

ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.45 (No.1), 2006

平成 18 年 3 月

目 次

理事会からのお知らせ	1
国際神経化学会 (ISN) 入会について	
輝け次代の担い手たち	3
損傷運動ニューロンの生存・再生を支える分子メカニズム解明へ向けて	
桐生 - 瀬尾 寿美子 (大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学講座)	
脳虚血後の <i>N</i> -methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のチロシンリン酸化に関する研究	
高木 教夫 (東京薬科大学薬学部 分子細胞病態薬理学教室)	
小脳の神経細胞サブタイプ決定の分子機構	
星野 幹雄 (京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学講座)	
タウオパチー脳における神経変性メカニズムの探求	
宮坂 知宏 (東京大学・大学院医学系研究科・神経病理学)	
	(50 音順)
研究室紹介	39
名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野	
錫村 明生	
国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第四部	
和田 圭司	
第 49 回日本神経化学会 (名古屋) 大会のご案内と演題募集	45
日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ	67
学会掲示板	69
編集後記	70

理事会からのお知らせ

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 池中一裕)

輝け次代の担い手たち

損傷運動ニューロンの生存・再生を支える分子メカニズム解明へ向けて

桐生 - 瀬尾 寿美子

(大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学講座)

1. はじめに

成熟した神経細胞は損傷に対して脆弱である。このため外傷や加齢、神経変性疾患によるダメージを受けると神経細胞は変性脱落してしまう。このような脆弱性を克服する手段として、近年神経幹細胞・前駆細胞を用いた移植療法や再生誘導療法、損傷神経細胞の温存療法などの開発がめざましく進んだ。これにより Ramon y Cajal 以来の“中枢神経系の神経細胞は再生しない”という定説が覆され、神経再生への道が開かれてきた。しかし神経再生現象の基礎的な分子メカニズムの全容解明には未だ至っていない。より有効な神経再生・修復治療を目指すためにも、分子メカニズム解明に対する要求は高まるばかりである。我々は過去 10 年余りの間神経系の中では例外的に損傷に対して耐性を有する末梢神経を用いて、神経再生過程の分子メカニズムを明らかにしようと試みてきた。中でも特に我々が着目したのは神経細胞が潜在的にもつ生存・再生能力であった。このため末梢運動ニューロン損傷後神経細胞内で引き起こされる遺伝子発現変化のプロファイリングを行い、神経再生というパズルを構成するピースとなる様々な神経再生関連分子を収集した^{1,2)}。他のグループからの報告も併せると相当数の神経再生関連分子が浮かび上がってきた。この結果神経再生過程には神経細胞の生存や軸索伸展、細胞内シグナル伝達に必要な様々な分子が発現変動しており、巧妙に制御された神経再生プログラムが進行していることが次第に明らかになってきた³⁾。し

かし、パズルのピースである神経再生関連分子それぞれの機能や相互作用に関しては未だほとんど不明である。最近我々はピースの一つである神経細胞型グルタミン酸トランスポーター EAAC1 が従来とは異なる機能を介して損傷運動ニューロンの長期的生存に貢献していることを明らかにすることが出来た。これはラット・マウス間で末梢神経損傷に対する耐性が異なることを利用して見出したメカニズムである。本稿では神経再生に関する背景を含めてこのモデルを用いて行った我々の実験を紹介したい。尚、一部に関しては現在論文投稿中であるため詳細なデータを公表することが出来ないことをご容赦願いたい。

2. 損傷神経細胞の再生

中枢神経が再生しない原因となる分子の実体がこの数年で次第に明らかになってきた。損傷後 myelin-associated glycoprotein (MAG)、Nogo-A、oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) などの再生阻害因子がオリゴデンドロサイト膜表面で発現すると同時に⁴⁾、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンをはじめとした細胞外基質がグリア瘢痕を形成することにより軸索再生は阻害される⁵⁾。さらにこれら再生阻害因子に応答して神経細胞内で Rho kinase や PKC、EGFR kinase などが活性化し軸索伸展阻害へ向けたシグナルを伝達することも明らかになってきた⁶⁻⁸⁾。こうした外部環境による再生阻害という要因に加えて、中枢神経系の神経細胞細胞は潜在的な再生能力も低いことが

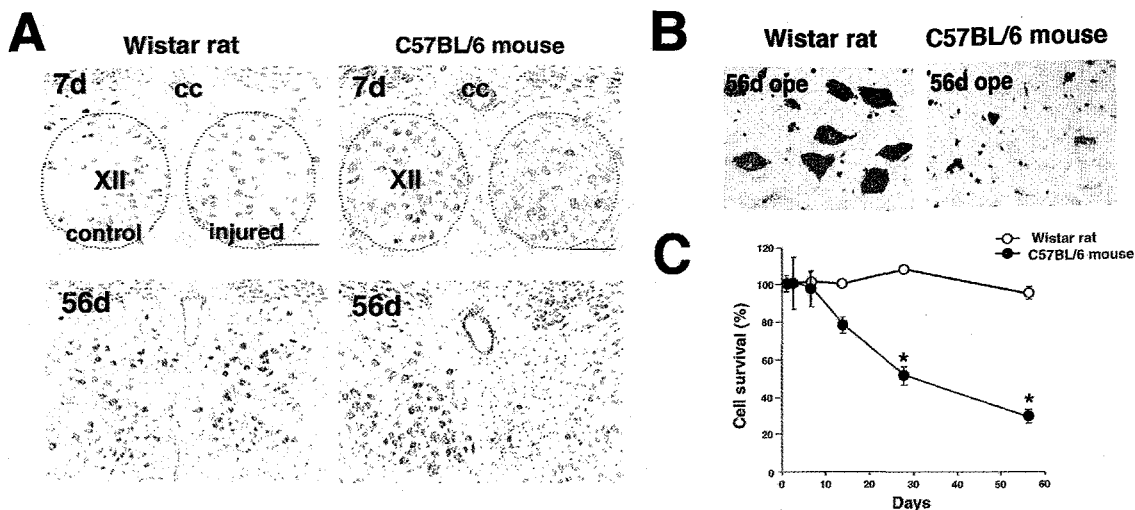


図1 舌下神経損傷後のラット・マウス運動ニューロンの運命の相違 (文献 12 より改変引用)

A. 舌下神経切断後 7 日目、56 日目のラット (Wistar rat)・マウス (C57BL/6 mouse) 舌下神経核のサイオン染色像。ラット運動ニューロンは損傷後 56 日目には再生を完了させる。右側が損傷側、B. 損傷後 56 日目傷害側舌下神経核サイオン染色の強拡大写真。C. ラット・マウス損傷運動ニューロンの細胞生存率の時間経過。

明らかになってきた。裏を返せばすなわち、神経再生には最適な外部環境と神経細胞自身の高い生存・再生能力とが必要不可欠であるということになる。このような条件をクリアしているのが神経系の中でも例外的に再生する末梢神経系の神経細胞である。損傷を受けた末梢神経細胞の軸索は損傷部より遠位側に向かって変性を引き起こす (ワラー変性)。損傷部近位側の軸索断端からはシュワン細胞によって作られた基底膜のトンネルを通して軸索が伸展し標的器官に達し再生を完了させる。一方神経細胞体側にはミクログリアが次いでアストロサイトが移動してきて、まるで保護するかのように損傷神経細胞を囲い込む。このような神経再生現象を支える分子メカニズムの一部は明らかになってきているものの不明な点も多い。そこで我々は片側舌下神経切断モデルを用いて、神経再生過程の分子機構を明らかにしようとしてきた。なかでも特に神経細胞が潜在的に持つ生存・再生能力という点に注目し differential display や random screening、DNA microarray を用いて損傷神経細胞内で発現変動する遺伝子群のプロファイリングを行ってきた^{1,2)}。他のグループからの報告もあわせると膨大な量の神経再生関連分子の

存在が明らかになった。この結果、損傷を受けた末梢運動ニューロンは神経再生プログラムに沿って整然と生存・再生に必要な遺伝子発現を行っていることが明らかになってきた。

3. 末梢神経損傷に対する応答性の相違

末梢神経系の神経細胞は損傷に対して耐性を有している。実際我々が神経再生モデルとして用いている成熟ラット舌下神経運動ニューロンは、神経損傷後も生存・再生することができる。しかし実は動物の週齢や種差により損傷に対する感受性は異なる。つまり同様の損傷を加えても死に至るケースが存在する。生後数日の幼若動物の場合、損傷を受けると数日で axotomy-induced cell death が引き起こされる⁹⁾。これは周囲のグリア細胞が未発達であることや神経再生プログラムのスイッチが OFF のままで神経再生関連分子の発現変動がほとんど見られないことが原因と考えられる。一方、成熟動物であってもマウスの場合はラットとは状況が異なっている。これまでもマウスは末梢神経損傷に対する応答がどうもラットとは異なることが示唆されていた^{10,11)}。そこで我々はマウス舌下神経損傷後時間経過を追って切片を作製

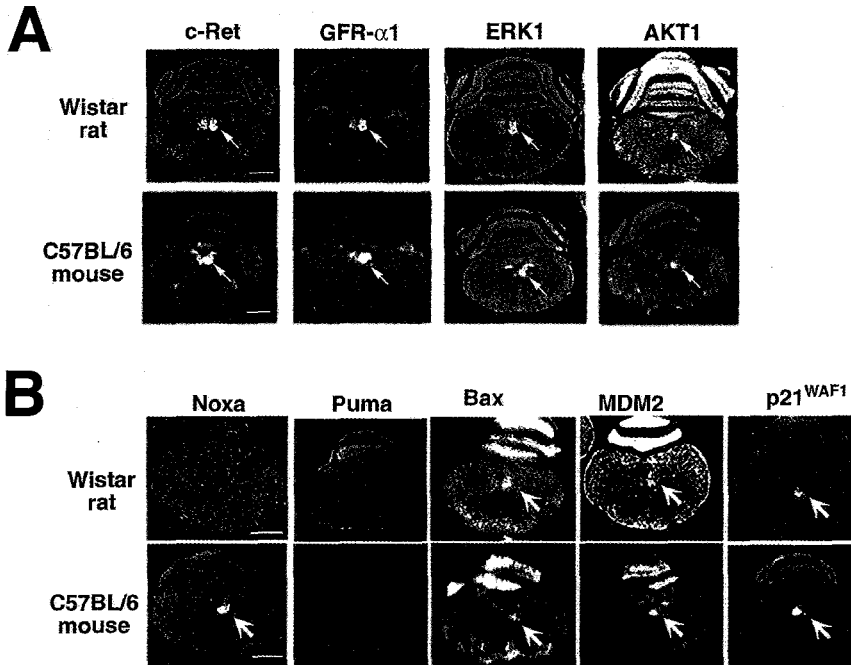


図2 舌下神経損傷後の代表的神経再生関連分子の発現変動 (文献 12 より改変引用)
A. 強力な運動ニューロン生存因子群の発現変動を in situ hybridization にて検討した。矢印は損傷後 7 日目の舌下神経核で発現上昇したシグナルを示す。B. p53 標的分子の発現変動。Noxa はマウス傷害舌下神経核のみで発現上昇している。

し、サイオニン染色された運動ニューロン数をカウントした (図 1)。すると、成熟マウスの損傷運動ニューロンは極めてゆっくりと細胞死を引き起こすことが明らかになった。これは幼若動物とは異なり損傷後 7 日目まで神経細胞の変性脱落像を示さないものの、その後数週間かけて徐々に変性脱落するという経過をたどった。このような成熟マウス損傷運動ニューロン細胞死はヒトの運動ニューロン変性疾患など徐々に進行する神経変性脱落過程により似ているように思われた。そこで、これまで収集してきた様々な神経再生関連遺伝子発現を損傷後 7 日目の成熟ラット・マウス運動ニューロン間で一斉に比較スクリーニングした。ところが不思議なことにマウス損傷運動ニューロンでもほとんどの神経再生関連分子群の発現がラット同様に認められ、神経再生プログラムは稼働しているようであった。例えば運動ニューロンの強力な生存因子 GDNF の受容体である GFR α や c-Ret、その下流のシグナル分子である AKT や

ERK はラット・マウス損傷運動ニューロンで同様に発現上昇していた (図 2)。すなわち、マウス損傷運動ニューロンは神経再生へ向けてのポテンシャルを十分に持ちながらも、マイルドではあるけれども生存に不可欠な機構が欠けているため死へ至るのではないかと予想された。このようなラット・マウス間の遺伝的背景の相違を利用することにより、損傷運動ニューロンの生存・再生に必要なとされる神経再生関連分子の機能の一部が明らかになるのではないかと考えられた。

4. マウス損傷運動ニューロンにおけるミトコンドリア経路の細胞死

まず我々はマウス損傷運動ニューロンが死へ至るカスケードを明らかにすることにした。これにはミトコンドリア経路の細胞死カスケードが大きく関与していた¹²⁾。前述のようにマウス損傷運動ニューロンでは様々な神経再生関連分子の発現制御がラット同様に行われており、再生へ向か

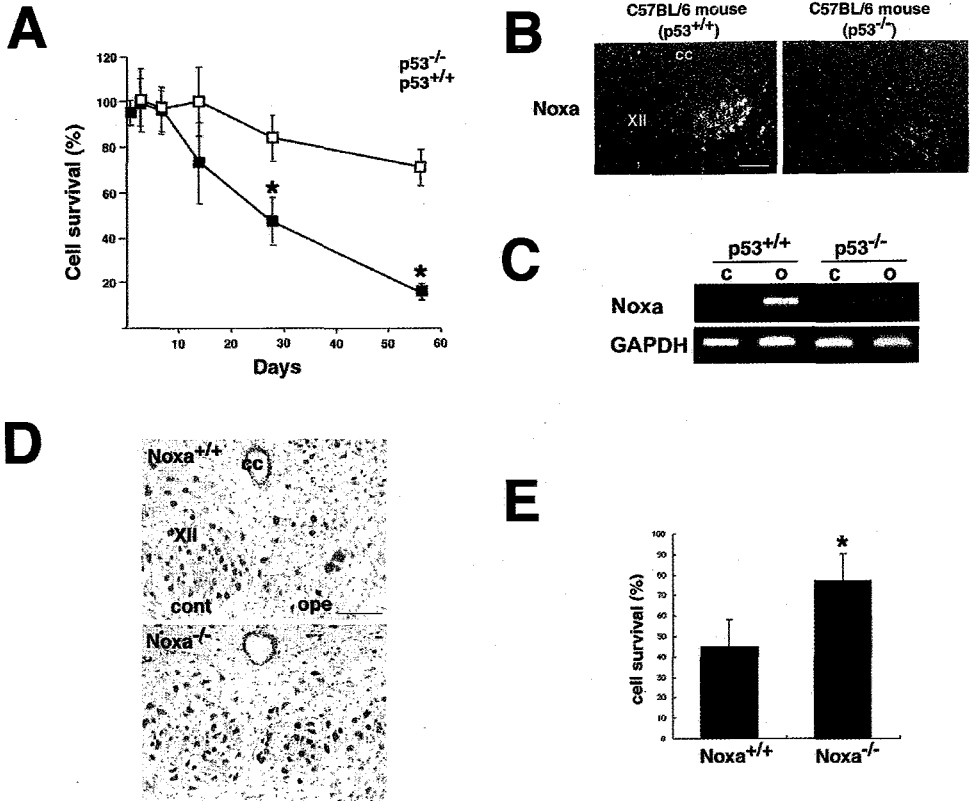


図3 p53 及び Noxa ノックアウトマウスにおける損傷運動ニューロン (文献 12 より改変引用)

A. 野生型 (p53^{+/+}) 及び p53 欠損マウス (p53^{-/-}) における舌下神経損傷運動ニューロンの細胞生存率の時間経過。B. in situ hybridization により検討した舌下神経損傷後の Noxa mRNA の発現。C. 舌下神経損傷後それぞれのマウスから健常側、損傷側舌下神経核を回収し RT-PCR を行った。c: 健常側舌下神経核、o: 損傷側舌下神経核。D. 舌下神経損傷後 35 日目の野生型 (Noxa^{+/+}) 及び Noxa 欠損マウス (Noxa^{-/-}) におけるサイオン染色像。E. 損傷後 35 日目の運動ニューロンの細胞生存率。

うポテンシャルを充分備えている。しかし BH3-only protein ファミリー分子である Noxa は例外的にマウス損傷運動ニューロン特異的に発現上昇していた (図 2)。BH3-only protein ファミリー分子は Bcl2 ファミリー分子と結合することでその生存活性を阻害し、ミトコンドリア経路の細胞死を加速化させる作用を有する¹³⁾。このうち Noxa は癌抑制分子 p53 依存性に転写促進される分子として同定された¹⁴⁾。p53 は神経系において様々な p53 標的遺伝子の転写を活性化させ、細胞死を引き起こすことが報告されている¹⁵⁾。そこでマウス損傷運動ニューロン細胞死に p53-Noxa 経路のカスケードが本当に関与しているのかどうかノックアウト動物を用いて検討した (図 3)。この結果、p53 ノックアウトマウスでは損傷後の

神経細胞死が抑制され、同時に Noxa の発現も抑制されていた。加えて Noxa ノックアウトマウスにおいても同様に損傷運動ニューロンの細胞死が防御された。このことから予想通りマウス損傷運動ニューロンの細胞死に p53-Noxa によるミトコンドリア経路の細胞死経路が関与することが示された。しかし、これらノックアウト動物による損傷運動ニューロン細胞死の抑制効果は 100% とは言えなかった。おそらくミトコンドリア経路以外の細胞死経路が関与していることが一つの原因であろう。また、p53 は転写因子として機能する以外にも蛋白相互作用を介して細胞死を誘導することが報告されている¹⁶⁾。さらに最近神経系では p53 ファミリー分子である p63 が p53 以上に強力な細胞死活性を有することも報告されている¹⁷⁾。

従ってこれらによる影響も無視できないであろう。一方、p53 ノックアウトマウス損傷運動ニューロンにおける Noxa の発現抑制もまた 100%ではなかった。Noxa は p53 以外にも多様な経路からのシグナルにより転写調節されていることや p53 以外にもファミリー分子による制御を受けることが原因と考えられた。

これまで BH3-only protein ファミリー分子は細胞内でのその総和量によって細胞の生死のバランスを決定すると言われていた。しかし最近、各 BH3-only protein は選択性をもって Bcl2 ファミリー分子に結合・抑制することが報告された¹⁸⁾。ラット・マウス損傷運動ニューロンでは、Bcl2 ファミリー分子の中でも Noxa が選択的な結合活性を示す A-1 や Mcl-1 が特に顕著に発現上昇している。それ故 Noxa の発現がマウス損傷運動ニューロン細胞死にクリティカルに作用すると考えられる。

5-1. マウス損傷運動ニューロン細胞死と EAAC1

マウス損傷運動ニューロンは再生へのポテンシャルを持ちながらもなぜ最終的にミトコンドリア経由の細胞死をひきおこしてしまうのだろうか？その理由としてやはりマイルドでありながらも長期的生存に必要な何らかの分子メカニズムが欠けているからではないかと考えられた。これはヒト変性疾患で見られる運動ニューロン変性脱落を防ぐためにも共通して必要とされるメカニズムである可能性も考えられた。そこで我々はラット・マウス損傷運動ニューロン間の遺伝子発現比較スクリーニングをさらに進め、その候補として神経細胞型グルタミン酸トランスポーター EAAC1 を得ることが出来た。生存・再生可能なラット運動ニューロンでは神経損傷後 EAAC1 mRNA は発現上昇するのに対し¹⁾、マウスでは逆に損傷後の早い時期から発現抑制を受けていた。このことは EAAC1 の発現が運動ニューロン細胞死防御に何らかの影響を与えていることを示唆していた。そこで我々はマウス損傷運動ニューロン内での

EAAC1 発現量を人工的に操作する目的で EAAC1 過剰発現マウスと EAAC1 欠損マウスを用いて実験を行った。その結果 EAAC1 過剰発現マウスでは損傷運動ニューロンの細胞死速度が緩和され、逆に EAAC1 欠損マウスではより加速化することが明らかになった。このことは EAAC1 は損傷運動ニューロンが生存・再生へ向かう過程で必要不可欠な分子であることを示唆していた。

次の疑問は損傷運動ニューロンにおける EAAC1 の機能である。グルタミン酸トランスポーターは細胞外グルタミン酸の取り込みを行いグルタミン酸神経伝達の終結やグルタミン酸毒性の回避に貢献する分子である¹⁹⁾。しかし、こうした強力なグルタミン酸除去能力を発揮する性質は実はグリアに存在するグルタミン酸トランスポーターのものである²⁰⁾。既に細胞内グルタミン酸含有量の多い神経細胞に存在する EAAC1 は取り込み能力も低く、その機能は曖昧である^{21, 22)}。我々のモデル系において、ラット・マウス損傷運動ニューロン周囲のグリア細胞は極めて豊富にグリア型グルタミン酸トランスポーターを発現していた。また、損傷後のグルタミン酸受容体の発現抑制はラット・マウス損傷運動ニューロンでも同様に観察された。つまりグルタミン酸毒性回避機構はマウス損傷運動ニューロンでも同様に働いていると考えられた。従ってグルタミン酸除去能力の劣った EAAC1 の欠損がそれほどマウス損傷運動ニューロンにダメージを与えるとは考えにくかった。一方、EAAC1 には別の機能としてシステインを取り込むことが報告されている²³⁾。システインはグルタチオンの構成成分であり酸化ストレス緩和に極めて重要であることから、EAAC1 によるシステイン取り込みに注目している研究者も多い²⁴⁾。しかし、EAAC1 とは別にシステイン取り込み能力を有する ASCT1 はラット・マウス損傷運動ニューロンで同様に顕著に発現上昇していた。こうしたことから EAAC1 には従来とは異なる細胞死防御に関わるメカニズムが存在し、その機能が欠損することによりマウス損傷運動

