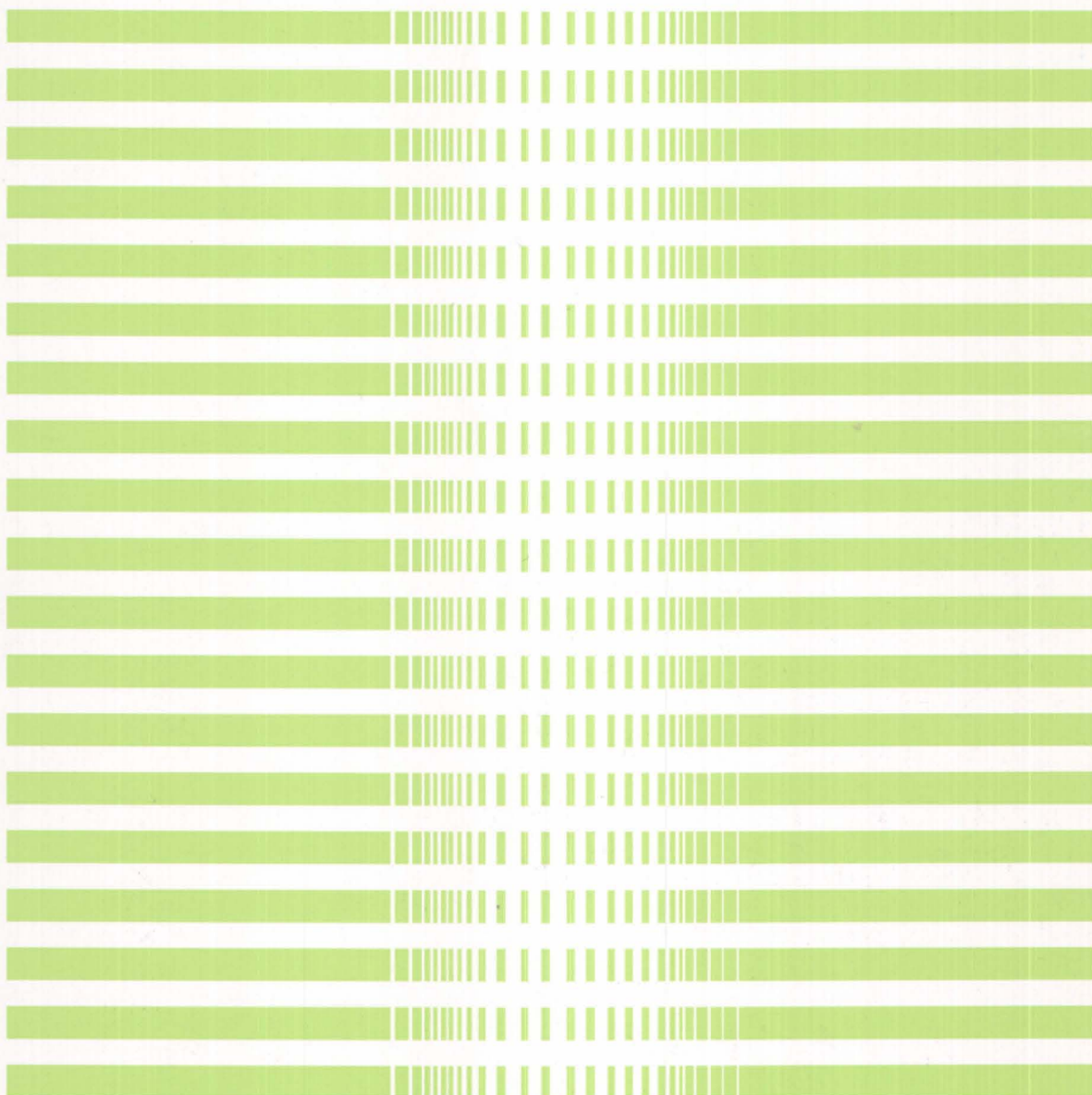


ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.45 (No.4), 2006



平成 18 年 12 月

目 次

議事録	641
理事会、評議員会、総会	
理事会からのお知らせ	652
国際神経化学会（ISN）入会について	
理事長のご挨拶	653
委員会だより.....	655
将来計画委員会、脳研究推進委員会、研究助成金等候補者選考委員会、シンポジウム 企画委員会、奨励賞選考委員会、国際対応委員会、出版・広報委員会	
奨励賞受賞者研究紹介	663
澤本和延（慶應義塾大学医学部 ブリヂストン神経発生・再生学寄附講座）	
田熊一敏（金沢大学・大学院自然科学研究科・薬物治療学）	
東田千尋（富山大学・和漢医薬学総合研究所・民族薬物研究センター・薬効解析部）	
大会後記	689
鍋島俊隆（第49回日本神経化学会大会 大会長） （名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部付属病院薬剤部）	
次期大会のご案内	691
高坂新一（第50回日本神経化学会大会 大会長）	
追悼記	693
黒川正則先生追悼記 加藤尚彦（横浜市立大学名誉教授） 小宮義璋先生を偲んで 田代朋子（青山学院大学理工学部教授）	
学会揭示版	698
学会会則等	700
編集後記	709

議 事 録

理事会議事録

2006年度 第2回理事会

日 時：2006年9月13日(水) 13:00~17:00

会 場：サイプレスガーデンホテル 3F「パルピーユ」

出席：遠山正彌(理事長)、池中一裕(副理事長、国際対応委員会委員長)、田代朋子(庶務担当理事)、井上和秀(会計担当理事)、柳澤勝彦(出版・広報担当理事)、木山博資(理事)、佐藤真(理事、研究助成金等候補者選考委員会委員長)、島田昌一(理事)、武田雅俊(理事)、仲嶋一範(理事)、鍋島俊隆(理事、第49回大会長)、西川徹(理事)、東田陽博(理事、シンポジウム企画委員会委員長)、米田幸雄(理事)、和中明生(理事)、三木直正(監事)、御子柴克彦(将来計画委員会委員長)、辻省次(脳研究推進委員会委員長)、高坂新一(第50回大会長)

委任状：津田正明(奨励賞選考委員会委員長)

