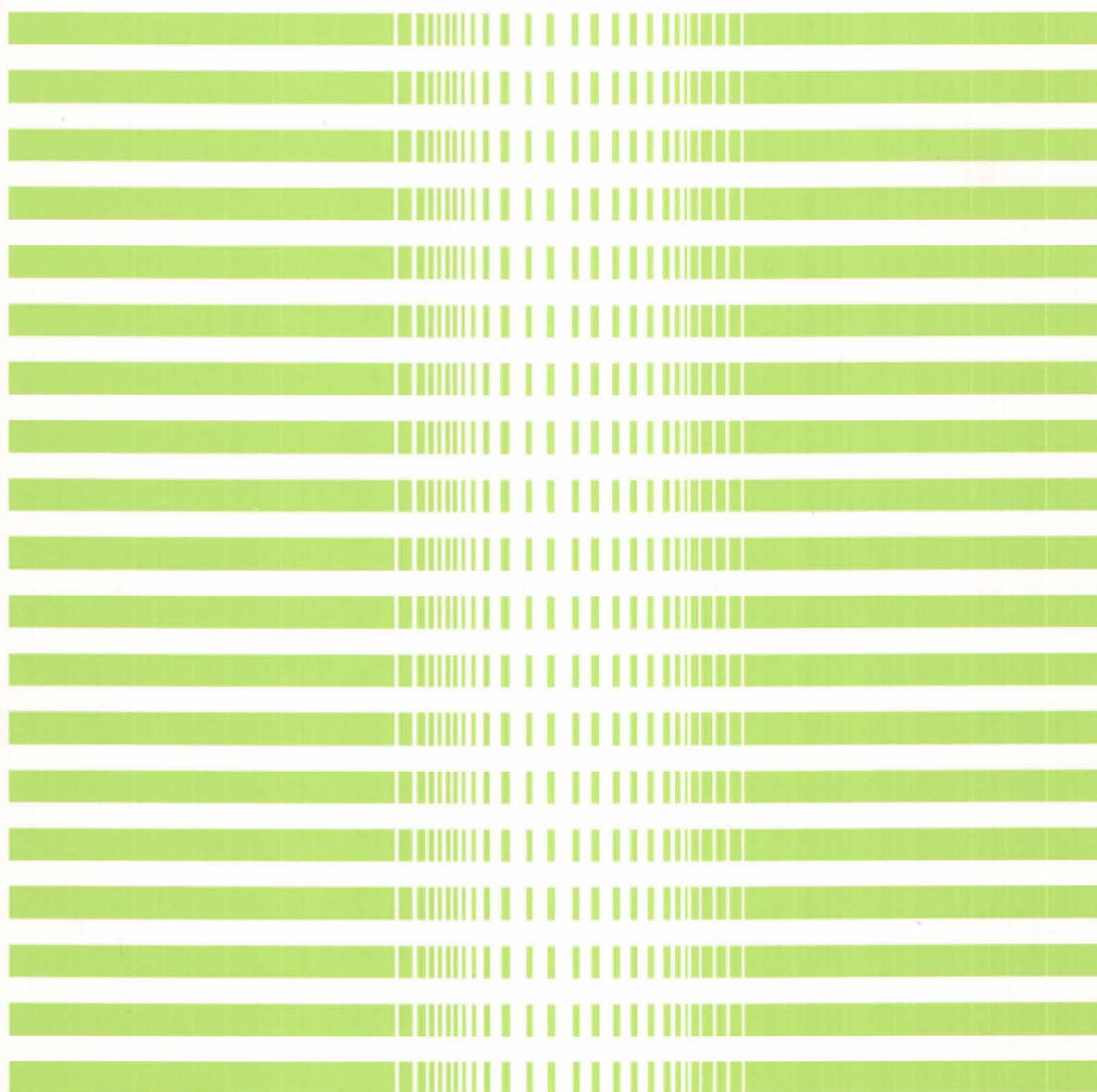
ISSN : 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.44 (No. 4), 2005



平成 17 年 12 月

目 次

議 事 録	252
理事会、評議員会、総会	
理事会からのお知らせ	268
国際神経化学会入会について	
理事長のご挨拶	270
委員会だより	271
将来計画委員会、研究助成金等候補者選考委員会、シンポジウム 企画委員会、奨励賞選考委員会、国際対応委員会、出版・広報委員会	
奨励賞受賞者研究紹介	278
上原 孝（北海道大学・大学院薬学研究科・薬理学分野） 鵜川真也（名古屋市立大学・大学院医学研究科・分子形態学） 大西浩史（群馬大学生体調節研究所・バイオシグナル分野） 新田淳美（名古屋大学大学院医学系研究科・医療薬学・ 医学部附属病院・薬剤部）	(50音順)
大会 後 記	310
神庭重信（九州大学大学院・医学研究院精神病態医学分野）	
次期大会のご案内	312
鍋島俊隆（第49回日本神経化学会大会 大会長）	
学会揭示版	314
学会会則等	317
編 集 後 記	326

議 事 録

理 事 会 議 事 録

2005年度 第2回理事会

日 時：2005年5月25日（水）11：00～15：00

会 場：（財）国際医学情報センター3F 第4会議室

出席者：遠山正彌、池中一裕、田代朋子、井上和秀、柳澤勝彦、木山博資、佐藤 真、
島田昌一、仲嶋一範、鍋島俊隆、西川 徹、和中明生、植村慶一（監事）、
神庭重信（第48回大会長）、高坂新一（第50回大会長）、
御子柴克彦（将来計画委員会委員長）

欠席者：武田雅俊、東田陽博、米田幸雄（理事）、宮武 正（監事）、
西澤正豊（奨励賞選考委員会委員長）、辻 省次（脳研究推進委員会委員長）

議 題

1. 補充理事選考可否の件

前回理事会で選任された補充理事3名について、評議員（229名）に郵送による持ち回りの審議をお願いした。回答のあった180名全員「可」であった。

回答のない評議員に対し事務局より葉書を返送するよう連絡作業を行っている。

2. 次期評議員就任の諾否の件

現行の評議員の任期は今年の大会での総会終了までであるため、各評議員に次期（2005年総会終了後～2009年総会終了迄）も継続して評議員を引き受けていただけるかどうかの諾否を諮ったところ、229名中180名より回答があり、172名より継続して評議員を引き受けていただけるとの回答があった。また主に年齢的なことを理由に8名の評議員が次期評議員を辞退された。次期評議員の就任については今年の総会の審議事項となる。

3. 次期監事選出の件

出席理事による協議の結果、小宮義璋氏、三木直正氏に就任の諾否を諮ることとした。

4. 庶務報告

田代朋子庶務担当理事から会員動態の報告がなされた。

また、理事会の前に執行部会を開催することとし、5月19日に執行部会を開催した。

5. 執行部会からの報告

遠山正彌理事長から報告がなされた。

- (1) 理事会の運営、学会のあり方・大会のあり方について検討。

日本神経化学会としてのグランドデザインを作り上げる2年間としたい。

- (2) 事務局の体制を整え問題点を改善する。

6. 出版・広報委員会報告

柳澤勝彦出版広報担当理事より以下の通り報告がなされた。①Eメール配信に関してはアドレスの把握と整理、同意について仲嶋一範理事と事務局でまとめる。②ホームページに関しては島田昌一理事を中心に検討し、ホームページが整い次第会員検索システムの構築をする。島田昌一理事より、現状のホームページを移設・管理するには書き換える必要があるとの報告がされ、繰越金から100万円程度をホームページ構築費用とすることが了承された。

広報については木山博資理事より報告がなされ、国内関連学会、アジアにおいても積極的に広報する。また、ISNのホームページにリンクして日本神経化学会理事、監事の名簿および第48回福岡大会の案内を掲載してもらう。なお、名簿掲載は同意を得た理事、監事に限る。

7. 国際対応委員会報告

池中一裕国際対応委員長から報告がなされた。

APSN、ISNのプログラム委員を日本の神経化学会を代表する形で出していきたい。

日本から理事が選出されるよう、ISNへの入会を奨めたい。また、若手の参加が他の国よりも少ないので、メール等でのお知らせを行いたい。

8. 研究助成金等候補者選考委員会

佐藤真研究助成金等候補者選考委員会委員長より報告がなされた。

学会ホームページ等を活用し広報する。企業から少しでも援助を集めることが必要との意見が出された。

9. シンポジウム企画委員会

東田陽博理事欠席のため鍋島俊隆理事から報告がなされた。

9月29日、16～18時30分にシンポジウムを開催、コンセプトは日本神経化学会の活動を若手、他の学会に広くひろめ学会の活性化を目指す。

シンポジウムの数が増えたため整理するのは難しいが、オープンシンポジウムについては、原点に戻り、理事会主導のシンポジウムとし、内容についてはメンバーを理事に絞って審議し、理事会の意見を反映できるようにする。

10. 将来計画委員会

御子柴克彦将来計画委員会委員長から報告がなされた。高坂新一理事から、federationによる大会開催について提案された。また、学会の独自性を出すためにオーラル中心の発表

とするなどの意見が出された。

11. 評議員推薦の件

今回、評議員に2名の申請があり候補者を審査し了承された為、次回総会に諮ることとした。

12. 第48回（2005年度）日本神経化学会の件

神庭重信理事より大会準備の進捗状況の報告がなされた。前日に理事会、会期中に各種委員会を開催する。

13. 第49回（2006年度）日本神経化学会の件

鍋島俊隆理事より、会期は2006年9月14日～16日開催、会場は名古屋国際会議とする報告がなされた。日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会との3学会合同大会となる。プログラム委員は5名ずつで、理事会の意見を活かすようにしたい。

14. 第50回（2007年度）日本神経化学会の件

高坂新一第50回大会長より報告がなされた。

2007年9月10日～12日、パシフィコ横浜で開催する。

なお、日本神経科学会との合同大会である為、3日間ではタイトなスケジュールになると予測される。念のため9日の午後会場をおさえてある。

2005年度 第3回理事会

日 時：2005年9月27日（火）13：00～16：40

場 所：JALリゾートシーホークホテル福岡 3階「菊の間」

出 席：遠山正彌（理事長）、池田一裕（副理事長、国際対応担当）、井上和秀（会計担当）、木山博資、佐藤真、島田昌一、田代朋子（庶務担当）、仲嶋一範、鍋島俊隆、西川徹、東田陽博、柳澤勝彦（出版広報担当）、米田幸雄、和中明生（以上、理事）植村慶一、宮武正（以上、監事）
西澤正豊（奨励賞選考委員長）、御子柴克彦（将来計画委員長）、神庭重信（第48回大会長）、高坂新一（第50回大会長）

委任状：武田雅俊（理事） 欠席：辻省次（脳研究推進委員長）

【報告事項】

1. 理事長報告

遠山理事長より、神庭会長（第48回大会）への謝辞があり、以下のように所信が述べられた。

今大会では若手研究者の活発な討論を期待し、彼らが Science を愛するような集会になるよう希望している。更に、本学会の今後のあり方などを議論し、目指す学会の位置づけを見極めたい。

2. 事務局体制

事務局（国際医学情報センター）から、新体制について報告があった。

3. 庶務報告

田代庶務担当理事より、会員構成の現況（資料 1 頁）について報告があった。

個人会員1460名、賛助会員21名、団体会員11名、理事15名、評議員137名、監事 2 名。（平成17年 7 月31日現在）

なお、明日の評議員会では、本学会の独自性、関連学会との連携等をテーマに議論をお願いしたい。これに先立ち、理事会としての方向性を協議しておく必要がある。

4. 会計報告

井上会計担当理事より、平成16年度決算書（資料 2 頁）について報告があった。

- ・収入の部：一般会員の会費収入が若干滞っている。

既に 2 回請求した。12月に再度請求する。（事務局より）

- ・支出の部：学会事務センターの破綻により雑損（2,678,305円）を計上した。

このため、次年度への繰越金は予算額に比べ若干減少した。

引き続き、平成18年度の予算案（審議事項第 1 号議案）（資料 3 頁）について説明があった。平成17年度とほぼ同額の予算を編成し、学会活動（活性化）に支障ないよう現実に沿った対応をしている。なお、英文抄録関係費を予算科目からはずした。

<監事コメント>

雑損は大きな痛手だが、学会事務センターでの一時預かり金が回収不能になったものでやむを得ないと思われる。（植村監事）

5. 出版・広報報告

柳澤出版広報担当理事より、委員会活動について報告があった。本委員会は多岐にわたり活発に活動している。

- ・学会機関誌の編集・発行

『神経化学』本年度 2 号、3 号を発行。4 号、2006年度第 1 号は準備中。

- ・学会 HP の管理・運営（島田理事より説明）

HP を renewal し、新しいニュースなども載せ内容を改良した。

会員への情報発信については、同意を得た会員のみ検索できるようにする。なお、HP から会員 E-mail address（同意と共に）が登録できるよう準備中である。

- ・会員ネットワークの構築（仲嶋理事より説明）

現在、会員専用の頁（ID とパスワードにより利用）を準備中である。E-mail 配信を行うにあたり現在、3 割弱の会員から同意を得ている。（3 名は拒否）

更に、年会費の振込用紙に E-mail address を記載してもらうよう案内する。

これらには高い Security が要求される。費用の負担についても検討を要す。

・広報活動（外国を含め）（柳澤理事より説明）

今後、英語版 HP を準備したい。HP では ISN 初め Link 先を整備する。

また、APSN に対しての広報活動も強化したい。

（質 問）

HP の管理・維持経費についての質問が出された。かなりの高額にならないか。

（回 答）

現在、UMIN と国立情報学研究所の 2 つのサーバを利用している。Security も高く現時点では個人情報の漏洩など問題ないと考えられる。ある程度の経費増はやむを得ないのではないか。（島田理事）

本件は重要であり、出来るだけ可能な範囲での支出を検討したい。（遠山理事長）

（質 問）

各種委員会委員（名簿）の HP 上への公開、並びに学会機関誌への掲載について

（結 論）

協議の結果、「脳研究推進委員会」（委員未定）を除き、早急に実施することになった。

6. 各種委員会報告

1) 将来計画委員会

本委員会は学会の活動方針などを協議、立案する重要な委員会である。今後、以下の案件について議論して行く旨、御子柴委員長より説明があった。

- ・神経化学会と神経科学学会との連携（合同か、連合かの問題）
- ・若手研究者の育成
- ・学術集会での発表のあり方、Oral Presentation の重要性（英語での発表）
- ・ISN への対応（国際対応委員会の問題でもある）

これらの問題に、本学会としてどう対応するか。

本件については、審議事項の最後で議論（理事会で方向性を示す）し、明日の評議員会でも協議することにした。

2) 出版・広報委員会

第 5 号議案で報告済み。

3) 脳研究推進委員会

辻委員長欠席のため報告なし。

4) 国際対応委員会

ISN インスブルック大会時に、ISN と APSN の理事会が開催された。池中副理事長（国際対応担当）より、両理事会での主な協議内容について報告があった。

<ISN 理事会>

・新執行部

President、Treasurer 初め執行部が刷新されたが、日本から一人も新執行部に入らなかった。(現在までは池中理事 1 名)

学会の国際活動にも支障を来す (ISN 執行部に入らないと) ので、次回は日本からも是非理事を出したい。

・今後の大会

2007年 (カンクーン)、2009年 (プサン) である。カンクーン大会のプログラム委員に柳澤理事が入っている。

<APSN 理事会>

・APSN 大会 (2006年 7 月: シンガポール)

演題締切日: 11月31日 (主題関連)、2006年 1 月31日 (一般演題)。

プログラム委員に和中理事が入っている。日本からも沢山応募してほしい。

Registration fee に割引がある。現在、APSN の会員を募集している。

・APSN 理事選挙について

従来、関連学会 (11学会) から理事候補各 1 名を出すとの申し合わせがあり、本学会からも 1 名推薦したい (来年 1 月31日までに回答)

本件に関連し、理事 (6 名) の選考委員を本学会からも是非 1 名出してほしいとの要請がある。なお、新理事決定と同時に President の選挙も行われる。

・2008年度 APSN 大会

この年、ISN では10万ドルを拠出し、Special Conference (国際シンポジウム) が同時開催される。現在、オーストラリアが開催を希望している。毎回、立候補も多く激戦である。(ISN から10万ドルの援助は大きい)

(結 論)

協議の結果、以下の 3 件を決めた。

- ①APSN 理事候補: 池中理事を候補に推薦する。
- ②理事選考委員: 国際対応委員会で候補を出す。
- ③2008年大会立候補: HP で情報を流し PR する。

5) 研究助成金等委員会

HP に選考委員を載せることにした。

6) シンポジウム企画委員会

明日、委員会を開催し今後の企画を協議する予定である。

7) 奨励賞選考委員会

西澤委員長より、選考委員会での審査結果 (7 名の候補中、4 名選考) について報告があった。(資料 4 頁)

今後、応募を増やす努力をする必要がある。今回、選考対象になった研究もレベルは高かった。

た。しかし多数の競合によって、更に優れた奨励賞の選考を期待したい。

本件（応募を増やす方法）について、理事、評議員から若手研究者へアプローチ（応募の奨励）していくことなどが論じられた。なお、奨励賞受賞者について、書類審査で奨励賞に選ばれても、大会での最優秀奨励賞選考シンポジウムで最優秀に選ばれなかった場合に、「落選した」という印象が強くなりすぎる点に問題があるので工夫が必要である。その一方で、奨励賞受賞者は将来学会に貢献してくれる可能性の高い重要な人材である。

議論は、本学会会員（特に若手）を如何に増やしていくか等々、学会の理念に発展していった。

（議論の要旨）

- ・薬学関係の会員が少ないことも問題である。ドクターコースに進まない限り、ほとんどの場合（7～8割）、製薬会社に入社後、本学会を退会していくのが実状である。

これにどう対応するか。治療（創薬）関係の比率が少ない。この分野の研究者に入会を促す努力が必要である。

- ・新薬開発（製薬企業）のために、多くは薬理学会に入会するようである。
- ・学会活動には適正な会員数（最低2000名位）が必要と考えるが、会員数が伸びないのは構造的なものか。
- ・蛋白、分子を結びつけて Technical なものを取り入れる。このような Molecular 中心の病態研究は、本学会でしか出来ない。少なくとも修士期間（2年間）だけでも入会して欲しい。教育的にも重要で意義があると考えられる。
- ・農学部なども研究の宝庫（働きかけるべき）である。

（結 論）

協議の結果、鍋島、米田両理事が関係先に働きかける（若手の入会）ことにした。精神科、農学部なども含めてアプローチしていく。

また、学会の国際化問題、Oral presentation（英語での発表）を重視していくなどが話題に上った。

本件は将来計画委員会で検討することになった。

7. 第48回大会プログラム編成

神庭大会長より、明日から開催される第48回大会について報告があった。

演題は280題（内アジアから25題）、事前登録は約400名である。レベルを落とさないよう配慮した。今大会では、「蛋白などの Molecular から脳を探る（治療につなげる）」をテーマに企画した。なお、シンポジウムは、精神科の参加を促す意味もあり、本学会員には多少物足りない感があるかもしれない。発表形式は、ポスターは英語、ミニシンポジウムなども殆ど英語での発表を考えている。

8. 監事選任の件

小宮義璋、三木直正両氏の監事選任を全会一致で承認した。（任期は平成21年度総会終了まで）（資料5頁）

【審議事項】

1. 平成18年度予算案

報告事項第4号議案で承認済み（資料3頁）

2. 新評議員推薦の件

森望氏（長崎大学大学院教授）の評議員推薦を全会一致で承認した。（資料6頁）

2-2. 評議員任期満了に伴う再任の件

本総会時を以て現評議員の任期が満了となる。各評議員に再任（次期継続）の意向を伺った。その結果、承諾211名、辞退10名、未回答8名であった。（資料：「評議員再任諾否集計表」参照）

協議の結果、辞退を申し出られた小宮氏は監事に選任されており、再度お願いする。なお、未回答者（8名）についても、再度意向を打診することになった。

3. 名誉会員推薦の件

名誉会員候補者リスト（資料8、9頁）を参考に、本学会への貢献者を推薦し、次回理事会に諮ることになった。候補者を推薦する場合、田代庶務担当理事に連絡する。手続き上、当該理事と田代理事が推薦人（2名）となる。

なお、被推薦人（候補者）の年齢（会則第8条：原則として満65歳以上）を引き上げるべきとの意見も出された。協議の結果、本件は会則通りに対処するが、この意見も参考に推薦することにした。

また、名誉会員が評議員会に出席（オブザーバー、議決権はない）できるようにする案が出され、一同承認した。

4. 奨励賞選考委員選出の件

3名の選考委員（委員長を含む）が任期満了となる。（資料7頁）（西澤委員長より）協議の結果、以下の3氏を新に選出し、一同これを承認した。

基礎系：米田幸雄（金沢大学）、木山博資（大阪市立大学）。臨床系：豊島至（秋田大学）

5. 第49回大会（3学会合同年会）準備状況

鍋島理事（大会長）より以下のように報告があった。

共催：日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会、日本神経化学会（3学会）

会期：2006年9月14日～16日。初日、最終日が合同。中日が本学会独自。

会場：名古屋国際会議場（4会場を予定）

プログラム、その他詳細：資料1参照

各セッションのあり方について議論が交わされた。特に、オーラル発表（ポスターセッションの討論も含めて）を重視すべきである。出来るだけ他のセッション（合同シンポジウムなど）と重複させないよう工夫が必要である。その他、開催形式（合同か、連合か）について