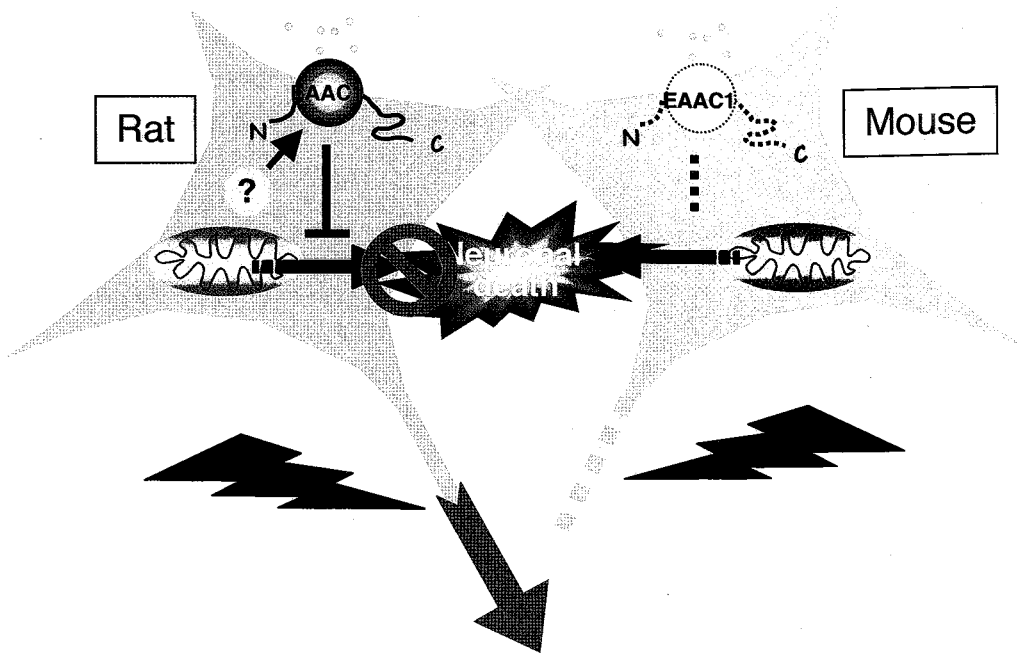


図4 EAAC1による新たな細胞死防御機構

ニューロン細胞死を引き起こすのではないかと考えられた。

5-2. EAAC1による細胞死防御活性

上述の vivo での現象に加えて培養細胞の実験においても、EAAC1はグルタミン酸取り込みとは別の防御活性を有する可能性が示唆された。EAAC1はグルタミン酸刺激とは異なる刺激でも細胞死を防御できること、作製したEAAC1変異体の中にはグルタミン酸取り込み能力があるにも関わらず細胞死を防御できないものが存在すること等が理由である。EAAC1はN末端C末端ドメインを細胞内に向けた膜蛋白である。受容体をはじめとした多くの膜蛋白質は細胞内ドメインで様々な蛋白と結合しており、従来の機能に加え蛋白相互作用を介した制御機構がきわめて重要であることが報告されている。実際EAAC1でも細胞内領域に結合する蛋白がいくつか同定されており、それらが細胞内トラフィッキングを制御することが報告されている^{25,26)}。我々はEAAC1による新たな防御活性にも何らかの蛋白相互作用が関与しているのではないかと考えた。そこで酵

母ツーハイブリッドを行い、EAAC1細胞内ドメインに結合する蛋白を探索した。この結果細胞死刺激に伴いミトコンドリアから放出された蛋白がEAAC1と結合することで、生存シグナルを活性化させることが明らかになった。このような蛋白相互作用による細胞死防御活性とグルタミン酸取り込みとの関係は今のところ不明であるが、グルタミン酸の取り込みを通して内的あるいは外的ストレスを感知しこのメカニズムを活性化させているのではないかと我々は推測している(図4)。

ラット・マウス間損傷運動ニューロンで一部の特定遺伝子発現制御だけが異なる理由は謎であるが、このような遺伝的背景の相違を利用してEAAC1の新たな側面を明らかにすることができた。このように長期的生存をサポートする比較的マイルドな生存機構は、神経変性疾患や精神神経疾患などの慢性疾患で必要とされるメカニズムであるかもしれない。

6. おわりに

神経再生というパズルを埋めるためのピースである神経再生関連分子は現在かなり豊富に出揃っ

てきた感がある。次はそれぞれのピースの機能や相互作用に関する理解をいかに深めていくかであろう。本稿でご紹介したメカニズムはその理解の一步でもあると考えられる。今後はさらに周囲環境とのクロストークも視野に入れて神経再生という不思議な現象を分子レベルでとらえることが重要になってくるであろう。こうした分子メカニズムの解明とタッグを組むことで、より一層効果的な神経再生治療が実現可能になると期待される。筆者もこのような研究を通じて中枢神経系の神経再生や神経変性疾患の治療の発展に微力ながら貢献できることを願っている。

謝 辞

筆者が幸運にも当研究室での神経再生プロジェクトに初期の頃から携わることができ大阪大学、旭川医科大学、大阪市立大学と研究室ごと移動しながら研究を続けることが出来たのは、長くご指導頂いている現大阪市立大学大学院医学研究科木山博資教授のお陰であり厚く御礼申し上げます。また大阪大学大学院時代に御指導いただいた遠山正彌教授に心より御礼申し上げます。さらに、それぞれの大学で研究を支えてくださった教室員の皆さんに心より感謝申し上げます。最後に本稿を書く機会を与えてくださった編集委員の先生方に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Kiryu S, Yao GL, Morita N, Kato H and Kiyama H. Nerve injury enhances rat neuronal glutamate transporter expression: identification by differential display PCR. *J Neurosci* 15, 7872-8, (1995)
- 2) Tanabe K, Nakagomi S, Kiryu-Seo S, Namikawa K, Imai Y, Ochi T, Tohyama M and Kiyama H. Expressed-sequence-tag approach to identify differentially expressed genes following peripheral nerve axotomy. *Mol Brain Res* 64, 34-40, (1999)
- 3) Makwana M and Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS J* 272, 2628-38, (2005)
- 4) Schwab ME. Nogo and axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 14, 118-24, (2004)
- 5) Silver J and Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 5, 146-56, (2004)
- 6) Yamashita T, Tucker KL and Barde YA. Neurotrophin binding to the p75 receptor modulates Rho activity and axonal outgrowth. *Neuron* 24, 585-93, (1999)
- 7) Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, Zhang YP, Shields CB, Xu XM and He Z. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci* 7, 261-8, (2004)
- 8) Koprivica V, Cho KS, Park JB, Yiu G, Atwal J, Gore B, Kim JA, Lin E, Tessier-Lavigne M, Chen DF and He Z. EGFR activation mediates inhibition of axon regeneration by myelin and chondroitin sulfate proteoglycans. *Science* 310, 106-10, (2005)
- 9) Snider WD, Elliott JL and Yan Q. Axotomy-induced neuronal death during development. *J Neurobiol* 23, 1231-46., (1992)
- 10) Raivich G, Jones LL, Kloss CU, Werner A, Neumann H and Kreutzberg GW. Immune surveillance in the injured nervous system: T-lymphocytes invade the axotomized mouse facial motor nucleus and aggregate around sites of neuronal degeneration. *J Neurosci* 18, 5804-16, (1998)
- 11) Lu X, Skamene E and Richardson PM. Studies of axonal regeneration in C57BL/6J and A/J mice. *Brain Res* 652, 174-6, (1994)
- 12) Kiryu-Seo S, Hirayama T, Kato R and Kiyama H. Noxa is a critical mediator of p53-dependent motor neuron death after nerve injury in adult mouse. *J Neurosci* 25, 1442-7, (2005)
- 13) Huang DC and Strasser A. BH3-Only proteins-essential initiators of apoptotic cell death. *Cell* 103,

- 839-42., (2000)
- 14) Oda E, Ohki R, Murasawa H, Nemoto J, Shibue T, Yamashita T, Tokino T, Taniguchi T and Tanaka N. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 288, 1053-1058, (2000)
 - 15) Morrison RS and Kinoshita Y. The role of p53 in neuronal cell death. *Cell Death Differ.* 7, 868-879, (2000)
 - 16) Mihara M, Erster S, Zaika A, Petrenko O, Chittenden T, Pancoska P and Moll UM. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell* 11, 577-90, (2003)
 - 17) Jacobs WB, Govoni G, Ho D, Atwal JK, Barnabe-Heider F, Keyes WM, Mills AA, Miller FD and Kaplan DR. p63 is an essential proapoptotic protein during neural development. *Neuron* 48, 743-56, (2005)
 - 18) Chen L, Willis SN, Wei A, Smith BJ, Fletcher JJ, Hinds MG, Colman PM, Day CL, Adams JM and Huang DC. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function. *Mol Cell* 17, 393-403, (2005)
 - 19) Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.* 65, 1-105, (2001)
 - 20) Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, Iwama H, Nishikawa T, Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M and Wada K. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1. *Science* 276, 1699-1702, (1997)
 - 21) Kanai Y and Hediger MA. Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature* 360, 467-471, (1992)
 - 22) Peghini P, Janzen J and Stoffel W. Glutamate transporter EAAC1-deficient mice develop dicarboxylic aminoaciduria and behavioral abnormalities but no neurodegeneration. *EMBO J* 16, 3822-3832, (1997)
 - 23) Zerangue N and Kavanaugh MP. Interaction of L-cysteine with a human excitatory amino acid transporter. *J Physiol* 493 (Pt 2) , 419-23, (1996)
 - 24) Aoyama K, Suh SW, Hamby AM, Liu J, Chan WY, Chen Y and Swanson RA. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nat Neurosci* 9, 119-26, (2006)
 - 25) Gonzalez MI, Bannerman PG and Robinson MB. Phorbol myristate acetate-dependent interaction of protein kinase Calpha and the neuronal glutamate transporter EAAC1. *J Neurosci* 23, 5589-93, (2003)
 - 26) Lin CLG, Orlov I, Ruggiero AM, Dyke-Hoberg M, Lee A, Jackson M and Rothstein J. Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAC1 by the interacting protein GTRAP3-18. *Nature* 410, 84-88, (2001)

輝け次代の担い手たち

脳虚血後の *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の チロシンリン酸化に関する研究

高 木 教 夫

(東京薬科大学薬学部 分子細胞病態薬理学教室)

はじめに

脳卒中は我が国において発症率・死亡率ともに高く、単一臓器疾患として現在でもなお注意すべき疾患である。脳卒中中の病態は脳出血・くも膜下出血に代表される出血性脳血管障害と脳梗塞や一過性脳虚血発作といった虚血性脳血管障害とに分けられ、このうち虚血性脳血管障害が最も多い病態である。

脳組織のエネルギー需要は循環血液に対する依存度が極めて高いため、脳への血液供給が遮断されると直ちにエネルギー代謝は停止し神経伝達物質の過剰放出、電位依存性チャネルの活性化やポンプ機能障害等により細胞内に Ca^{2+} が容易に蓄積する。その結果、 Ca^{2+} 依存性のタンパク質分解酵素や脂質分解酵素が活性化し、構造タンパク質や膜脂質の崩壊とともに神経細胞は急速に死に至る。例えば局所脳虚血後の梗塞巣中心部 ischemic core はこれにあたり、虚血後早期に不可逆性変化を引き起こす。一方、脳梗塞辺縁部 ischemic penumbra ではエネルギー代謝障害が軽度なため、生死のシグナルが複雑に絡み合いながら病態が推移していく。また短時間全脳虚血後の血液再灌流時にはエネルギー代謝やいくつかの生化学的パラメーターは回復し脳液をはじめとする神経機能も回復するが、虚血に脆弱な一部の神経細胞、例えば海馬のアンモン角 Cornu Ammonis 1 (CA1) 領域の錐体細胞などは数日後に死に至る。これら虚血によって損傷した細胞群はそれまで担っていた高次中枢機能を失い、それが原因で様々な症候

が現れてくると考えられる。以上のように脳虚血病態は時間的・空間的に刻一刻と複雑な経緯を辿るが、虚血性神経細胞死のメカニズムの一つとして、グルタミン酸とその受容体、特に *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が中心的役割を担う興奮性神経毒説は広く受け入れられている。しかし、神経細胞保護を目的とした NMDA 受容体アンタゴニストは中度から重度のアルツハイマー病に対する治療薬として欧州や米国で認証された塩酸メマンチンのみで他は重大な副作用のため臨床使用されていないのが現状である。この背景を鑑み、有効かつ安全な医薬品開発と治療戦略を立てるためには *in vivo* 脳虚血モデルを用いた NMDA 受容体の詳細な病態把握が重要であると考えられる。

本稿は脳虚血病態の分子基盤として NMDA 受容体のチロシンリン酸化に関して筆者が行ってきた研究の経緯とその結果を述べ、それに考察を加えたものである。

NMDA 受容体

グルタミン酸は脳の興奮性伝達を担う神経伝達物質で、その受容体はイオンチャネルを内在するイオンチャネル型受容体と G タンパク質に共役する代謝調節型受容体に大別される。イオンチャネル型受容体に属し NMDA に感受性が高い NMDA 受容体は神経系の発達、シナプスの機能維持、記憶・学習など高次中枢機能を発揮する上で極めて重要な役割を演じているばかりでなく、虚血性神経細胞死との密接な関係が指摘されている。

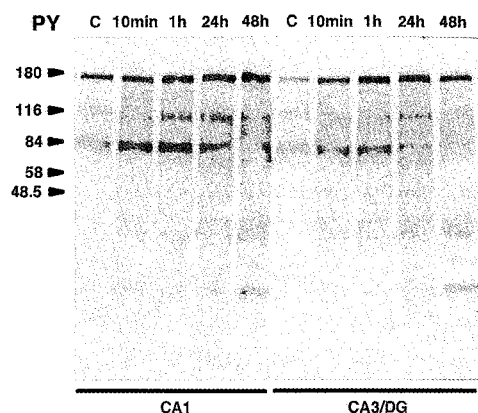


図1 一過性全脳虚血後のタンパク質チロシンリン酸化

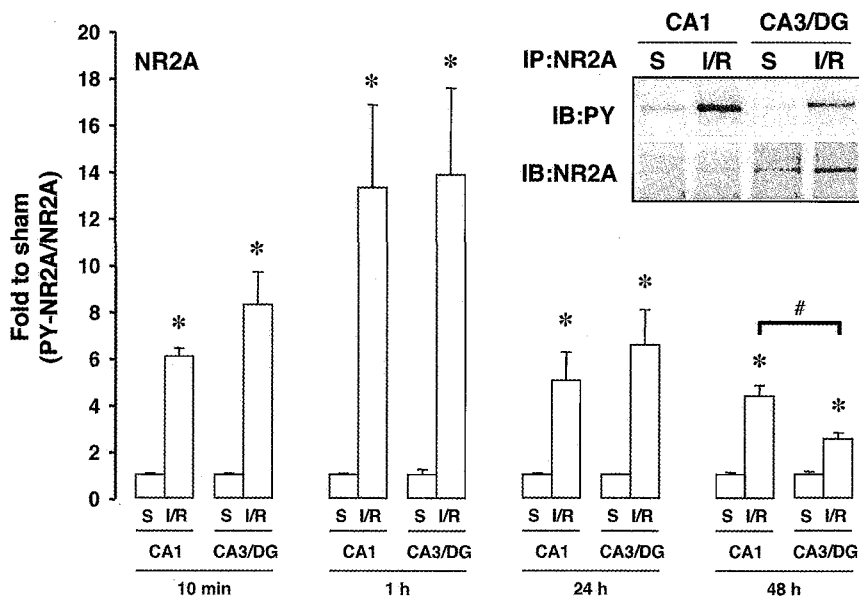
(文献5 より改変引用)

15 分間の全脳虚血後再灌流10 分、1 時間、24 時間、48 時間目に海馬CA1 領域とCA3/ 歯状回を分画し、抗リン酸化チロシン抗体でタンパク質チロシンリン酸化を解析した。両領域ともに再灌流早期からタンパク質チロシンリン酸化が増大した。C : non-operated animals

図2 一過性全脳虚血後のNR2A サブユニットのチロシンリン酸化 (文献5 より改変引用)

15 分間の全脳虚血後再灌流10 分、1 時間、24 時間、48 時間目に海馬CA1 領域とCA3/ 歯状回を分画し、抗NR2A 抗体で免疫沈降 (IP) 後、抗リン酸化チロシン抗体でNR2A チロシンリン酸化を検出した。図中のプロットは再灌流1 時間目に免疫沈降されたNR2A (IB:NR2A) とそのチロシンリン酸化 (IB:PY) を示している。

S (sham) : 偽手術群、I/R : 虚血/再灌流群、DG (dentate gyrus) : 歯状回。*P<0.05 vs. sham, #P<0.05 CA1 vs. CA3/DG



NMDA 受容体は NR1 サブユニットと NR2 あるいは NR3A サブユニットから構成される。一つの遺伝子からコードされる NR1 サブユニットは NMDA 受容体チャネル活性発現のために必須であり、少なくとも 8 つの splicing variant が存在する。一方、NR2 サブユニットは 4 つの遺伝子から各々 NR2A、NR2B、NR2C、NR2D サブユニットに翻訳される。これら NR2 サブユニットは NR1 との組合せにより受容体機能を修飾し、その機能的多様性を与えると考えられている。

チロシンリン酸化による NMDA 受容体機能の修飾

上記のような受容体構成分子の多様性に着目した電気生理学的研究の進展と共に生化学的特性に基づいた受容体機能の制御機構が明らかになってきている。その一つに NR2A および NR2B サブユニットのチロシンリン酸化が挙げられる。NMDA 電流すなわち NMDA 受容体のカルシウムイオンチャネル機能はチロシンリン酸化によって増強されることがわかっている^{1,2)}。また、NMDA 受容体のチロシンリン酸化機序も次々と明らかにされ

てきている^{3,4)}。このように、イオンチャネルとしての特性を調節する要因として NMDA 受容体のチロシンリン酸化は研究されているが、脳虚血が引き起す膜タンパク質としての特性、特にチロシンリン酸化の病態生理学的意義は完全には解明されていない。

脳虚血後のチロシンリン酸化タンパク質

一般にチロシン残基のリン酸化は細胞内情報伝達系の主たる細胞反応である。そこで筆者らはラット一過性全脳虚血モデルを用い、脳虚血後の病態生化学的変化の一端としてタンパク質チロシンリン酸化の変化を検討した⁵⁾。15 分間の一過性全脳虚血後、虚血に対して脆弱な CA1 領域と耐性を示す CA3 / 歯状回領域共に再灌流後早期からチロシンリン酸化タンパク質の増大が観察され、再灌流後 48 時間目（神経細胞死が観察される前の時点）までこの増大は持続した（図 1）。Hu らは一過性全脳虚血後に観察されるタンパク質チロシンリン酸化の増大は神経細胞保護を促す細胞内情報伝達経路に寄与する可能性があると考えしている⁶⁾。これに関連して、チロシン脱リン酸化酵素阻害薬が一過性全脳虚血後の遅発性神経細胞死を抑制するという報告⁷⁾があるが、一方で ischemic preconditioning による虚血耐性の獲得は一過性全脳虚血後のチロシンリン酸化増大を抑制したという報告もある⁸⁾。このようにチロシンリン酸化タンパク質の病態生理学的意義に関しては統一した見解は得られていない。無論チロシンリン酸化されるタンパク質は数多く存在するので、脳虚血後のチロシンリン酸化が担う病態生理学的役割は画一的なものでないことはいうまでもない。すなわち、虚血後の脳領域、細胞種、さらに個々のタンパク質ごとに解析するのが妥当であろう。例えば、非受容体型チロシンキナーゼ Src の阻害薬は中大脳動脈閉塞後の脳血管からの Evans Blue 漏出および梗塞巣の拡大を抑制する⁹⁾。この報告は脳梗塞後のタンパク質チロシンリン酸化が脳血管病変を引き起こすことを示唆している。実

際タイトジャンクションタンパク質の occludin がチロシンリン酸化されると ZO-1 との接着が抑制され、タイトジャンクション機能の破綻が生じる¹⁰⁾。すなわち、occludin のチロシンリン酸化が血液脳関門の破綻に関与している可能性が考えられる。最近、筆者らは脳塞栓モデルラットから単離した脳血管で occludin のチロシンリン酸化が増大していることを観察している¹¹⁾。この結果をとってみても、脳虚血後のタンパク質チロシンリン酸化増大は神経細胞に影響を与えるのみならず、血管内皮細胞を含めた他の細胞種でも脳虚血病態を形成する重要な因子であることがわかる。次に、脳虚血後の NMDA 受容体チロシンリン酸化に焦点をあてた⁵⁾。