議 題

議事に先立ち、遠山理事長より挨拶がなされた。

1. 理事長報告

2. 庶務報告

田代庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

・総会員数1,735名(2006年7月31日現在)

名誉会員	18名
正会員	1,350名
学生会員	327名
賛助会員	20名
団体会員	20名

・会員異動状況(2006年1月1日~7月31日)

新入会者	100名
退会者	85名

尚、入退会者の会員種別内訳は新入会員100名(正会員43名、学生会員57名、賛助会員0名)、退会者85名(名誉会員1名、正会員56名、学生会員25名、賛助会員3名)だった。

・物故会員

黒川 正則 先生(東京大学名誉教授)

小宮 義璋 先生(群馬大学名誉教授)

また、本年度より日本神経化学学会大会が社団法人日本精神神経学会精神科専門医制度における精神科専門医資格の更新に際して必要とする取得単位を得る方法の一つとしての「研修会・研究会等への参加」に当たる研修会・研究会等に指定された旨と、6月に日本学術会議より科学者倫理への取り組みについ

て「科学者の行動規範」（暫定版）に対する意見調査が行われ、学会として現在検討中であると回答した旨の報告がなされた。

科学者の行動規範について審議され、学会員から問題行動が起こった場合の学会の対応としては、その都度理事長が委員を選任し倫理委員会を発足し解決策を検討することとした。また、問題行動を未然に防ぐ目的として教育セミナーの開催案、若手研究者の育成について審議されたが、今後は脳研究推進委員会にて2007年2月頃までに方向性を打ち出し、2007年度大会に報告できることを目標として審議を重ねていくこととした。

3. 会計報告

井上会計担当理事より、2005年度決算書について報告があった。

- ・収入の部：一般会員の会費収入が滞ってしまったが、第46回大会の余剰金の寄付金収入があったため、予算を上回ることができた。
- ・支出の部：事務局移転の混乱により2年度分（2005年度、2006年度）の計上となっている。

4. 出版・広報報告

柳澤出版広報担当理事より、学会機関誌の編集・発行、学会ホームページの運営、会員検索システムの構築、広報活動について、詳細は委員会報告にて説明する旨の報告があった。