も意見が出された。本件は、審議事項の最後で議論する。

6. 第50回大会の準備状況（高坂大会長）

高坂大会長より以下のように報告があった。

本大会は、日本神経化学会（以下、“本学会”又は“Neurochem”）、並びに日本神経科学学会（以下、“Neurosci”）との合同大会である。会期は2007年9月9日～12日までの3日半を予定している。

これまで3回の実行委員会（コアメンバー）を開いた。委員会では、合同大会のコンセプトを議論した。更に他の関連学会も含めた連合形式の開催についても検討している。

今後、プログラム委員の選任、合同大会のあり方（従来、シンポジウムが多すぎる）等々を協議していく予定である。会長からの要望もあり、本件（合同大会のあり方）については、将来計画委員会でも具体策を検討することになった。

7. その他

1) 学術集会のあり方：関連他学会との連携（合同か、連合か）について

本件は明日の評議員会で議論する予定である。なお、本日の理事会でもこれらの問題について議論し、理事会としての見解（方向性）を出しておきたい。（遠山理事長より）

全員から意見が述べられた。以下はその要旨である。

（合同か、連合か）

- ・緩やかな連合形式の集会在望ましい。（本学会の独自性も生かせる）
- ・現時点では、Neurosci 側は、合同（タイトな連合？）に賛成で、緩やかな Federation には消極的のようである。
- ・Neurosci との合同大会（3年ごと）は従来通り行う。Federation 構想は、将来的には Neurosci のみでなく、他の関連学会との連携も視野に検討すべきである。

（連合への動き）

- ・臨床系では、連合形式の学術集会在かなり進んでいるようである。
- ・今後、関連学会（学会名に“神経”、“精神”が付く）は必然的に緩やかな連合形式に向かうのではないか。その中で、本学会は如何に独自性を出していくか。
- ・Neurosci は学会も大きく、本学会と Philosophy も違う。前者は学会の規模拡大を重視しているようであるが、Neurochem は研究発表について徹底的に議論することを大切にしてきた学会であり、大会時に充分議論できる時間をとるために適正規模であることがむしろ望ましい。
- ・Neurosci との3年毎の合同集会是、それなりに意義はあると考える。

（若手研究者の育成、教育問題）

- ・会員を増やすためにも、学会として若手に教育の場を提供することは重要である。
- ・例えば、テーマを決め、合宿形式の勉強会を行う。経費の安い地方都市であれば、十分に実現可能と考えられる。

（基本方針）

- ・先ず緩やかな連合体（会期、開催地を同じ）として、共通の参加登録費を設けることか

ら始める。

- ・開始は2008年度からとし、他の関連学会に参加を呼びかけ連合を作っていく。
- ・3年に一度の Neurosci との合同は維持していく。
- ・学会では若手研究者に対する教育を重視していく。

(結 論)

以上の基本方針を基に、理事長が関連学会に主旨を説明し、参加を打診することになった。そのため、関連学会（学会名、理事長名など）を早急にリストアップする。

また、若手を対象にした勉強会について、将来計画委員会で検討することにした。

2) 第50回大会での記念行事について

2007年度の合同大会は、本学会の“50th Anniversary”に当たる。高坂大会長の提言により、記念事業を行うかを議論した。本件は、次回理事会で協議することになった。

3) 新潟大会の余剰金

新潟大会での残金（348万円余り）を本学会に寄付するとの申し出（前回）に対し、入金状況について質問が出された。現在、未入金であるため、大会長に確認する事にした。

以上を以て予定した全ての議事を終了し、本年度第3回理事会を閉じた。

評 議 員 会 議 事 録

日 時：2005年9月28日（水）12：00～13：00

場 所：JAL リゾートシーホークホテル福岡（アルゴスE・F）

出 席：出席66名、委任状134名（評議員総数229名、定足数46名）

議 題

本学会の今後のあり方について（メインテーマ）

議 事

遠山理事長より、本日の評議員会では、本学会のあり方について議論したい旨発言があり、評議員一同に以下の問題が提起された。

昨日の理事会でも、①学術集会（合同か、連合か）、②若手研究者の育成（若手を如何に学会に取り込むか）、③国際化の問題（英語によるオーラル発表、ISN、APSN への対応）等々について議論した。遺伝子、蛋白レベルでの研究・解析、更に最先端の（技術的な）ものを取り入れていきたい。

以下、活発な議論が交わされた。

1) 神経化学会の位置づけ（本学会のベースをどこに置くか）

（意見1）

神経化学会（以下、“本学会”又は“Neurochem”）のこれまでの実績をベースに、これからも家族的でありながら、密度の高い研究（化学の）を重視して行くべきである。これらの面では、他の関連学会にも負けないと自負している。

神経科学学会（以下、“Neurosci”）は会員拡大を目指している。しかし、本学会は数より質を重視していくべきである。

学会発表は英語で行うのがよい。若手への教育、国際交流なども重要である。日本のNeurochem の存在感を高めていきたい。

（意見2）

参加費を安くして若手にも参加しやすい学会（学術集会）が望まれる。若手が率先して参加したいような学会にしていく。

（意見3）

Neurochem と Neurosci との関係について、Neurosci は非常に大きな学会である。その点、本学会が chemistry に重点を置きすぎると、若手は Neurosci に行ってしまう。若手のニーズに近づくことも必要であり、若手にも魅力ある特色を打ち出していく。

（意見4）

若手に刺激になるような集会を目指す。Neurochem は狭いイメージがある。しかし、分子からスタートしていろいろの分野があり、Neurochem の学会としての特色は堅持していくべきである。

2) 学術集会のあり方（合同か、連合か）

（意見5）

本学会の基本理念（方針）をどこに置くか。埋没しないようにしなければならない。

（将来計画委員会から）

本学会の歴史（発足以来の経緯）を振り返ると、当初、病気（精神・神経）の原因解析を目的に、神経科学懇話会として発足した。本来、脳科学を目指していたが、やがて物質を明らかにするために“化学”に進んだ。今後、脳の機能研究（病気の解明）をどう発展させていくかである。（御子柴委員長より説明）

（意見6）

Neurochem と Neurosci との違いは、学術集会のあり方にもある。以前、本学会では討論に十分時間をかけていた。討論を通じて育てられたとの意識を抱いている。その辺が Neurosci と異なる。学会が大きくなりすぎると討論が疎かになる。Neurochem の基本理念は、今後も討論を重視していくことにある。

（理事会の見解）

昨日の理事会では、学術集会のあり方（合同か、連合か）として、Neurosci との合同大会（3年に1回）は今後も続ける。更に、他の関連学会との緩やかな連合構想を模索していくことを決めた。この方向性について如何であろうか。（遠山理事長より）

（結 論）

本件については、評議員会でも一定のコンセンサス（以下の2点）が得られた。

①Neurosci との合同大会（3年に1度）は今後も継続する。

②関連学会（神経、或いは精神の名のもとに）との緩やかな連合を推進していく。

以下、議論は国際問題（国際学会への対応）に発展した。

（意見の要旨）

ISN、APSN などの活動に積極的に関与していくことが重要である。アジアでの活動、例えば APSN との合同大会（2年に1回位）は十分可能性があると考ええる。また APSN に理事を送る努力も必要である。

日米の Neurosci は大きな学会であるが、米国の Neurochem との協力も考えられる。J Neurochem は権威あり、日本からの投稿も2位と評価も高い。彼らが主催するシンポジウムなどは若手にも魅力あるのではないか。

（結 論）

これらの件について、今後、国際対応委員会で検討することにした。

3) 若手研究者のための勉強会

若手の育成に関しては、勉強会（サマースクール）の立ち上げ案などを議論した。意見は、

①独立した勉強会に学会が協力する案と、②学会主導で行う案などが話題になった。

また、実施時期は大会とリンクさせるか、或いは独立して行うか、更に回数（年に1回、夏冬の2回？）などについて意見が出された。

(意見7)

若手育成の件について、Human network が重要である。夏季、冬季講習会（勉強会）など交流の場を提供する。幅広い（精神科、他）分野との交流は意義がある。その意味で連合は好ましい。

(意見8)

若手を呼び込めるような形式で、ある程度資金面での支援も必要ではないか。薬理学会では百数十万円を助成して、「サマーセミナー」（50人規模）を実施している。既に10数回（時期：毎年8月末～9月初旬）行われた。非常に active で、若手とベテランの交流も盛んで好評である。また、別企画の Technical Seminar（1日）も好評を得ている。

(意見9)

学会発表のあり方も重要である。特に、ポスター発表も座長付きで討論する。若手の満足度も上がると考える。

(結 論)

以上、色々な意見が出された。若手の勉強会について、将来計画委員会で企画案を検討してもらうことに、評議員一同から了承が得られた。

以上を以て、本年度の評議員会を閉じた。

総 会 議 事 録

日 時：2005年9月29日（木）

場 所：JAL リゾートシーホークホテル福岡（アルゴスE・F）

出 席：出席59名、委任状111名（会員総数1695名、定足数170名）

議 事

総会定足数の関係で、下記議案は一部前後して議事が進められた。

1. 理事長報告

遠山理事長より、理事会、評議員会で議論した内容（本学会のあり方、若手の育成、学会の国際化、連合形式の学術集会など）について報告があった。

2. 庶務報告

田代庶務担当理事より、平成17年度理事改選結果、並びに会員構成の現況（総会資料1頁）について報告があった。

3. 会計報告

第8号議案、第9号議案で報告する。

4. 出版・広報報告

柳澤出版広報担当理事より、委員会活動について報告があった。

本委員会では、学会機関誌の編集・発行、会員ネットワークの構築（E-mailによる情報発信を含め）、広報活動（HPの管理、英語記事、市民への広報など）について、検討を重ねている。

5. 第48回大会報告

神庭大会長より、第48回大会について報告があった。（詳細、『神経化学』抄録号参照）

6. 各種委員会報告

①将来計画委員会

本委員会は、学会のあり方（活動方針）を協議、立案するなど重要な役割を担っている。今後、関連学会との連携（合同、連合）、若手研究者の育成、学会発表のあり方（Oral Presentationの重要性）、学会の国際化（英語での発表、更にISN、APSNなど国際学会への対応）…等々について議論していく。（御子柴委員長より説明）

②脳研究推進委員会

辻委員長欠席のため報告なし。

③国際対応委員会

池中副理事長（国際対応担当）より、委員会活動について報告があった。

本委員会は、主に ISN、APSN への対応窓口として活動している。ISN 大会（インスブルック）時に、両国際学会の理事会が開かれた。主な協議内容は以下の通りである。

ISN 執行部が刷新された。今回、日本から一人も新執行部に入らなかった。学会の国際化のためにも、次回は日本から是非理事を出したい。今後の ISN 大会は、2007年（カンクーン）、2009年（プサン）である。

APSN 関連では、2006年 APSN 大会（シンガポール）、APSN 理事選挙の件、2008年 APSN 大会に関する件などが論じられた。

なお、現在、APSN 会員を募集している。従来、National Societies の会員は自動的に APSN 会員になっていた。今後、この制度は廃止され、個人単位での入会になった。本学会会員も出来るだけ国際学会の会員になることを薦める。

④出版広報委員会

第4号議案で報告済み。

⑤研究助成金等候補者選考委員会

今後、HP で応募状況を PR する。（佐藤理事より）

⑥シンポジウム企画委員会

大会企画のガイドラインを協議している。なお、今夕「理事会企画オープンシンポジウム」が開催される。

7. 平成17年度奨励賞選考結果の報告

西澤選考委員長より、選考委員会での審査結果について報告があった。（総会資料6頁）昨日、受賞者4名による「奨励賞受賞シンポジウム」が行われた。現在、最優秀賞の選考中である。今夕、選考結果を発表し、懇親会で奨励賞授与式を行い表彰する。

8. 平成16年度決算の件

井上会計担当理事より、平成16年度決算書（総会資料2頁）について説明があり、引き続き植村監事より監査報告（資料3頁）があった。平成16年度決算書は承認された。

9. 平成18年度予算の件

井上会計担当理事より、平成18年度予算案（総会資料4頁）について説明があった。

10. 評議員選任の件

協議の結果、評議員候補者9名（総会資料5頁：新評議員候補者名簿）を全会一致で新評議員に選任した。

11. 監事選任の件

小宮義璋、三木直正両氏の監事選任を全会一致で承認した。(任期は平成21年度総会終了まで)(総会資料6頁)

12. 第49回大会(3学会合同年会)準備状況

鍋島理事(大会長)より、3学会合同年会(平成18年9月:名古屋)の準備状況について報告(映像による)があった。主題は「分子から読み解く精神機能と疾患」である。

各位の参加を期待している。

13. その他

残りの時間(約15分)を利用して、「本学会のあり方」について議論した。

(要 旨)

本総会でも、学術集会のあり方(合同か、連合か)、国際学会、若手の育成などが話題に上った。本件は、理事会、評議員会での結論とほぼ同様な意見であった。

評議員会と総会のあり方について、両会議を合同で開催する案が出された。限られた学会会期中で時間を有効に使えると考える。本件は、次回理事会で協議することになった。

第49回大会は実質的には緩やかな連合と考えられる。若手を如何に引き込むか、オーラルセッションを重視(多少シンポジウムを減らしても)、更に、ポスターセッションでの討論を充実させて欲しい。(第49回大会への要望)

奨励賞受賞者シンポジウム(初日午前)の参加者が少なかった。他セッションとの関係もあるが、十分な議論をして欲しかった。今後、プログラム編成の際、検討が望まれる。

以上を以て、平成17年度総会を閉じた。

【参考事項】各議案の詳細は、「理事会議事録」並びに「評議員会議事録」を参照。

理事会からのお知らせ

国際神経化学会入会について

国際対応委員長 池 中 一 裕

国際神経化学会 (International Society for Neurochemistry: ISN) は全世界の神経化学研究者の情報交換を目的として作られた学会です。ISN では隔年で大会を開催しており、今回は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。

理事長のご挨拶

神経化学会会員そして非会員の先生方へ

日本神経化学会 理事長 遠山 正 彌

日本神経化学会は2005年度第48回大会を9月に神庭会長のもと成功裡に終えました。この歴史からおわかりになりますように神経化学会は日本で最初ともいえる歴史をもつ脳科学、神経科学領域の学会です。神経化学会創設の精神は基礎と臨床とが一体となり生命科学から病態を解き明かすことにあります。医学がこれほどまで発展した現在でもなお神経難病・精神疾患の根本的治療法の開発は未開拓の分野です。その最大の原因はこれらの神経精神疾患の原因がそしてその病態発症機序が分子レベルで解明されていないことに尽きます。神経化学会の底流をなす基本的フィロソフィーは「遺伝子・分子より神経変性疾患や神経精神疾患の原因を解き明かす」ため基礎・臨床が一体となり挑戦することにあります。日本神経化学会はこの精神のもと第49回大会は鍋島会長のもと日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会と合同で平成18年9月14日から16日まで名古屋国際会議場で開催されます。日本神経化学会は日本神経科学学会と3年に一度合同学会を開催し主として基礎生命脳科学の情報交流につとめて参りました。この交流は今後も堅持いたしますがその間の2年間は日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会と緩やかな連携を組み学術交流を進め、神経精神疾患の分子病態の解明と新規の治療法の開発をめざすこととなりました。従いまして日本神経化学会は国際的にも珍しい基礎、臨床が融合した学会として発展して行く礎が築かれたといっても過言ではありません。もちろんこの両学会以外にも多学会との連携を模索して参ります。

日本神経化学会は創設当初から Discussion 時間の長いことで有名でした。時が経るに従いポスターセッションが急増し口頭発表演題が激減しました。自らの成果を自らの考えで口頭で述べ、論議にふすことは自らの研究を論理的に整理することにもなり、何より大事なことは自らの成果を論理だてて人に理解してもらうためのプレゼンテーションの難しさ、必要さを若い研究者が身をもって学ぶことになります。若手育成の方策の一環として奨励賞授賞はもとより、口頭発表の数を増やし Discussion 時間を十分にとる試みがなされてきました。日本神経化学会はこの方向性をより発展させてゆきます。

日本神経化学会が目指しているもう一つの道は国際化です。その方策として前回よりシンポジウムは英語で行うこととなりました。また一般演題よりトピックスを選び出しミニシンポジウムとする試みがなされて長いですが、このミニシンポジウムも可能な限り英語で行うこととしました。是非ともご協力をお願いいたします。

日本神経化学会は脳研究では最も古い学会に属しますが、その伝統に甘んずることなく時代の流れに沿った改革が不可欠です。その意味でも会員、非会員を問わず学会の改革に忌憚のないご意見を伺いたいと思っております。学会は学会員の力で発展させるべきものですから。またそのような学会を作り上げるためには学会員構成が専門分野、年齢などが多岐にわたることです。日本神経化学会に多岐にわたる分野の融合を目指す学会で、必ずや研究者の皆さんの期待に応えうると確信しております。多数の研究者の日本神経化学会への参加を求めるものです。

委員会だより

将来計画委員会

委員長 御子柴 克彦

開催日時：2005年9月28日（水）13：30～14：30

場 所：JAL リゾートシーホーク福岡

出席者（敬称略）：御子柴克彦（委員長）、池中一裕（副委員長）、山形要人、丸山和歌子、片山泰一、小泉修一、橋本均、鹿川哲史、古市貞一、五嶋良郎、岡野栄之、高坂新一、佐野輝、白尾智明、武井延之、高橋正身、津田正明、福永浩司、米田幸雄

欠席者（敬称略）：岡本仁、仙波恵美子

審議事項

①国際化の問題

②学会の運営

- ・他学会との合同大会、緩やかな連合
- ・若手の増加と育成

③その他の課題

①について

今後更に国際対応委員会にて協議していく

②「他学会との合同大会及びゆるやかな連合」について

(1) 『分子・物質レベルで脳機能及び病気（特に精神疾患）を明らかにする』、という当学会のアイデンティティーを堅持しながら、他学会との交流をはかっていく。

(2) 合同大会の開催

3年に1回程度の頻度で日本神経科学学会と合同大会を行う。その他の年は日本生物学的精神医学会、日本精神神経薬理学会等（下記参照）とのゆるやかな連合による神経化学会開催を基本とする。

合同：プログラム委員会等全て一緒に行う（財布が一緒）Neuro20XX形式

連合：プログラムは別。会場は一緒で会期はオーバーラップする。一つの参加費で他方へも参加できる。いくつかの合同シンポジウムを開催する。

(3) 緩やかな連合を組んで開催する際の相手

- ・日本生物学的精神医学会
- ・日本神経精神薬理学会

今後検討

- ・細胞生物学会
- ・遺伝学会
- ・神経病理学会
- ・生物物理学会
- ・人類遺伝学会
- ・認知工学会

等が候補に挙がり、必要に応じて理事長が各学会とコンタクトをとることとする。

②「若手の増加と育成」について

若手不足の具体策について

- ・学生に積極的に発表させる機会を与える
- ・学生にとっては合同大会が効果的だが連合も効果的であるので、特に連合を多くの学会と進めてゆき、理事長が各学会とコンタクトを積極的にとる。
- ・理事のラボからは強制的に若手の演題を出す
- ・口演、ポスターの優秀発表賞のようなものを設ける
- ・この会にすれば……という魅力・お得感を感じさせる（有意義なコメント、アイデアがもらえる等。合同、連合開催もその一つか）。

③について

- ・神経化学会では口演を中心とするが、シンポジウムを過剰に設定しない。
- ・過去の将来計画委員会での審議決定事項をまとめて文章化し、理事会に上申し実行してもらおう。特に、神経化学会の『柱』となるべき事項を継続できるよう、これまでの将来計画委員会の答申を見直し文章化する小委員会を形成する（池中、福永、武井、小泉）
- ・女性会員の育児休暇や産休の問題、女性会員の増加について。重要な問題なので次回で審議するようにする。

研究助成金等候補者選考委員会

委員長 佐 藤 真

日 時：平成17年 9 月28日（水） 13：30～14：30

場 所：JAL リゾートシーホークホテル福岡（福岡市）

出席者：佐藤 真（福井大、委員長）、田中 英明（熊本大）、西川 徹（東京医科歯科大）、
西澤 正豊（新潟大）、久永 真市（首都大学）、堀尾 嘉幸（札幌医科大）

欠席者：森 則夫（浜松医科大）

審議事項

1. 平成17年度学会内応募状況

(1) 東レ科学技術研究助成（学会推薦枠 2 件）

本募集に対し 4 件の応募があり、研究内容、これまでの業績などを検討した結果、以下の応募者を神経化学会推薦として、理事長に報告することとした。

- ・仲嶋 一範（慶應義塾大学医学部 教授）
「神経細胞の移動方向を制御するメカニズム」
- ・小泉 修一（国立医薬品食品衛生研究所 室長）
「脊髄グリア細胞による痛覚伝達制御に関する研究」