脳虚血後の NMDA 受容体チロシンリン酸化

前述したようにチロシンリン酸化は NMDA 受容体のイオンチャネル機能を増強するため、一過性全脳虚血後の NR2A および NR2B のチロシンリン酸化増大はカルシウムイオンチャネルの活性化を促し、脳虚血病態の推移に密接に関連することが推察される¹²⁾。筆者らは NR2A のチロシンリン酸化が虚血に対して脆弱な海馬 CA1 領域および耐性を示す CA3 / 歯状回領域共に一過性脳虚血後早期から増大し、再灌流後少なくとも 48 時間まで持続していることを示した（図 2）。興味深いことに NR1 と NR2A の組合せで NMDA 受容体を発現させた HEK293 細胞は非受容体チロシンキナーゼ Src や Fyn によるグルタミン酸誘発電流を増大させ、他の NR2 サブユニットとの組合せではその増大は観察されない¹³⁾。実際 NMDA 受容体機能は種々の足場タンパク質等によっても制御されている¹⁴⁾ ため単純には結論づけられないが、NR2A サブユニットのチロシンリン酸化は NMDA 受容体のイオンチャネル機能を増強させ、細胞に過度の Ca^{2+} 負荷をかける可能性がある。また、NR1-NR2A の組合せで NMDA 受容体を発現させた HEK293 細胞は NR2B との組合せよりも NMDA 受容体依存性の神経細胞死亡率が高

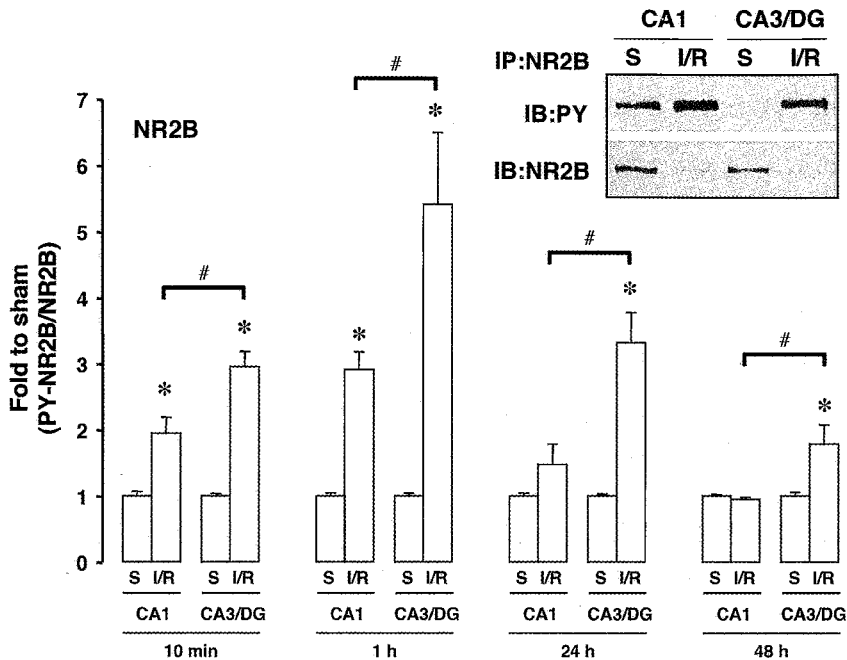


図3 一過性全脳虚血後のNR2Bサブユニットのチロシンリン酸化 (文献5より改変引用)
15分間の全脳虚血後再灌流10分、1時間、24時間、48時間目に海馬CA1領域とCA3/歯状回を分画し、抗NR2B抗体で免疫沈降 (IP) 後、抗リン酸化チロシン抗体でNR2Bチロシンリン酸化を検出した。図中のプロットは再灌流1時間目に免疫沈降されたNR2B (IB:NR2B) とそのチロシンリン酸化 (IB:PY) を示している。
S (sham) : 偽手術群、I/R : 虚血/再灌流群、DG (dentate gyrus) : 歯状回。
* $P < 0.05$ vs. sham, # $P < 0.05$ CA1 vs. CA3/DG

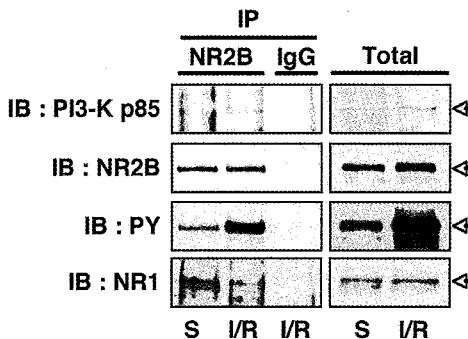


図4 NR2B サブユニットとPI3-kinase の複合体形成
(文献5より改変引用)

偽手術あるいは虚血再灌流群の海馬を抗NR2B抗体で共免疫沈降 (IP) 後、PI3-kinase p85サブユニット抗体、NR2B抗体、リン酸化チロシン抗体、NR1サブユニット抗体でブロッティング (IB) した。Totalはtotalタンパク質を泳動したものである。NR2BサブユニットとPI3-kinaseの複合体形成は虚血後に増大する。

いこと¹⁵⁾や、チロシンリン酸化は観察していないもののNR2Aのノックアウトマウスは中大脳動脈閉塞モデルの梗塞巣を軽減させるということ¹⁶⁾を考え合わせるとNR2Aサブユニットが虚血性神経細胞障害に深く関与していることが推察される。しかし筆者らの結果では海馬CA1領域およびCA3/歯状回ともに同程度のNR2Aチロシンリン酸化の増大が観察された。脳虚血後のチロシンリン酸化NR2Aの役割に関して今後さらに検

討していく必要があるが、脳の部位あるいはリン酸化される残基の違いによってNR2Aチロシンリン酸化の病態生理学的帰結が異なるのかもしれない。例えば、NR2AサブユニットのY842のチロシン残基のリン酸化・脱リン酸化はNMDA受容体のダウンレギュレーションに関与している可能性が示唆されている¹⁷⁾。

NR2Aと同様にNR2Bのチロシンリン酸化も一過性全脳虚血後早期から増大したが、そのチロシ

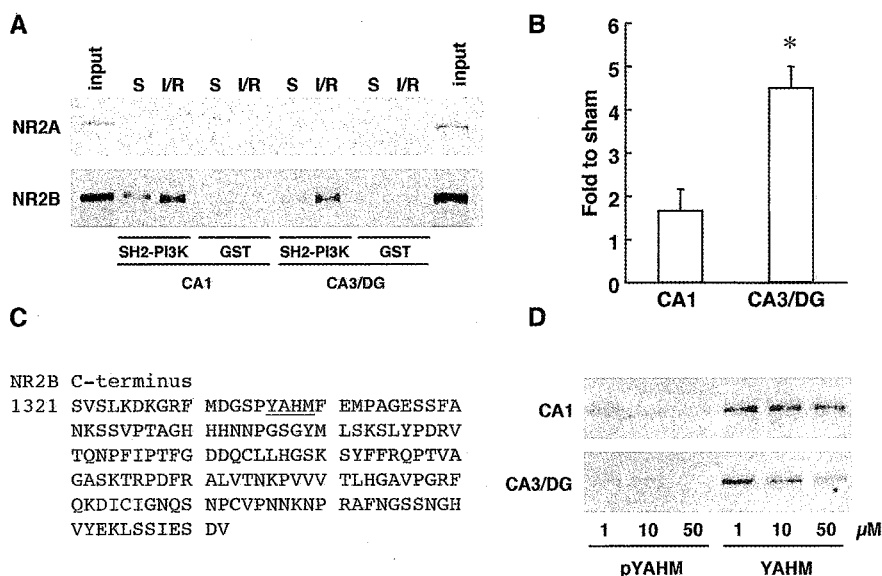


図5 PI3-kinase SH2ドメインとNR2Bの結合 (文献5より改変引用)

A: PI3-kinase SH2ドメインのGST融合タンパク質はNR2Bと結合し、その結合は虚血/再灌流後増加する。GSTのみではNR2Bと結合しない。また、PI3-kinase SH2ドメインは虚血/再灌流後でさえNR2Aと結合しない。

B: 虚血/再灌流後のPI3-kinase SH2ドメインとNR2Bの結合量を定量化した。虚血/再灌流後のPI3-kinase SH2ドメインとNR2Bの結合量は偽手術群と比較し増加し、かつその結合量はCA1よりCA3/DG領域で顕著である。 $*P<0.05$ vs. CA1

C: NR2Bサブユニットの細胞内C末端領域のアミノ酸配列。下線部はPI3-kinase SH2ドメインが結合すると予測される場所。

D: チロシンリン酸化YAHMペプチドはin vitroで濃度依存的に虚血/再灌流後のPI3-kinase SH2ドメインとNR2Bの結合を阻害する。

ンリン酸化は常にCA1領域よりCA3/歯状回で高値を示した(図3)。虚血に脆弱な海馬CA1領域よりも虚血耐性を有するCA3/歯状回領域でチロシンリン酸化が常に高値を示していたことは注目すべき点である。次に、脳虚血後のNR2Bチロシンリン酸化に焦点をあてた。

NMDA受容体のリン酸化チロシン残基を介した情報伝達

Src homology 2 (SH2) ドメインは特定のリン酸化チロシン残基を含む4つのアミノ酸 (pYXXX) 配列を認識し、比較的高いアフィニティー ($K_d=0.1\sim1.0\mu\text{M}$) で結合する能力を有する。NR2Aの細胞内C末端領域で3箇所 (Y¹¹⁰⁵, Y¹²⁶⁷, Y¹³⁸⁷)、NR2Bの細胞内C末端領域で7箇所 (Y⁹³², Y¹⁰³⁹, Y¹⁰⁷⁰, Y¹¹⁰⁹, Y¹²⁵², Y¹³³⁶, Y¹⁴⁷²) のチロシン残基がリン酸化されることが明らかとなっている^{18,19)}。

このうち、NR2Bに存在する1336番目のチロシン残基 (Y¹³³⁶AHM) はPI3-kinase p85サブユニットのSH2ドメインと親和性が高いpYXXM配列と合致する(図5C)。そこで、抗NR2B抗体を用い共免疫沈降を施行した結果、一過性全脳虚血後の海馬でPI3-kinaseがNMDA受容体と複合体を形成することが明らかとなった^{5,20)}(図4)。さらに、GST融合PI3-kinase SH2ドメインタンパク質を用い、チロシンリン酸化NR2BがPI3-kinaseのSH2ドメインに直接結合し(図5A)、かつこの結合は一過性全脳虚血後に増大することを明らかにした(図5B)。また、著者らは一過性全脳虚血後の海馬CA3/歯状回領域での結合度合いがCA1領域のそれより高いことも明らかにした(図5B)。そこで、NR2B細胞内C末端領域Y¹³³⁶AHM配列(図5C)を含むペプチドを合成し、このペプチドがNR2BとPI3-kinase SH2ドメイン

の結合を競合的に拮抗するか否かを検討した。チロシンリン酸化ペプチドは両者の結合を濃度依存的に阻害し、非リン酸化ペプチドは影響を与えなかった (図 5D)。すなわち、NR2B と PI3-kinase の結合には 1336 番目のチロシン残基のリン酸化が関与し、このチロシンリン酸化が一過性全脳虚血後に増大していることが推察された。一過性全脳虚血後には Y¹³³⁶ のみならず、リン酸化残基特異的抗体を用いた実験で Y¹⁴⁴⁷ のチロシンリン酸化も増大することが明らかとなっている²¹⁾。したがって、脳虚血は NR2B 内にあるいくつかのチロシン残基をリン酸化すると考えられる。以上の結果から、チロシンリン酸化 NR2B はイオンチャネル機能を修飾するのみならず、細胞内で多様な情報伝達機能を発揮していることが示唆される。一方、一過性全脳虚血後の NR2A チロシンリン酸化レベルは NR2B より高いにもかかわらず PI3-kinase SH2 ドメインと結合しなかった (図 5A) のは興味深い知見であり、サブユニットの違いによってリン酸化チロシン残基の役割が異なる可能性を示している。最近、NR2B-PI3-kinase の会合が p38 のリン酸化および活性を抑制するということが報告された²²⁾。ストレス応答型 MAPK である p38 は虚血性神経細胞死に関与すると考えられている²³⁾。そのため、虚血に対して耐性を示す CA3 / 歯状回で NR2B のチロシンリン酸化が顕著であること、そして PI3-kinase が SH2 ドメインを介してチロシンリン酸化 NR2B に会合し *in vivo* でも複合体を形成しうことは思慮深い。

脳虚血後の NR2 チロシンリン酸化の病態生理学的役割は他にも可能性がありそうである。例えば、Src を介した NR2A および NR2B のチロシンリン酸化はカルパインによる NR2A および NR2B の分解を抑制し²⁴⁾、Fyn によるリン酸化はカルパインによる NR2A の分解を促す²⁵⁾。すなわち、NR2 サブユニットをリン酸化するキナーゼによっても病態生理学的帰結が異なる可能性が考えられる。したがって、足場タンパク質等を含めた大きな複合体として NMDA 受容体の変化をとらえ^{26, 27)}、

in vivo 脳虚血病態を詳細に把握していく必要がある。現在、著者らは *in vivo* 虚血後の NMDA 受容体チロシンリン酸化機構とその制御に関する実験を進め、脳虚血病態の改善を試みている。

おわりに

NMDA 受容体は脳虚血後にチロシンリン酸化増大を引き起し、イオンチャネル活性の増大のみならず、リン酸化チロシン残基を介して何らかの細胞内情報伝達に寄与することが示唆された。

生体の多様性・多機能性を考えた場合、想像を絶する多彩な翻訳後修飾機構が存在すると考えられる。生体内で起こる代表的なタンパク質翻訳後修飾はリン酸化・脱リン酸化反応であり、その制御はタンパク質相互作用によって成される。したがって、リン酸化・脱リン酸化がもつ役割を詳細に把握することは生体機能の解明に近づくばかりでなく、様々な病態の細胞内環境を理解することができ、新しい作用機序をもった治療薬・改善薬の開発が可能となるかもしれない。

NMDA 受容体は脳虚血、脳外傷などの急性神経疾患のみならずアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病等の慢性神経疾患の病態にも寄与すると考えられている²⁸⁾。そのため、NMDA 受容体の病態把握を発展させることでこれら疾患に対する新たな戦略もたえられるのではないかと期待している。

謝 辞

本誌において執筆の機会を与えていただきました神経化学編集委員の諸先生方に深謝いたします。脳虚血後の NMDA 受容体チロシンリン酸化に関する研究に従事する機会を与えてくださり、かつご指導頂きました University of Toronto at Scarborough 教授 James W. Gurd 先生と Toronto Western Hospital 教授 M. Christopher Wallace 先生に心より感謝致します。本研究実施の場を与えてくださり、終始ご指導、ご助言を賜りました東京薬科大学薬学部教授 竹尾聰先生に感謝致します。

す。共同研究者として実験に参加していただいた東京薬科大学薬学部・分子細胞病態薬理学教室の教室員に感謝します。

文 献

- 1) Wang, Y.T., Yu, X.M., Salter, M.W. Ca^{2+} -independent reduction of N-methyl-D-aspartate channel activity by protein tyrosine phosphatase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93, 1721-1725 (1996) .
- 2) Wang, Y.T., Salter, M.W. Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. *Nature.* 369, 233-235 (1994) .
- 3) Tezuka, T., Umemori, H., Akiyama, T., Nakanishi, S., Yamamoto, T. PSD-95 promotes Fyn-mediated tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 435-440 (1999) .
- 4) Manabe, T., Aiba, A., Yamada, A., Ichise, T., Sakagami, H., Kondo, H., Katsuki, M. Regulation of long-term potentiation by H-Ras through NMDA receptor phosphorylation. *J. Neurosci.* 20, 2504-2511 (2000) .
- 5) Takagi, N., Sasakawa, K., Besshoh, S., Miyake-Takagi, K., Takeo, S. Transient ischemia enhances tyrosine phosphorylation and binding of the NMDA receptor to the Src homology 2 domain of phosphatidylinositol 3-kinase in the rat hippocampus. *J. Neurochem.* 84, 67-76 (2003) .
- 6) Hu, B.R., Wieloch, T. Tyrosine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase in the rat brain following transient cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 62, 1357-1367 (1994) .
- 7) Kawano, T., Fukunaga, K., Takeuchi, Y., Morioka, M., Yano, S., Hamada, J., Ushio, Y., Miyamoto, E. Neuroprotective effect of sodium orthovanadate on delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil hippocampus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 1268-1280 (2001) .
- 8) Shamloo, M., Wieloch, T. Changes in protein tyrosine phosphorylation in the rat brain after cerebral ischemia in a model of ischemic tolerance. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 173-183 (1999) .
- 9) Paul, R., Zhang, Z.G., Eliceiri, B.P., Jiang, Q., Boccia, A.D., Zhang, R.L., Chopp, M., Cheresch, D.A. Src deficiency or blockade of Src activity in mice provides cerebral protection following stroke. *Nat. Med.* 7, 222-227 (2001) .
- 10) Kale, G., Naren, A.P., Sheth, P., Rao, R.K. Tyrosine phosphorylation of occludin attenuates its interactions with ZO-1, ZO-2, and ZO-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 302, 324-329 (2003) .
- 11) Kago, T., Takagi, N., Date, I., Takenaga, Y., Takagi, K., Takeo, S. Cerebral ischemia enhances tyrosine phosphorylation of occludin in brain capillaries. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339, 1197-1203 (2006) .
- 12) Takagi, N., Shinno, K., Teves, L., Bissoon, N., Wallace, M.C., Gurd, J.W. Transient ischemia differentially increases tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunits 2A and 2B. *J. Neurochem.* 69, 1060-1065 (1997) .
- 13) Kohr, G., Seeburg, P.H. Subtype-specific regulation of recombinant NMDA receptor-channels by protein tyrosine kinases of the src family. *J. Physiol.* 492, 445-452 (1996) .
- 14) Kim, E., Sheng, M. PDZ domain proteins of synapses. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 771-781 (2004) .
- 15) Anegawa, N.J., Lynch, D.R., Verdoorn, T.A., Pritchett, D.B. Transfection of N-methyl-D-aspartate receptors in a nonneuronal cell line leads to cell death. *J. Neurochem.* 64, 2004-2012 (1995) .
- 16) Morikawa, E., Mori, H., Kiyama, Y., Mishina, M., Asano, T., Kirino, T. Attenuation of focal ischemic brain injury in mice deficient in the epsilon1 (NR2A) subunit of NMDA receptor. *J. Neurosci.* 18, 9727-9732 (1998) .
- 17) Vissel, B., Krupp, J.J., Heinemann, S.F., Westbrook, G.L., A use-dependent tyrosine

- dephosphorylation of NMDA receptors is independent of ion flux. *Nat. Neurosci.* 4, 587-596 (2001) .
- 18) Zheng, F., Gingrich, M.B., Traynelis, S.F., Conn, P.J. Tyrosine kinase potentiates NMDA receptor currents by reducing tonic zinc inhibition. *Nat. Neurosci.* 1, 185-191 (1998) .
 - 19) Nakazawa, T., Komai, S., Tezuka, T., Hisatsune, C., Umemori, H., Semba, K., Mishina, M., Manabe, T., Yamamoto, T. Characterization of Fyn-mediated tyrosine phosphorylation sites on GluR epsilon 2 (NR2B) subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Biol. Chem.* 276, 693-699 (2001) .
 - 20) Hisatsune, C., Umemori, H., Mishina, M., Yamamoto, T. Phosphorylation-dependent interaction of the N-methyl-D-aspartate receptor epsilon 2 subunit with phosphatidylinositol 3-kinase. *Genes Cells* 4, 657-666 (1999) .
 - 21) Cheung, H.H., Teves, L., Wallace, M.C., Gurd, J.W. Inhibition of protein kinase C reduces ischemia-induced tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Neurochem.* 86, 1441-1449 (2003) .
 - 22) Waxman, E.A., Lynch, D.R. N-methyl-D-aspartate receptor subtype mediated bidirectional control of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 280, 29322-29333 (2005) .
 - 23) Barone, F.C., Irving, E.A., Ray, A.M., Lee, J.C., Kassis, S., Kumar, S., Badger, A.M., White, R.F., McVey, M.J., Legos, J.J., Erhardt, J.A., Nelson, A.H., Ohlstein, E.H., Hunter, A.J., Ward, K., Smith, B.R., Adams, J.L., Parsons, A.A. SB 239063, a second-generation p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, reduces brain injury and neurological deficits in cerebral focal ischemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296, 312-321 (2001) .
 - 24) Bi, R., Rong, Y., Bernard, A., Khrestchatisky, M., Baudry, M. Src-mediated tyrosine phosphorylation of NR2 subunits of N-methyl-D-aspartate receptors protects from calpain-mediated truncation of their C-terminal domains. *J. Biol. Chem.* 275, 26477-26483 (2000) .
 - 25) Rong Y, Lu X, Bernard A, Khrestchatisky M, Baudry M. Tyrosine phosphorylation of ionotropic glutamate receptors by Fyn or Src differentially modulates their susceptibility to calpain and enhances their binding to spectrin and PSD-95. *J Neurochem.* 2001 Oct;79(2) :382-90.
 - 26) Takagi, N., Cheung, H.H., Bissoon, N., Teves, L., Wallace, M.C., Gurd, J.W. The effect of transient global ischemia on the interaction of Src and Fyn with the N-methyl-D-aspartate receptor and postsynaptic densities: possible involvement of Src homology 2 domains. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 880-888 (1999) .
 - 27) Takagi, N., Logan, R., Teves, L., Wallace, M.C., Gurd, J.W. Altered interaction between PSD-95 and the NMDA receptor following transient global ischemia. *J. Neurochem.* 74, 169-178 (2000) .
 - 28) Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., Traynelis, S.F. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* 51, 7-61 (1999) .