5. 各種委員会報告

1) 出版・広報委員会

- ・学会機関誌の編集・発行（柳澤委員長）

著作権について、取り扱いが報告された。

理事長経験者・現職理事・監事が逝去された場合には追悼文を『神経化学』へ掲載することとしてはどうか、との提案がなされた。

- ・学会HPの管理・運営（島田理事）

学会ホームページの運営を学会事務局へ移転する作業を進めている。また、ホームページ上に会員情報検索システムを閲覧できるようにした。

また、英語版ホームページについては、掲載内容について今後も検討しつつ、今年度中には原案を作成するところまで進めることを目標としている旨の報告が柳澤委員長よりなされた。

- ・会員検索システムの構築（仲嶋理事）

E-mail配信および会員検索システムについての同意を得たところ、会員全体の8割程度の回答が得られたこと、また回答を求めるにあたって入会申込書、会費納入書へ回答欄を設けたことの報告がなされた。今後は、個人情報保護法の観点とも照らし合わせながら、検索システムに掲載する内容はどの程度までにするかを検討していくことの報告があった。

また、島田理事より、再度事務局より会員へIDとパスワードを付与し告知をはかることとした。告知方法としては、E-mail配信を同意されている会員へはE-mailにて、不同意・未回答の会員へは郵送にて行う予定である旨の報告があった。

- ・広報活動（木山理事）

ISNのHPからJSNの組織の英文表記のページにダイレクトに入れるようにしたこと、また学会の活動状況を告知する目的として2005年度の神庭大会長および2006年度の鍋島大会長の挨拶文をISNのHPへ掲載したとの報告がなされた。

2) 脳研究推進委員会

辻委員長より今後の委員会活動計画について報告がなされた。

- ・委員構成について (2005、2006年度)

委員長 辻 省次

委員 高橋 正身、武田 雅俊、古市 貞一、和田 圭司

の5名で行うことが報告され承認された。

2004年に評議員へ行ったアンケート結果の分析を進めた結果挙げた課題について

- ・脳研究の重要性を他学会とも連携をとり政府の政策にいかに関与させるか
- ・若手研究者へ神経研究、脳研究の重要性をアピールする
- ・任期制の導入に対する提言を出す

3) 国際対応委員会

池中委員長より、大きく分けて2点について報告がなされた。

①ISNにおける動き

2007年8月19日～25日 メキシコのカンクーンにてISN/ASN大会開催、第3回ISN special conferenceの審査の結果、2008年北京で開催することが決定、2009年8月23日～29日にISN釜山大会が開催予定、次期ISN理事選挙開催に伴い、田代理事を推薦したい旨の報告がなされ、審議の結果承認された。

②APSNにおける動き

2006年7月より新Presidentに池中委員長が決定、日本から新理事として柳澤勝彦氏と和中明生氏が就任、2006年7月2日～5日にシンガポールで行われたAPSN大会は盛況のうちに閉会、APSNを学会としてシンガポールで登録、2007年10月15日～18日にAPSN School、18日～20日APSN Symposium on “Glial Function and Activation” が中国の大連で開催され和中明生氏がシンポジウムのプログラム委員、2008年にAPSN大会が北京にて開催。

4) 研究助成金等候補者選考委員会

佐藤委員長より、2006年度の応募状況について、公益信託山村富美記念女性自然科学者研究助成基金、東レ科学技術研究助成、東レ科学技術賞へ応募があった旨の報告がなされた。東レ科学技術賞の選考については、明日の委員会へ一任することが承認された。

課題としては、応募者数が少ないことが挙げられ、委員会で対策を検討することとした。

5) シンポジウム企画委員会

東田委員長より次の報告がなされた。

- ・2006年度大会9月14日に行う理事会主催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」が予定通り開催
- ・「ウイルスベクターによる機能回復をめざす神経遺伝子発現法の理論と実際」を11月以降に行う予定
- ・Neuro2007の記念シンポジウム兼plenary lecturer招聘について