(2) 内藤記念科学振興賞

本募集に対し 1 件の応募があり、内容を検討の上、神経化学会推薦として以下の応募者を理事長に報告することとした。

- ・池中 一裕（自然科学研究機構 生理学研究所）

2. 学会を通じての申請増への働きかけについて

学会へのさまざまな助成金・賞への推薦依頼が少ない現状について、状況の分析、今後の対応を議論した。応募状況・結果の報告をホームページに掲載すること、申請依頼を適宜評議員等へ電子メールを活用し行うことなどが提案され、具体的活動については委員長一任となった。

シンポジウム企画委員会

委員長 東 田 陽 博

大会中の第1日目に新メンバーによる第1回のシンポジウム企画委員会を開いた。委員会活動そのものにはじめて参加する委員も多い中、委員長経験者である鍋島俊隆委員から本委員会の役割をまず聞いた。次に第49回神経化学大会合同年会の理事会主催シンポジウムの課題を「自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう」とすることに決定し、最適な講演者の選定することにした。

奨励賞選考委員会

委員長 西 澤 正 豊

日本神経化学会奨励賞の公募に対して、平成17年度は7件の応募がありました。積極的に応募いただいた諸先生に御礼を申し上げます。選考委員会では、厳正な書面審査の結果、北海道大学 上原孝先生、名古屋市立大学 鶴川真也先生、群馬大学 大西浩史先生、名古屋大学 新田淳美先生を今年度の奨励賞受賞者に決定致しました。

9月28日の学会第1日目に、この4名の先生方による奨励賞受賞シンポジウムを開催し、研究内容についてご発表いただきました。その後選考委員会にて審査の結果、今年度の最優秀賞受賞者を名古屋市立大学の鶴川真也先生に決定致しました。

受賞者の方々には心からお祝いを申し上げますとともに、神経化学会に対して、今後一層のご貢献をいただきますよう宜しくお願い致します。今回惜しくも選に漏れた先生方、若い会員の皆様も、次年度また積極的にご応募下さるようお待ちしております。

国際対応委員会

委員長 池 中 一 裕

国際神経化学会 (ISN) 関連事項：

- 2007年の ISN はメキシコのカンクーンで開催される。プログラム委員は柳澤勝彦氏に決定した。
- 2009年の ISN は韓国の釜山に決定した。APSN との共催で開催される。
- ISN の理事は現在日本から池中一裕氏一名である。2007年の理事改選では是非日本から一名理事を当選させることが必要である。理事の候補者として委員会では田代朋子氏を推すこととした。

アジア太平洋神経化学会 (APSN) 関連事項：

- 2006年の APSN はシンガポールで開催される。プログラム委員は和中明生氏である。シンポジウム応募締め切りは11月30日で、一般発表の締め切りは来年1月31日である。
- 日本神経化学会としては白尾智明氏と橋本均氏に APSN シンポジウムに応募して頂くこととした。
- 2006年7月からの日本神経化学会代表理事として池中一裕氏が決定された。また、投票による理事選候補者として柳澤勝彦氏が決定された。
- 日本神経化学会から APSN 理事を当選させるためには多くの会員に APSN 一般会員になって頂く必要がある。理事会から少しでも多くの人になってもらうように働きかけて頂くようお願いする。

出版・広報委員会

委員長 柳 澤 勝 彦

当委員会では、(1)機関誌「神経化学」の企画・編集ならびに印刷・発送（業者委託）、(2)学会ホームページの作製・管理・運用（学会事務局との共同作業）、(3)会員連絡・検索システムの構築、(4)広報活動を行なう。平成17年9月28日に開催された出版・広報委員会において、(1)から(4)までの作業については、それぞれ、柳澤*・道川、島田*・浅井、仲嶋*・山田、木山*・馬場が担当（*責任者）することを確認し、以下、本年度中に実施すべき活動として確認した。

1. 機関誌関連

これまでどおり年4号発行する。2006年第1号の「輝け次代の担い手たち」の執筆者については、島田、仲嶋、木山、柳澤が1名ずつ推薦する。

2. 学会ホームページ関連

- ・会員間における検索システム運用については同意の得られた会員を対象に開始する方向で準備を進める。
- ・本年度末までにホームページ機能を整備し、それ以降の管理ならびに運用の業務は学会事務局に移管する。

3. 会員連絡・検索システムならびにeメール配信関連

- ・同意／不同意確認作業をさらに進める為、年会費納入票への通告文印刷指示（仲嶋）、次号の機関誌に通告文同封（柳澤）を行なう。
- ・年度末までに、同意の得られた会員リストならびに掲載情報を整理し、事務局と理事長に渡せるよう準備する。

4. 広報活動関連

- ・ISN に対して、当学会の活動状況紹介記事を送付する。
- ・一般市民、学生等を対象とした「脳研究」紹介の電子ファイルを作製する。
- ・当学会の概要ならびに歴史に関する紹介文（写真を積極的に取り込む）の執筆を理事長ならびにシニア会員に依頼し（柳澤）、順次、学会 HP に掲載する。

奨励賞受賞者研究紹介

内在性ストレス抵抗性蛋白質の単離・同定とその細胞内機構

Identification of endogenous protective proteins against ischemic stress

上 原 孝

(北海道大学・大学院薬学研究科・薬理学分野)

【はじめに】

ニューロンは虚血ストレスに対して脆弱であり速やかに細胞死に陥るのに対して、グリアは抵抗性を示し、ニューロンが脱落した部位においてはグリオシスと呼ばれる細胞増殖が観察される。このようなことから、グリアでは強度なストレスが負荷された際に、何らかの防御機構が働くことによって抵抗性を新たに獲得していることが推定される。そこで、内在性ストレス抵抗性獲得因子を単離・同定し、その生体内受容機構ならびに抗ニューロン死効果を明らかにすることを目的とした。さらには、種々の神経変性疾患発症との関わりを推察することを試みた。

【背 景】

一過性脳虚血ストレスに対してニューロンは非常に脆弱であり死に至る。一方、グリア細胞は抵抗性を示し、ストレスによって活性化して種々のサイトカインや誘導型酵素を産生する。今日、いかにして脳虚血に伴うニューロン死を防御するかは、医療の側面からも注目される大きな問題である。それ故に、ニューロンとグリア細胞のストレス応答性の違いを解明することは新たな予防・治療法の開発・確立に有益な情報をもたらすものと期待されている。このような脳虚血ストレスに伴う細胞生存性（あるいは抵抗性）の違いについては様々なアプローチがなされ理解が進んでいる。これまでにニューロンにおける細胞死惹起機構や

グリア細胞におけるストレス応答機構や新規誘導蛋白質について解析されてきた。とくにグリア細胞で発現されるストレス蛋白質（heat shock protein (HSP) や glucose-regulated protein (GRP)）が何らかの抵抗因子として作用している可能性が指摘されてきた^{1, 2)}。したがって、グリア細胞は速やかにストレスを受容し、新たに抵抗性蛋白質を産生することでストレス環境から自身（脳）を保護しようとしているのかもしれない。また、HSP や GRP 以外に新たに単離された150 kDa oxygen-regulated protein (ORP150)³⁾ が抵抗性の獲得に寄与していることが報告されている。したがって、脳虚血ストレスに応じて様々な因子を誘導することで、防御機構を獲得していると推定されている。そこで、私たちはこれら報告された以外の新規脳虚血ストレス応答蛋白質の単離を試み、その一つが蛋白質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) であることを同定した。PDI の神経細胞死に対する影響を検討し、以下の知見を得たのでここに紹介する。

【低酸素ストレスによって up-regulation する蛋白質の同定】

脳虚血応答ストレス因子を探索するに際し、適当なモデル系を構築することは重要な問題の一つである。まず、私たちは嫌気性インキュベーター内で細胞を培養することで、低酸素ストレスを負荷して細胞死に及ぼす影響を検討した⁴⁾。ヒトニュー

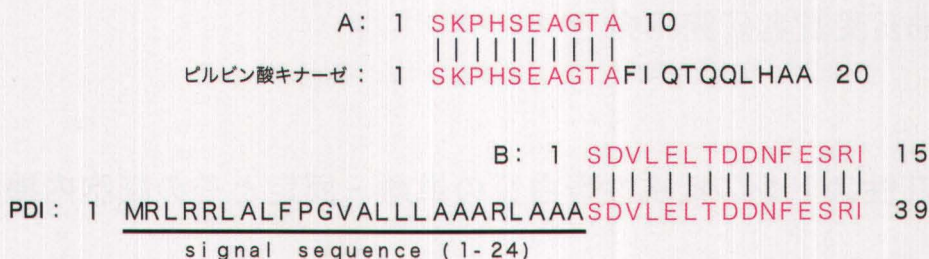


図1 低酸素ストレスによって発現が増加する蛋白質の同定

初代培養ラットグリア細胞ならびにヒトアストロサイトーマ CCF-STTG1細胞を嫌気性インキュベーター内で培養することで低酸素ストレスを負荷した。その後、細胞質画分に対して二次元電気泳動/銀染色を行って、発現量が変化している蛋白質を検出した。それらをN末端アミノ酸シークエンサーによって同定した。その中の2例(蛋白質A、B)の解析結果を示す。

ロンモデル細胞である SH-SY5Y と SK-N-MC は、低酸素ストレスによって生存率の著しい低下を示した⁵⁾。この細胞死はアポトーシス様であることが分かった。一方、ラット初代培養アストロサイトおよびヒトアストログリオーマ CCF-STTG1細胞では、低酸素ストレスによっても生存率変化は認められない。そこで、グリアの細胞質画分に対して二次元電気泳動/銀染色を行って、低酸素ストレス負荷によって発現が増加/減少する蛋白質の探索を試みた。両細胞において共に発現が増加する多数の蛋白質が検出された。この中、55および60kDa 蛋白質についてはこれまでに報告がなかったことから、続いてN末端アミノ酸シークエンスを行った。その結果、これらは小胞体に存在する PDI および細胞質に存在するピルビン酸キナーゼであることがわかった^{6, 7)} (図1)。

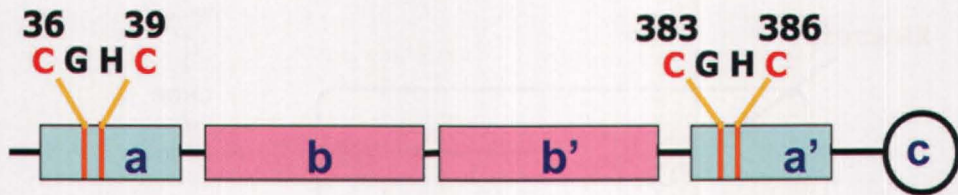
[脳虚血モデルラットでの PDI 発現]

さて、これまでの知見は *in vitro* culture 系におけるものである。これらの結果が培養細胞においてのみ起こった可能性も否定できない。したがって、実際に虚血脳において PDI が up-regulate しているか否かを明らかにする必要がある。そこで、ラットに一過性前脳虚血(四血管閉塞モデル)を施し、PDI 発現様式について検討した。虚血によってニューロン死が認められる海馬では PDI mRNA の有意な発現の増加は観察されなかったのに対して、比較的細胞死が起

りにくい(虚血抵抗性)部位である大脳皮質において、虚血後1日目から mRNA 発現が上昇し、3日目をピークとした一過性の発現が認められた。また、抗 PDI 抗体を用いた免疫組織染色からも大脳皮質において、特異的な陽性細胞の顕著な増加が観察された。陽性細胞のほとんどはアストロサイト、一部はミクログリアであったのに対して、ニューロンでは発現が認められなかった。したがって、脳虚血によってもグリア細胞で PDI の発現の上昇が確かに観察されることが明らかとなった。

[PDI の機能とニューロン死防御活性]

PDI は小胞体に特異的に存在する蛋白質であり(一部細胞膜に存在するという報告もある)、二つのチオレドキシシン様触媒活性領域と一つのカルシウム結合領域を有している(図2)。蛋白質 S-S 結合(高次構造)に関与するイソメラーゼ活性の他にも、シャペロン活性が見い出されている^{8, 9)}。これらの活性には、チオレドキシシン様領域が大切であることが推定されているものの、どちらが活性に重要であるのかについては今のところ判然としていない。そこでこの領域に注目して、活性部位に存在する2つのシステイン残基をセリン残基に置換した変異体を作製し、野生型と併せてその機能について解析した。PDI に抗細胞死活性があるか否かを明らかにするために、ニューロンあるいは脳に直接 PDI を強制発現させて、低酸素・脳虚血によるニューロン死に及ぼす影響



N mutant : C36/39S

C mutant : C383/386S

N&C mutant : C36/39/383/386S

図2 蛋白質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) の構造と各種変異体

PDI は主に5つのドメインから構成されており、2つのチオレドキシン様領域 (a, a'), 2つの未知領域 (b, b') と推定上の Ca²⁺ 結合領域 (c) からなる。活性にはチオレドキシン様領域に存在する CGHC 中の Cys 残基が重要であると考えられている。

を検討した。SK-N-MC 細胞に各 PDI 遺伝子を導入し、低酸素ストレスに伴う細胞生存率を異なる二つの方法から調べた (β -ガラクトシダーゼ陽性細胞数の計測ならびに乳酸脱水素酵素 (LDH) 漏出法)。低酸素ストレスは生存細胞数を著しく減少させるとともに LDH 漏出の割合を増加させた。野生型 PDI の強制発現は低酸素ストレスによるこの細胞死に対して有意に抑制することがわかった。しかしながら、N 末、C 末、あるいは両方のチオレドキシン様領域の活性システイン残基をセリン残基に置換した変異体では、細胞死抑制効果をまったく示さなかった。このことは、N、C 末に存在する両方のチオレドキシン様領域が抗細胞死効果を発揮するのに必要であること示唆している。つぎに、*in vivo* における PDI の抗細胞死活性について検討した。ラットに一過性の前脳虚血を施すと海馬 CA1 領域錐体細胞 (ニューロン) に遅延性アポトーシス様細胞死が観察される。あらかじめ、海馬 CA1 領域に PDI を一過性に過剰発現させた後、脳虚血を負荷したところ、TUNEL 陽性細胞数が有意に減少することが認められた。したがって、PDI の過剰発現は *in vitro* ばかりでなく *in vivo* でも有効であり、脳虚血に伴うアポトーシス様のニューロン死を抑制することが明らかとなった (図3)。

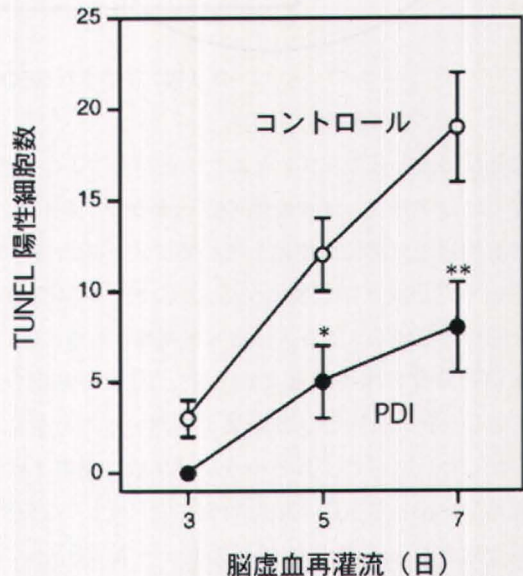
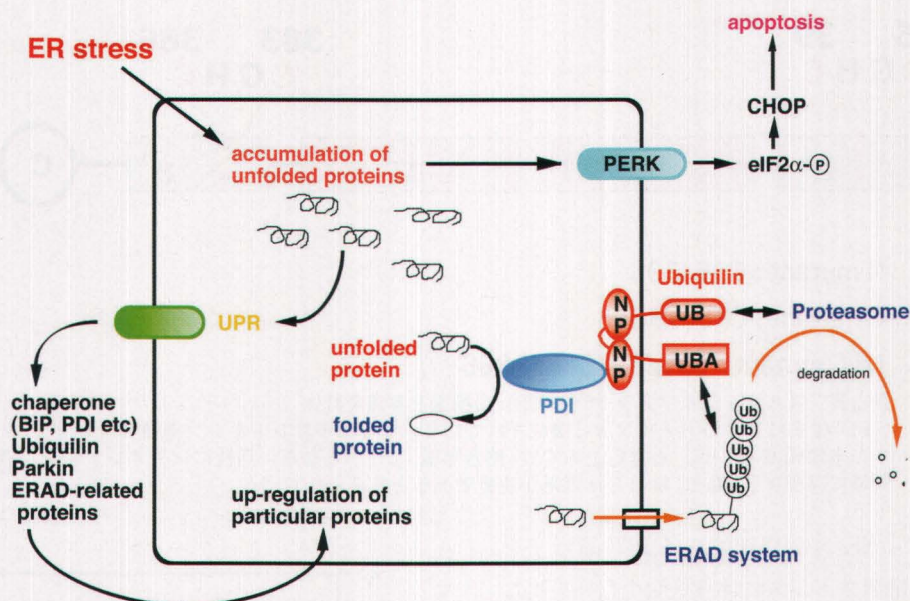


図3 PDI の抗神経細胞死効果。ラット脳海馬 CA1 領域に PDI 発現ベクターを注入し、*in vivo* electroporation 法によって PDI を強制発現させた。その後、ラットを4血管閉塞/再灌流を施して、一過性前脳虚血モデルを作成した。脳切片を調製し、TUNEL 法によりアポトーシス様細胞死を招いている神経細胞数を計測した。

[PDI 結合蛋白質ユビキリンの単離]

さらに、PDI の細胞内機能を明らかにする目的で酵母2-ハイブリッド法を行い、候補蛋白質としてユビキリンを単離した¹⁰⁾。ユビキリンはタイプ-2 ユビキチン様蛋白質であり、PLIC/Dsk2/DA41とも呼ばれている¹¹⁻¹³⁾。これまでに



第4図 予想されるPDIならびにユビキリンの機能

大きな特徴として、プレセニリンと結合すること、さらにはアルツハイマー病やパーキンソン病における神経変性部位に集積していることが報告されている¹⁴⁾。種々の研究から、ユビキリンはPDIと同様に低酸素ストレスによって誘導されること、細胞死防御作用を有している上、PDIと協調して著しい抗ニューロン死効果を発揮することを見いだした。さらに、ユビキリンは小胞体膜を2回貫通し、N、C末端を細胞質側に向けていることが予想され、それぞれプロテアソーム (Rpn3, 10)、ポリユビキチン鎖と特異的に結合することを証明した¹⁵⁾。脳虚血・低酸素ストレスが小胞体ストレスとして作用して変性蛋白質の蓄積をもたらす結果、小胞体はこの異常を感知しUPR (unfolded protein response) と呼ばれる情報伝達系を活性化させることが知られている¹⁶⁾。PDI/ユビキリンは小胞体ストレスで活性化されるUPRを有意に抑制した。これらの事実から、PDIは変性蛋白質の除去に関わること、さらに、ユビキリンと共に変性蛋白質とプロテアソームをリクルートし蛋白質分解を促進させる機能を有している可能性が示唆された。ごく最近、弧発性ア

ルツハイマー病の原因遺伝子としてユビキリンが同定された¹⁷⁾。アルツハイマー病患者ではユビキリンのエクソン8が欠失した変異体が検出されることが報告されている。この変異体がどのように発症と関わっているかは今のところ不明であるが、この部位がPDIとの結合部位に相当することから、PDI/ユビキリン機能に何らかの影響を及ぼすものと推定されている。しかしながら現時点においても、ユビキリンの変異とアルツハイマー病発症との因果関係については論争中であることを付け加えておく¹⁸⁾。

[まとめ]

私たちはこれまでに報告の無かった数種の脳虚血ストレス抵抗因子を異なるアプローチから単離・同定することに成功してきた。その中で小胞体内腔に存在するPDIは、虚血脳ならびに低酸素ストレスによってup-regulateされ、ニューロン死の抑制に深く関与することを明らかにした。PDIは正確な分子内ジスルフィド結合形成に関わっており、蛋白質の高次構造形成に必須の酵素である。PDIは分子シャペロンとして機能し、折り畳み

の不完全な変性蛋白質の修復と除去にも深く関与している。さらには、PDI 結合蛋白質としてユビキリンを単離・同定した。ユビキリンはプロテアソームサブユニットやポリユビキチン鎖と結合できることから、小胞体あるいは細胞質において産生した変性蛋白質の分解に関わる分子として機能していることが示唆された (図4)。一方、家族性神経変性疾患発症に異常蛋白質蓄積が関与している事実が最近多く報告され、蛋白質分解機構ないしは異常蛋白質修復機構の破綻に目が向けられている。パーキンソン病原因遺伝子の一つであるパーキンユビキチン-プロテアソーム系におけるE3リガーゼとして働き、家族性患者で見いだされた変異体は酵素活性を著しく低下させ、それが異常蛋白質の蓄積を伴い、選択的なドーパミン作動性ニューロン死を惹起することが証明されている^{19, 20)}。私たちは、野生型パーキン中の活性に必須なシステイン残基をNOがS-ニトロシル化し、酵素活性に影響を及ぼすことを報告している²¹⁻²³⁾。この結果から、変性蛋白質の異常な蓄積が神経変性疾患発症に連関する可能性が示唆され、今後の予防・治療薬開発において有益な情報をもたらすと期待される。