輝け次代の担い手たち

小脳の神経細胞サブタイプ決定の分子機構

星 野 幹 雄

(京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学講座)

はじめに

私に限らず、ほとんどの神経科学者にとっての究極の目標は、「今、考えている自分とは何か」「意識や知性とは何か」という疑問に対して、何らかの科学的な説明を与えることであろう。とは言うものの、現在の私は上記目標にはかなり距離のある「脳神経系がいかなる遺伝子プログラムで発生してくるのか」という研究をしている。しかしながら、『「意識や知性」の基盤となる「脳組織」がいかにして作り上げられるのか』を研究することも、その目標に対して何らかの貢献ができるであろうと、自分を強引に納得させている。

私の研究グループでは、主として1) 神経細胞の誕生と特異性獲得、および2) 神経細胞の移動、に関わる分子機構の解明を目指した研究を行っている。この両者はお互いに独立な発生現象ではなく、密接に関係しているが、それについては最後に触れさせて頂くことにして、本稿では、主として1)に関する最近の研究、つまり小脳皮質を失った突然変異マウスの解析¹⁾について紹介したい。

運動の制御に関わると考えられている小脳は、その大部分を占める外側の皮質と内側にある白質および深部小脳核から構成されている。主要な神経細胞としては、小脳核に大型小脳核神経細胞および小型小脳核神経細胞が、皮質にプルキンエ細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞、顆粒細胞がある。顆粒細胞と大型小脳核神経細胞がグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性神経細胞であるのに対し、それ以外の神経細胞は

GABAを神経伝達物質とする抑制性神経細胞である。小脳の神経細胞を生み出す神経上皮としては、最背側の菱脳唇とより腹側の脳室帯がある。つい最近までは、「顆粒細胞のみが菱脳唇から生み出され、それ以外の小脳神経細胞は脳室帯から誕生する」と信じられていた。(本稿の後半で触れるが、これは2005年後半に訂正されることになる。) また、顆粒細胞の発生に関わる遺伝子は同定されてはいたものの^{2,3)}、それ以外の小脳の神経細胞の誕生やその特異性の獲得に関わる分子機構については、ほとんど何も明らかにされていなかった。意外なほどに、小脳神経細胞発生については未解明の部分が多かったので、何らかの突破口となる研究が長らく待たれていたのである。

小脳皮質完全欠失マウス *cerebelless*

我々は、あるトランスジェニックマウスを作製する過程で、そのホモ接合体が、よろめく、頻繁に転倒する、後ずさる、などの協調運動障害を示す突然変異マウスを得た。その成体脳を解剖してみると、驚くべき事に小脳皮質を完全に欠失していることがわかった(図1 A-D)。小脳(*cerebellum*)皮質が無いという意味から、この突然変異マウスは *cerebelless* と名付けられた。わずかに残された小脳核には、大型のグルタミン酸作動性神経細胞は存在するものの、小型のGABA作動性神経細胞は全く認められなかった。小脳以外の神経系としては、下オリーブ核と橋核も失われていた。これだけの大きな異常があるにも拘らず、この

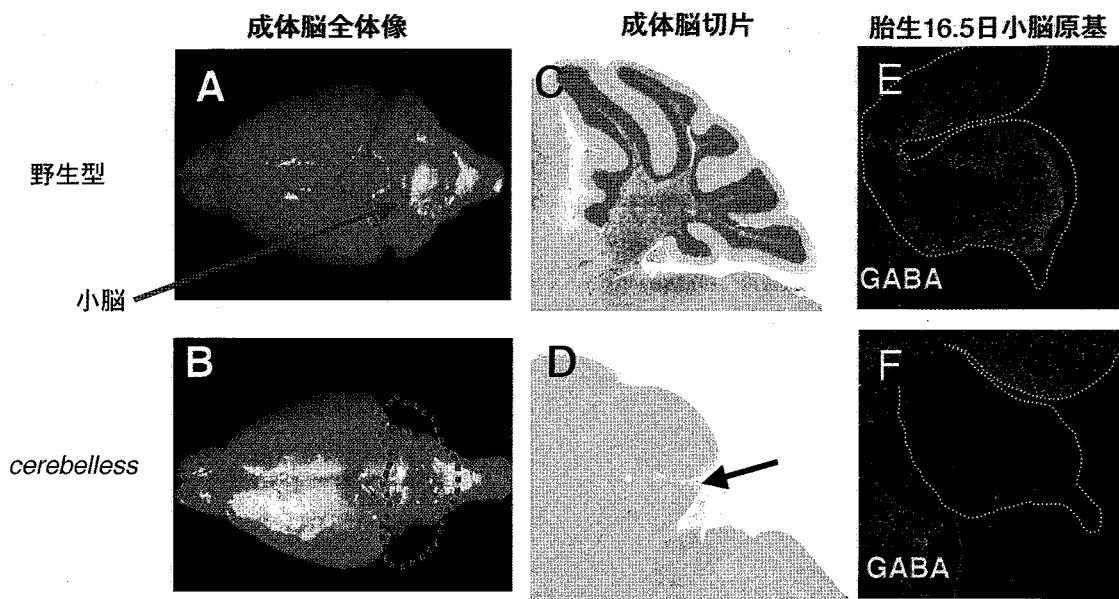


図1 *cerebellless* 変異体の表現型

A-D, 正常マウス (A, C) および *cerebellless* (B, D) の成体脳。A, B が脳領域の全景で、C, D が小脳領域の正中断のヘマトキシリン・エオジン染色像。*cerebellless* では小脳皮質を完全に欠失していることがわかる。E, F, 胎生 16.5 日の小脳原基における GABA 作動性神経細胞。*cerebellless* (F) では、小脳原基の中に GABA 作動性神経細胞はほとんど観察されないが、それ以外の領域ではたくさん認められる。

ミュータントマウスは野生型と同じくらいに寿命を全うする (二年以上)。

発生途上の小脳原基を調べると、*cerebellless* では GABA 作動性神経細胞がほとんど生み出されないことがわかった (図 1 E,F)。しかしながら、グルタミン酸作動性の顆粒細胞前駆細胞 (外顆粒層の細胞) や大型小脳核神経細胞は生み出されていた。外顆粒層の細胞は、出生してから数日の間にアポトーシスにより脱落するのが観察されたが、これはその生存に必要なことが知られているソニックヘッジホッグ蛋白質のプルキンエ細胞からの供給を *cerebellless* 変異体では失うからであろうと考えられた。下オリブ核と橋核はそれぞれ生後 2 日、5 日まで正常に発生するが、その後の 2、3 日間でアポトーシスによって完全に失われてしまう。これらの神経核の神経細胞はそれぞれプルキンエ細胞および顆粒細胞へ投射するはずであるのだが、*cerebellless* ではその標的細胞が失われているために、二次的にこれらの神経核が失われているのだらうと考えられた。

cerebellless の原因遺伝子 *Ptf1a*

系統の離れたマウスとの交配による連鎖解析によって、*cerebellless* の原因遺伝子が第二染色体上の 4.5Mb 離れた 2 つの遺伝マーカーの間にあることが解った。次に、ゲノム DNA の断片を増幅する PCR プライマーペアを多数デザインすることによって、その領域の中に 313kb のゲノム欠失領域を見つけることに成功した。全ゲノムデータベースを参照すると、そのゲノム欠失領域の端から外側に 60kb 離れたところに、*Pancreas transcription factor 1a* (*Ptf1a*) という遺伝子が見つけた。この遺伝子は、膵臓の発生に必須の働きを果たしている basic helix-loop-helix (bHLH) 型の転写因子をコードしており、この遺伝子のノックアウトマウスでは膵臓が極端な低形成となり、出生後すぐに死んでしまうことが知られていた⁴⁾。このノックアウトマウスを手に入れて、*cerebellless* と交配したところ、トランスヘテロ接合体において *cerebellless* のホモ接合体と同様な小脳形成異常が認められたので、*cerebellless* の原因

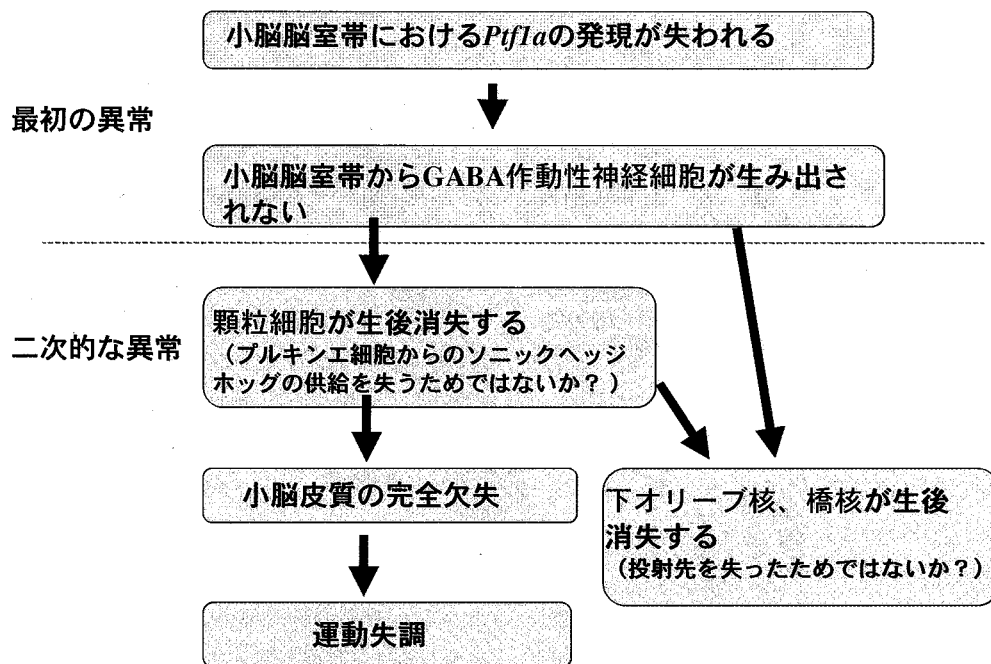


図2 *cerebelless* 変異体における病理

遺伝子が *Ptf1a* であることが確定した。

小脳原基における遺伝子発現を *in situ* ハイブリダイゼーションによって調べると、*Ptf1a* は小脳脳室帯の神経上皮細胞では発現するが、そこから生み出される分裂を終えた神経細胞や、菱脳唇の神経上皮細胞では発現していないことがわかった。また、*cerebelless* 変異体では、この小脳原基における発現は失われているが、腭臓での発現は失われていなかった。すなわち、*cerebelless* は *Ptf1a* の発現が小脳では失われているが腭臓では維持されているという、*Ptf1a* の一つのアリル (*Ptf1a^{chl}*) である、ということである。恐らくは、小脳と腭臓での発現調節に関与するゲノム領域が別々に存在して、*cerebelless* では小脳発現に必要なゲノム領域が欠失している (313kb のゲノム欠失領域内にある) のであろう、と考えられた。

Ptf1a のノックアウトアリルは、その ORF に Cre リコンビナーゼ cDNA をノックインすることによって作製されていた (*Ptf1a^{cre}*) ので、レポーター系統マウス (*R26R*) と掛け合わせる事によって、*Ptf1a* を発現する小脳脳室帯の神経上皮細胞

由来の細胞を遺伝的に標識することが可能となる。小脳が正常発生する *Ptf1a* のヘテロ接合体バックグラウンド (*Ptf1a^{cre/+}; R26R*) でこの lineage trace 実験を行ったところ、調べた限りすべての種類の小脳 GABA 作動性神経細胞 (プルキンエ細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞、小型小脳核神経細胞) が *Ptf1a* を発現する小脳脳室帯の神経上皮細胞由来であり、逆に小脳グルタミン酸作動性神経細胞 (顆粒細胞、大型小脳核神経細胞) は *Ptf1a* を発現しない細胞由来であることがわかった。

小脳脳室帯での *Ptf1a* の発現を失う *cerebelless* 変異体 (*Ptf1a^{chl/chl}*)、あるいは *Ptf1a* ノックアウト変異体 (*Ptf1a^{cre/cre}*) では、小脳 GABA 作動性神経細胞が生み出されないわけであるから、*Ptf1a* は小脳脳室帯の神経上皮細胞で発現し、そこから GABA 作動性神経細胞を生み出すことに関与していると考えられた。我々は、これを論文として 2005 年の 7 月に発表した¹⁾。*cerebelless* 変異体でいかにして様々な表現型がもたらされるのかについては、図 2 にまとめた。

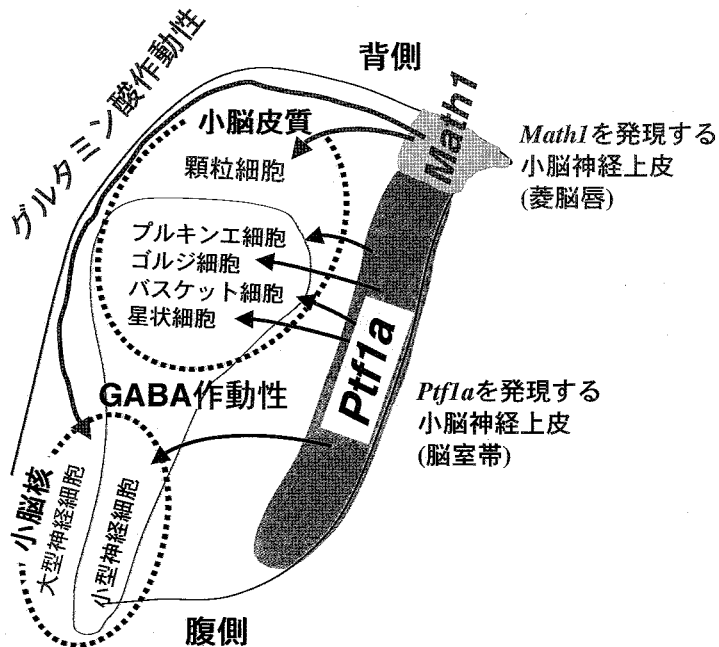


図3 小脳神経細胞発生の新しいモデル

小脳の連続した神経上皮は、最背側の領域が *Math1* を発現することによって菱脳唇としての性質を与えられ、そこからはグルタミン酸作動性神経細胞が生み出される一方、より腹側に位置する神経上皮は *Ptfla* を発現することによって脳室帯としての性質を持ち、そこからは GABA 作動性ニューロンが生み出されることとなる。

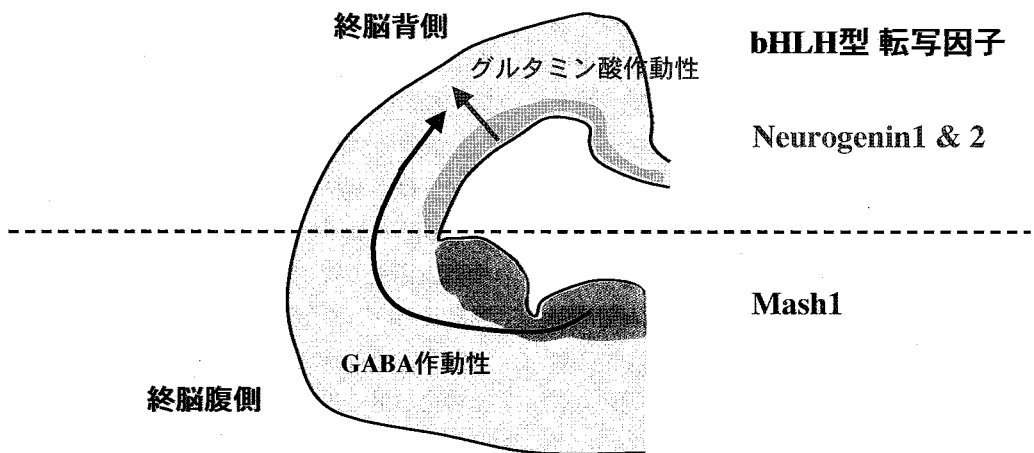


図4 げっ歯類の終脳における神経細胞の発生

終脳の前額断面図。終脳背側の脳室帯からはグルタミン酸作動性神経細胞が生み出され放射状方向へ動き、腹側の大脳基底核原基からは GABA 作動性神経細胞が生み出され接線方向へと移動し、それぞれ最終的な目的地（大脳皮質皮質板）へと辿り着く。それぞれ固有の bHLH 転写因子（Neurogenin1 & 2 および Mash1）によってその発生が支配されていると考えられている。

二つの bHLH 型転写因子による小脳神経上皮の領域化

それでは、もう一方の神経細胞であるグルタミン酸作動性神経細胞はどのように生み出されるのであろうか？。小脳には脳室帯以外にも、より背側に位置する菱脳唇という神経上皮が存在する。そこでは、*Math1* という bHLH 型転写因子が発現し、そこから生み出される顆粒細胞の発生に重要な役割を果たしていることが、既に 1997 年の時点で報告されていた。また、つい最近の 2005 年 10 月に二つのグループが *Math1* 遺伝子を発現する菱脳唇細胞由来の lineage trace 解析を報告し、顆粒細胞だけではなく少なくとも一部の小脳核神経細胞が菱脳唇の神経上皮由来であることが示された^{5,6)}。彼らは、その小脳核神経細胞の発生が、*Math1* ミュータントマウスでは異常になることも示している。残念ながら、彼らの論文ではその菱脳唇由来の小脳核神経細胞がグルタミン酸作動性なのか GABA 作動性なのかは調べられていない。しかしながら、その 3 ヶ月前の我々の「小脳核神経細胞のうち、GABA 作動性のものは *Ptf1a* を発現する脳室帯の神経上皮由来であるが、グルタミン酸作動性のものはそうではない」という報告¹⁾を考え合わせると、小脳核の大型グルタミン酸作動性神経細胞が菱脳唇由来で、小型 GABA 作動性神経細胞は脳室帯由来である、と結論づけられる。(実際に、彼らの論文の図で示された小脳核神経細胞は比較的大型に見える。)

そうすると、小脳の各種神経細胞の発生について実にシンプルなモデルが描ける。すなわち、「小脳の神経細胞のうち、全ての GABA 作動性神経細胞が脳室帯の神経上皮由来であり、全てのグルタミン酸作動性神経細胞は菱脳唇の神経上皮由来である。そして、それぞれの神経細胞の発生には、*Ptf1a* と *Math1* という個々の bHLH 型転写因子が必須の働きをしている」というモデルである(図 3)。また、脳室帯と菱脳唇がもともと神経管の連続した神経上皮であったことを考慮すると、次のように考えることもできるであろう。「小脳

の神経細胞を生み出す連続した神経上皮のうち、*Math1* を発現する背側の領域が菱脳唇としての性質を持ち、そこからグルタミン酸作動性神経細胞を生み出し、*Ptf1a* を発現するやや腹側の領域が小脳脳室帯としての性質を与えられてそこから GABA 作動性神経細胞を生み出す」、すなわち、「異なる 2 種類の bHLH 型転写因子による小脳神経上皮の領域化」という概念である⁷⁾(図 3)。

この考え方は、終脳における神経上皮の領域化の概念に極めて近い。げっ歯類の終脳においては、背側の神経上皮で *Neurogenin1&2*、腹側の神経上皮で *Mash1* という bHLH 型転写因子が発現することによって、異なる性質を持つ神経上皮へと領域化されて、それぞれグルタミン酸作動性神経細胞と GABA 作動性神経細胞が生み出されることが知られている⁸⁾(図 4)。つまり、「bHLH 型転写因子による神経上皮の領域化」および「より背側の神経上皮領域からグルタミン酸作動性神経細胞が、より腹側の神経上皮領域から GABA 作動性神経細胞が生み出される」という二点において、終脳および小脳における神経細胞産生の分子戦略は非常に似ているといえる。

もともとが一本の連続した神経管だった訳であるから、似たような分子戦略を持つのも当然と言えば当然であるが、そういう意味においては小脳よりも尾側の菱脳においても同様の神経上皮の領域化が行われているかもしれない。実際に、菱脳の最背側の神経上皮で *Math1* 遺伝子が、それに隣り合った少し腹側の神経上皮で *Ptf1a* 遺伝子が発現しているが、そこから異なる種類の神経細胞が生み出されていることが、Zoghbi らと我々のグループの lineage trace 実験によって明らかになっている。*Math1* 発現神経上皮からは mossy fiber precerebellar nuclei (苔状繊維を伸ばして小脳顆粒細胞へ投射する橋核を含む複数の神経核)の神経細胞が生み出され⁹⁾、*Ptf1a* 発現神経上皮からは下オリブ核の神経細胞(これは登上繊維を伸ばして小脳プルキンエ細胞へ投射する)が生み出される¹⁾。ちなみに、下オリブ核神経細胞は、グ

ルタミン酸作動性であるために、この神経管領域では *Math1* と *Ptf1a* がグルタミン酸 vs. GABA 作動性という神経細胞サブタイプの決定に関与している訳ではなさそうである。

また、mossy fiber precerebellar nuclei の神経細胞から小脳顆粒細胞へ、下オリブ核神経細胞からプルキンエ細胞へ、という具合に、同じ bHLH 型転写因子を発現する神経上皮由来の神経細胞間で神経投射が為されているというのは興味深い。単なる偶然なのかもしれないが、もしかすると転写因子と神経投射の間に何らかの因果関係があるのかもしれない。