6) 奨励賞選考委員会

津田委員長欠席のため田代委員より報告がなされた。

本年度も応募者が少なく締切を延長して募った。奨励賞選考委員会での書類審査の結果、3名の奨励賞受賞者が決定した旨の報告がなされた。毎年、応募者が少ないことが問題となっており、昨年に引き続き、大会での座長に翌年の奨励賞候補者を推薦していただく提案がなされ、具体的なこ

とは委員会で審議中である旨の報告がなされた。

7) 将来計画委員会

御子柴委員長より報告がなされた。本年度の大会期間中の委員会は脳研究推進委員会と合同で開催する。今後も本年度のような「ゆるやかな連合」となる大会を開催していくことにあたり、他学会との調整や国外へも視野を広げた開催について審議する予定である。

6. プログラム編成報告

鍋島大会長より、第49回大会開催に先立ち挨拶がなされた。今大会の特徴として、若手育成のためのプログラムを多く取り入れたこと、優秀演題賞をもうけたこと、教育講演を実施することなどの報告がなされた。

審 議 事 項

1. 2007年度予算案の件

井上会計担当理事より報告がなされ、承認された。

- ・収入の部：賛助会員の減少により会費収入が2006年度より減少しているため、理事へ再度、賛助会員入会へ誘導するよう呼びかけがあった。
- ・支出の部：理事選挙があるため会議費を増加させた。また、2007年度は日本神経化学会第50回大会にあたるため、50周年記念事業にあたり、第1回理事会で議題にあがった50周年記念ブースの設置と50周年記念式典を行うこととした。記念ブースの設置にあたっては、田代理事を中心に植村先生と出版・広報委員会のなかから人選し、作業委員会を構成し活動を開始することとした。記念式典にあたっては、名誉会員の塚田裕三氏、永津俊治氏、柿本泰男氏に感謝状を贈呈することとした。また、50周年記念号を特別に発行する案を審議したが、時間的な問題もありJ. Neurochem.、Neurochem. Int.の二誌にSpecial issue発行の可能性を問い合わせることでまとまった。発行許可がおりた場合は、改めて編集作業等を検討することとした。

2. 会費納入方法の件

井上会計担当理事より、現在1月、6月、9月に会費再請求を行っているが、会費納入書を紛失したため納入できないという理由から回収率が下がっていることの対策として、学会誌『神経化学』の中に綴じ込み若しくは同封して発送する、という提案がなされ承認された。試験的に45巻4号から実施することとなった。未納者については、メール配信でも随時呼びかけていくこととした。

3. 新評議員推薦の件

今回申請のあった評議員候補者13名について新に審査し了承され、総会に諮ることとした。

4. 名誉会員推薦の件

今回は4名を名誉会員として理事会より推薦することを審査し了承され、総会に諮ることとした。

5. 監事選出の件

小宮監事ご逝去のため、在任期間である2009年総会終了までを宮本英七先生へ依頼することとした。

6. 理事改選の件

田代理事より報告がなされた。科研費審査委員推薦要領が変更されたことに伴い日程が早まったため、それに対応して選挙の日程も例年より1ヶ月早めることとするのが提案され、評議員会へ諮る

こととした。また、2007年2月28日までの任期の理事は以下のとおり。

井上 和秀、佐藤 真、島田 昌一、田代 朋子、遠山 正彌、鍋島 俊隆、
西川 徹、柳澤 勝彦、和中 明生（50音順）

選挙管理委員会を東京近郊の評議員の中から選出し、委員長は委員会での互選とする。

また、遠山理事長より、今後にも必要に応じて他学会と連合して大会を開催していくという学会の意向が述べられ、そのさきがけとして、本大会期間中に日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会、日本神経化学会の執行役員が一堂に会し、第1回目の3学会合同懇談会を開催する旨の報告がなされた。

7. 第50回(2007年度)大会の件

高坂大会長より報告がなされた。来年は第30回日本神経科学大会、第50回日本神経化学会大会、第17回日本神経回路学会大会の連合で2007年9月10日(月)より12日(水)までパシフィコ横浜にて開催される。重点項目は、脳科学の広い分野を含める、アジアを含めた国際化に努める、若手研究者を重視する、プレナリー講演・シンポジウム・ポスター発表に加えて一般口演を重視する、の4つのテーマが掲げられた。