【おわりに】

本年の第48回日本神経化学会大会における奨励賞受賞シンポジウムで、PDI とヒト孤発性神経変性疾患 (とくにパーキンソン病やアルツハイマー病について) との因果関係²⁴⁾ について発表させて頂きました。残念ながら、それらの知見については今現在未発表のデータであり、本誌において先に公表することが難しいようであります。謹んでお詫び申し上げます。

文 献

- 1) Hori, O. et al.: Metabolic and biosynthetic alterations in cultured astrocytes exposed to hypoxia/reoxygenation. *J. Neurochem.* 66: 973-979, 1996.
- 2) Kuwabara, K. et al.: Purification and characterization of a novel stress protein, the 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain. *J. Biol. Chem.* 271: 5025-5032, 1996.
- 3) Ozawa, K. et al.: 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses hypoxia-induced apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.*, 274: 6397-6404.
- 4) Uehara, T. et al.: Possible involvement of p38 MAP kinase in HSP70 expression induced by hypoxia in rat primary astrocytes. *Brain Res.* 823: 226-230, 1999.
- 5) Araya, R. et al.: Hypoxia induces apoptosis in human neuroblastoma SK-N-MC cells by caspase activation accompanying cytochrome c release from mitochondria. *FEBS Lett.* 439: 168-172, 1998.
- 6) Tanaka, S. et al.: Up-regulation of protein-disulfide isomerase in response to hypoxia/brain ischemia and its protective effects against apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 275: 10388-10393, 2000.
- 7) Shimizu, T. et al.: Possible involvement of pyruvate kinase in acquisition of tolerance to hypoxic stress in glial cells. *J. Neurochem.* 91: 167-175, 2004.
- 8) Edman, J. C. et al.: Sequence of protein disulphide isomerase and implications of its relationship to thioredoxin. *Nature* 317: 267-270, 1985.
- 9) Wison, R. et al.: Protein disulfide isomerase acts as a molecular chaperone during the assembly of procollagen. *J. Biol. Chem.* 273: 9637-9643, 1998.
- 10) Ko, H.S. et al.: Role of ubiquitin associated with protein-disulfide isomerase in the

- endoplasmic reticulum in stress-induced apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 277: 35386-35392, 2002.
- 11) Biggins, S. et al.: Yeast ubiquitin-like genes are involved in duplication of the microtubule organizing center. *J. Cell Biol.* 133: 1331-1346, 1996.
 - 12) Wu, A.L. et al.: Ubiquitin-related proteins regulate interaction of vimentin intermediate filaments with the plasma membrane. *Mol. Cell* 4: 619-625, 1999.
 - 13) Kleijnen, M.F. et al.: The hPLIC proteins may provide a link between the ubiquitination machinery and the proteasome. *Mol. Cell* 6: 409-419, 2000.
 - 14) Mah, A. et al.: Identification of ubiquilin, a novel presenilin interactor that increases presenilin protein accumulation. *J Cell Biol.* 151: 847-862, 2000.
 - 15) Ko, H.S. et al.: Ubiquilin interacts with ubiquitylated proteins and proteasome through its ubiquitin-associated and ubiquitin-like domains. *FEBS Lett.* 566: 110-114, 2004.
 - 16) 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.
 - 17) Slifer, M.A. et al.: The ubiquilin 1 gene and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 352: 2752-2753, 2005.
 - 18) Smemo, S. et al.: Ubiquilin 1 polymorphisms are not associated with late-onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* In press.
 - 19) Kitada, T. et al.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 392: 605-608, 1998.
 - 20) Imai, Y. et al.: An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 105: 891-902, 2001.
 - 21) Chung, K.K. et al.: S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function. *Science* 304: 1328-1331, 2004.
 - 22) Yao, D. et al.: Nitrosative stress linked to sporadic Parkinson's disease: S-nitrosylation of parkin regulates its E3 ubiquitin ligase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 10810-10814, 2004.
 - 23) Lipton, S.A. et al.: Comment on "S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function". *Science* 308: 1870, 2005.
 - 24) Uehara, T. et al. revised, 2005.

奨励賞受賞者研究紹介

味覚・痛覚における酸感受性イオンチャネル (ASIC) の機能解析

Functional analyses of acid-sensing ion channels in taste and pain transductions

鵜 川 眞 也

(名古屋市立大学・大学院医学研究科・分子形態学)

はじめに

酸感受性イオンチャネル ASIC (acid-sensing ion channel) は、DEG/ENaC (degenerin/epithelial Na⁺ channel) 遺伝子ファミリーに属する陽イオンチャネル分子であり、哺乳類の感覚器を含む神経系に分布している^{1), 2)}。ASIC チャネルは、他の DEG/ENaC チャネルと同様、細胞膜を2回貫通する構造を有し、ホモマーやヘテロマーとしてアミロライド感受性の proton-gated cation channel として機能する。ASIC 遺伝子ファミリーには、ASIC1、ASIC2、ASIC3、ASIC4の4種類のサブタイプが存在し、さらにサブライシングによって ASIC1は ASIC1a と ASIC1b に、ASIC2は ASIC2a と ASIC2b に分類される^{2), 3)}。ASIC 遺伝子は、線虫の機械刺激受容チャネル遺伝子 degenerins の哺乳類ホモログとして同定され、哺乳類におけるメカノセンサーとして想定されているが、今なお直接的な証拠は得られていない。一方、水素イオンが ASIC チャネルのリガンドの一つであることが明らかになり、このチャネルファミリーが、酸味受容、アシドーシスにおける痛みの惹起に深く関与していることが判明した。また、中枢においても学習・記憶などの高次機能に関わっていることが、ノックアウトマウスを用いた実験から証明されている⁴⁾。

我々は、ASIC チャネルの pH センサーという特徴に着目し、生体内での機能について検討を加

えてきた。本稿では、我々が同定した ASIC の酸味受容体としての機能、痛覚受容体としての機能について概説する。

酸味受容体としての ASIC

味覚(塩味・酸味・甘味・苦味・うま味)は、生物にとって必須の感覚である。それにもかかわらず、味覚受容体は味蕾という微少器官に存在するため、その単離には困難を要し、味覚受容体遺伝子は、長い間、不明であった。一方で、生理学的には、塩味・酸味受容体の一部はアミロライド感受性ナトリウムチャネルの特性を有していること、苦味・甘味・うま味受容はG蛋白共役型受容体が担っていること、が証明されていた⁵⁾。G蛋白共役型受容体の場合、たとえば候補遺伝子の単離に成功しても適切なG蛋白やセカンドメッセンジャーと組み合わせなければ機能発現できない可能性がある。そこで、我々は、アミロライド感受性のチャネル型味覚受容体の単離を試みた。

方法として、まず、味覚受容体が豊富に存在していると考えられるラットの舌有郭乳頭を集め、cDNA ライブラリーを作製した。そして、ヒト、ラット、アフリカツメガエルの腎臓から単離されていた上皮型アミロライド感受性ナトリウムチャネルとの相同性を用いてスクリーニングを行い、アミロライド感受性陽イオンチャネル遺伝子ファミリーと相同性を有する遺伝子群をクローニング

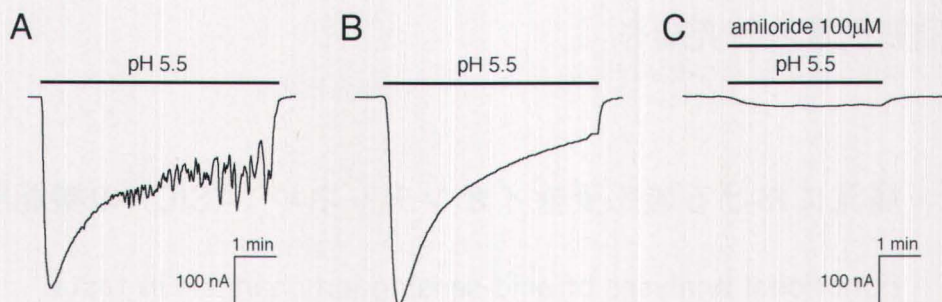


図1 アフリカツメガエル卵母細胞に発現させた酸味受容体遺伝子の酸に対する電気生理学的応答
A) 味覚受容体候補遺伝子のプールを発現させた卵母細胞の酸に対する応答。
B) 候補遺伝子のプールから酸に応答する単一遺伝子を単離し、応答を記録したもの。
C) Bの応答はアミロライドの存在下で抑制される。

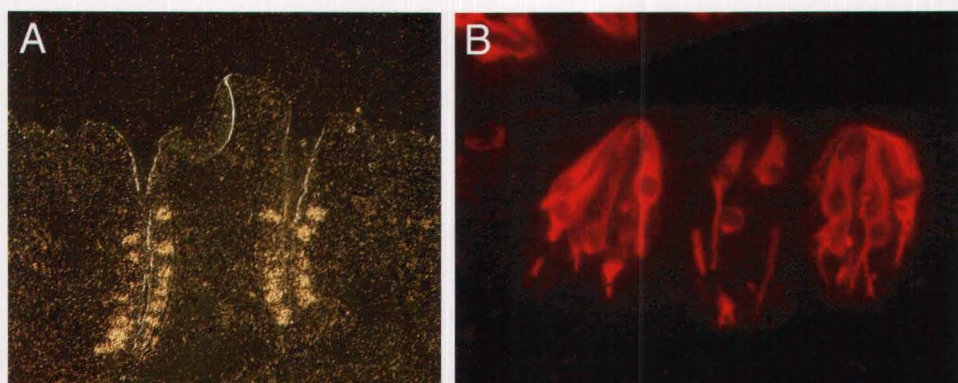


図2 酸味受容体遺伝子 ASIC2a のラット舌有郭乳頭における発現
A) *in situ* ハイブリダイゼーション法による酸味受容体メッセンジャー RNA の発現。
B) 免疫組織化学法による酸味受容体のラット味蕾における蛋白の局在。

した。次に、単離したクローンをアフリカツメガエル卵母細胞に強制発現させ、NaCl（塩味刺激）あるいは H^+ （酸味刺激）に応答するかどうか、膜電位固定法を用いて電気生理学的に解析した。その結果、一つのクローンが、酸（pH5.5）に対して特異的な応答を示し、その応答は $100 \mu M$ のアミロライドでほぼ完全に抑制された（図1）。このクローンは、その薬理的性質から酸味受容体をコードしていると考えられたが、実際に味覚受容体として機能しているならば味蕾に発現していなければならない。そこで、*in situ* hybridization 法を用いて、メッセンジャー RNA の発現部位を検討したところ、味蕾細胞に一致して強い発現を認めた（図2 A）。この遺伝子の全塩基配列を決定したところ、このクローンは、水素イオンをリガンドに持つアミロライド感受性陽イオ

ンチャンネル ASIC2a（以前は mammalian degenerin-1（MDEG1）と呼ばれていた⁶⁾）と非翻訳領域の一部は異なるものの、同一アミノ酸をコードしていた。免疫組織化学法を用いて詳細な蛋白レベルでの発現部位を検討したところ、味蕾の細胞（味細胞）の先端から側面にかけての細胞膜を中心に免疫陽性構造が認められた（図2 B）。免疫電顕法を行ったところ、免疫陽性味細胞の底部で有芯小胞を含むシナプス小胞が観察され、また、免疫陽性味細胞が味神経の樹状突起と接しているⅢ型味細胞の特徴を示す像も得られた。以上のことから、ASIC2a は、味覚受容細胞であるⅢ型味細胞に存在しており、生理学的、薬理的、形態学的に想定されていた酸味受容体の一つである、と結論した。

古くから我々人類は、酸味の調味料として酢を

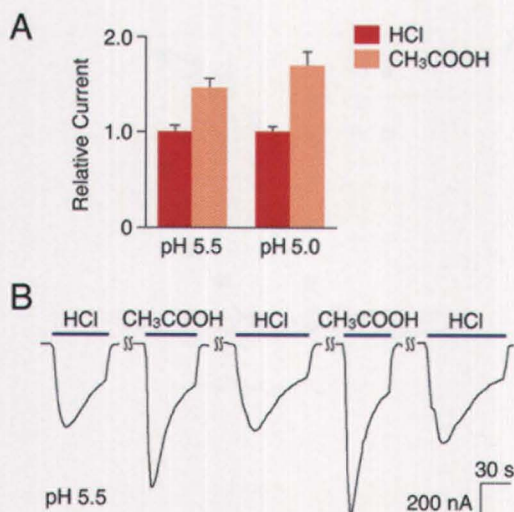


図3 塩酸と有機酸による酸味受容体 ASIC2a の応答の違い
A) pH5.5および5.0における塩酸および酢酸刺激による ASIC2a ピーク電流値の比較。
B) A の実際の波形を示す。

用いてきた。その主成分である酢酸は、塩酸などの無機酸よりも酸っぱいことが知られていた。電気生理学的にも、同じ pH では、塩酸に比べ酢酸の方が、誘導する味覚神経応答が大きい、という知見が得られていた。そこで我々は、酢酸の酸味受容体 (ASIC2a) に対する効果を解析した。酢酸あるいは塩酸を使って同じ pH に調整したナトリウム溶液を、酸味受容体を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞に投与したところ、同じ pH であるにもかかわらず、酢酸の方が塩酸よりも強い電気応答を引き起こした (図3)。この結果は、酸味の強弱は単に水素イオンの濃度 (pH の値) だけで決まるものではなく、酢酸などの有機酸の存在下では、酸味の強度は増強される、という酸味の複雑な特性を、ASIC2a の単一分子が兼ね備えていることを表している。この有機酸によるチャネル活性の増強という特性も ASIC2a が酸味受容体であることを支持するものであり、これら我々の発見は、世界初の味覚受容体遺伝子の報告となった⁷⁾。

しかし、ASIC2a は、薬理学的特性において *in vivo* の酸味受容体とは一部食い違う点があった。

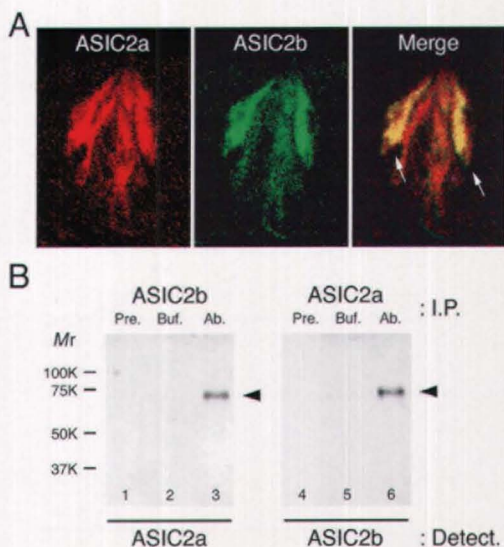


図4 ASIC2a と ASIC2b による味細胞におけるヘテロマー形成
A) 薄切切片を ASIC2a と ASIC2b に対する抗体で免疫染色したもの。矢印の味細胞で両者が共存していた。
B) 免疫共沈法によるヘテロマーの証明。実際の舌蛋白を用いて免疫沈降を行った。Pre., preimmune serum; Buf., バッファーのみで沈降させたもの; Ab., それぞれに対する特異的な抗体を用いて沈降させたもの。

ASIC2a は pH3.0 で最大応答を示すが、*in vivo* におけるラット味神経の酸味応答は pH2.0 以下で最大応答を示す、というものであった⁸⁾。この矛盾点を解決するため、ラット舌有郭乳頭 cDNA ライブラリーをさらにスクリーニングし、ASIC2a の N-terminal splice variant である ASIC2b を単離した。免疫組織化学法にて分布を検討したところ、ASIC2b も ASIC2a と同様、ラット味蕾の味細胞に発現していた。さらに、両者の共存の可能性を検討し、ASIC2a と ASIC2b が同一味細胞に存在してヘテロマーを形成していることを、免疫組織化学法と免疫沈降法により証明した (図4)。アフリカツメガエル卵母細胞に ASIC2a と ASIC2b を共発現させたところ、ASIC2a/ASIC2b ヘテロマーは pH2.0 もしくはそれ以下で最大応答を示し、*in vivo* の酸味応答とよく一致することがわかった (図5A)。また、pH3.0 よりも低い領域では ASIC2a/ASIC2b ヘテ

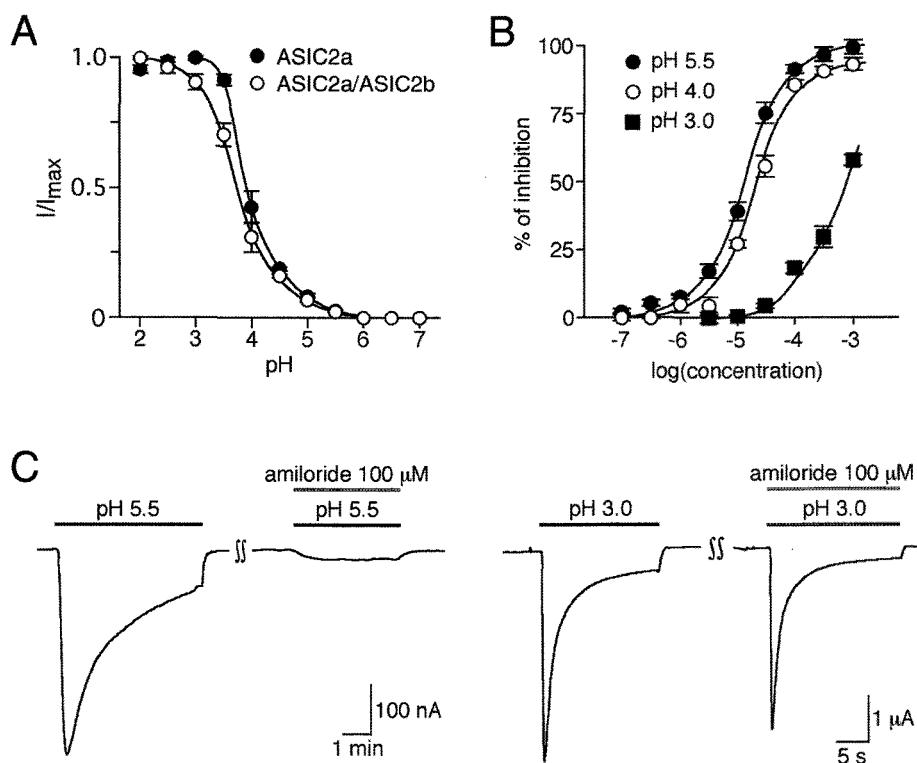


図5 ASIC2a/ASIC2b ヘテロマーの電気生理学的解析
 A) ASIC2a/ASIC2b ヘテロマーは、pH2.0以下で最大応答を示す。
 B) ASIC2a/ASIC2b ヘテロマーのアミロライドに対する感受性は、pH の低下とともに減弱する。
 C) pH5.5と3.0における アミロライド感受性を示す実際の波形。

ロマーのアミロライド感受性はほぼ消失するのであるが、この性質も、*in vivo*におけるラット味細胞酸味応答のアミロライド感受性がpHの低下とともに減弱するという事実とよく一致するものであった(図5 B、C)。これらの結果から、ASIC2aとASIC2bはラット味蕾において(少なくとも一部は)ヘテロマーを形成し、酸味受容体として機能している、と考えられた⁹⁾。

痛覚受容体としてのASIC

虚血性心疾患、リウマチ関節炎、筋肉痛などの虚血や炎症時には、局所的にアシドーシスが生じ、貯留した水素イオンが痛みを引き起こす¹⁰⁾。この酸による痛覚受容体(痛覚ジェネレーター)の候補として、酸により活性化される陽イオンチャネ

ルであるASICやTRPV1(transient receptor potential/subtype-1:カプサイシン受容体)が考えられる。この両者は、ともに脊髄後根神経節細胞・三叉神経節細胞の小型ニューロンに発現し、痛みの発生に関与すると考えられていた。このような酸により惹起される痛覚受容体として、実際にどの分子が機能しているのかを検討するため、我々はヒト疼痛誘発モデルをデザインし、精神物理的に検討した。

はじめに、ヒトの皮下にpH7.4から5.0の微量の酸を注入することにより惹起される痛みの強さと注入液のpHとの関係を、その時に生じる痛みを数値化して、二重盲検にて解析した。数値化には、pH5.0により引き起こされる痛みを10点、無痛を0点とするvisual analog scaleを使用した。