Ptf1a 遺伝子の異所性強制発現実験

さて、*Ptf1a* と *Math1* が神経上皮の領域化に関係しているとするならば、それを異所性に発現させた場合にはその神経上皮の性質を変えることができるかもしれない。我々は子宮内エレクトロポレーション法を用いて胎生 14.5 日のマウス胚の終脳背側神経上皮に *Ptf1a* を遺伝子導入し、その 5 日後にその脳を観察してみた¹⁾。前述の通り (図 4)、この領域からはグルタミン酸作動性神経細胞しか生み出されないはずであるが、*Ptf1a* を遺伝子導入された神経上皮細胞から生み出された神経細胞のうちの、約 75% が GABA 陽性となっていた。しかもその細胞形態は、いわゆる pyramidal ニューロンではなくて、大脳皮質で観察される典型的な GABA 作動性神経細胞の細胞形態を示していた。さらに、エレクトロポレーション後 2 日後に脳スライスを作製し、遺伝子導入細胞の移動様式をタイムラプス顕微鏡で観察したところ、本来は放射状方向へ移動するはずの神経細胞が、大脳皮質における GABA 作動性神経細胞の特徴である接線方向への移動を行っているのが認められた。すなわち、本来発現していない *Ptf1a* 遺伝子を終脳背側の神経上皮に導入することによって、そこから生み出される神経細胞が、神経伝達物質の種類だけでなく、細胞形態やその移動様式についても、GABA 作動性神経細胞様

の形質を持つ事になったのである。この実験結果は、*Ptf1a* がただ単に GABA という神経伝達物質の合成系の転写を上昇させるというような単純なものではなくて、GABA 作動性神経細胞の総合的な形質を付与する、神経細胞サブタイプ決定因子であるということを示唆している。さらにこの結果は、「異所性に発現させられた *Ptf1a* が、終脳背側神経上皮の形質を終脳腹側神経上皮の形質へと転換させる能力を持つ」とも解釈できるため、*Ptf1a* が神経上皮の領域化に関与しているという仮説の一つの傍証にもなりうると思う。

神経細胞サブタイプの決定と神経細胞移動

この稿の最初でも触れたが、筆者のグループでは神経細胞移動に関する研究もしている。特に、大脳皮質領域における放射状方向への移動に関しては、子宮内エレクトロポレーション法を用いた解析を精力的に行っており、これまでに Neurotrophin-P-Rex1/STEF/Tiam1-Rac1-JNK-MAP1B-微小管経路⁹⁻¹¹⁾ や Cdk5-p27-cofilin-アクチン経路¹²⁾ が神経細胞移動に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

とはいうものの、神経細胞の移動様式は放射状方向の移動だけではなく多様である。例えば図 4 にも示したように、終脳においては背側から生み出されるグルタミン酸作動性神経細胞は放射状方向へと移動するのに対して、腹側から生み出される GABA 作動性神経細胞は接線方向へ移動して大脳皮質へと辿り着く。しかしながら、実はそれぞれの神経細胞が固有の移動様式を選択する分子機構についてはほとんど何も明らかになってはいない。

上記のように我々は、*Ptf1a* の終脳背側への遺伝子導入によって、神経細胞の移動様式を放射状方向から接線方向へと変化させることを見いだした。わずかに一遺伝子の導入によってこうした変化がもたらされたことは驚きであるが、これは神経細胞サブタイプの決定に関わる転写因子が、その後の神経細胞の移動様式をも決定する可

能性を示唆している。実際に、終脳背側でグルタミン酸作動性神経細胞サブタイプの決定に関与する bHLH 型転写因子である Neurogenin2 が、放射状神経細胞移動にも関与しているという論文が 2005 年末に報告されている¹³⁾。以上から、今後は、神経細胞サブタイプの決定と神経細胞移動がどのようにリンクしているのかを、転写因子の関与という視点から掘り下げて行きたい。

また、今回の研究から、小脳の GABA 作動性神経細胞の発生機構を明らかにすることはできたが、個別の種類別の GABA 作動性神経細胞（プルキンエ細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞、小型小脳核神経細胞）がいかにして個々の形質を獲得するのか、という問題は未解明のままである。そうした問題を一つ一つ解きほぐして行くことによって、最終的には小脳をモデル系として「神経細胞の特異性獲得の分子機構」の一端に迫りたいと考えている。さらに、そうした積み重ねが「意識や知性」の基盤となる脳というものに対する理解に、少しは貢献することになるのではないかと、期待している。

参考文献

- 1) Hoshino, M, Nakamura, S, Mori, K, Kawauchi, T, Terao, M, Nishimura, YV, Fukuda, A, Fuse, T, Matsuo, N, Sone, M, Watanabe, M, Bito, H, Terashima, T, Wright, CV, Kawaguchi, Y, Nakao, K, and Nabeshima, Y. Ptf1a, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum. *Neuron* **47**, 201-213 (2005)
- 2) Aruga, J, Minowa, O, Yaginuma, H, Kuno, J, Nagai, T, Noda, T, and Mikoshiba, K. Mouse Zic1 is involved in cerebellar development. *J Neurosci* **18**, 284-293 (1998)
- 3) Ben-Arie, N, Bellen, HJ, Armstrong, DL, McCall, AE, Gordadze, PR, Guo, Q, Matzuk, MM, and Zoghbi, HY. Math1 is essential for genesis of cerebellar granule neurons. *Nature* **390**, 169-172 (1997)
- 4) Kawaguchi, Y, Cooper, B, Gannon, M, Ray, M, MacDonald, RJ, and Wright, CV. The role of the transcriptional regulator Ptf1a in converting intestinal to pancreatic progenitors. *Nat Genet* **32**, 128-134 (2002)
- 5) Wang, VY, Rose, MF, and Zoghbi, HY. Math1 expression redefines the rhombic lip derivatives and reveals novel lineages within the brainstem and cerebellum. *Neuron* **48**, 31-43 (2005)
- 6) Machold, R, and Fishell, G. Math1 is expressed in temporally discrete pools of cerebellar rhombic-lip neural progenitors. *Neuron* **48**, 17-24 (2005)
- 7) Hoshino, M. Molecular machinery governing GABAergic neuron specification in the cerebellum. *The Cerebellum*, in press,
- 8) Ross, SE, Greenberg, ME, and Stiles, CD. Basic helix-loop-helix factors in cortical development. *Neuron* **39**, 13-25 (2003)
- 9) Kawauchi, T, Chihama, K, Nabeshima, Y, and Hoshino, M. The in vivo roles of STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration. *EMBO J* **22**, 4190-4201 (2003)
- 10) Yoshizawa, M, Kawauchi, T, Sone, M, Nishimura, VY, Terao, M, Chihama, K, Nabeshima, Y, and Hoshino, M. Involvement of a Rac activator, P-Rex1, in neurotrophin-derived signaling and neuronal migration. *J Neurosci* **25**, 4406-4419 (2005)
- 11) Kawauchi, T, Chihama, K, Nishimura, VY, Nabeshima, Y, and Hoshino, M. MAP1B phosphorylation is differentially regulated by Cdk5/p35, Cdk5/p25 and JNK. *Biochem Biophys Res Comm* **331**, 50-55 (2005)
- 12) Kawauchi, T, Chihama, K, Nabeshima, Y, and Hoshino, M. Cdk5 phosphorylates and stabilizes p27kip1 contributing to actin organization and cortical neuronal migration. *Nat Cell Biol* **8**, 17-26 (2006)

- 13) Hand, R, Bortone, D, Mattar, P, Nguyen, L, Heng, JI, Guerrier, S, Boutt, E, Peters, E, Barnes, AP, Parras, C, Schuurmans, C, Guillemot, F, and Polleux, F. Phosphorylation of Neurogenin2 specifies the migration properties and the dendritic morphology of pyramidal neurons in the neocortex. *Neuron* **48**, 45-62 (2005)

輝け次代の担い手たち

タウオパチー脳における神経変性メカニズムの探求

宮坂 知宏

(東京大学・大学院医学系研究科・神経病理学)

はじめに

1997年、筆者がアルツハイマー病研究に参加した当初はアミロイドペータの神経毒性、プレセニリン変異の発見などで賑わっていた。多くの基礎研究者がこのテーマに集中し、アミロイドペータの放出・蓄積機構、あるいはプレセニリンの機能が分かればこの原因不明といわれた認知症の解明も夢ではないと騒がれていた。筆者も当然そのような研究に希望を抱いて大学院の扉をたたいたものの、そこに待っていたのは教授から与えられたタウと神経細胞死という研究課題だった。その頃のタウ研究は非常にマイナーな分野になっており、論文、トピックも少なく落胆と不安のスタートだったことを記憶している。しかし、研究を進めるにつれその重要性、おもしろさに取り憑かれ、気がつけばもうすぐ10年目を迎えようとしている。幸運にも、その間タウを取り巻く状況が大きく変化した。タウ遺伝子変異の発見によりその重要性が再認識されると、急速に解析が進み、タウ関連疾患の多様性から今新たな盛り上がりを見せようとしている。本稿では、筆者がこれまで進めてきた「タウと神経変性機構」に関する研究結果についてご紹介させて頂く。

タウオパチーとは

最近になり、ようやくタウオパチーという単語も神経変性疾患研究の世界で定着し、よく用いられるようになった。アルツハイマー病、Pick病、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、前

頭側頭型認知症などは加齢に伴う神経変性疾患である。その病理学的特徴として神経細胞の脱落と同時に、変性神経細胞内にサルコシルなどの界面活性剤に不溶性な封入体を形成する¹⁾。これら封入体には神経原線維変化(NFT), neuropil thread, Pick球, 嗜銀性顆粒など疾患によって多様性があるが、いずれも電子顕微鏡で観察すると線維状構造物の集合体からなることが知られている(図1A)。これまでの生化学的、免疫組織学的解析から、これらは微小管結合タンパク・タウが異常にリン酸化され、線維状に重合したものであることが明らかとされている^{2,3)}。

タウは主に神経系に発現する可溶性の微小管結合タンパクであり、通常軸索に配置している。その構造上N末に2カ所、C末側に1カ所の選択的スプライシングにより、成人脳では6つのisoformとして発現している(図1B)^{4,5)}。そのC末には特徴的なリピート構造があり、Exon10の挿入の有無によりそれぞれ3リピートタウ、4リピートタウになる。これを含む領域は微小管結合領域と呼ばれ、タウはこの部位を介して微小管と結合すると考えられている。タウの主な機能としてはチューブリンの重合を促進すること、微小管に結合し安定化させることが知られている。また、その機能はリン酸化によって負に制御されていると考えられている^{6,7)}。

1998年、家族性前頭側頭型認知症の連鎖解析からタウ遺伝子に変異を持つものが相次いで同定され、Frontotemporal Dementia and Parkinsonism

A

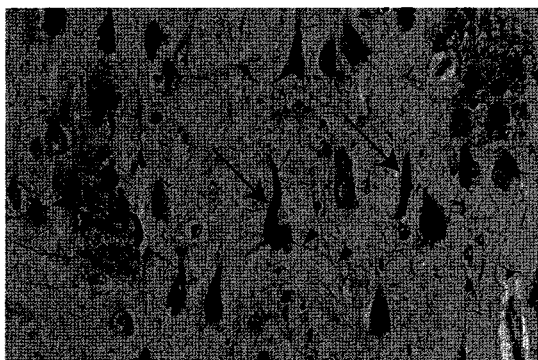
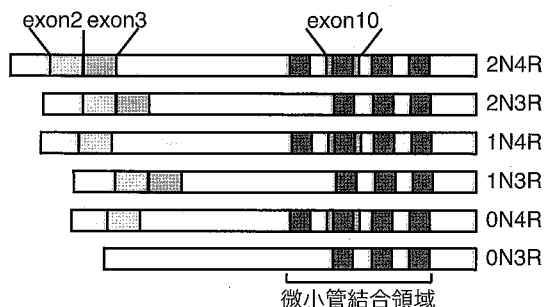


図1 神経原線維変化とタウ

A: アルツハイマー病脳の鍍銀染色像。代表的なタウオパチーであり、おびただしい数の神経原線維変化（矢印）、Neuropil thread（矢頭）が認められる。

B: タウの分子構造。Exon 2, 3, および 10 の選択的スプライシングにより6種の isoform ができる。青色は微小管結合領域を構成するリピート構造。

B



linked to chromosome 17 (FTDP-17) と名づけられた（次項参照）⁸⁻¹⁰⁾。タウオパチーという名称は元々 Spillantini らが、ある家族性認知症（これも FTDP-17 の一つである）に対して“Familial multiple system tauopathy with presenile dementia”として用いたものであった¹¹⁾。しかし、FTDP-17 の発見を機会に¹²⁾「タウ封入体形成を伴う神経変性疾患」を総称してタウオパチーと呼ぶようになった。それまでの弧発性タウオパチー研究から得られた情報では、タウの異常と神経変性に関係こそ認められるものの、直接の原因と定義するにはあまりにも不十分であった。これに対し、臨床的あるいは病理学的に高い類似性が認められる家族性疾患からタウ遺伝子変異が発見されたという事実は、神経変性疾患の原因としてタウを位置づけるのに充分なものであった。そのため FTDP-17 変異の発見は、タウ研究者だけでなく多くの神経疾患研究者にとってセンセーショナルなものであった。それ以来 FTDP-17 変異タウによる神経変性メカニズムの解明が、家族性認知症のみならず、アルツハイマー病を含めた他の弧発性タウオパチー神経変性の理解につながると考えられ、積極的に研究されてきた。

FTDP-17 変異

FTDP-17 のタウ遺伝子変異は現在 30 カ所以上同定され、これらは大きく2つに分けられる（図2）^{13, 14)}。一つはエクソンに存在しミスセンス変異を示すもので、その多くは微小管結合領域に集中しており、タウの微小管結合への影響を想像させる。実際 in vitro の実験では、多くの変異タウにおいて微小管結合活性、重合促進活性の低下が報告されている¹³⁾。もう一つエクソンまたはイントロンに存在し、exon10 のスプライシングに影響を与えるもので、その殆どは exon 10 のスプライシングを促進し、4 リピートタウの発現比を上げるとされている¹³⁾。この場合、発現するタウは野生型であるが、4 リピートタウの発現増強が疾患に関与するのではとの予測が生まれた。ところが逆に、delK280 のように exon 10 のスプライシングアウトを促進し、3 リピートタウを増やすものが同定され、現在では3 リピートタウ、4 リピートタウのバランスが重要と考えられている。また、4 リピートタウは元来3 リピートタウに比べ微小管結合・安定化能、チューブリン重合促進能が高いとされ、この isoform が増えるという事実と、多くのミスセンス変異でみられたタウの機能損失と相反している。そのため、変異が同定されたと

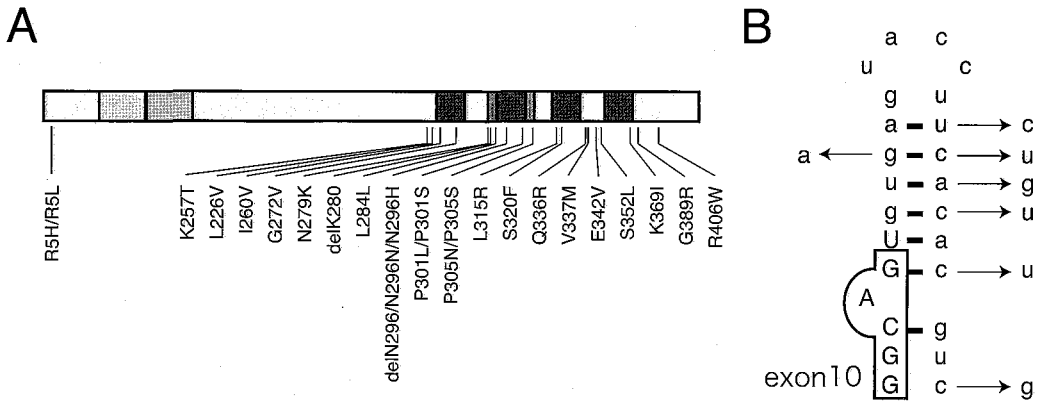


図2 現在同定されている FTDP-17 変異
A: エクソン型変異の例。その殆どは微小管結合領域に集中する。
B: インترون型変異の例。イントロン型変異はすべて exon10 の 3' 側にあるヘアピン構造に集中し、exon 10 のスプライシングに影響を与える。

いっても、すぐにその変性機構が解明された訳ではないというのが現状である。逆にこれまで気付かなかった思いがけないタウの機能、神経変性経路が同定される可能性も秘めているといえよう。

タウオパチーモデルマウスの作製

病因遺伝子発見はしばし疾患モデル動物の成功をもたらす。FTDP-17 も同様であり、変異の発見により世界中でこの変異タウをモチーフにしたタウオパチーモデル動物の作製が行なわれた^{13, 15, 16)}。筆者もこのタウオパチーモデルマウス作製ラッシュの一端を担当させて頂いた。R406W 変異はタウの 406 番目のアルギニンがトリプトファンに置換されたミスセンス変異で FTDP-17 のなかでも初期に発表された変異の一つである⁸⁾。この変異型を持つ患者脳では、アルツハイマー病とよく似た臨床経過、病理像を呈し、蓄積したタウ線維もアルツハイマー脳と同じ Paired Helical Filament であるとされている¹⁷⁾。In vitro の系を用いた解析では、この変異タウの微小管結合能、チューブリン重合促進能、あるいは自己凝集能については野生型タウと大きな差がないことが確認されている¹²⁾。また、不思議なことに野生型タウに比べ、この変異ではむしろリン酸化されにくいといっ

た特徴が報告されている¹⁸⁾。また、筆者らによる剖検脳の解析から、R406W 変異脳では野生型タウ、変異型タウがほぼ等量発現し、同じ比率で NFT に蓄積することが明らかとなっている¹⁹⁾。これにより R406W 変異タウは他の変異 (P301L 等；変異型のみ蓄積する) と異なり、積極的な凝集・線維形成以外に毒性があるのではないかと考えられている²⁰⁾。筆者らはとくにアルツハイマー病との類似点を重視し、多くの FTDP-17 変異の中からこの R406W 変異タウを選択し、トランスジェニック (Tg) マウスの作製、解析を行った²¹⁾。

このマウスでは CaM kinase II プロモータの下流に変異タウの cDNA をつなげることにより、大脳皮質、海馬といった終脳に特異的なタウの発現パターンを示す (図 3 A)。この R406W-Tg マウスは、生後から 12 ヶ月齢までは non-Tg マウスと同様であり異常は見られない。しかし、18 ヶ月齢になると、海馬、扁桃核の障害と考えられる認知機能障害を呈するようになる。病理解析の結果、海馬 CA1 - CA2 領域にかけて神経変性像が観察された。これらは鍍銀染色、チオフラビン染色、コンゴレッド染色で陽性であり、多くの抗リン酸化タウ抗体で染色された (図 3 B)。つづいて、このマウス脳の生化学解析をおこなった。タウオ

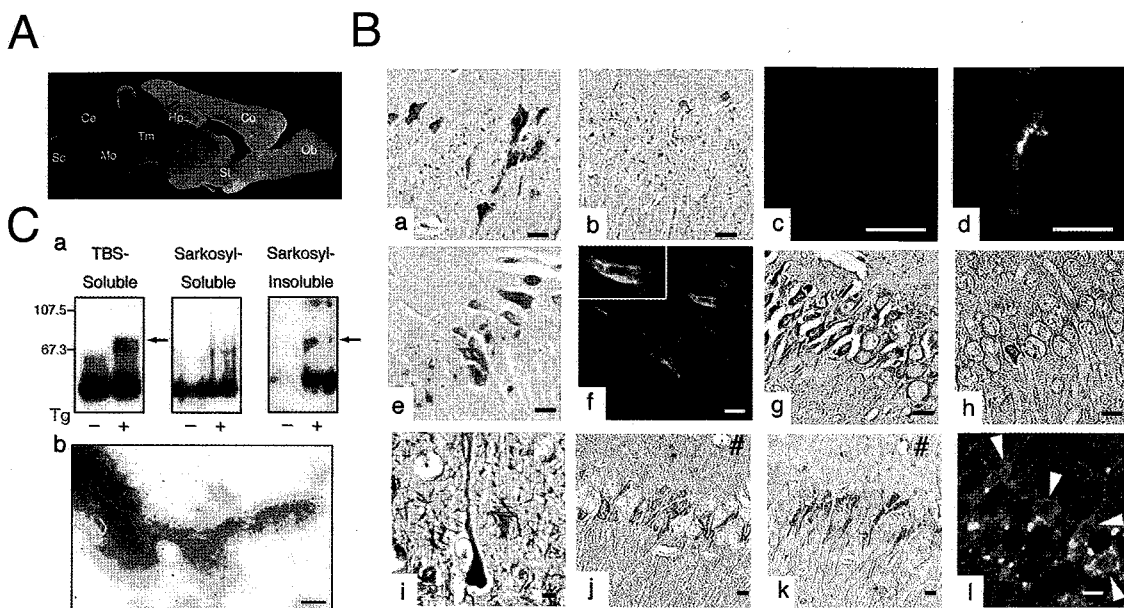


図3 R406W 変異型タウトランスジェニック (R406W-Tg) マウスの解析

A: R406W-Tg マウス脳における変異型タウの発現分布。Anti-human tau による免疫組織染色像。CaMKII プロモータにより変異タウは大腦皮質 (Co)、海馬 (Hp) などの終脳に局限して発現している。

B: 19 ヶ月齢における R406W-Tg マウス脳の病理変化。(a, b) anti-phospho-Ser199 (c) anti-tau (d) thioflavin S (e, f) Congo red (g-i) Gallyus 染色 (j) AR406 (k) AW406 (l) anti- α -tubulin (赤) と AR406 (緑) による染色像。R406W-Tg マウスの海馬 CA1 領域 (a, c-g, j-l) ではリン酸化タウの蓄積とともに thioflavin S 陽性の神経細胞が現れ、それらは Congo red、鍍銀染色で陽性となる。このような神経細胞はコントロールマウス (non-Tg; b, h) では見られない。R406W-Tg マウスでは内在性の野生型タウと変異型タウが蓄積する (j, k)。タウが蓄積した細胞ではチューブリンの染色が消失している (l)。Scale bar = 10 μ m