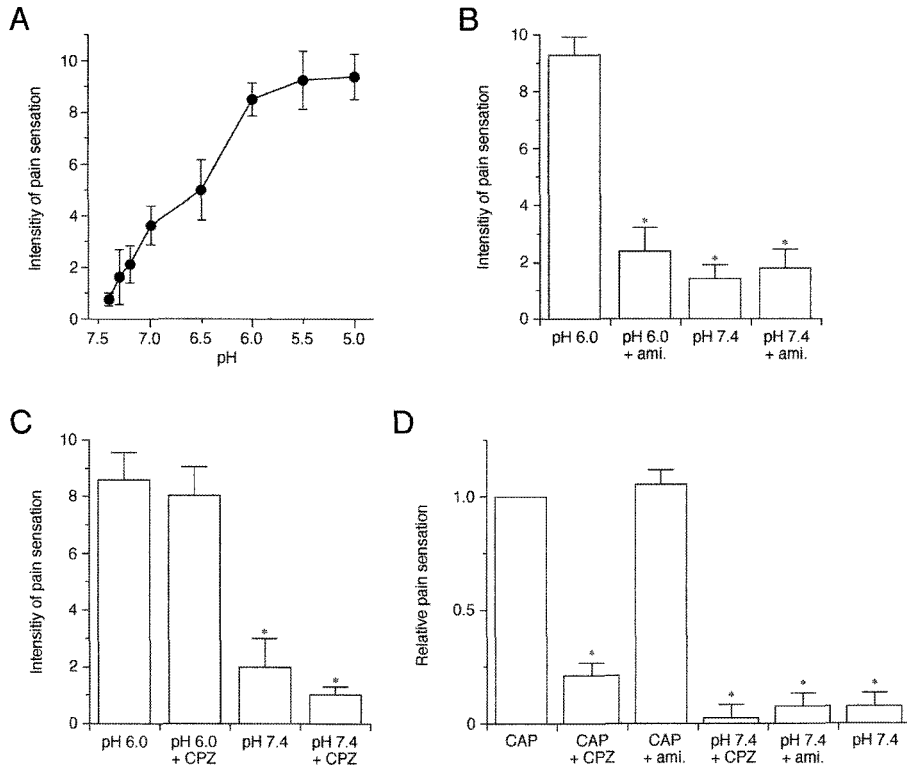


図6 酸による疼痛誘発試験

A) 皮下注入した溶液のpHと誘発される痛みとの関係。

B) pH6.0で誘発された痛みに対するアミロライド (ASIC ブロッカー) の効果。

C) pH6.0で誘発された痛みに対するカプサゼピン (TRPV1ブロッカー) の効果。

D) カプサイシンにより誘発された痛みに対する両ブロッカーの効果。

ami., 200 μ Mアミロライド; CPZ, 100 μ Mカプサゼピン; CAP, 20 μ Mカプサイシン。

その結果、pHを7.4から下げていくと、ほとんどの被検者はpH7.2近傍で痛みを感じ始めることがわかった。さらにpHの低下とともにその痛みは増大し、pH5.5付近で最大の痛みを感じることもわかった (図6 A)。

次に、酸誘発痛に対するASICチャンネルの阻害剤であるアミロライド、TRPV1チャンネルの阻害剤であるカプサゼピンの効果を調べた。pH6.0で生じる痛みに対して、アミロライドを同時に投与すると、痛みはほぼコントロールのpH7.4レベルにまで軽減した (図6 B)。一方、同じ痛みに対してカプサゼピンを同時投与した場合は、痛みの抑制効果はほとんど認められなかった (図6 C)。これらの結果から、pH6.0による疼痛誘発の条件下では、ASICが主要な痛覚受容体 (pHセンサー)

として機能していると考えられた。また、カプサイシンによって惹起される痛みに対しては、アミロライドは影響を与えなかったことから、アミロライドの鎮痛作用はASICチャンネルに特異的であって、痛覚伝達経路に共通する別の分子にアミロライドが作用している可能性は少ないと考えられた (図6 D)。さらに、アミロライドやカプサゼピンがそれぞれのチャンネル分子に対して特異的にはたらくことを、電気生理学的に確認した¹⁰⁾。

生体内の病的な状態で生じるアシドーシスは、多くの場合pH6.0以上なので、pH6.5と7.0の場合に生じる痛みに対して、アミロライドの効果を調べたところ、pH6.0の場合と同様、アミロライドにより酸誘発痛は、ほぼ完全に消失した (図7 A)。これらの結果から、pH6.0以上のアシドーシスで

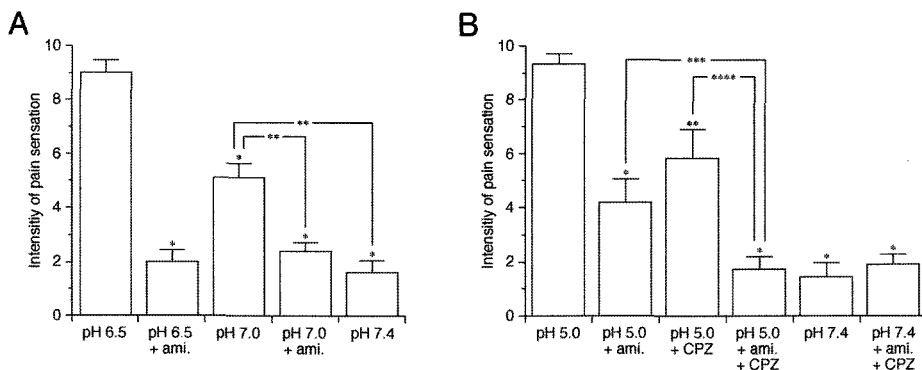


図7 pHの変化に伴う酸誘発痛の薬剤感受性
 A) pH6.5あるいは7.0による痛みにはアミロライド (ASIC ブロッカー) が有効である。
 B) pH5.0誘発痛にはカプサゼビン (TRPV1ブロッカー) が有効である。
 ami., 200 μ Mアミロライド; CPZ, 100 μ Mカプサゼビン。

は、ASIC チャンネルが酸による痛みの受容体として機能している、と考えられた。逆に、かなり強い酸 (pH5.0) により痛みを惹起した場合、今までとは異なり、アミロライドもカプサゼビンも部分的に痛みを抑制し、両者を同時投与すると、ほぼ完全に痛みが消失した (図7 B)。この結果は、極端に pH が低下した場合 (pH5.0) は、ASIC と TRPV1の両者が痛覚受容体として機能していることを示唆している¹¹⁾。

それでは、どの ASIC サブタイプが痛みの発生に寄与しているのでしょうか？ ASIC ファミリーのラット脊髄後根神経節における分布を *in situ* hybridization 法を用いて検討したところ、ASIC1a と ASIC3が小型から中型にかけての神経細胞に分布し、両チャンネルが痛覚に関与するC線維に存在していることが判明した¹²⁾。また、ヒト三叉神経節においても同様の結果が得られた (未発表データ)。これらの結果から、ASIC1a と ASIC3が酸によって惹起される痛覚受容体の主要な構成要素である、と考えられた。

おわりに

奨励賞選考会では、ノックアウトマウスを用いた ASIC の酸味受容への関与の証明およびメカノセンサーとしての ASIC の役割についても、一部、

発表させていただいた。これらに関しては、現在投稿準備中であるので、本稿では割愛した。ASIC 遺伝子は、研究の歴史の浅いチャンネル分子群であり、これまで生理的役割についての知見が重ねられてきたが、メカノセンサーとしての証明、チャンネル修飾タンパク質の同定、疾患との関連、中枢における役割など、課題が山積しており、さらなる発展が期待される。

謝 辞

研究の進行に当たり、多くの助言をいただきました島田昌一教授 (名古屋市立大学大学院医学研究科分子形態学)、遠山正彌教授 (大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学)、山本隆教授 (大阪大学大学院人間科学研究科行動生理学) に、この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Waldmann, R. and M. Lazdunski, *H⁺-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels*. Curr Opin Neurobiol, 1998. 8(3): p.418-24.
- 2) Kellenberger, S. and L. Schild, *Epithelial sodium channel/degenerin family of ion*

- channels: a variety of functions for a shared structure.* *Physiol Rev*, 2002. **82**(3): p.735-67.
- 3) Gründer, S., et al., *A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland.* *Neuroreport*, 2000. **11**(8): p.1607-11.
- 4) Wemmie, J.A., et al., *The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory.* *Neuron*, 2002. **34**(3): p.463-77.
- 5) Lindemann, B., *Taste reception.* *Physiol Rev*, 1996. **76**(3): p.718-66.
- 6) Waldmann, R., et al., *The mammalian degenerin MDEG, an amiloride-sensitive cation channel activated by mutations causing neurodegeneration in Caenorhabditis elegans.* *J Biol Chem*, 1996. **271**(18): p.10433-6.
- 7) Ugawa, S., et al., *Receptor that leaves a sour taste in the mouth.* *Nature*, 1998. **395** (6702): p.555-6.
- 8) Pfaffmann, C., G.L. Fisher and M.K. Frank, *The sensory and behavioral factors in taste preferences.* In: *Olfaction and Taste II* (Hayashi T, ed), pp 361-381. Oxford: Pergamon Press (1967).
- 9) Ugawa, S., et al., *Amiloride-insensitive currents of the acid-sensing ion channel-2a (ASIC2a)/ASIC2b heteromeric sour-taste receptor channel.* *J Neurosci*, 2003. **23**(9): p.3616-22.
- 10) Ugawa, S., et al., *Acid-sensing ion channels and pain: therapeutic potential?* *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2003. **3**(5): p.609-617.
- 11) Ugawa, S., et al., *Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors.* *J Clin Invest*, 2002. **110**(8): p.1185-90.
- 12) Ugawa, S., et al., *In situ hybridization evidence for the coexistence of ASIC and TRPV1 within rat single sensory neurons.* *Brain Res Mol Brain Res*, 2005. **136**(1-2): p.125-33.

奨励賞受賞者研究紹介

細胞間シグナル伝達システム CD47-SHPS-1系の神経系における機能

Physiological Functions of a Cell-cell Signaling System, the CD47-SHPS-1 System, in Nervous System

大西 浩 史

(群馬大学生体調節研究所・バイオシグナル分野)

1. はじめに

神経回路網を構成する膨大な数の神経細胞は、相互作用によりシグナルを受け渡すことで協調的に作用し合い、独自の精神活動を営む神経系を形成する。細胞間相互作用シグナルを伝えるリガンドとレセプターの双方が細胞膜上にある場合、その細胞間シグナルは細胞同士の直接の接触により伝達される。このようなシグナル伝達系は複雑な神経回路網において、多くの細胞の中から標的細胞、標的部位を限定して作用を与えるのに効率的なシステムである。さらに、このようなリガンドとレセプターとして、同一分子がホモフィリックな相互作用を示す場合と、異なる分子がヘテロフィリックな相互作用を示す場合があるが、特にヘテロフィリックな相互作用では細胞間シグナルに方向性を与えることが可能となる。筆者らの研究グループでは、これまでタンパク質のチロシンリン酸化を介する細胞内シグナル伝達系に関する研究を継続してきているが、その過程でチロシンホスファターゼ SHP-2と結合するレセプター型膜タンパク質 SHPS-1を見出ししている。SHPS-1は細胞内領域で SHP-2と相互作用する一方で、細胞外領域は生理的なリガンドである別のレセプター型膜タンパク質 CD47と細胞間シグナル伝達システム (CD47-SHPS-1系) を構成し、これが様々な細胞機能に重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。SHPS-1と CD47は多くの組織で

発現が認められるが、特に成熟した中枢神経系での発現が高いことから、脳における CD47-SHPS-1系の機能解析を通じて新しい神経機能制御機構の解明が期待される。本稿ではこの CD47-SHPS-1系の神経系における生理機能について、これまでの私共の研究成果を中心に最近の知見を紹介したい。

2. SHPS-1とチロシンホスファターゼ SHP-2

SHPS-1 (SHP Substrate-1) は細胞質型チロシンホスファターゼ SHP-2と結合するチロシンリン酸化タンパク質として同定された¹⁾。SHP-2は、そのN末端側にリン酸化チロシン残基と特異的に結合する機能ドメイン Src ホモロジー 2 ドメイン (SH2ドメイン) を2つ持つチロシンホスファターゼで、組織普遍的に発現している²⁾ (図1 A)。SHP-2は増殖因子などの刺激によりチロシンリン酸化を受けたアダプター分子 IRS-1や Gab-1に SH2ドメインを介して結合し、この結合により細胞膜近傍にリクルートされると同時に活性化を受け、インスリンなどの増殖因子刺激による低分子量Gタンパク質 Ras の活性化をポジティブに制御する³⁾。また、別の低分子量Gタンパク質 Rho については活性化をネガティブに制御し⁴⁾ (図1 B)、細胞の増殖、接着、運動をコントロールする多機能なシグナル分子として機能している。この SHP-2と結合する SHPS-1は、1回

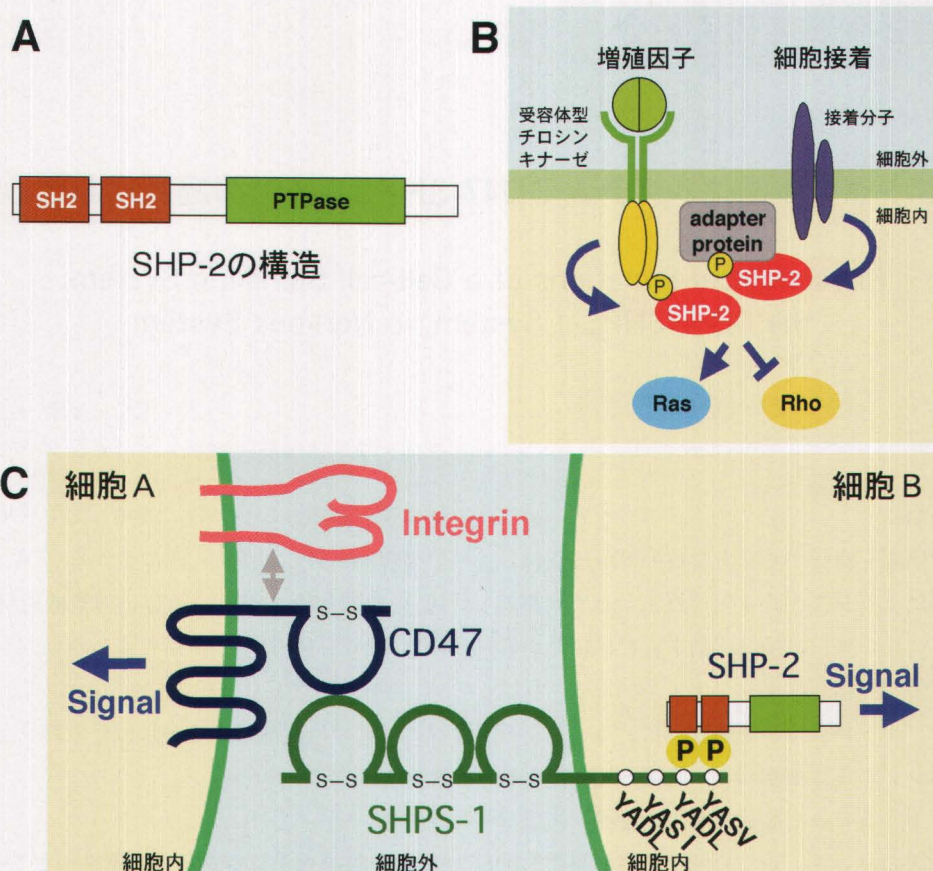


図1 SHP-2、SHPS-1とCD47

A：細胞質型チロシンホスファターゼ SHP-2には、リン酸化チロシン残基と特異的に結合する機能ドメイン Src ホモロジー 2 ドメイン (SH2) がN末側に2つ存在し、これにチロシンホスファターゼドメイン (PTPase) が続く。

B：SHP-2は増殖因子の刺激や細胞接着刺激に反応して、チロシンリン酸化を受けた増殖因子受容体 (受容体型チロシンキナーゼ) やアダプタータンパク質と結合し低分子量Gタンパク質 Ras の活性化をポジティブに、また別の低分子量Gタンパク質 Rho についてはネガティブに制御し、細胞機能をコントロールする。

C：膜タンパク質 SHPS-1は、細胞外領域に3個の免疫グロブリン様構造をもち、細胞内領域にはリン酸化を受ける複数のチロシン残基をもつ。チロシンリン酸化を受けた SHPS-1は SHP-2と結合し、そのホスファターゼ活性が活性化して下流にシグナルを伝える。一方、CD47はもともとインテグリンと相互作用するタンパク質として同定された5回膜貫通型の膜タンパク質で、細胞外に1個の免疫グロブリンドメインをもつ。細胞表面の SHPS-1 (細胞B) は、隣接する細胞 (細胞A) 上の CD47とトランスに相互作用し、双方向性にシグナルを伝える細胞間シグナル伝達系 (CD47-SHPS-1系) を形成する。

膜貫通型のタンパク質で、その細胞外領域に3個の免疫グロブリン様構造をもち、細胞内領域にはリン酸化を受ける4つのチロシン残基をもつ (図1C)。株化細胞を用いた解析から、SHPS-1は増殖因子やインテグリンを介した細胞-基質間接着による刺激によりその細胞内領域がチロシンリン酸化を受け、このチロシンリン酸化依存的にSHP-2がそのSH2ドメインを介して会合し、ホ

スファターゼ活性が活性化することが明らかになった^{1) 5) 6) 7)}。これらの結果から、SHPS-1はIRS-1やGab-1と同じく、SHP-2を介したシグナル経路を構成する新たなシグナル分子であると考えられる。筆者らはこれまでに、神経細胞のSHPS-1が神経栄養因子刺激でチロシンリン酸化を受け、チロシンリン酸化を受けたSHPS-1がSHP-2と特異的に結合し、これを活性化することを明らかに

しており⁸⁾、神経細胞において、SHPS-1-SHP-2シグナル経路が神経栄養因子のシグナル伝達ユニットとして機能する可能性を示している。

3. CD47-SHPS-1系

SHPS-1は組織普遍的に発現するが、特に神経系において、神経細胞に強く発現している。米国ピッツバーグ大学の Lagenaur 博士らのグループは、突起伸長作用のある分子量84kDaの膜タンパク質を精製し p84と命名していた⁹⁾。また三菱化学生命科学研究所の佐野博士らのグループは、やはり神経に強く発現する高度に糖付加された膜タンパク質として BIT を見出ししていた¹¹⁾。これらの分子はその後、SHPS-1と同一分子であることが報告された^{10) 11)}。さらに Lagenaur 博士らのグループは、p84の細胞外領域の結合分子を同定し、これがレセプター型の膜タンパク質 CD47であることを見出した¹²⁾。つまり、SHPS-1と CD47は各々の細胞外領域を介し相互作用することにより、細胞間シグナル伝達系を形成することが明らかとなった(図1C)。CD47は5回細胞膜貫通型のタンパク質であり、歴史的には細胞接着分子であるインテグリンと同一膜上でシスに相互作用する分子として同定されたことから、別名 IAP (Integrin-Associated Protein) とも呼ばれている¹³⁾。その細胞外領域には1個の免疫グロブリン様構造をもち、これが SHPS-1のN末端側の免疫グロブリン様構造に結合する。CD47は組織普遍的に発現するが、SHPS-1同様、神経系で発現が高い。SHPS-1と CD47は共に、脳全体に広く分布しているが、特に小脳分子層^{10) 12)}、海馬CA3領域、大脳皮質など、神経線維やシナプスの豊富な領域で免疫染色性が強く、また細胞体層には染色性が見られないという特徴が見られる(大西ら未発表データ)。

4. 神経系における CD47-SHPS-1系

CD47と SHPS-1は神経細胞で強い発現を示すことから CD47-SHPS-1系は神経機能を制御する

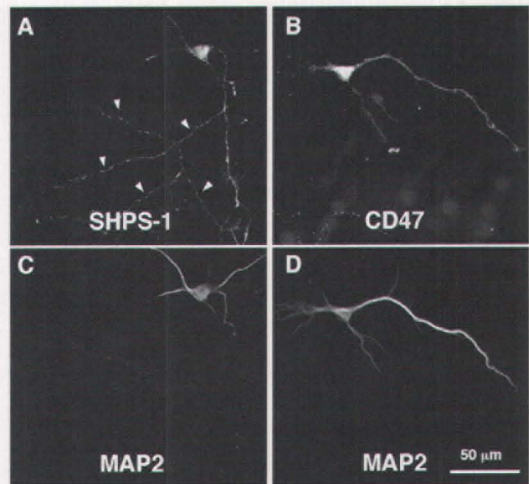


図2 培養海馬神経細胞における CD47と SHPS-1の局在
マウス胎児海馬から培養した神経細胞(培養7日目)を固定し、SHPS-1(A)、CD47(B)に特異的な抗体と、神経樹状突起のマーカーである MAP2に対する抗体(C、D)で2重染色を行った。SHPS-1は MAP2陽性の樹状突起と細胞体に加え、MAP2で染色されない神経突起(軸索)にも染色性が認められる(A、矢頭)。一方、CD47は MAP2陽性の樹状突起と細胞体に染色性が認められるが、軸索の染色性は弱い。(文献14より許可を得て転載)

細胞間相互作用シグナルとして機能すると考えられるが、神経系における CD47-SHPS-1系の生理機能はほとんど明らかにされていなかった。筆者らは、神経系における CD47-SHPS-1系の機能を明らかにする目的で、まず、CD47と SHPS-1の発現・局在について、培養海馬神経細胞を用いて解析を行った¹⁴⁾。ウエスタンブロットによる解析により、マウス胎児から培養した海馬神経細胞では、CD47と SHPS-1は培養日数に伴って発現量が増加することが分かり、またこの変化は、生後発達過程の脳組織における変化と同様の変化であることが分かった¹⁴⁾。免疫染色により、培養神経細胞における SHPS-1と CD47の局在を解析したところ、SHPS-1は CD47に比べてより神経軸索に局在する傾向があり、一方、CD47は SHPS-1に比べて、より樹状突起側に発現していた(図2)。この様な内在性の CD47、SHPS-1の局在傾向は、遺伝子導入により外来性に発現させた CD47、SHPS-1でも認められた。ラットの培養海馬神経

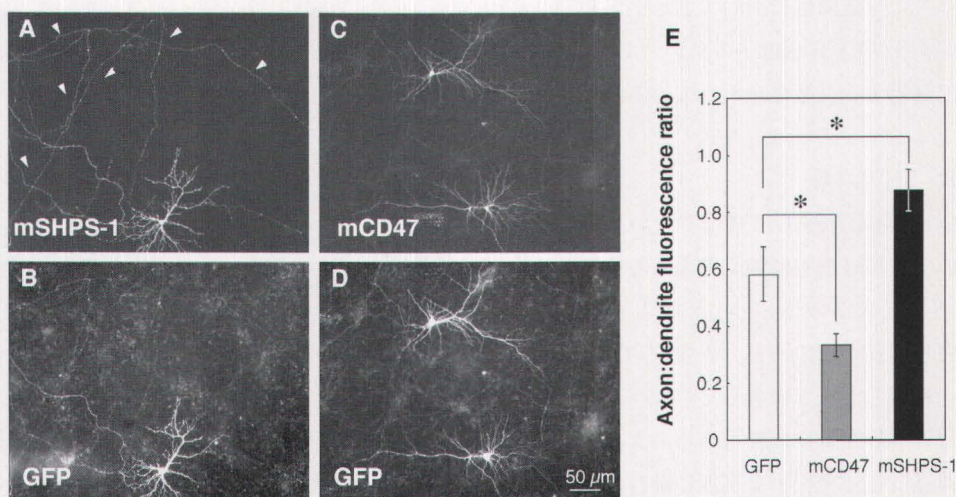


図3 培養ラット海馬神経細胞に強制発現させたマウス SHPS-1とマウス CD47の局在

A-D: 培養12日目の培養ラット海馬神経細胞に蛍光タンパク質 GFP とマウス SHPS-1 (mSHPS-1)、あるいはマウス CD47 (mCD47) の発現ベクターを同時に遺伝子導入し、2日後にこれらの細胞を固定し、マウス SHPS-1 (A)、マウス CD47 (C) に特異的な抗体で免疫細胞染色を行った。同じ細胞に共発現させた GFP の蛍光シグナルを B、D に示す。矢頭で示す神経突起は、その形態から軸索であると考えられる。

E: 神経軸索と樹状突起に発現する mSHPS-1、mCD47 の蛍光シグナル (免疫染色性) の強度比を定量化し、共発現させた GFP と比較した。軸索と樹状突起に均等に拡散すると考えられる GFP に比べて、SHPS-1 はより軸索側に、CD47 はより樹状突起側に分布する傾向が認められた。

(文献14より許可を得て転載)

細胞にマウスの CD47 あるいは SHPS-1 を遺伝子導入し、その局在を極性を持たずに分布すると考えられる蛍光タンパク質 GFP と比較したところ、SHPS-1 は GFP よりも軸索側に、CD47 は GFP よりも樹状突起側に局在する傾向が認められ (図3)、両者の局在は内在性の SHPS-1、CD47 のそれと一致するものであった。外来性に発現させた CD47、SHPS-1 でも神経細胞内での局在傾向が認められたことから、これら分子の細胞内局在はタンパク質構造に依存している可能性が考えられた。そこで、SHPS-1 の軸索への局在をさらに検討するために、SHPS-1 の細胞内領域を欠失させたミュータント (SHPS-1- Δ Cyto) を作成し、神経細胞に導入してその局在を検討したところ、SHPS-1- Δ Cyto は野生型 SHPS-1 と同様に軸索への局在傾向を示した (図4)。一方、細胞外領域をヒト CD8 分子の細胞内領域と置換したキメラタンパク質 (CD8-SHPS-1cp) では、軸索への局在傾向が失われた¹⁴⁾。これらの結果から SHPS-

1 の軸索への局在傾向はその細胞外領域に依存していると考えられた。さらに、SHPS-1 の細胞外領域にある3つのイムノグロブリン様ドメインを1つつつ欠損させたミュータント (Δ V、 Δ C1#1、 Δ C1#2) を作製したが、これらのミュータントは全て野生型と同様の局在傾向を示し、SHPS-1 の軸索への局在傾向を規定する領域の決定には至らなかった。一方、CD47 の細胞外領域をヒト CD8 分子の細胞内領域と置換したキメラタンパク質 (CD8-CD47-MMS) を作成し同様の解析を行ったところ、CD8-CD47-MMS は野生型 CD47 に比べて樹状突起への局在傾向が減弱していた (図4)。これらの結果から、CD47 の樹状突起への局在傾向も、その細胞外領域が重要な役割を果たすと考えられる。SHPS-1、CD47 の細胞外領域がどのようにその局在を制御するのか、その分子メカニズムはまだ明らかではない。顕著な軸索への局在を示す接着分子 Ng-CAM では、その細胞外領域がソーティングシグナルとして働き、軸索への特

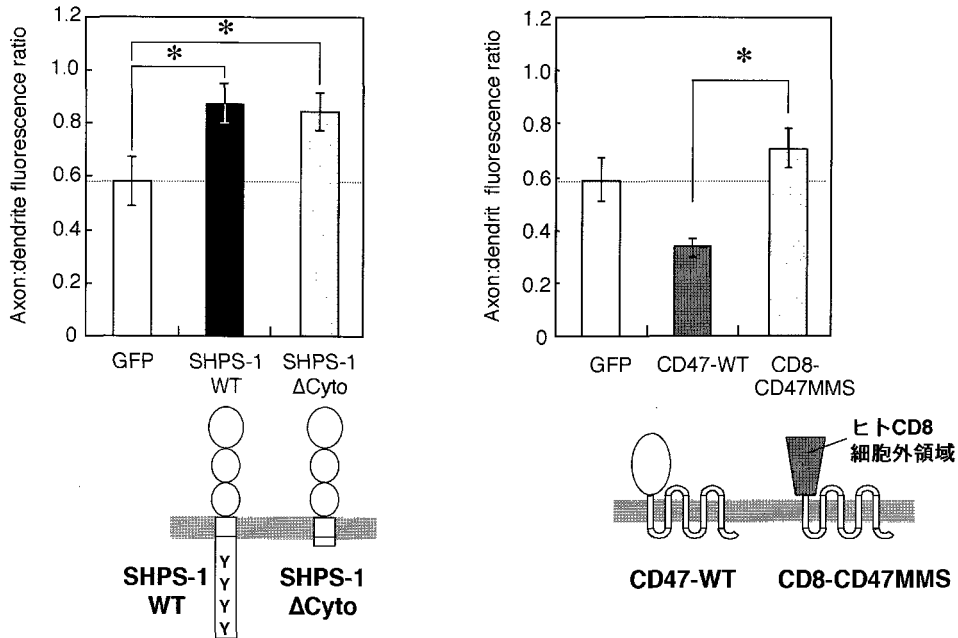


図4 変異型 SHPS-1、CD47の神経細胞における局在

細胞内領域を欠損した変異型 SHPS-1 (SHPS-1 ΔCyt)、細胞外領域をヒト CD8の細胞外領域と置き換えた変異型 CD47 (CD8-CD47MMS) について、図3と同様に遺伝子導入した神経細胞内での局在を検討した。SHPS-1 ΔCyt は野生型 SHPS-1 (SHPS-1WT) と同様の分布を示し、CD8-CD47MMS は野生型 CD47で認められた樹状突起への局在傾向が失われた。

異的輸送小胞へ組み込まれる可能性が示されている¹⁵⁾。SHPS-1の局在においても同様の機構が働く可能性が考えられる。一方、CD47の細胞外領域については、同一細胞膜上でのインテグリンとの相互作用に重要であることが知られており、このような他の分子とのシス相互作用が、CD47の局在を規定する可能性も考えられる。

以上のように、CD47と SHPS-1は、神経細胞において異なる局在傾向を示すことが明らかとなった。この結果は、CD47と SHPS-1が樹状突起-軸索間で方向性を持った細胞間シグナル伝達系として機能する可能性を示している。このような、CD47-SHPS-1系の機能について、筆者らが見出している CD47シグナルによる神経細胞の形態変化制御を以下に述べる。

5. CD47-SHPS-1系による神経形態の制御

神経突起伸長制御のモデル細胞として用いられる神経芽腫由来 N1E-115細胞は、血清非存在下

では神経様突起の伸長が促進されるが、血清やリゾホスファチジン酸 (LPA) による刺激で低分子量 Gタンパク質 Rho が活性化され神経様突起の退縮が誘導される。この N1E-115細胞に CD47を強制発現すると、本来、神経様突起の退縮が起こる血清存在下においても、突起伸長が促進された (図5)¹⁶⁾。さらに、N1E-115に強制発現させた CD47を、リガンドである SHPS-1の可溶性リコンビナントタンパク質 SHPS-1-Fc で刺激すると、顕著なフィロポディア形成が促進された (図6)。これらの CD47の作用について、突起伸長促進作用は、低分子量 Gタンパク質 Rac のドミナントネガティブ変異体で強く抑制され (図5)、フィロポディア形成は低分子量 Gタンパク質 Cdc42の機能を阻害するリコンビナントタンパク質 N-WASP-CRIB で強く抑制された (図6)。さらに、突起伸長作用については、CD47と同一細胞膜上でシスに相互作用するインテグリン $\beta 3$ の機能阻害抗体で有意に抑制された¹⁶⁾。また、CD47のい

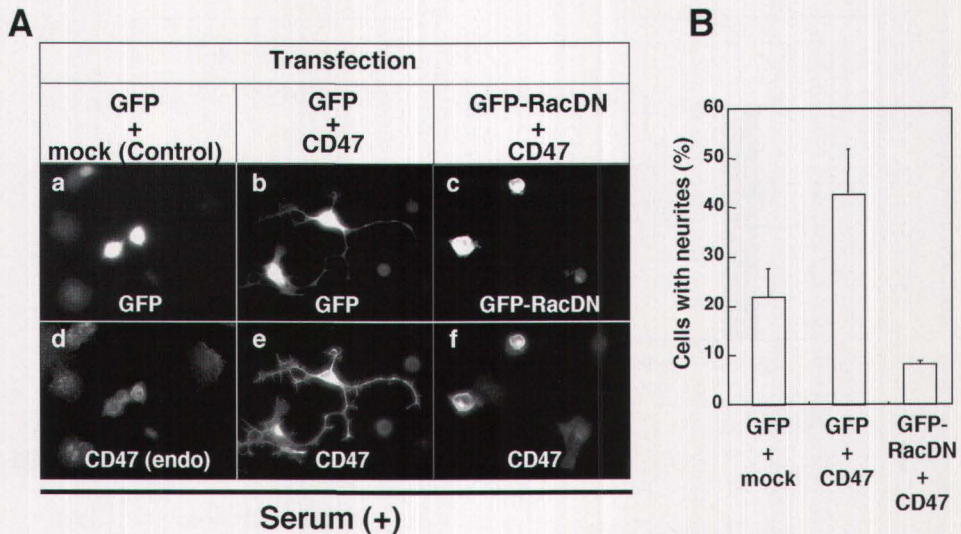


図5 CD47の強制発現により N1E-115細胞に誘導される突起伸長

A : N1E-115細胞に CD47を遺伝子導入し、24時間後に固定、CD47に対する抗体で細胞染色を行った。コントロールとして GFP を強制発現させた神経芽腫細胞 N1E-115では、血清存在下の培養条件では神経様突起の形成はほとんど認められない (a, d)。GFP と共に CD47を過剰発現させた N1E-115細胞は本来神経様突起の退縮がおこるはずの血清存在下においても突起伸長が認められる (b, e)。さらに低分子量 G タンパク質 Rac のドミナントネガティブ変異体を GFP 融合タンパク質 (GFP-RacDN) として CD47と共発現させると、CD47による突起伸長作用は強く抑制された (c, f)。

B : 遺伝子導入を受けた GFP 陽性細胞の中で、突起伸長が見られた細胞の割合を定量化した。

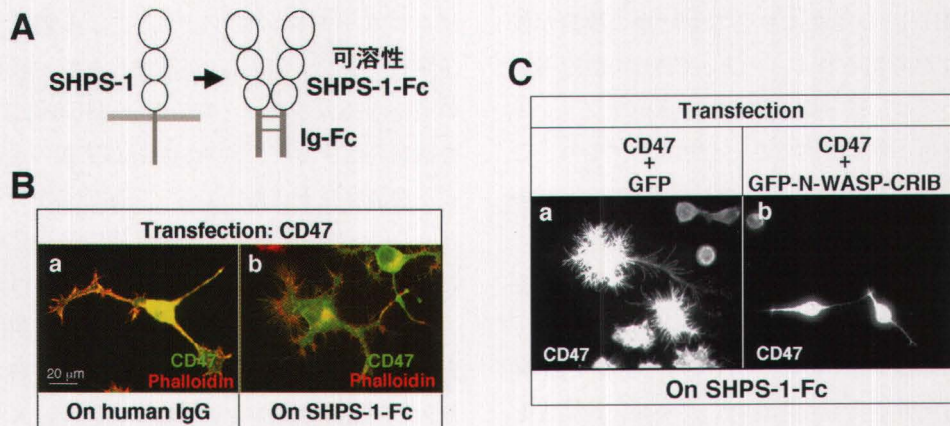


図6 SHPS-1-Fc による刺激で CD47を強制発現させた N1E-115細胞に誘導されるフィロポディア形成

A : CD47のリガンドである SHPS-1の細胞外領域をヒト免疫グロブリンの Fc 領域と融合させたキメラタンパク質 SHPS-1-Fc の構造。

B : SHPS-1-Fc をコートしたディッシュ上で N1E-115細胞に CD47を遺伝子導入し、24時間後に固定、CD47に対する抗体 (green) による染色、及びローダミン標識ファロイジンによる F-アクチンの染色 (red) を行った。SHPS-1-Fc をコートしたディッシュ上では、顕著なフィロポディア形成の促進が認められた (b, d)。コントロールとしてヒト免疫グロブリンをコートしたディッシュ上では、このような効果は見られない (a, c)。

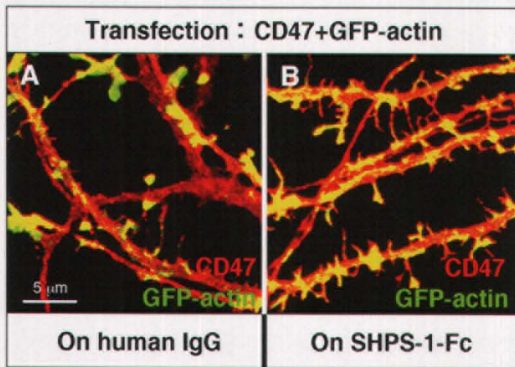
C : Cdc42の機能を持定的に阻害する N-WASP の CRIB ドメインを GFP 融合タンパク質として CD47と共発現させると、SHPS-1-Fc によるフィロポディア形成は強く抑制された。

くつかの領域を欠損させた変異体を用いた解析から、CD47による突起伸長作用にはCD47の細胞外領域が必要であることを明らかにしており、このことは細胞外領域を介してCD47と相互作用するインテグリンが突起伸長に重要であるという結

果を裏付けている¹⁶⁾。CD47の下流シグナルとしては、Gi型の3量体Gタンパク質が知られており、細胞の伸展や血小板の活性化に機能することが報告されているが¹³⁾、CD47の作用はGiを阻害する百日咳毒素では抑制されず、異なるシグナル伝達経路を介した作用であると考えられる¹⁶⁾。以上の結果より、CD47はインテグリン $\beta 3$ ならびに、低分子量Gタンパク質Racを介して神経様突起伸長を誘導し、一方で、低分子量Gタンパク質Cdc42を介してフィロポディア形成を促進することが明らかとなった。さらに筆者らは、初代培養神経細胞においても、このようなCD47の作用が認められることを明らかにしており(図7)、これらの結果から、CD47-SHPS-1系が、軸索-樹状突起間で方向性を持った細胞間相互作用として機能し、少なくともCD47側のシグナルは低分子量Gタンパク質の作用により樹状突起の形成や、樹状突起上のフィロポディア形成を促進的に制御することで、神経回路網の形成や再構築に参与する可能性を想定している(図8)。

6. おわりに

本稿では、SHPS-1とCD47について、軸索-樹状突起間で方向性を持った細胞間シグナルとして



培養海馬神経細胞

図7 SHPS-1-Fcによる刺激でCD47を強制発現させた培養海馬神経細胞に誘導されるフィロポディア形成

SHPS-1-Fcをコートしたディッシュ上で培養した海馬神経細胞(培養3日目)にCD47を形態観察のためのGFP-actin(green)と共に遺伝子導入し、培養7日目に固定、CD47に対する抗体で細胞染色を行った(red)。SHPS-1-Fc上では樹状突起上のフィロポディア数の増加が認められた(B)。コントロールとしてヒト免疫グロブリンをコートしたディッシュ上では、このような効果は見られない(A)。(文献16より許可を得て転載)

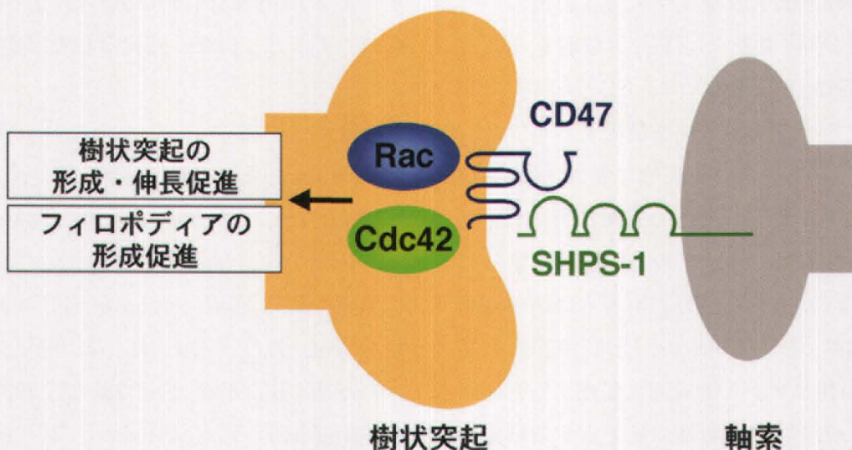


図8 神経系におけるCD47-SHPS-1系の機能モデル

CD47とSHPS-1は軸索と樹状突起の相互作用部位において方向性を持った細胞間シグナル伝達系を形成する。CD47側シグナルは、低分子量Gタンパク質Rac、Cdc42の機能を介して神経樹状突起の形成・伸長やフィロポディア形成を促進的に制御する可能性が考えられる。一方、SHPS-1側のシグナルの機能はまだ明らかではない。

機能し、特に CD47 側のシグナルについては神経突起形成やフィロポディア形成を促進的に制御する可能性を紹介した。CD47 側のシグナルに比べ、SHPS-1 側のシグナルについては、神経系における機能はまだ明らかではない。これまで筆者らのグループでは、非神経系の株細胞を用いた解析により、CD47 と相互作用した SHPS-1 がその下流シグナルの働きにより、細胞の接触阻害¹⁷⁾や、マクロファージの食食抑制¹⁸⁾を担っていることを明らかにしている。この様な SHPS-1 の機能と下流シグナルが、神経系ではどのような生理機能と結びつき、また、CD47 の機能とどのように協調的に機能しているのかを明らかにすることは、今後の検討課題である。

中枢神経系における CD47-SHPS-1 系の生理機能はまだ不明な点が多い。マウス脳における検討では、SHPS-1、CD47 は共に出生直後には発現量が少なく、神経系の成熟に伴って増加する¹⁴⁾。このことから CD47-SHPS-1 系は少なくとも成熟した神経回路網において機能することが予測され、CD47 による神経形態変化促進作用は、完成した神経回路において、局所的な再構築に関係するのではないかと想像している。また、学習依存的にラット海馬で CD47 の mRNA が発現誘導されることや、CD47 遺伝子破壊マウスでは記憶のモデルである長期増強現象 (LTP) が減弱することがすでに報告されており^{19), 20)}、CD47-SHPS-1 系は *in vivo* でシナプス可塑性を制御する可能性も考えられる。シナプスは代表的な軸索-樹状突起間相互作用部位であり、網膜の外網状層においては、CD47 と SHPS-1 がシナプスに共局在することが報告されている²¹⁾。一方、筆者らは培養海馬神経細胞において、SHPS-1 と CD47 が必ずしもシナプスに局在せず、その周囲に局在するという結果を得ている¹⁴⁾。これらは一見矛盾する結果であるが、シナプスの種類や活性化の状態により CD47-SHPS-1 系の局在が変化し、シナプス機能に関与する可能性も考えられる。これらの仮説に基づき、筆者らは現在、CD47-SHPS-1 系による神

経回路機能制御についてさらに解析を進めている。

7. 謝 辞

本稿で紹介した研究成果は、的崎尚教授のご指導のもと、群馬大学生体調節研究所バイオシグナル分野において行われたものです。日頃から、研究のみならず、あらゆる面で絶えずご指導をいただいている的崎尚先生に心より感謝いたします。また日頃から多大なご協力をいただいている同研究室の大学院生、スタッフの皆様にも心から感謝いたします。

私が SHPS-1 の研究を始めるきっかけを与えていただいた三菱化学生命科学研究所の佐野慎一郎博士、藤田忍博士に心から感謝いたします。さらに同研究所において親身にご指導いただいた、現北里大学教授、高橋正身先生に心から感謝いたします。また日頃からご協力とご示唆をいただいている、新潟大学、武井延之先生に心から感謝いたします。さらに本研究には国内外の多くの共同研究者の方々に多大なご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

本研究の一部は、文部科学省、日本学術振興会の科学研究費補助金、上原記念生命科学財団研究奨励金、中島記念国際交流財団助成金、ブレインサイエンス振興財団研究助成金によって行われたものです。ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Fujioka, Y., Matozaki, T., Noguchi, T., Iwamatsu, A., Yamao, T., Takahashi, N., Tsuda, M., Takada, T., & Kasuga, M. (1996) *Mol. Cell. Biol.* 16, 6887-6899
- 2) Neel, B.G., Gu, H., & Pao, L. (2003) *Trends. Biochem. Sci.* 28, 284-293
- 3) Noguchi, T., Matozaki, T., Horita, K., Fujioka, Y., & Kasuga, M. (1994) *Mol. Cell. Biol.* 14, 6674-6682
- 4) Kodama, A., Matozaki, T., Fukuhara, A., Kikyo, M., Ichihashi, M., & Takai, Y.