C: R406W 変異マウスの生化学的解析。(a) Non-Tg (-)、R406W-Tg (+) マウス脳より各画分を調製し、anti-tau によるウエスタンブロットをおこなった。22 ヶ月齢の R406W-Tg マウス脳ではサルコシル不溶性画分にタウが回収される。矢印は導入した R406W 変異タウを示す。(b) R406W-Tg マウス脳のサルコシル不溶性画分では anti-tau に陽性な線維状構造物が回収された。Scale bar = 50 nm。(文献 21 より改変)

パチー脳に蓄積するタウはサルコシルに不溶性の画分に回収される。この不溶性タウについてウエスタンブロット法により解析した結果、R406W-Tg マウス脳ではサルコシル不溶性タウの蓄積がみられ、それらは発現させた変異型タウと内在性の野生型タウが可溶性画分とはほぼ同様の存在比で構成されていた。このサルコシル不溶性画分を電子顕微鏡で観察した結果、抗タウ抗体で陽性な線維状構造物が観察された (図 3 C)。このような病理学的、生化学的特徴は、上述した R406W 変異患者脳の解析で得られた結果ときわめてよく似ており、FTDP-17 変異タウの発現により神経変性が再現されることを証明したと言える。我々だけでなく、現在までに P301L, V337M, G272V, P305S

といった数多くの FTDP-17 変異タウ、あるいは野生型タウの発現による病態モデルマウスが報告されている²²⁻²⁵⁾。これらは今後の治療法の開発、メカニズムの解明に大きく貢献すると思われる。

線虫を用いたタウオパチーモデルの解析

さて、マウスモデルを用いた解析から変異型タウの発現により、不溶性タウの蓄積、封入体形成、神経機能異常が再現されることが実験的に示された。それではこれらの異常の何が最終的な神経症状に繋がっているのだろうか？神経機能異常がタウオパチー症状の直接の原因であることは問題ないであろう。それでは封入体形成、神経細胞死は発症に必須なのであろうか？あるいは機能異常に

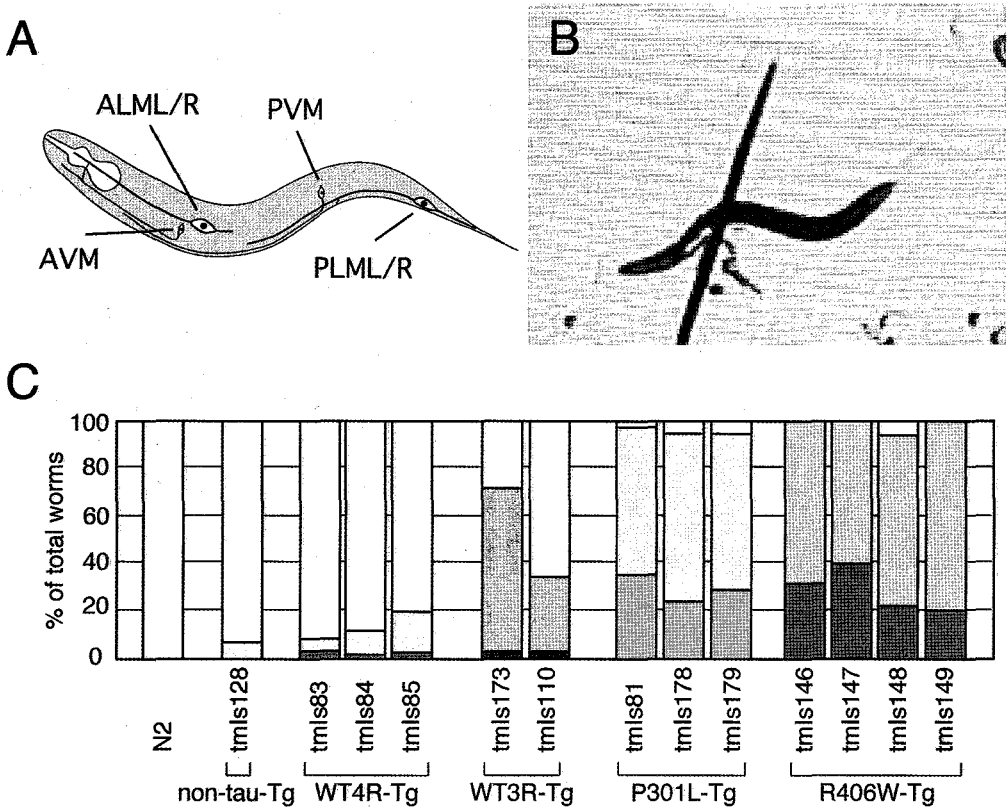


図4 タウトランスジェニック (Tg) 線虫における接触刺激応答の異常

A: 線虫の mechanosensory neuron. 外表面における接触刺激に必須である。

B: 実際のタッチアッセイ。線虫は進行方向側を睫毛の先で軽く触れると、それに反応し逆方向に進むようになる。タッチアッセイではこのときの反応の有無を判断し、スコア化する。完全に反応するものを2点、全く反応しないものを0点、それ以外の反応にばらつきのあるものを1点でカウントした。

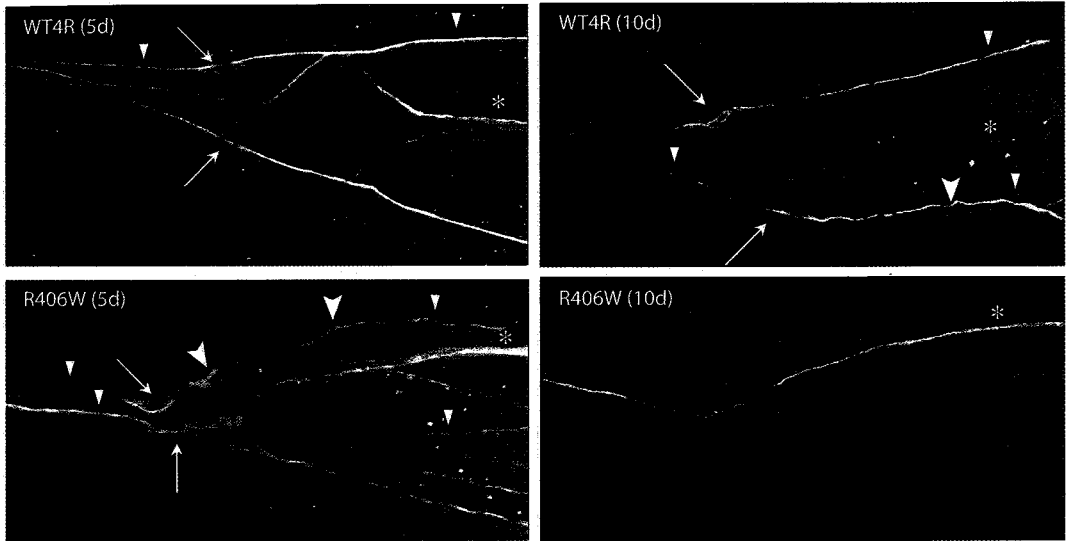
C: 5日齢における各 Tg 線虫のタッチアッセイ。各色の濃い部分は0点、淡い部分は1点、白色の部分は2点の個体の60匹中の割合 (%) を表している。また、各カラムはそれぞれ独立したラインを意味する。野生型4リピータウ-Tg (0N4R; WT4R)、3リピータウ-Tg (0N3R; WT3R) に比べ、変異型タウ-Tg (P301L, R406W) では接触刺激応答異常を示す個体が増加している。(文献31より改変)

厳密に対応する形態学的異常は何か?といった問いが生まれる。この問題に取り組むには、タウによる神経変性がおこり、その神経機能障害が確認(行動解析など)出来ること、機能異常を来したときの責任神経細胞の確実な同定、およびその形態学的な解析が可能な動物系を用いることが必須である。残念ながら既存のマウスモデルでは発症に時間がかかり、その神経ネットワークも複雑なことからきわめて困難であった。そこで筆者らは線虫に注目し、この課題に取り組んだ。

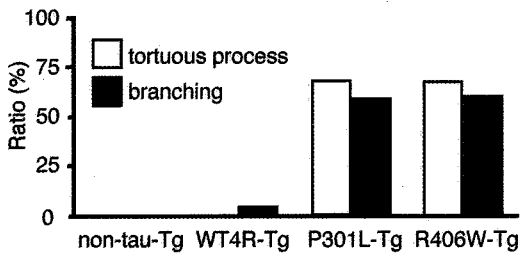
線虫は体長約1mm程度の土壌生物であり、その生活環が約3日と短く、遺伝学的操作、飼育が

容易なことから実験動物として広く利用されるようになった。また体が透明で細胞が観察しやすいこと、すべての細胞系譜が決定され、その神経回路もよく同定されていること、全ゲノムが同定されていることなど、神経疾患研究に利用する利点は大きい。我々はとくに線虫の mechanosensory neuron (mec-neuron) に注目した。線虫の成虫は約1000個の体細胞中約300個の神経細胞が有る²⁶⁾。このうち6つ (ALML, ALMR, AVM, PVM, PLML, PLMR) が mec-neuron と呼ばれ、体表面における接触刺激応答を担っている (図4A)²⁷⁾。そのため、仮にこの神経に何らかの機能異常がおこる

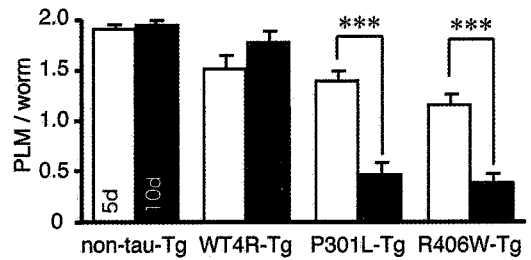
A



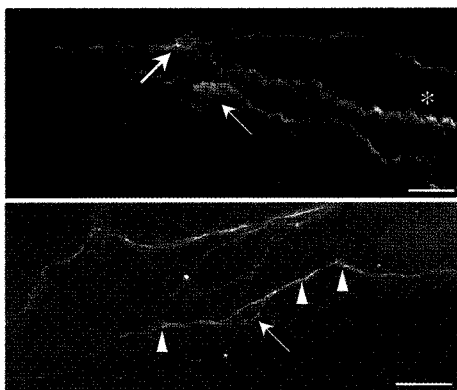
B



C



D



E

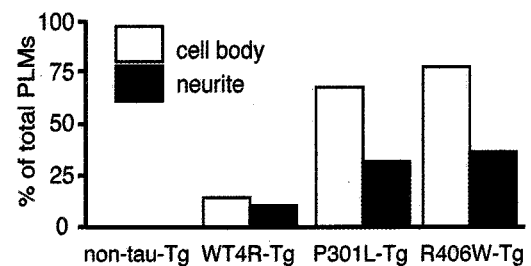


図5 変異型タウ Tg 線虫の形態異常

- A: 5日齢, および 10 日齢における Mec neuron の 6-11B1 抗体染色像 (矢印; 細胞体, 矢頭; neurite)。5日齢の変異型タウ-Tg 線虫では neurite の異常走行や異常な分岐 (くさび) がみられる。* は染色の陽性コントロールとして用いた ventral cord。10 日齢になると野生型タウ-Tg 線虫でもわずかに neurite の異常が観察される。10 日齢の変異型タウ-Tg では 6-11B1 染色が消失している。Scale bar = 10 μ m
- B: 5日齢での形態変化を定量化したもの。
- C: 5日齢, 10 日齢での 6-11B1 陽性細胞数を定量化したもの。5日齢では各ラインとも目立った消失は見られない。
- D: 変異型タウ-Tg 線虫 5 日齢における 6-11B1 (緑)、anti-tau (赤) の二重染色像。タウは細胞体を中心に蓄積し (矢印)、しばし neurite にもみられる (矢頭)。Neurite の形態異常を示すが、タウの蓄積のない例も認められた (太矢印)。Scale bar = 5 μ m
- E: タウの抗体反応性を定量化したもの (5 日齢)。(文献 31 より改変)

と、接触刺激応答の異常として簡単に検出できる (タッチアッセイ、図 4 B)。また、これらの神経には MEC-7, MEC-12 といった特殊なチューブリンが発現していることから、これらのプロモータを用いることにより特異的な発現を得ることが出来る (28-30)。

筆者らは *mec-7* プロモータの下流に野生型、変異型タウを組み込み、タウ Tg 線虫を作製した³¹⁾。はじめに成虫となる 5 日齢での接触刺激応答の変化について検討した結果、野生型タウを発現させた線虫ではわずかにスコアの減少が見られた (図 4 C)。これに対し、P301L, R406W といった FTDP-17 変異タウを発現させると、接触刺激応答の大きな低下が認められた。このようにタウ発現による障害の程度が野生型に比べ変異型で強いことから、このモデルはタウオパチーの特徴を良く反映していると考えられる。次に、この機能損失に伴う *mec-neuron* の形態学的解析を行った。上記の通り、*mec-neuron* はこの接触刺激応答に必須であるため、タッチアッセイのスコアと形態変化を厳密に対応させて解析できる。*Mec-neuron* は 6-11B1 という抗アセチル化 α -チューブリン (MEC-12 を認識する) に対する抗体で比較的特異的に染色される³²⁾。これを利用し、接触刺激応答障害時の神経形態の変化について検討した。本研究ではとくに尾部の先端付近に存在する一対の *mec-neuron*、PLML / PLMR (PLMs) に注目した。はじめに、変異タウ線虫においてタッチアッセイに障害の見られる 5 日齢での形態解析をおこなった (図 5)。正常の PLMs は三日月状の細胞体と前後方向に長い直線的な神経線維をのびしている。これに対し、タッチアッセイで異常が見られたラインでは、正常の PLMs には見られない神経線維の蛇行、縮れ、あるいは分岐といった形態異常が観察された (図 5 A, B)。この時期の変異タウ Tg 線虫はすでに強い接触刺激応答障害が現れているにも拘わらず、6-11B1 染色性の低下こそ見られたものの、神経細胞の消失は認められなかった (図 5 B)。これら機能異常を起こした

PLMs の一部で細胞体を中心としたリン酸化タウの蓄積が見られたが、同様な形態異常を呈しているにも拘わらず、タウの蓄積の認められないものも観察された (図 5 D, E)。つづいて、より変性の後期と考えられる 10 日齢で同様な解析を行った。その結果、変異タウを発現させた PLMs では、チューブリン染色性の消失が見られ、電子顕微鏡での観察の結果、微小管の消失を伴っていることが確認された。さらにこの時期になると、わずかではあるが野生型タウを発現させた PLM でも神経線維の蛇行やタウの蓄積といった異常が観察された (図 5 A, C, data not shown)。

以上の結果をまとめると、タウによる神経変性のストーリーとして次の仮説が挙げられる。初めに、タウの異常は何らかの作用により神経機能に影響を与え、それに対応して神経線維の形態異常が現れる。これには微小管の崩壊、消失が伴う。それと同時に異常リン酸化タウの蓄積もおこるが障害に必須ではない。また、これらの事象は完全な神経細胞の消失よりずっと早期に起こるというものである。この結果は即ち、神経機能損失と封入体形成、細胞死にはそれぞれ乖離があることを意味し、タウの毒性研究の焦点をこれまでの封入体形成や細胞死からシフトしなければならないことを示している。

以上より、タウオパチーにおける神経細胞死は急速に起こるのではなく、ゆっくりと進む変性過程の最終段階であると考えている。その証拠として、筆者らはこの変性過程に既存のアポトーシス経路は拘わっていないことを突き止めている³¹⁾。このようにタウオパチーでの神経変性が非常にゆっくりとした過程をたどる可能性は、すでに剖検脳を用いた解析から予想されていた³³⁻³⁵⁾。筆者らも最近タウのアスバラギン残基のイソ化を指標にタウオパチー脳を解析した結果、変性神経細胞は持続的にタウを蓄積しながら長期間生存し続けているという結果を得ている³⁶⁾。そして、現在研究の焦点はタウオパチー神経変性の主たる経路の同定へと移行している。

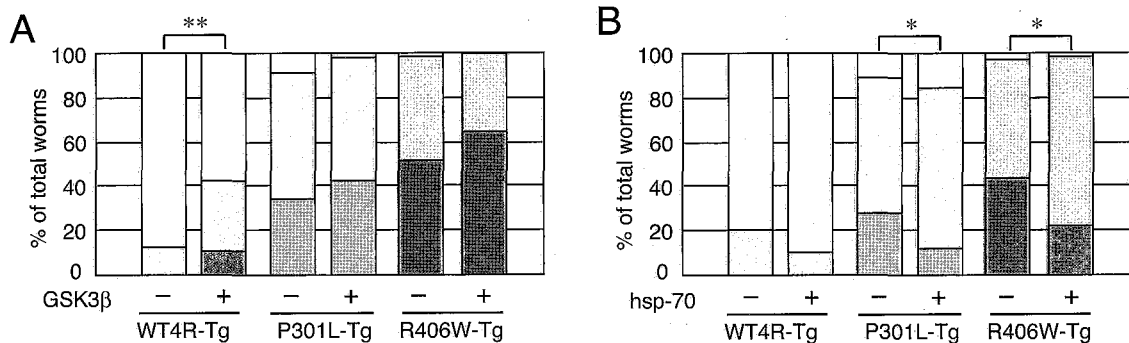


図6 タウ神経変性に影響を与える因子の探索

A: GSK3 β 発現の効果、および B: Hsp70 発現の効果それぞれタッチアッセイにて検討した。GSK3 β とのかけ合わせでは WT4R-Tg において有意な増悪効果が見られた。一方、Hsp70 の発現により、変異タウによる機能異常が改善されている。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。(文献 31 より改変)

タウオパチー神経変性に影響を与える因子の探索

線虫はすでに様々な遺伝子のノックアウト、トランスジェニック体が報告され、容易に入手できる。さらに生活環が短いため、手軽に交配しその機能を解析することが可能である。これを利用し、筆者らも幾つかの遺伝子改変線虫との交配を行い、この神経変性を増強あるいは抑制する因子の探索をすすめてきた。

はじめにタウのリン酸化の影響について検討した。元々、NFT として蓄積するタウが高度にリン酸化されていたことから、タウのリン酸化状態の異常亢進が神経変性を引き起こすと考えられていた。また、FTDP-17 変異脳に蓄積するタウも例外なくリン酸化されていることから、恐らくタウオパチーに共通のステップとして何らかの形で神経変性に影響を与えることが予想されている。GSK3 β は最も有名なタウリン酸化酵素であり、他のタウオパチーモデルでもその効果が確認されている³⁷⁻⁴¹⁾。そこで筆者らは GSK3 β -Tg 線虫を作製し、タウ線虫との交配によりその効果について検討した。その結果、GSK3 β のみの発現では接触刺激応答に影響は及ぼさないのに対し、タウと共発現させるとタウによる神経機能障害を促進することがわかった (図 6 A, data not shown)。形態異常への影響は現在解析中であるが、過剰リン酸化によるタウ毒性の増強は種を超えて保存されているといえよう。

我々はさらにタウの構造変化の可能性についても検討した。最近パーキンソン病、球脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳変性症のモデルを用いた解析で、Hsp70 がこれらの神経変性に有効であるという報告がなされた⁴²⁻⁴⁴⁾。これらの疾患もタウオパチーと同様、特定のタンパクからなる封入体形成をともなう神経変性疾患であり、タウオパチーでも同様な効果が期待される。そこで、我々のタウ線虫と Hsp70-Tg 線虫を交配させると、接触刺激応答の異常を軽減されることがわかった (図 6 B)。この結果はタウオパチーの神経変性メカニズムに何らかのタンパク折りたたみ異常が関与していることを意味している。元々、特異的な立体構造をとらないとされていたタウでこのような効果が現れるのは驚きであり、Hsp70 のターゲットについては不明と言わざるを得ない⁴⁵⁾。しかし、この結果は今後のメカニズムの解明に対し、重要なヒントを与えるものと考えている。詳細なメカニズムにしては現在進行中であるが、タウオパチーの治療を期待させる結果といえよう。

おわりに

神経変性疾患研究は原因遺伝子の同定から飛躍的に解明がすすむ。タウオパチーも例外ではなく、他の研究室からも多くのモデルマウス、線虫、ショウジョウバエを用いたタウオパチーモデルが報告され、治療法の開発、メカニズムの解明が急ピツ

チで進められている。残念ながら、今のところ確実に同定された経路があるとはいえないが、恐らくこの1-2年の間に大きな進展がみられるのではないかと期待している。

筆者はこれまで、タウオパチーの理解に向けて剖検脳から各種動物モデル、培養細胞に至るまで幅広い系を導入し解析を続けてきた。そして今、それぞれのシステムを通して身につけてきた考え方、技術は自分のかけがえのない財産になっていると感じている。今後も、タウの本質的な毒性、あるいは神経変性経路は何か？また、神経変性を引き起こすタウの異常とは？といった問題に対し線虫、マウスモデルなどあらゆる手を駆使しチャレンジしてゆきたい。

謝 辞

はじめに、本研究は未だ不完全な部分が多いにも拘わらず、このような執筆の機会を与えて頂きました神経化学編集委員の方々に心より感謝申し上げます。タウトランスジェニックマウス解析については理化学研究所アルツハイマー病研究チーム時代に行ったものであり、解析の機会を与えてくださいました同チームリーダー・高島明彦先生をはじめメンバーの皆様は心よりお礼申し上げます。また、線虫モデルの解析ではその扱い方から細かく指導頂きました東京女子医大第二生理学講座・三谷昇平先生、安藤恵子先生に感謝申し上げます。最後に、学生時代より現在に至るまでご指導賜り、何よりもこのタウオパチー研究という病魔を与えてくださいました、東京大学大学院医学系研究科神経病理学・井原康夫教授、およびラボメンバーの方々に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sergeant, N., Delacourte, A. & Buee, L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739, 179-97 (2005) .
- 2) Greenberg, S. G. & Davies, P. A preparation of Alzheimer paired helical filaments that displays

distinct tau proteins by polyacrylamide gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 5827-31 (1990) .