- (2000) *Mol. Biol. Cell.* **11**, 2565-2575
- 5) Kharitononkov, A., Chen, Z., Sures, I., Wang, H., Schilling, J., & Ullrich, A. (1997) *Nature* **386**, 181-186
- 6) Tsuda, M., Matozaki, T., Fukunaga, K., Fujioka, Y., Imamoto, A., Noguchi, T., Takada, T., Yamao, T., Takeda, H., Ochi, F., Yamamoto, T., & Kasuga, M. (1998) *J. Biol. Chem.* **273**, 13223-13229
- 7) Ohnishi, H., Kubota, M., Ohtake, A., Sato, K., & Sano, S. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 25569-25574
- 8) Ohnishi, H., Yamada, M., Kubota, M., Hatanaka, H., & Sano, S. (1999) *J. Neurochem.*, **72**, 1402-1408
- 9) Chuang, W. & Lagenaur, C.F. (1990) *Dev. Biol.*, **137**, 219-232
- 10) Comu, S., Weng, W., Olinsky, S., Ishwad, P., Mi, Z., Hempel, J., Watkins, S., Lagenaur, C.F., & Narayanan, V. (1997) *J. Neurosci.*, **17**, 8702-8710
- 11) Sano, S., Ohnishi, H., Omori, A., Hasegawa, J., & Kubota, M. (1997) *FEBS Lett.*, **411**, 327-334
- 12) Jiang, P., Lagenaur, C.F., & Narayanan, V. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 559-562
- 13) Brown, E.J. & Frazier, W.A. (2001) *Trends. Cell Biol.*, **11**, 130-135
- 14) Ohnishi, H., Kaneko, Y., Okazawa, H., Miyashita, M., Sato, R., Hayashi, A., Tada, K., Nagata, S., Takahashi, M., & Matozaki, T. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 2702-2711
- 15) Sampo, B., Kaech, S., Kunz, S., & Banker, G. (2003) *Neuron*, **37**, 611- 624
- 16) Miyashita, M., Ohnishi, H., Okazawa, H., Tomonaga, H., Hayashi, A., Fujimoto, T.T., Furuya, N., & Matozaki, T. (2004) *Mol. Biol. Cell.* **15**, 3950-3963
- 17) Motegi, S., Okazawa, H., Ohnishi, H., Sato, R., Kaneko, Y., Kobayashi, H., Tomizawa, K., Ito, T., Honma, N., Buhning, H.J., Ishikawa, O., & Matozaki, T. (2003) *EMBO J.*, **22**, 2634-2644
- 18) Okazawa, H., Motegi, S., Ohyama, N., Ohnishi, H., Tomizawa, T., Kaneko, Y., Oldenborg, P.A., Ishikawa, O., & Matozaki, T. (2005) *J. Immunol.* **174**, 2004-2011
- 19) Huang, A.M., Wang, H.L., Tang, Y.P., & Lee, E.H.Y. (1998) *J. Neurosci.* **18**, 4305-4313
- 20) Chang, H.P., Lindberg, F.P., Wang, H.L., Hang, A.M., & Lee E.H.Y. (1999) *Learn. Mem.* **6**, 448-457
- 21) Mi, Z.P., Jiang, P., Weng, W.L., Lindberg, F.P., Narayanan, V., & Lagenaur, C.F. (2000) *J. Comp. Neurol.* **416**, 335-344

奨励賞受賞者研究紹介

疎水性ジペプチド Leu-Ile の神経保護 および薬物依存抑制作用に関する研究

Actions of hydrophobic dipeptide Leu-Ile on the neuroprotection and drug dependence

新 田 淳 美

(名古屋大学大学院医学系研究科・医療薬学・医学部附属病院・薬剤部)

1. はじめに

多くの神経化学研究者の共通の長年の夢として、『神経細胞死や神経障害のメカニズムを解明し、可能な限り防ぎ、神経変性や精神疾患の患者を救いたい』がある。神経突起伸長作用や細胞死防御作用のある蛋白である神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) の発見は、このテーマにおいて、大きなターニングポイントとなった。1980-90年代には、NGF を含む神経栄養因子を神経変性疾患治療薬として用いるための基礎および臨床研究が世界じゅうで精力的に行われたが¹⁻⁶⁾、未だに神経栄養因子自体は治療薬として使用されていない。

その理由として、神経栄養因子は、脳血液関門を通過できず、血液中でも分解を受けやすいことがあげられる。また、多くの神経栄養因子は複数の標的組織を持つことから、限定された部位での効果を期待される治療薬としては、他の神経での作用は副作用となり、臨床応用は難しいこともあげられる。そのため、神経栄養因子の産生を誘導する低分子化合物を見出し、末梢投与によって、目的とする神経系でのみ神経栄養因子の産生を増加させるというコンセプトの研究がいくつかなされたが、神経栄養因子は互いに相同性が高いこと、受容体との結合様式が不明な点が多かったこと、また物理的に非特異的吸着があるなどの理由から、

産生誘導作用を蛋白レベルで正確に評価する方法が確立されないまま、これら因子に関連する研究は一時期と比べると沈静化した観があった。

2. 培養神経細胞やアストロサイトを用いた神経栄養因子の産生を誘導する低分子化合物のスクリーニング法の確立

上記のような状況の下で、我々は、NGF ファミリーのニューロトロフィンをはじめグリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell-lined neurotrophic factor; GDNF) などの神経栄養因子を蛋白レベルで高感度に測定することを試み、神経栄養因子の産生を誘導する低分子化合物のスクリーニングに挑戦した (図1)。ラットまたはマウス胎仔脳から取り出した神経細胞やアストロサイト細胞を96穴の培養プレートで培養し、メディウム中に被検薬物を加え、24時間後に細胞とメディウムを入れたままでプレートを凍結し、それらを融解して酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay) のサンプルとした。NGF の EIA 法については、1983年に Furukawa ら⁷⁾ によって確立されていたが、脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor: BDNF) やニューロトロフィン-3 (NT-3) については、ニューロトロフィン間での相同性が高いこと、また GDNF については、抗原となる蛋白の入手が困難であった

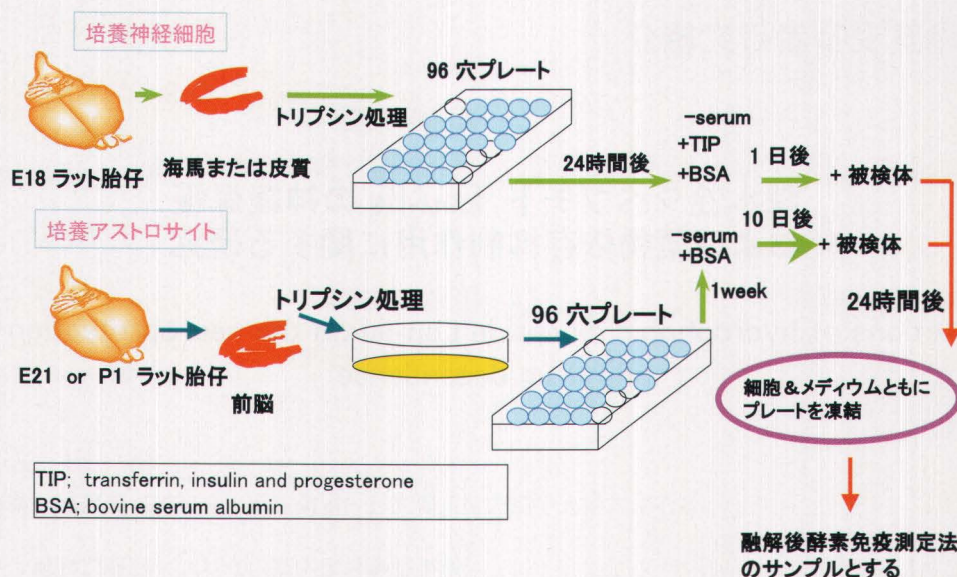


図1 培養神経細胞およびアストロサイトを使用した神経栄養因子産生誘導物質のスクリーニング方法

ことなどから、選択性の高い抗体の作成が出来ず、測定系の開発が遅れていた。我々はこれら蛋白の抗体を作成することを可能にし、簡便で高感度な測定系の確立に成功した⁸⁻¹¹⁾。当時（1997年ごろ）は、我々自身で、一次抗体およびビオチン化抗体とも作成していたが、現在では、市販の抗体を用いても各神経栄養因子について、選択的で高感度な測定が可能となっている。

3. 免疫抑制剤の神経栄養因子産生促進作用

前述のスクリーニング系を用いて、300種類以上の化合物について、スクリーニングを行ったところカテコール誘導体、ビタミン類および免疫抑制剤などに神経栄養因子の産生促進作用が認められた。同じ頃、イムノフィリンリガンドと総称される免疫抑制剤が神経保護的な作用を持つことや、PC12細胞の神経突起伸長促進作用を持つことが報告されていたが^{12, 13)}、その詳細なメカニズムは分かっていなかった。そこで、我々は、免疫抑制剤の神経栄養因子産生誘導作用に興味を持ち、ステロイドなどと比較しながら実験を行った。表1に示すように、免疫抑制剤であるサイクロスポリンAやFK506には、培養神経細胞および静止期

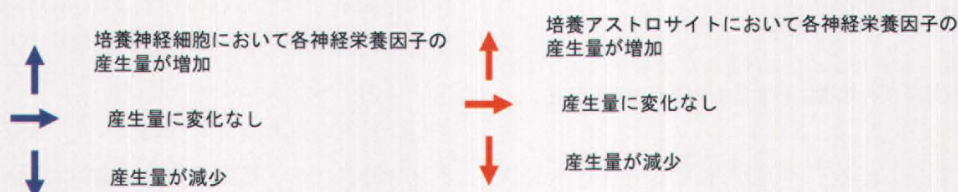
の培養アストロサイトにおいて神経栄養因子産生誘導作用が観察された¹⁴⁾。そこで、代表的な免疫抑制剤であるFK506について神経保護作用について、研究を進めることにした。FK506は、*in vivo* および *in vitro* で神経栄養因子産生の促進作用および神経細胞死からの保護作用を有し、特にそれらの作用は、ドパミン作動性神経系においてのみ観察された。

4. 疎水性ジペプチド Leu-Ile の神経栄養因子産生誘導作用

しかし、FK506をはじめとする、臨床で使用されているイムノフィリンリガンドは、免疫抑制剤として開発されている薬剤であるため、そのままの形で神経変性疾患治療薬を見据えた研究には限界があると考え、“免疫抑制作用のないイムノフィリンリガンドの開発が出来ないだろうか？”、という発想に至った。FK506との生体内結合蛋白、即ち、イムノフィリンは多くの種類が報告されているが、その中でも脳に多く存在するFKBP12との結合部位と考えられる構造に着目して3つのペプチド、Pro-Ile、Leu-Ile および Leu-Pro について検討を行った。培養神経細胞やアストロサイ

表1 培養神経細胞および培養アストロサイトにおける免疫抑制剤などの神経栄養因子産生誘導作用

	NGF	BDNF	NT-3	GDNF
cyclosporinA	↑ ↑	↑ →	↑ ↑	↑ →
FK506	↑ ↑	↑ ↑	↑ →	↑ ↑
rapamycin	→ →	→ →	→ →	→ →
corticosterone	↓ ↓	↓ ↓	→ →	→ →
Leu-Ile	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑



トに3つのペプチドを添加したところ、Leu-IleのみがBDNFおよびGDNFの産生を誘導した¹⁵⁾。また初代培養神経細胞は、経日的に生存細胞数が減少するが、Leu-Ileはその減少を抑制した¹⁵⁾。このような細胞死抑制作用は、BDNFやGDNFの遺伝子欠損マウス胎仔脳から取り出した培養神経細胞では観察されなかったことから、Leu-Ileの神経保護作用の、少なくとも一部には、BDNFやGDNFの産生誘導に関与していると考えられた¹⁵⁾。また、培養神経細胞における自然細胞死へのLeu-Ileの効果は、ドパミン作動性神経系に限定されず、皮質や海馬由来の培養神経細胞でも観察された。ラットにLeu-Ileを脳室内または腹腔内投与した場合いずれも、脳内でのBDNFやGDNF含量の増加が観察された¹⁵⁾。

5. 神経変性病態モデルにおける疎水性ジペプチド Leu-Ile の神経保護作用

脊髄損傷は、現状では薬物療法によって、進行を緩和することしかできない。抜本的な治療および完治が望まれているが、動物実験レベルですら

成功に至っていない。ラットの脊髄損傷モデルを用いた実験では、GDNFやマクロファージを損傷部に注入することによって、歩行能力が回復することが報告されているが、臨床への応用を考えると薬剤の末梢投与による治療法の開発が切望されている。

そこで、上述のようにGDNFの産生誘導作用を持つLeu-Ileをラットに5日間投与すると、脊髄におけるGDNF含量が有意に増加したことから¹⁶⁾、脊髄損傷モデルラットに対するLeu-Ileの作用について検討を行った。脊髄を片側半分切断した脊髄損傷モデルラットに、Leu-Ileを連続投与すると、運動機能の客観的評価方法のBBBスコア¹⁷⁾が有意に上昇した。これらのことから、脊髄損傷に対してもLeu-Ileが治療薬となり得る可能性が示唆された(Hori et al 投稿準備中)。

次に、マウス線条体の片側に6-ハイドロキシドパミンを注入することによって、ドパミン作動性神経系に障害を与えたマウスにLeu-Ileの連続投与を行った。この障害モデルマウスは、片側のドパミン作動性神経のみを障害されていることか

コントロール

6-ハイドロキシドパミンのみ注入



6-ハイドロキシドパミン注入
およびLeu-Ile投与

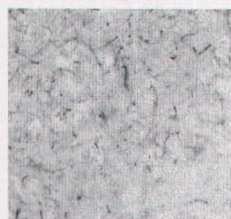


図2 6-ハイドロキシドパミンによるドパミン作動性神経系の障害に対するLeu-Ileの保護作用

ら、メタンフェタミンの投与によってドパミンの遊離を増加させると、著しい回転運動が観察される。溶媒投与群では、10分間に約100回の回転運動が観察されたが、Leu-Ileを連続腹腔内投与することによって、回転数が約30%にまで減少し、6-ハイドロキシドパミンによる障害が軽減された¹⁵⁾。このときのマウス脳切片をチロシンハイドロキシラーゼ抗体で免疫組織染色を行うと、6-ハイドロキシドパミン注入マウスでは陽性細胞はほとんど観察されなくなるが、Leu-Ileの投与を行うことによって陽性細胞が観察され、ドパミン作動性神経系の障害が抑制されていた¹⁵⁾ (図2)。

6. 覚せい剤薬物依存形成に対するLeu-Ileの抑制作用

薬物依存は我が国においても、乱用の低年齢化が進み、非常に大きな問題となっている。世界各国では、大規模な国家予算が投入され精力的に薬物依存に関する研究がなされているが、いったん薬物依存に陥った人に対する治療薬については、まだ開発されていない。筆者の現在の所属研究室では、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α ; TNF- α) が、覚せい剤 (メタンフェタミン) に

よる依存形成を抑制することを報告している¹⁸⁾。加えて、GDNFが薬物依存形成を抑制するという報告および培養アストログリアにTNF- α を添加するとGDNFの産生を誘導するという報告にヒントを得て、“Leu-Ileが薬物依存を抑制するのではないかと、考え、研究を開始した。その結果、Leu-Ileが、メタンフェタミンによって形成される場所嗜好性や連続投与による運動過多を抑制することを見出した。

我々が開発してきたLeu-Ileは、メタンフェタミンによる場所嗜好性や運動過多が一旦成立した後から、投与を開始しても、メタンフェタミンの作用を減弱した。これらのことから、Leu-Ileが薬物依存治療薬としての可能性も示唆された。また、これらの、Leu-Ileの薬物依存抑制作用は、TNF- α (-/-) およびGDNF (+/-) 遺伝子組み換えマウスでは、観察されなくなった (Niwa et al. 投稿中)。

まとめ

Leu-Ileというジペプチドが、神経栄養因子産生促進を介した神経保護作用を持つだけでなく、薬物依存に対しても効果が観察された (図3)。薬物自己投与法のような、ヒトの覚せい剤乱用に近似したマウスモデルでもGDNF (Yan et al 投稿準備中) の効果を確認した上で、Leu-Ileの効果の検討を行いたいと考えている。また、培養マウス脾臓細胞を用いた実験では、Leu-Ileは、免疫抑制作用を全く持たず、培養神経細胞においてもカルシニューリン抑制作用も持たないことから、FK506とは全く別の生体内メカニズムを持つと考えられる¹⁵⁾。筆者らは、Leu-Ileの生体内結合蛋白の同定に成功し、その下流にAkt刺激を介したCREB活性化作用を持つことを見出している (Cen et al. 投稿中)。Aktについては、アルツハイマー病患者脳での発現低下¹⁹⁾ や統合失調症患者²⁰⁾ での多型などが報告され、Leu-Ileの作用メカニズムを検討することが、精神神経疾患の新たな発症メカニズムの解明につながるこ

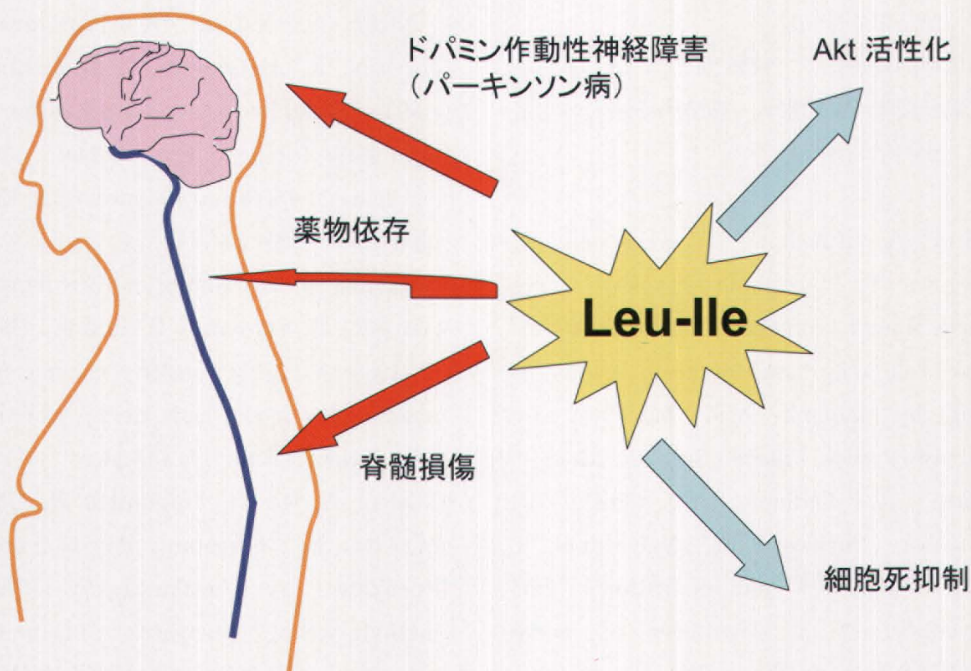


図3 Leu-Ile の作用一覧

とも予想され、今後も精力的に研究を進めていきたいと考えている。

謝 辞

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科・医療薬学・医学部附属病院・薬剤部および前所属の岐阜薬科大学分子生物学教室で行われ、鍋島俊隆教授ならびに古川昭栄教授にそれぞれご指導を賜り、両研究室のスタッフ、博士研究員、大学院生および学部学生の協力のもとに新たな成果を求めて研究を継続して行っています。今日までのお力添えに感謝申し上げますと共に、今後とも、御指導・御鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