- 3) Lee, V. M., Balin, B. J., Otvos, L., Jr. & Trojanowski, J. Q. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* 251, 675-8 (1991) .
- 4) Andreadis, A. Tau gene alternative splicing: expression patterns, regulation and modulation of function in normal brain and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 1739, 91-103 (2005) .
- 5) Goedert, M., Spillantini, M. G., Jakes, R., Rutherford, D. & Crowther, R. A. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3, 519-26 (1989) .
- 6) Billingsley, M. L. & Kincaid, R. L. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J* 323 (Pt 3), 577-91 (1997) .
- 7) Johnson, G. V. & Stoothoff, W. H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci* 117, 5721-9 (2004) .
- 8) Hutton, M. et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393, 702-5 (1998) .
- 9) Poorkaj, P. et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 43, 815-25 (1998) .
- 10) Spillantini, M. G. et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 7737-41 (1998) .
- 11) Spillantini, M. G. et al. Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 4113-8 (1997) .

- 12) Hasegawa, M., Smith, M. J. & Goedert, M. Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett* 437, 207-10 (1998) .
- 13) Brandt, R., Hundelt, M. & Shahani, N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. *Biochim Biophys Acta* 1739, 331-54 (2005) .
- 14) Goedert, M. & Jakes, R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739, 240-50 (2005) .
- 15) Lee, V. M., Kenyon, T. K. & Trojanowski, J. Q. Transgenic animal models of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739, 251-9 (2005) .
- 16) Takashima, A. Tauopathy animal model. *Cognition and dementia* 4, 57-64 (2005) .
- 17) van Swieten, J. C. et al. Phenotypic variation in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. *Ann Neurol* 46, 617-26 (1999) .
- 18) Matsumura, N., Yamazaki, T. & Ihara, Y. Stable expression in Chinese hamster ovary cells of mutated tau genes causing frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) . *Am J Pathol* 154, 1649-56 (1999) .
- 19) Miyasaka, T. et al. Molecular analysis of mutant and wild-type tau deposited in the brain affected by the FTDP-17 R406W mutation. *Am J Pathol* 158, 373-9 (2001) .
- 20) Miyasaka, T. et al. Selective deposition of mutant tau in the FTDP-17 brain affected by the P301L mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 60, 872-84 (2001) .
- 21) Tatebayashi, Y. et al. Tau filament formation and associative memory deficit in aged mice expressing mutant (R406W) human tau. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 13896-901 (2002) .
- 22) Allen, B. et al. Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci* 22, 9340-51 (2002) .
- 23) Gotz, J. et al. Oligodendroglial tau filament formation in transgenic mice expressing G272V tau. *Eur J Neurosci* 13, 2131-40 (2001) .
- 24) Lewis, J. et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 25, 402-5 (2000) .
- 25) Tanemura, K. et al. Neurodegeneration with tau accumulation in a transgenic mouse expressing V337M human tau. *J Neurosci* 22, 133-41 (2002) .
- 26) White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N., Brenner, S. The nervous system of *Caenorhabditis elegans*. *Phil. Trans. R. Soc. London [Biol.]* 314, 1-340 (1986) .
- 27) Chalfie, M. & Thomson, J. N. Structural and functional diversity in the neuronal microtubules of *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol* 93, 15-23 (1982) .
- 28) Fukushige, T. et al. MEC-12, an alpha-tubulin required for touch sensitivity in *C. elegans*. *J Cell Sci* 112 (Pt 3), 395-403 (1999) .
- 29) Hamelin, M., Scott, I. M., Way, J. C. & Culotti, J. G. The mec-7 beta-tubulin gene of *Caenorhabditis elegans* is expressed primarily in the touch receptor neurons. *Embo J* 11, 2885-93 (1992) .
- 30) Savage, C. et al. mec-7 is a beta-tubulin gene required for the production of 15-protofilament microtubules in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 3, 870-81 (1989) .
- 31) Miyasaka, T. et al. Progressive neurodegeneration in *C. elegans* model of tauopathy. *Neurobiol Dis* 20, 372-83 (2005) .
- 32) Siddiqui, S. S., Aamodt, E., Rastinejad, F. & Culotti, J. Anti-tubulin monoclonal antibodies that bind to specific neurons in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 9, 2963-72 (1989) .
- 33) Bobinski, M. et al. Duration of neurofibrillary changes in the hippocampal pyramidal neurons.

- Brain Res 799, 156-8 (1998) .
- 34) Morsch, R., Simon, W. & Coleman, P. D. Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* 58, 188-97 (1999) .
- 35) Sumpter, P. Q. et al. An ultrastructural analysis of the effects of accumulation of neurofibrillary tangle in pyramidal neurons of the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12, 305-19 (1986) .
- 36) Miyasaka, T. et al. Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neuropil threads. *J Neuropathol Exp Neurol* 64, 665-74 (2005) .
- 37) Engel, T. et al. Coexpression of FTDP-17 tau and GSK-3beta in transgenic mice induce tau polymerization and neurodegeneration. *Neurobiol Aging* (2005) .
- 38) Jackson, G. R. et al. Human wild-type tau interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in *Drosophila*. *Neuron* 34, 509-19 (2002) .
- 39) Mudher, A. et al. GSK-3beta inhibition reverses axonal transport defects and behavioural phenotypes in *Drosophila*. *Mol Psychiatry* 9, 522-30 (2004) .
- 40) Nakashima, H. et al. Chronic lithium treatment decreases tau lesions by promoting ubiquitination in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 110, 547-56 (2005) .
- 41) Noble, W. et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 6990-5 (2005) .
- 42) Adachi, H. et al. Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant androgen receptor protein. *J Neurosci* 23, 2203-11 (2003) .
- 43) Auluck, P. K. & Bonini, N. M. Pharmacological prevention of Parkinson disease in *Drosophila*. *Nat Med* 8, 1185-6 (2002) .
- 44) Cummings, C. J. et al. Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses neuropathology and improves motor function in SCA1 mice. *Hum Mol Genet* 10, 1511-8 (2001) .
- 45) Schweers, O., Schonbrunn-Hanebeck, E., Marx, A. & Mandelkow, E. Structural studies of tau protein and Alzheimer paired helical filaments show no evidence for beta-structure. *J Biol Chem* 269, 24290-7 (1994) .

研究室紹介

名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野

錫村 明生

当教室は平成13年に錫村の赴任とともに設立された日本で最初の Department of Neuroimmunology であります。神経系は永く免疫学的特権部位とよばれ、免疫系の監視から免れる特異な部位と考えられてきました。しかしながら、神経系もある種の条件下では免疫学的特権部位でなくなり、免疫系と活発に相互作用するように変化します。抗原提示細胞を3種類（ミクログリア、アストロサイト、内皮細胞）も備えていることを考えると、免疫学的活性化部位と言ってもいいかもしれません。生理的なこれら神経免疫相関や、免疫学的機序による神経系の病態発現機序、その治療法の開発を研究する学問が神経免疫学であります。我々を取り巻く環境からのすべての情報（刺激）は神経系あるいは免疫系を介して入力されます。不快な刺激（ストレス）は内分泌系や交感神経を介して末梢の免疫細胞の機能変化を誘導し、自己免疫の発症の誘因になることも明らかになっております。これらの刺激に対する出力系である神経-免疫-内分泌系の研究も神経免疫学の重要な課題であります。

我々は、神経免疫相関をミクログリアを中心に研究しています。ミクログリアは20世紀初頭の Rio Hortega の記載以降ふるくから存在は知られていましたが、細胞起源や機能については議論のあるところでした。テキサスの Giulian と当時 Pennsylvania 大にいた私がほぼ同時に分離培養法を開発し、生化学的、免疫学的、分子生物学的に解析可能となり、その後の20年でミクログリア

の研究が飛躍的に発展しました。我々は1989年にミクログリアが腫瘍壊死因子（TNF α ）産生することを報告し、その後、ミクログリアをはじめとするグリア細胞が活発に、免疫系と匹敵する多彩なサイトカインを産生し、中枢神経系の独自のサイトカインネットワークを形成していることが明らかになってきました。また、ミクログリアには主要組織適合性（MHC）クラスII抗原が誘導され、抗原提示細胞として働くことも示してきました。ミクログリアは細胞性免疫を担う1型ヘルパーT細胞の分化に必要な IL-12 ファミリーサイトカイン（IL-12、IL-23、IL-27）を産生し、神経系での免疫病態を調節している事も明らかにしてきました。現在、このグリア細胞と免疫細胞の相互作用の研究により、多発性硬化症をはじめとする免疫性神経疾患の発症機序の解明や治療法の開発に取り組んでいます。

当研究室はまた、活性化ミクログリアが、グルタミン酸、一酸化窒素、スーパーオキシド、炎症性サイトカインといった各種傷害因子の放出を介して、神経変性にも大きく関与している事を明らかにしてきました。多発性硬化症においても、当初は炎症性脱髄が主体と考えられていましたが、最近では早期より軸索変性が起こることが明らかになり、神経変性がこの病気の予後を規定する重要な因子である考えられています。自己免疫性炎症を抑制するだけではなく、同時に神経変性に対する治療も必要であると考えられます。当教室では、活性化ミクログリアによる神経細胞傷

害の機序およびその抑制法についても積極的に取り組んでおります。最近、活性化ミクログリアの上清は神経毒性に働くこと、その毒性の主体はグルタミン酸であることを報告しました。ミクログリアの産生するサイトカイン単独ではほとんど神経毒性はなく、むしろ、それらのサイトカインがグルタミン酸産生刺激として働き、神経傷害を引き起こすことがわかりました。ミクログリア由来

のサイトカインで神経傷害性に働くのはインターフェロン (IFN) γ でした。IFN γ は免疫系で特異的に産生されると考えられてきましたが、我々はミクログリアがIFN γ を産生することを明らかにしました。IFN γ は神経系でも非常に幅広い作用をもち、ミクログリアの興奮性細胞死をも誘導することから、病態終結機構にも関与していると考えています。



現在、教授1、助教授1（水野哲也）、助手1（竹内英之）のほか、ポスドク2名、大学院生6名、所外研究員2名の小世帯ではありますが、名古屋大学の21世紀COE（神経疾患・腫瘍の統合分子医学の拠点形成）、厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班のメンバーとして、さらには種々の企業との共同研究など幅広く研究活動をしております。

国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第四部

和田 圭 司

国立精神・神経センター神経研究所は東京は小平市という東京駅から約1時間ほどの距離の町にあります。同じキャンパスには武蔵病院、精神保健研究所があり、千葉の市川にある国府台病院と合わせて国立精神・神経センターを形成しています。国立精神・神経センターはがんセンター、循環器病センターについて発足した3番目のナショナルセンターで厚生労働省に属します。精神・神経疾患の克服をめざして様々な診療、研究が行われていますが、神経研究所は其中でも生物学的研究が主体となった研究所です。平成7年に旧科学技術庁からCOE育成研究事業（10年間）の対象機関に選定され、この間に大きく神経研究所は発展しました。知名度もずいぶん向上したのではないかと考えております。さて私どもの疾病研究第四部ですが、神経変性疾患研究を担当する部でパーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症の研究を行うための室がもうけられています。ただ私自身の興味が広いので、神経変性疾患の研究に加えて、こころの分子基盤に関する研究や再生医学に関する研究などさまざまな研究を行っています。私自身は平成4年9月に着任しましたので、月日が経つのは早いものでもう13年余が過ぎましたが幸いこれまで多数の内外の共同研究者に恵まれつつがなく研究を行ってこれたことができました。現在の研究を少し紹介いたしますと、

1. 神経変性疾患の分子機序解明と根本的治療法開発に関する研究

発症機序につきましてはユビキチンシステムと神経変性に関する研究を展開中です。神経軸索変性のモデルマウスである *gracile axonal dystrophy* (*gad*) マウスの責任遺伝子をポジショナルクロー

ニングで同定したところ、ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) 遺伝子であることが判明しました。*gad* マウスではUCH-L1の発現を認めません。このUCH-L1はパーキンソン病PARK5の原因遺伝子、感受性遺伝子としても知られており、I93M変異ならびにS18Y多型が報告されています。私どもはUCH-L1がこれまで知られていた脱ユビキチン化酵素としての側面の他にユビキチン化安定因子としても機能することを明らかにしました。これまでの研究から後者の役割が脳機能上重要であるという成果を上げています。またパーキンソン病との関連でもモデルマウスの作成や中性子小角散乱法などによる構造解析を取り入れた研究を共同研究者の方々と展開しています。

治療面につきましては金澤一郎総長のご指導を仰ぎながらハンチントン病をはじめとするポリグルタミン病のRNAiなどによる治療法開発の研究を行っています。また、論文という成果ではこれからですが鈴木泰行室長を中心に神経細胞の機能不全修復に関する研究も進行しています。

2. 脳神経系の再生医学的研究

内在性神経幹細胞の賦活化に関する研究などを行っています。特にGPCRに着目し神経系前駆細胞に選択的に、あるいは高レベルで発現するGPCRを定量的にかつ網羅的に同定しました。現在同定されたGPCRに対する作用薬の効果を動物個体で検証中ですが有望な成果が上がってきています。このGPCR戦略は神経幹細胞に限らずどの細胞種にも応用可能ですのでグリア細胞を含む様々な細胞に研究を進展させています。また、UCH-L1の研究展開から神経発生とユビキチンシステムの関連性についても成果を上げることができました。その他、再生組織素子の開発をテーマ

に青木俊介室長がNEDOの研究代表者としてがんばってくれています。

3. こころの分子基盤に関する研究

疾患モデルマウスの病態生理学的解析と捉えていただければ結構なのですが、ボンベシン受容体欠損マウス、ニューロテンシン受容体欠損マウス、gad マウスなどを素材にその行動科学的解析、機能形態学的解析、スライスパッチクランプ法などの神経生理学的解析が進行しています。これまでボンベシン受容体欠損マウスを中心に成果報告をしてきましたが他の題材につきましても情動と扁桃体機能に着目した研究が進展しており近いうちに報告できるものと思っています。

また本項でくれる研究ではないですがグルタミン酸受容体、グルタミン酸トランスポーター、ノルアドレナリントランスポーターなどの生物学的研究も進行中です。関口正幸室長のAMPA受容体の新規作用薬PEPAに関する研究も内外に知られることになり、共同研究が大きく花開きました。筋ジストロフィーモデルマウスの解析でも関口室長の研究が実りつつあります。

4. その他

小脳プルキニエ細胞特異的遺伝子、オリゴデンドロサイト特異的遺伝子の機能解析が進行中であつたり、肥満とやせなどの研究も進行中です。上記4項いずれもそうですがこれまで個々に進行していた変性研究、再生研究、個体を用いた研究が治療あるいはvivoというキーワードをもとに集約するようになってきました。そしてこのことを背景に、これまで文部科学省や厚生労働省から頂いていた研究助成に加えて、医薬基盤研究所保健医療分野における基礎研究推進事業、科学技術振興機構CRESTのプロジェクトが平成17年度からスタートしました。前者ではアルツハイマー病など神経変性疾患の診断法開発と創薬に関する研究が、後者では脳発達を支える母子間バイオコミュニケーションの研究が行われています。

これらの多くの研究は過去の在籍者や現在の

関口室長、青木室長、鈴木室長以下40余名の部員、さらには金澤総長、高坂所長を始め内外の共同研究者の方々のご協力やご尽力のたまもので成り立っているものであります。あらためて感謝の意を表したいと思います。また、部員や私が分担研究者として参加する研究班の各先生方にもこの場を借りてお礼を申し上げたいと思います。個々の研究やこれまでの成果につきましては残念ながら紙面では書ききれませんでした。また部員につきましても学部学生から大学院生、ポスドク、研究支援者など多数が在籍していますが個別には紹介が出来ませんでした。より詳しい内容はどうぞホームページをご覧ください。最近リニューアルいたしました(<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/index.html>)。

最後に、私どもの研究室、研究に興味を持ってくださる方に一言申し添えますと、いつでも見学に来ていただきたいと思います。早稲田大学と連携大学院がスタートしたり流動研究員制度、研究生制度を活用したりするなど神経研究所では若手研究者の受け入れ制度が整っています。また大学や企業の先生方には、私どもでお役に立てるのであれば、共同研究のご相談もご遠慮なくなさってくださいと申し上げたいと思います。部員には、自分の研究を簡潔に訪問者に説明できるようにとカラー図のファイルを作ってもらっています。短時間で私ども疾病研究第四部の研究の概要をつかんでいただけたと思います。ホームページのコラムにも書きましたが、昔30才でアメリカに留学し分子生物学に初めて本格的に取り組みました。脳型ニコチン性アセチルコリン受容体の遺伝子クローニングがテーマだったのですが、このラボは不思議なくらいに未経験者を多数ポスドクに採用していました。当時はまだPCRもない時代でしたが、それでも経験者は探せばいたでしょう。即戦力にもならないのにどうして未経験者ばかりポスドクに採用するのかその訳をボスに尋ねました。「俺は若い人が新しいことに触れて伸びていくのを見るのが好きなんだ」という答えでした。

今もこの言葉がこころに残っており研究室の運営方針にしています。現状に満足することなく異分野融合などを図り人材の育成を行うとともに研究につきましても常に新しいものを生み出したいと考えています。これからもどうぞよろしくお願い申し上げます。

第 49 回日本神経化学会（名古屋）大会のご案内と演題募集

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）において開催いたします。

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 Arvid 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。

昨年開催された愛知万博も成功を収め、ポスト万博が心配されていましたが、名古屋はまだまだ活気に満ちあふれています。全国区の人気となった名古屋名物は、名古屋駅や中部国際空港をはじめ、会場から程近い中心街などで味わっていただけます。

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クージ内
〒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: 052-262-5083
E-mail: bp-np-nc@secretariat.ne.jp
大会ホームページ：http://www.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/

主なプログラム

本大会も特別講演、招待講演、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おります。

◆特別講演

「Impact of Neurotransmitter Research on Psychiatry」

Prof. Arvid Carlsson (University of G Oebörg)

「Roles of Hippocampal Circuits in Episodic Memory」

利根川 進 (マサチューセッツ工科大学ピコワー学習記憶研究所・教授)

◆招待講演

「IP₃ レセプター /Ca²⁺ チャネル：発見から新しい概念の確立へ向けて」

御子柴 克彦 (東大医科研 教授・理研脳センター グループディレクター)

「The Creating Brain: The Neuroscience of Genius」

Prof. Nancy C. Andreasen (The University of Iowa)

「分子モニターと神経機能：高次機能制御、回路網形成そして神経細胞死について」

廣川 信隆 (東京大学医学系研究科分子細胞生物学専攻 教授)

「Endophenotypes in Genetic Research: The Example of Schizophrenia」

Prof. Florence Thibaut (University Hospital Charles Nicolle)

◆市民公開講座

「身近に起こる心の病：不眠、うつ病、認知症」

司会 太田 龍朗 (愛知淑徳大学 教授・北林病院 名誉院長)

1. 「すこやかな眠りのために」

内山 真 (国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部長)

2. 「うつ病を知ろう」 野村総一郎 (防衛医科大学校精神科学講座 教授)

3. 「高齢者の認知症をめぐる」 小阪憲司 (聖マリアンナ医学研究所 所長)

◆ 理事会企画オープンシンポジウム

「自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう」

9月14日(木) 午後6時30分より約2時間30分

シンポジウムコーディネーター

東田 陽博 (金沢大学大学院医学系研究科)

仙波りつ子 (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)

はじめに (5分)

東田 陽博 (金沢大学大学院医学系研究科、教授)

発達障害とは (20分)

杉山登志郎 (あいち小児保険医療総合センター保健センター長)

発達障害と分子遺伝学 (25分)

大野 耕作 (鳥取大学医学部脳神経小児科、教授)

広汎性発達障害の認知特性とその神経基盤についての学説 (25分)

十一 元三 (京都大学医学部保健学科、教授)

シナプス接着機構からみた発達障害 (25分)

畑 裕 (東京医歯大学・大学院研究科、教授)

機能的脳画像と分子遺伝によるアスペルガー障害の研究 (20分)

三辺 義雄 (浜松医大 精神神経医学、講師)

麻酔科医からみた自閉症 (20分)

重見 研司 (愛知県心身障害者コロニー中央病院手術部長)

討論

仙波りつ子 (愛知県コロニー研究所、周生期学部室長)

◆ 合同シンポジウム

統合失調症の脳病理は進行するか? / Epigenetics と精神疾患の成り立ち / エンドフェノタイプを利用したゲノム研究 / 時間生物学の分子的機構: 基礎から臨床まで / 痛み情報伝達と情動の総合理解 / 薬物依存形成の分子機構

◆ 単独シンポジウム

不安障害の生物学: 最前線 / 生体防御機構と精神疾患 / 統合失調症の発症準備の脳機構 / うつ病慢性化・難治化の生物学 / 遺伝子改変モデルを用いた行動科学 / アルツハイマー病治療の方向性 / 精神神経疾患の病態解明への挑戦: 分子から個体まで / 画像解析を用いた生体機能の解析

◆ 懇親会

9月15日(金) 19:30 ~ (予定)

参加登録要項

◆参加登録費

事前参加登録	会員 11,000 円	非会員 13,000 円
当日参加登録	会員 12,000 円	非会員 13,000 円
学 生	会員 3,000 円	非会員 4,000 円

◆事前参加登録

登録開始：2006年3月28日（火）

登録締切：2006年7月20日（木）

(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.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/>）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、支払い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：支払い方法でコンビニ決済を選択されますと払込取扱票が送られます。

払込取扱票を持ってレジにて現金でお支払いください。お取扱店は、払込取扱票の裏面に記載されています(主要なコンビニエンスストアは、ほぼお支払い可能です)。また、基本的に払込取扱票は再発行いたしませんので、ご注意ください。尚、コンビニエンスストアで振込手数料を支払う必要はありません。

＜取扱可能なコンビニエンスストア＞

*セブンイレブン *デイリーヤマザキ

* ローソン * ampm

*ファミリーマート *ミニストップ

*サークル K *ココストア

*サンクス 他

○クレジットカード：引き続きオンライン決済画面に必要な事項を入力し、手続きを完了してください。

抄録集配布方法

日本神経化学会員として参加登録された場合

神経化学学会誌「神経化学」抄録集号が（大会の参加・不参加問わず）郵送されます。事前に参加登録された方には参加証（ネームカード：領収書つき）が郵送されます。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、ご希望の方はお買い求めください。ただし、数に限りがありますので、ご了承ください。

日本生物学的精神医学会会員または日本神経精神薬理学会の会員として参加登録された場合

事前に参加証（ネームカード：領収書つき）が郵送されます。また、抄録集は開催約1ヶ月前に送付予定です。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、ご希望の方はお買い求めください。ただし、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

事前に参加登録された方には参加証（ネームカード：領収書つき）が郵送されます。当日会場にて参加登録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、ご希望の方はお買い求めください。ただし、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。

送付先FAX：052-262-5084「三学会合同年会 運営事務局」宛

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。

懇親会参加費	一般	5,000 円	学生	3,000 円
--------	----	---------	----	---------

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。

日本生物学的精神医学会：505 から始まる 10 桁の番号

日本神経精神薬理学会：641 から始まる 10 桁の番号

日本神経化学会：会誌「神経化学」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入会申込手続きを行ってください。

入会申込連絡先

日本神経化学会：

〒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

日本生物学的精神医学会／日本神経精神薬理学会：

〒162-0802 東京都新宿区改代町26-1-B03

有限責任中間法人 学会支援機構

TEL: 03-5206-6007 FAX: 03-5206-6008

※なお、日本神経精神薬理学会では、学会期間中一時入会可能な一時会員の制度があります。(一時会員入会費を当日受付にてお支払いください。)

参加登録についてのお問合せ先

三学会合同年会 運営事務局

〒460-0008 名古屋市中区栄3-32-20 朝日生命矢場町ビル3F

(株)コンベンションリンケージ内

E-mail: bp-np-nc@secretariat.ne.jp

演題募集要項

一般演題を公募いたします。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。(http://www.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/)

用紙での受付はいたしませんのでご注意ください。ネットワークやサーバーのトラブル時の連絡及び演題募集期限の延長などの情報は、すべてホームページにてご連絡いたします。

応募期間 演題応募開始：2006年3月28日(火)

演題応募締切：2006年4月27日(木)

*演題登録手続きの前に、事前参加申込およ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、日本神経化学会のいずれかの会員である必要がありますが、共同演者は必ずしもその必要はありません。筆頭演者としての応募は、1名につき1演題に限られます。ただし、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。筆頭演者で非会員の方は、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

【日本神経化学会(NC)・日本神経精神薬理学会(NP)】

抄録はすべて英文で作成してください。ただし、演者名(共著者含む)・所属・演題タイトルは和文、英文の両方をご用意ください。

【日本生物学的精神医学会(BP)】

抄録は英文・和文のどちらかを選択してください。ただし、演者名(共著者含む)・所属・

演題タイトルは和文、英文の両方をご用意ください。

発表形式

口演（ワークショップを含む）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。

【日本神経化学会（NC）・日本神経精神薬理学会（NP）】

1. 口演発表

一般の口演発表は英語での発表となります。ただし、学生の方は、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。発表機材は、PC（WindowsXP）とPC用プロジェクターのみを用意いたします。口演発表者に選ばれた方は、ポスターでの掲示も行っていただきます。掲示するポスター言語も英語です。

2. ポスター発表

発表用の原稿はすべて英語で作成してください。

【日本生物学的精神医学会（BP）】

ポスター発表のみになります。貼り付けるポスターおよび発表は日本語・英語のどちらで行っていただいても結構です。

応募方法

- ・ 演者名（共著者含む）、所属、演題タイトルは和文、英文の両方をご用意ください。
- ・ 日本神経化学会（NC）と日本神経精神薬理学会（NP）の抄録はすべ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。日本生物学的精神医学会（BP）の抄録は和文・英文のどちらかを選択してください。
- ・ 大会のホームページ（<http://www.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/>）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。
- ・ 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。

※日本生物学的精神医学会（BP）で投稿予定の方は次の点にご注意ください。

- ①学術的な内容で、過去に未発表のものに限ります。ヒトならびに動物を対象とした研究においては「生物学的精神医学研究に関する指針」（脳と精神の医学第7巻、第二号、会員通信4ページ）を遵守してください。すなわち、ヒトを対象とした臨床的研究についてはその研究がヘルシンキ宣言の主旨に沿った倫理的配慮の下で、被験者の自由意志による同意を得て行われたものであり、被験者の匿名性への配慮がなされていること、また動物実験の場合には動物に不必要な苦痛を与えないように配慮していることが必要です。ホームページの演題登録画面上に、倫理的配慮に関するチェック項目がありますので、必ず記入してください。これがなされていれば倫理的配慮の詳細について抄録本文に記載する必要はありません。
- ②演題登録時の抄録とは別に、当日、会場で掲載用抄録原稿を提出いただく必要があります。

その詳細については、採否の連絡とともに送ります執筆要項、抄録集あるいは後日掲載しますホームページ上の執筆要項をご参照ください。

演題採否

演題の採否、発表日時・形式・会場については、6月下旬頃にメールにてお知らせいたします。なお、演題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。セキュリティーの関係上、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。
- ・ 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。
- ・ 締切間際には混雑し登録に時間がかかることが予想されますのでなるべく早く登録していただくようお願いいたします。
- ・ 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。また、事前になって技術的な問題で登録ができなくなっても、学会および UMIN は責任を負えませんがご了承ください。
- ・ 演題登録終了後、演題登録締切までの間に、「確認・修正」ボタンから、必ず一度は演題登録内容を確認してください。この際、「演題登録番号とパスワード」が必要になります。もし、ご登録操作（完了）に疑問、不安のある場合は、事務局に必ず早めにお問い合わせください。

入力について

- ・ 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 20 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付ませんのでご注意ください。
- ・ 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。
- ・ 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 1800 文字です（スペース含む）。日本生物学的精神医学会（BP）で、日本語を選択された方は、全角 900 文字です。
- ・ 入力についての詳細は、学会ホームページにてご確認ください。

(<http://www.secretariat.ne.jp/bp-np-nc2006/>)

<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は、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

三学会合同年会 運営事務局

〒460-0008 名古屋市中区栄3-32-20 朝日生命矢場町ビル

(株) コンベンションリンクージ内

TEL : 052-262-5070 FAX : 052-262-5084

E-mail : bp-np-nc@secretariat.ne.jp

演題分類項目一覧

NC/NP

A. Excitable Membranes and Synaptic Transmission (興奮性膜、シナプス伝達)

1. Ion Channels and Excitable Membranes (イオンチャンネル、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. 向精神薬 psychotropic drug

- | | |
|-------------|------------------|
| 27. 抗精神病薬 | Antipsychotics |
| 28. 抗不安薬 | Anxiolytics |
| 29. 抗うつ薬 | Antidepressants |
| 30. 感情調整薬 | Mood stabilizers |
| 31. 精神異常発現薬 | Psychomimetics |

32. 中枢刺激薬	Psychostimulants
33. 抗てんかん薬	Antiepileptics
34. 睡眠薬	Hypnotics
35. 麻酔薬	Anesthetics
36. 鎮痛薬	Analgesics
37. 認知促進薬	Cognitive enhancers
38. アルコール	Alcohol
39. 通電療法	Electroconvulsive therapy
40. 磁気療法	Magnetic stimulation therapy
41. 新規開発薬	Newly-developed drugs
G. 神経作用物質 neural substance	
43. アセチルコリン	Acetylcholine
44. ノルアドレナリン・アドレナリン	Noradrenaline/adrenaline
45. ドーパミン	Dopamine
46. セロトニン	Serotonin
47. ヒスタミン	Histamine
48. GABA	GABA
49. アミノ酸 (グルタミン酸関連)	Amino acids (glutamate)
50. アミノ酸 (グルタミン酸非関連)	Amino acids (other than glutamate)
51. オピオイド	Opioids
52. 神経ペプチド	Neuropeptides
53. プロスタグランジン	Prostaglandins
54. 神経栄養因子	Neurotrophic factors
55. カルシウムイオン	Ca ²⁺ ions
56. 転写制御因子	Transcriptional regulators
57. ホルモン	Hormones

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
ANTICONSULSANT
ANTIDEPRESSANT
ANTIGEN
ANTIPTSYCHOTIC
ANTISENSE
ANTISERUM
ANXIETY
ANXIOLYTIC
AP-I
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
CILJARY
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
COLLAPSPIN
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 [COLLAPSPIN 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-AMINOBUTYRIC]
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 REGULATED
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
IMMUNOHISTOCHEMISTRY
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
INTRACISTERAL
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
LATARALIZATION
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 HORMONE]
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
LYSOSOME
- 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
EXCITATORY 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
OLFACTION
OLFACTORY
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
PERISTRATE 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
PRESTRATE
PRESYNAPSE
PRESYNAPTIC
PRETECTUM
PRF [PROLACTIN RELEASING
FACTOR]
PRIMARY
PRIMATE
PROBABILITY
PROCEDURAL
PROCESSING
PROCTOLIN
PROGENITOR
PROGESTERONE
PROJECTION
PROLACTIN
PROLIPERATION

PROMOTER
PROPERTIES
PROPRIOCEPTIVE
[MYO-TATIC]
PROPRIOSPINAL
PROSTAGLANDIN
PROTEASE
PROTEIN
PROTEIN KINASE
PROTEIN SYNTHESIS
PROTEOGLYCAN
PROTEOLIPID
PROTEOLYSIS
PSD
PSI
PSYCHOPHYSICS
PUBERTY
PULSATILE
PULSE CODING
PULVINAR
PUMP
PUNISHMENT
PUPIL
PURIFY
PURINERGIC
PURKINJE CELL
PURSUPT
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
SCAPAE
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
STEROID
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
TETRAHYDROBIOPTERIN
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
TRIILUOPERAZINE
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28回 日本生物学的精神医学会 第36回 日本神経精神薬理学会 第49回 日本神経化学会大会 合同年会 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、名古屋市（名古屋国際会議場）におきまして、『第28回 日本生物学的精神医学会・第36回 日本神経精神薬理学会・第49回 日本神経化学会大会 合同年会』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、ご宿泊のお世話をトップツアー(株)名古屋支店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、お早めにお申込みを賜ります様お願い致します。

敬具

トップツアー(株)名古屋支店（旧 東急観光）

支店長 栗 田 要

【宿泊プランのご案内】

〔宿泊期間〕 平成18年9月14日（木）～9月16日（土） 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	申込番号	ホテル名	シングル	ツイン	最寄駅
金山	A	ホテルグランコート名古屋	15,000円	11,000円	金山総合駅から徒歩0分
	B	サイプレスガーデンホテル	11,000円	10,500円	金山総合駅から徒歩5分
	C	名古屋金山ワシントンホテルプラザ	8,500円	8,500円	金山総合駅から徒歩3分
	D	名鉄イン金山	8,400円	なし	金山総合駅から徒歩3分
名古屋	G	名古屋マリオットアソシア	21,500円	17,000円	名古屋駅から徒歩0分
	H	ホテルキャッスルプラザ	12,000円	11,000円	名古屋駅から徒歩5分
	I	ロイヤルパークイン名古屋	12,000円	11,000円	名古屋駅から徒歩3分
伏見	N	グレイスイン	6,800円	なし	地下鉄東山線・伏見駅から徒歩5分
	O	ホテルライオンズプラザ	8,000円	なし	地下鉄東山線・伏見駅から徒歩7分
	P	ドミーイン名古屋	9,000円	なし	地下鉄桜通線・丸の内駅から徒歩0分
栄	R	東京第一ホテル錦	12,000円	10,500円	地下鉄東山線・栄駅から徒歩5分
	T	アパホテル名古屋錦	10,500円	10,000円	地下鉄東山線・栄駅から徒歩2分
	W	第二富士ホテル	9,000円	6,000円	地下鉄桜通線・高岳駅から徒歩5分

【宿泊お申込方法】

別紙申込書に必要事項ご記入の上、下記トップツアーまで FAX 又は郵送にてお申込み下さい。

【お申込締切日】 平成18年9月7日（木）

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

【宿泊料金の支払い】

- 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週間程度前までに発送する予定であります。
- 宿泊事務手数料（発送諸経費等含む）として、お一人様に付き500円申し受け致します。
- 銀行振込における振込み手数料は各自ご負担いただきますようお願い致します。

【学会取消料について】

	20日前～8日前	7日前～2日前	前日	当日・無連絡
宿 泊	無 料	20%	50%	100%

取消後の返金については大会終了後取消料金を差し引きの上、ご返金いたします。
事務処理上、多少日数がかかりますので予めご了承願います。

【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、お気軽にお問い合わせ下さい。
尚、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・お問い合わせ先】

トップツアー(株)名古屋支店 『精神三学会合同年会』係

TEL:052-232-1091 FAX:052-232-1968

〒460-0002 名古屋市中区丸の内2-17-18 名古屋東急ビル2F

〔営業時間〕月～金曜日 9:20～18:00 土曜日 9:20～12:40 日曜・祝祭日は休業

担当 水野 悟史・神田

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、トップツアー(株)名古屋支店（名古屋市中区丸の内2丁目17-18 国土交通大臣登録旅行業第38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・条件は宿泊プランの条件のほか、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又は郵送にてお申し込み下さい。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の料金、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。その一部を明示します。

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2006年3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。

一般旅行業務取扱主任者：栗田 要

主催 トップツアー(株)
国土交通大臣登録旅行業第38号
(社)日本旅行業協会正会員

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。この旅行の契約に関し、担当者からの説明にご不明な点があれば、ご遠慮なく上記取扱管理者にお尋ね下さい。

**第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・
第 49 回日本神経化学会大会 合同年会 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		〒 (勤務先・自宅)				TEL		
						FAX		
	フリガナ	性別	宿 泊 日 (9月)					
	氏 名		第1希望 申込番号	第2希望 申込番号	14日	15日	16日	備 考 (同室者名)
記入 例	ナゴヤ タロウ	男	A	C	○	○	○	
	名古屋 太郎							
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

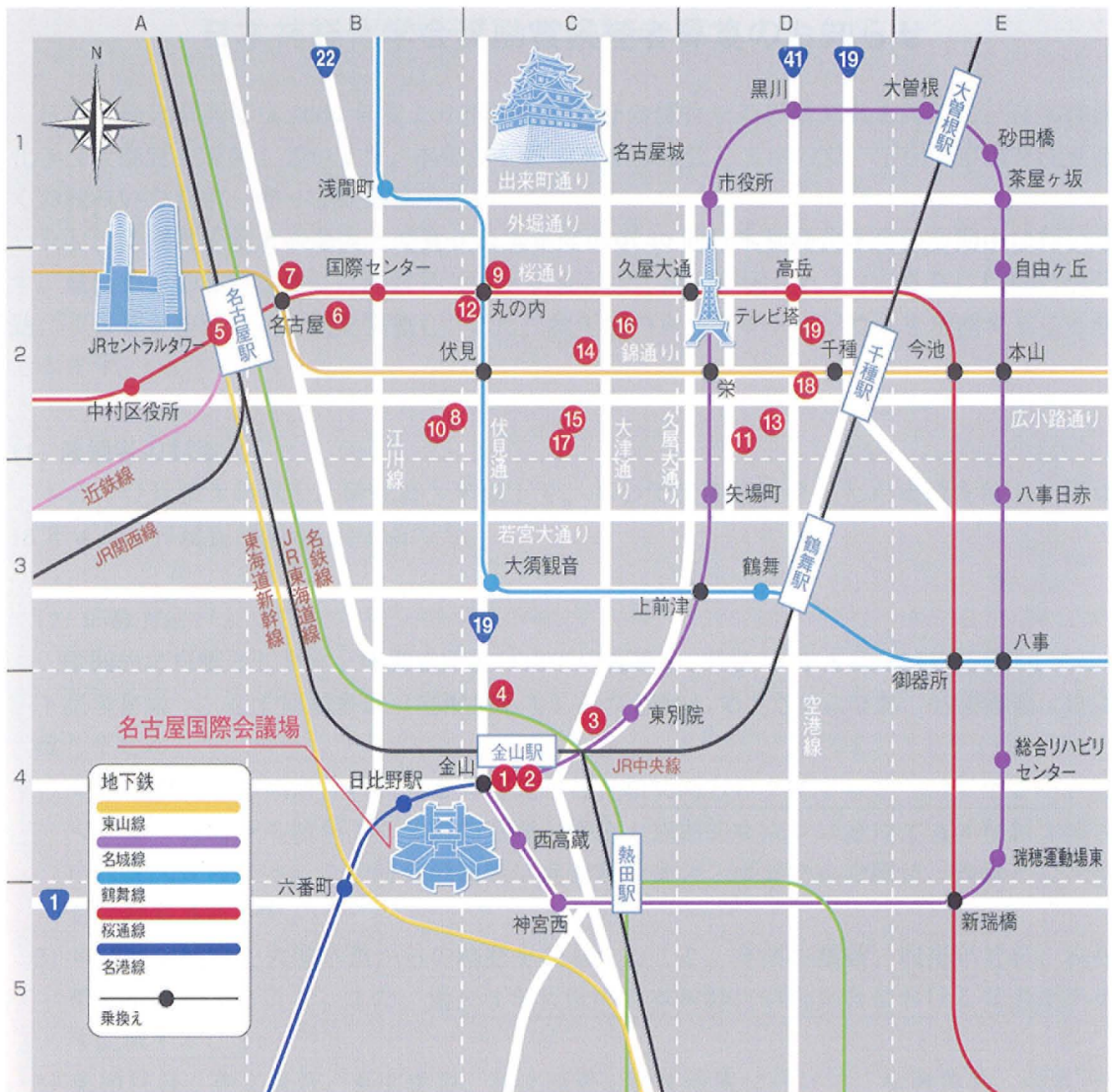
【お支払い方法】 該当する番号に○印を付け、必要事項をご記入下さい。

1・銀行振込にて支払い

変更・取消が発生した場合の 返金先をご記入下さい。	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	JCB	4	カードNO 年 月 まで有効	
2	VISA	5		
3	ダイナース	6		



番号	索引符号	ホテル名	番号	索引符号	ホテル名
1	C-4	ホテルグランコート名古屋	11	D-2	ホテルライオンズプラザ
2	C-4	サイプレスガーデンホテル	12	C-2	サンハイツホテル
3	C-4	名古屋金山ワシントンホテルプラザ	13	D-2	名古屋東急ホテル
4	C-4	名鉄イン名古屋金山	14	C-2	東京第一ホテル錦
5	A-2	名古屋ホテルマリオットアリシア	15	C-2	名古屋栄東急イン
6	B-2	ホテルキャスルプラザ	16	C-2	アパホテル名古屋錦
7	B-2	ロイヤルパークイン名古屋	17	C-2	名古屋栄ワシントンホテルプラザ
8	B-2	ヒルトン名古屋	18	D-2	名古屋金谷ホテル
9	C-2	名古屋丸の内東急イン	19	D-2	第二富士ホテル
10	B-2	名古屋クラウンホテル			

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受賞式は本年度の第49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18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18年5月15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49回日本神経化学会(名古屋大会)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。

津田 正明（委員長／富山大）

木山 博資（大阪市立大）

田代 朋子（青山学院大）

豊島 至（秋田大）

仲嶋 一範（慶應義塾大）

山脇 成人（広島大）

米田 幸雄（金沢大）

＊「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 18 年 5 月 15 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

第6回（平成18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：詳細は下記請求先へお問い合わせ下さるか、ホームページをご覧ください。

- (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、実用化につながる優れた業績を上げている人（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上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（18金メダル・賞金300万円）を贈呈します。

4. 募集期間：平成18年2月1日から4月30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

E-mail： prize@mst.or.jp

FAX： 03 - 3415 - 5987

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-atstu@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-atstu@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

毎年最初に発行する第1号には「輝け次代の担い手たち」を掲載している。「神経化学」を通じて若手の会員が自らの研究を紹介し、学会として新しい方向を模索する機会にしたいというのが一つの狙いだ。毎回の執筆陣の充実ぶりには目を見張るものがあり、会員からも高く評価されているのではないだろうか。編集委員の一人として嬉しく思っている次第である。本号を含め、これまでの「次代の担い手」の皆さんはすでに「現代の担い手」として輝いている感がある。しかし、研究の完成度の高さや業績の如何にとらわれず、新領域の開拓に果敢に挑戦している若手会員には、吾こそは「次代の担い手」と自薦で執筆を申し出て頂ければ幸いである。

(柳澤勝彦)

神経化学 45巻 第1号

平成18年3月31日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 遠山 正彌

発行者 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