また遺伝子組み換え動物の御供与、蛋白の構造解析、抗体や組み換えベクターの御恵与等国内外の非常に多くの共同研究者の方々にも御協力を頂きました。ここに深謝致します。

本研究は、文部科学省 科学技術振興調整費・目標達成型脳科学研究推進制度・脳科学研究『依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明』はじめ日本学術振興会科学研究費（奨励研究、基

盤研究（B）（一般および展開）、若手研究（A）および厚生労働省（旧厚生省）科学研究費など各官公省からの援助により行われました。また、持田研究振興財団研究助成、喫煙科学財団研究助成、パブリックリサーチヘルス財団、笹川記念財団研究助成および財団法人東海学術奨励研究会研究助成金などの援助のもとに行われました。併せてお礼申し上げます。

本研究の成果を社会に還元するためにも、論文発表以外にも次のような特許出願をすることが出来ました。特許出願にご尽力いただきました名古屋大学知財部職員の方々にもお礼申し上げます。

- ・神経栄養因子産生促進剤 国際特許分類 A61K 31/445 発明者 古川昭栄、新田淳美
・出願者 藤沢薬品工業株式会社 2002年7月23日
- ・抗薬物依存抑制剤 特願2003-279070 発明者 新田淳美、鍋島俊隆
・出願人 財団法人名古屋産業科学研究所 2003年7月24日
- ・Akt 刺激薬 特願2005-51829 発明者 新田淳美・鍋島俊隆
・出願人 国立大学法人名古屋

大学 2005年2月25日

・薬物依存関連遺伝子 特願2005-59518 新田淳美・鍋島俊隆 ・出願人 国立大学法人名古屋大学 2005年3月3日

- 1) Nitta A, Furukawa Y, Hayashi K, Hasegawa T, Nabeshima T (1994) Nerve growth factor content of rat brain increases following basal-forebrain lesions induced by ibotenic acid but not by electrolysis. *Biol. Pharm. Bull.* 17: 34-38.
- 2) Nitta A, Ogihara Y, Onishi J, Hasegawa T, Furukawa S, Nabeshima T (1997) Oral administration of propentofylline, a stimulator of nerve growth factor (NGF) synthesis, recovers cholinergic neuronal dysfunction induced by the infusion of anti-NGF antibody into the rat septum. *Behav. Brain Res.* 83: 201-204.
- 3) Nitta A, Ogihara Y, Onishi J, Hasegawa T, Furukawa S, Nabeshima T. (1996) Propentofylline prevents neuronal dysfunction induced by infusion of anti-nerve growth factor into the rat septum. *Eur. J. Pharmacol.* 307: 1-6.
- 4) Nitta A, Murakami Y, Furukawa Y, Kawatsura Y, Hayashi K, Yamada K, Hasegawa T, Nabeshima T (1994) Oral administration of idebenone induces nerve growth factor in the brain and improves learning and memory in basal forebrain-lesioned rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 349: 401-407.
- 5) Nitta A, Hasegawa T, Nabeshima T (1993) Oral administration of idebenone, a stimulator of NGF synthesis, recovers reduced NGF content in aged rat brain. *Neurosci. Lett.* 163: 219-222
- 6) Nitta A, Murase K, Furukawa Y, Hayashi K, Hasegawa T, Nabeshima T (1993) Effects of oral administration of a stimulator for nerve growth factor synthesis in basal forebrain-lesioned rats. *Eur. J. pharmacol.* 250: 23-30
- 7) Furukawa S, Kamo I, Furukawa Y, Akazawa S, Satoyoshi E, Itoh K, Hayashi K (1983) A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse beta nerve growth factor. *J Neurochem.* 40: 734-44
- 8) Nitta A, Ito M, Fukumitsu H, Ohmiya M, Ito H., Sometani A, Nomoto H, Furukawa Y. Furukawa S (1999) 4-methylcatechol increases brain-derived neurotrophic factor content and mRNA expression in cultured brain cells and in the brain in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291: 1276-1283
- 9) Nitta A, Ohmiya M, Sometani A, Itoh M, Nomoto H, Furukawa Y, Furukawa S. (1999) Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal cell death induced by corticosterone. *J. Neurosci. Res.* 57: 227-235
- 10) Nitta A, Ohmiya M, Jin-nouchi T, Sometani A, Asami T, Fukumitsu, Nomoto H, Furukawa S (1999) Endogenous neurotrophin-3 is retrogradely transported in the rat sciatic nerve. *Neuroscience* 88: 679-685
- 11) Nitta A, Fukumitsu H, Kataoka H, Nomoto H, Furukawa S (1997) Administration of corticosterone alters intracellular localization of brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 226: 115-118
- 12) Steiner JP, Connolly MA, Valentine HL, Hamilton GS, Dawson TM, Hester L,

- Snyder SH (1997) Neurotrophic actions of nonimmunosuppressive analogs of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin and cyclosporine A. *Nat Med* 3: 421-428
- 13) Steiner JP, Hamilton GS, Ross DT, Valentine HL, Guo H, Connolly MA, Liang S, Ramsey C, Li JH, Huang W, Howorth P, Soni R, Fuller M, Sauer H, Nowotnik AC, Suzdak PD (1997). Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 2019-2024.
- 14) Nitta A, Murai R, Maruyama K, Furukawa S (2002) FK506 protects dopaminergic degeneration in rodent brain, in *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, (Mizuno Y., Fisher A. and Hanin I., eds), pp.463-467. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
- 15) Nitta A., Nishioka H., Fukumitsu H., Furukawa Y., Sugiura H., Shen L. and Furukawa S (2004) Hydrophobic dipeptide, Leu-Ile, protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic synthesis. *J. Neurosci. Res.* 78: 250-258.
- 16) Hashimoto M., Nitta A., Fukumitsu H., Nomoto H., Shen L. and Furukawa S (2005) Inflammation-induced GDNF improves locomotor function after spinal cord injury. *Neuroreport* 16: 99-102.
- 17) Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC, Anderson DK, Faden AI, Gruner JA, Holford TR, Hsu CY, Noble LJ, Nockels R, Perot PL, Salzman SK, Young W (1996) MASCIS evaluation of open field locomotor scores: effects of experience and teamwork on reliability. Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study. *J. Neurotrauma.* 13: 343-59
- 18) Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mamiya T, Nitta A, Mizuno M, Tran MH., Seto A, Yoshimura M, Kitaichi K, Hasegawa T, Saito K, Yamada Y, Seishima M, Sekikawa K, Kim H.C. and Nabeshima T (2004) Role of tumor necrosis factor- α in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. *J. Neurosci.* 24: 2212-2225.
- 19) Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N. (2004) Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry.* 56: 698-700.
- 20) Yuan J, Yankner BA. (2000) Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 407: :802-809

大会後記

第48回日本神経化学会大会を開催して

神庭重信

(九州大学大学院・医学研究院精神病態医学分野)

第48回日本神経化学会大会を、2005年9月28～30日、福岡市のシーホークホテル&リゾートにて開催させて頂きました。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して、学会に臨みました。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企画としました。

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したが、約800名の参加（うちアジアから30名弱）があり、280題を上回る研究が報告されました。

学会のプログラムを簡単にご紹介します。特別講演はCaM Kinase IIの発見とその分子特性の研究を続けておられる米国科学アカデミー会員のProf. Paul Worley (John Hopkins University)に「Temporal and special regulation by CaM Kinase II」と題してお話し頂きました。また本学会の発展に長年貢献されてこられた永津俊治先生（名古屋大学・藤田保健衛生大学・名誉教授）に「カテコールアミン研究の回顧と展望」と題してお話しを頂きました。九州の脳性理学研究者を代表して、大村裕先生（九州大学・名誉教授）に「内因性摂食調節因子の脳高次機能活性化」と題した講演をお願いしました。さらにProf. Larry Young (Emory University)には、近年話題となった「The molecular basis of monogamy」をお話し頂きました。教育講演では、伊藤功助教授（九州大学・理・生物）にお願いし「脳の左右差-分子レベルからのアプローチ」を、北本哲之教授（東北大・医）には「変異型プリオン病の分子病理」をお話し頂きました。今回の理事会企画オープンシンポジウムは、「オルガネラ機能異常と神経疾患」（座長：鍋島俊隆教授、岡野栄之教授）でした。アジアからの参加を重視して、ISN シンポジウム「Recent advance in molecular psychiatry: A viewpoint of ethnicity」（座長：神庭重信、Prof. Yong-Sik Kim (Seoul National Univ.))を企画しました。

日本精神行動遺伝学会および躁うつ病の薬理生化学的研究懇話会との合同シンポジウムを企画しました。神経化学会に参加する機会の少ない精神疾患の研究者に本学会の魅力を知ってもらえたのではないかと思います。そのほかプログラム委員会で企画した10のシンポジウムが行われました。

このように、今回は基礎と臨床の連携、アジアとの連携、他学会との連携を学会特色として打ち出し、ある程度の成果は得られたのではないかと考えています。何よりも、伝統ある日本神経化学会大会を次年度へと無事にバトンタッチできたことを嬉しく思います。最後に、黒木俊秀事務局長はじめ、大勢の学内外の皆様が、本学会の企画から運営に亘る長い期間、熱心に協力してくださいました。誌面をお借りして感謝の意を表します。

次期大会のご案内

第49回日本神経化学会大会 大会長 鍋 島 俊 隆

第49回日本神経化学会大会を、第28回日本生物学的精神医学会と第36回日本神経精神薬理学会との3学会合同年会として、2006年9月14日(木)～16日(土)の3日間、名古屋国際会議場(名古屋市)において開催することとなりました。

精神医学関連の三学会が合同で年会を開催するのは、初めての試みです。精神疾患の解明と治療を共通の課題としながらも、アプローチの異なる三学会が合同で学術大会を開催することにより、課題解明の深まりと会員の相互交流が一層活発になることを期待しております。メインテーマを「分子から読み解く精神機能と疾患」とし、基礎神経化学者から臨床医までが、それぞれの基盤に立脚しながらも、お互いに協調し、究極の目標である精神機能の解析と疾患の克服を目指す場と致します。ノーベル賞受賞者である利根川進博士や Avid Carlsson 博士をはじめとして多くの著名な研究者による招待講演やメインテーマに即したシンポジウム、教育講演、アジアからの招待研究者を主とするセッション(英語による)、および市民公開講座等を企画して準備を進めております。

愛知万博開催や中部国際空港開港により、名古屋は現在とても活気のある街と言えます。また、「なごやめし」と名がつくほど名古屋のご当地食は注目を浴びており、会場からほど近い中心街では、本場の味を楽しんでいただけます。

合同年会において、皆様方に有益なアイデアの獲得や情報交換の場、また新たな親睦の場となることを切に願っております。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

開催概要

会 期：2006年9月14日(木)～16日(土)

会 場：名古屋国際会議場

大会長：第49回日本神経化学会大会

鍋島 俊隆(名古屋大学医学部附属病院 教授、薬剤部長)

第28回日本生物学的精神医学会

岡崎 祐士(三重大学大学院医学系研究科 神経感覚医学講座

精神病態学分野 教授)

第36回日本神経精神薬理学会

尾崎 紀夫(名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 教授)

事務局：第49回日本神経化学会大会事務局

名古屋大学医学部附属病院薬剤部

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL: 052-744-2671・2674 FAX: 052-744-2876

担当：新田 淳美 E-mail: a-nitta@med.nagoya-u.ac.jp

三学会合同年会運営事務局：株式会社コンベンションリンケージ内

〒460-0008 名古屋市中区栄3-32-20 朝日生命矢場町ビル

TEL：052-262-5070 FAX：052-262-508

E-mail：bp-np-nc@secretariat.ne.jp

大会ホームページ：<http://www.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/>

学会掲示板

千里ライフサイエンスシンポジウム

「ゲノム創薬—その医療への応用—」

日時：平成18年2月7日（火）10：00～17：00

場所：千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール

主催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター

着眼点：ヒトゲノムのシーケンスが完了し、ヒト遺伝子多型研究においても1塩基多型（SNP）によるハプロタイプの一次マッピングが終了した。遺伝子のアノテーション（注釈付け）も進み、全遺伝子の発現プロファイルの解析も広く用いられるようになった。これからの医療は、体質に応じた疾患予防と、疾病原因に応じた医薬品の開発、体質に応じた医薬品の選択を目指すべき時代に入ったといえよう。今回は、新しい治療の最先端を担う研究者に話題提供と今後の見通しについて話していただく。フロアからも活発な議論を期待したい。

コーディネーター：

理化学研究所

研究顧問 豊島久真男

アンティキャンサー社日本支社

ゼネラルマネージャー 杉田 憲治

プログラム：ゲノム創薬の現状と課題

日経BP社 バイオセンター

センター長 宮田 満

ゲノム機能科学に基づく創薬標的探索

京都大学大学院薬学研究科 ゲノム創薬科学分野 教授 辻本 豪三

ゲノム創薬としての遺伝子治療

大阪大学大学院医学系研究科 教授 森下 竜一

新規抗癌細胞抗体の作製と展望

札幌医科大学 内科学第一講座 教授 今井 浩三

SNP データの解析手法と臨床応用

東京女子医科大学大学院 先端生命医科学 教授 鎌谷 直之

癌ゲノム研究から創薬へ

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 教授 中村 祐輔

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

定員：300名

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

申 込 先：（財）千里ライフサイエンス振興財団シンポジウム（S15）係
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル8F
TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002
E-mail：sng-lsf@senri-lc.co.jp URL：http://www.senri-lc.co.jp
（注：lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」

千里ライフサイエンスセミナー

「クロマチン・ダイナミックスと高次生命現象」

日 時：平成18年3月15日（水）10：00～17：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール

着 眼 点：クロマチン研究の進展が著しい。クロマチンをなすDNAと蛋白質の生化学的修飾の詳細のみならず、それらの修飾状態が、発生、分化、老化、がん化といった生理的・病理的過程にどのような役割を果たすのかが今日の研究の焦点である。その成果は、成人病やがんの治療薬開発に大きく貢献するであろう。クロマチンと高次生命現象の関連について最先端の研究者よりお話をうかがう。

コーディネーター：

京都大学大学院生命科学研究科 教授 石川 冬木

プログラム：1. ヒストン修飾とクロマチンダイナミックスを結ぶ点と線

京都大学医学研究科 先端領域融合医学研究機構

科学技術振興教授 木村 宏

2. Nucleosomal Histone Kinase-1によるヒストン H2A の Thr 119 のリン酸化とその意義

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

教授 伊藤 敬

3. ゲノムインプリンティングの機構と個体発生

国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門

教授 佐々木裕之

4. 人工染色体ベクターを用いた細胞機能の制御

藤田保健衛生大学総合医科学研究所

講師・プロジェクトリーダー 池野 正史

5. 細胞記憶の維持と破綻

京都大学ウイルス研究所 感染症モデル研究センター

教授 眞貝 洋一

6. DNAメチル化による胚発生エピジェネティクス制御

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

チームリーダー 岡野 正樹

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、〒、所在地、勤務先、所属、電話およびFAX 番号を明記の上、郵便、
FAX 又は E-mail で下記宛お申込み下さい。

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込先口座
に参加費をお振込み下さい。

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セミナー（V3）事務局

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル8F

TEL：06-6873-2001 FAX：06-6873-2002

E-mail：fujisawa-lsf@senri-lc.co.jp

URL：http://www.senri-lc.co.jp

日本神経化学会会則

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

第1章 総 則

- 第1条 本会は日本神経化学会 (The Japanese Society for Neurochemistry) という。
第2条 本会の事務所を東京都新宿区信濃町35 財団法人国際医学情報センター内におく。
第3条 本会は理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

第2章 目的および事業

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

第3章 会 員

第6条 本会の会員は次のとおりとする。

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

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

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

第9条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第10条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第11条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第12条 会員で退会しようとするものは、退会届を提出しなければならない。

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

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

第14条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役員、評議員および職員

第15条 本会に次の役員をおく。

理 事 15名
監 事 2名

第16条 理事および監事は細則の定める方法に従って正会員から選出する。理事は互選で理事長1名、副理事長1名を定める。

第17条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し、理事会及び総会の決議した事項を処理する。

3. 副理事長は理事長事故のあるときはその職務を代行する。

第18条 理事は、理事会を組織し、会則に定めるもののほか、本会の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し執行する。

第19条 監事は民法第59条に準じてその職務を行なう。

第20条 本会の理事で会員の選挙により選出されたものの任期は4年とし、任期終了後2年間は再任されない。理事会により選出された理事の任期は2年とし、重任されない。監事の任期は4年とし、任期終了後4年間は再任されない。在任中の監事は、理事となることは出来ない。

2. 補欠による役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

3. 役員は、その任期満了後でも後任者が就任するまでは、なおその職務を行なう。

4. 役員は本会の役員としてふさわしくない行為のあった場合、または特別の事情のある場合には、その任期中であっても総会および理事会の議決により、理事長がこれを解任することができる。

第21条 本会に評議員をおく。

2. 評議員の定数は50名及至250名とする。

3. 評議員は正会員中から総会において選任する。

4. 理事はその任期中は評議員となる。

5. 新規評議員の選任は、別に定める細則の手続きを必要とする。

第22条 評議員の任期は4年とし、再任を妨げない。評議員には第20条、2. 3. 4. 項の規定を準用する。

第23条 評議員は評議員会を組織し、本会の運営上の重要事項について理事会の諮問に応ずるものとする。

第24条 本会の事務を処理するため職員をおくことが出来る。

2. 職員は理事長が任免し理事会の承認をうける。

3. 職員は有給とすることが出来る。

第5章 会 議

第25条 理事会は毎年二回理事長が招集する。ただし理事長が必要と認めた場合、或いは理事現在数の三分の一以上から会議の目的たる事項を示して請求のあったときは、理事長は臨時理事会を招集しなければならない。

第26条 理事会は理事現在数の五分の三以上出席しなければ議事を開き議決することは出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

2. 理事会の議事は理事会の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。

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

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

3. 会長はその年度中理事会に出席する。

第28条 通常総会は毎年1回大会の際、理事長が招集する。

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

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

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

第31条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。

1. 事業計画および収支予算についての事項

2. 事業報告および収支決算についての事項

3. その他理事会において必要と認めた事項

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

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

第34条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。

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

第36条 評議員会は評議員現在数の五十分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。

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

第6章 会 計

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

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

第40条 本会の会計年度は毎年1月1日に始まり12月31日迄とする。

第7章 会則の変更

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

第8章 補 則

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

第9章 付 則

- 第43条 新総会発足以前の役員、評議員は現神経化学懇話会常任委員及び委員により代行される。
- 第44条 現会員はそのまま本会の会員となる。
- 第45条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施す。
- 第46条 昭和55年度会費として納入したもの（昭和54年9月1日～昭和55年8月31日迄）は昭和55年12月31日迄有効期限を延長する。
- 第47条 昭和56年度までの正会員及び団体会員の会費は年額2,500円とする。

日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)

(昭和51年10月16日改正)

(昭和59年11月17日改正)

(平成3年10月15日改正)

(平成6年10月7日改正)

(平成11年9月16日改正)

第1章 会 員

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

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

第2章 役員、評議員、名誉会員

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

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

第4条 理事選挙要項は下記の如くする。

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

る。

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

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

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

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

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

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

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

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

1. 資 格

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

2. 手続き

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

第3章 事 業

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

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

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

委員の任期は2年とし、原則として再任を妨げない。

第4章 付 則

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

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

日本神経化学会奨励賞規定

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

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

日本神経化学会奨励賞内規

1 候補者の推薦について

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

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

【その他の提出書類】

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

2 奨励賞の選考に関しては日本神経化学会奨励賞選考委員会がこれにあたる。

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

3 選考方法

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

4 日本神経化学会奨励賞の英文名

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

5 その他の申し合わせ事項

選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考に加わらない。

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写したい方は、(財)日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、図書館も著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は直接本会へご連絡下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会

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

アメリカ合衆国における複写については下記に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

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

Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

TEL. 81-3-3475-5618 FAX. 81-3-3475-5619

E-mail: naka-atsu@muji.biglobe.ne.jp

In the USA

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

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

編集後記

私たちの学会は、大きな変革の時期にあります。この学会が誕生してまもなく半世紀、神経化学の手法も対象も、また学会に求められる役割も随分と様変わりしました。ITを上手に使い、最新情報を世界から瞬時に手に入れることはとても簡単なことです。昔のように、図書館に行かなければ新着雑誌が読めず、学会場に出向かなければ他の研究者の情報が得られない時代ではありません。研究を進めるうえで情報を集めることだけが重要ならば、学会の存在意義はこれから増々あやしくなるでしょう。毎年、大会開催に多くの方が苦勞されるのは、研究者の交流によってはじめて生まれる価値、電子情報化できない意義があるからなのでしょう。「神経化学」の出版も、年令や専門を異にする会員交流の場になればと考えます。これまで以上に血の通った学会誌にする為には、新しい発想が必要かも知れません。編集・企画について、ご意見をお寄せ下さい。(2005年第1号をもってお役御免のつもりでしたが、引き続き、担当させて頂くこととなりました。今暫くおつきあい下さい。)

(柳澤 勝彦)

神経化学 44巻 第4号

平成 17 年 12 月 20 日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代 表 者 御子柴 克彦

発 行 所 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

(財) 国際医学情報センター内

印 刷 所 (株) 六甲出版販売