8. 第51回(2008年度)大会および第52回(2009年度)大会長選出の件

遠山理事長より、日本生物学的精神医学会および日本神経精神薬理学会とで協議した結果、2008年度大会も2006年度大会同様3学会で連合開催を行い大会長は武田雅俊理事が承認された。2009年度第52回大会長は田代朋子理事を推薦するという案が挙がった。

9. 評議員再任の見直しについて

田代理事より、評議員数が会則の250名にほぼ達することから、評議員再任について見直しをする旨の提案がなされた。現在、評議員の再任を承諾しているが評議員会への不参加が続いている評議員や会費未納者も少なくない。学会への活発な参加とスムーズな世代交代を促すため、一定の年齢に達したら評議員から功労会員へ移行するシステムである。この件については、次回理事会にて再度審議し2007年度総会に諮ることとした。

10. 会則変更案

評議員再任の見直しについて次回理事会へ持ち越しのため、会則変更についても同様とする。

11. その他

仲嶋理事より、奨励賞の応募者を増やすためにも、どのような方が奨励賞として相応しいと考えて選考するか、学会として再確認しておく必要があるのではとの提案があった。この件については、今後継続して検討していくこととした。

以上を以て予定した全ての議事を終了し、本年度第2回理事会を閉じた。

評議員会議事録

日 時：2006年9月16日（土）11：10～12：10

会 場：名古屋国際会議場「G会場」 431+432会議室

出 席：出席70名、委任状100名（評議員総数225名、定足数45名）

議 長：遠山 正彌 理事長

議 題：合同大会から脳科学連合へ

議事に先立ち遠山理事長、鍋島大会長より挨拶がなされ、以下、活発な議論が交わされた。

1) 三学会の合同大会の在り方（今回は2年連続であることについて）

2) ニューロサイエンスの問題

3) その他の合同の問題

（意見1）

無理に数だけ拡大していくなどの方向をあまり強烈にやっても私の希望とする学会には育っていかないと考える。出来るだけ研究者の利便性をはかるために、今回の大会のようにパスカード一つで色々な興味のある所に行ける、似た様な学会が同時に開催するという事で多忙な先生方にもより多くのチャンスが比較的簡単に得られる。それを考え、やはり緩やかな連合体というのが非常に望ましい。

（意見2）

日本神経化学会はNeurochemistryという面から独自性を持ちながら、じっくりと若い人達を育てるというような学会であってほしいと思う。今大会でも非常に熱心に発表されたが質問が少なかったことは残念であった。ぜひこの学会としては特徴を持った、じっくり発表ができる学会にしてほしい。

（意見3）

今回の緩やかな連合は良い。ただ会が大きくなると過去のような神経化学会の密なコミュニケーションが薄らいでいるが、時代は色々な分野と連携していく必要もある。

（意見4）

完全に合体するのか、緩やかな連合で行くのか、という問題なのだが、やはりそれぞれの特徴を活かした形でやるという意見が多い。今回の大会のかたちが理想的である。

（意見5）

緩やかな連合は非常に良い。出来れば何年かに1回くらいは神経内科的な神経難病の学会とも一緒に行える合同学会も作っていただきたい

（意見6）

現在の神経化学会は基礎の先生の勢力が強く我々臨床にとって敷居が高いと思っている。そういう意味で精神学会系の所と緩やかに合同すれば、臨床系も気軽に参加でき賛成。

（意見7）

他学会との合同はポスターを見ても勉強になった。独自性を保ちながら合同の会を開催するのは大変良い。

（意見8）

元々神経化学懇話会は臨床の精神病、神経内科などの病気等を物質レベルで解明しようということから基礎の研究者、生理学、生化学、薬品学の研究者が集まって始めたのが神経化学工学会で、そこから

神経化学会になり世界で一番古い学会ということで我々は意識を持って世界をリードしようと考えている。やはり特徴をだしながら且つ色々な学会と緩やかな連合が一番良いのではないかというのが委員会でもまとまった意見である。

(意見9)

何のために緩やかな連合をするのかというときに、例えば学会内の会員、その中の交流をより幅広くしようということと、学会から外に発信するという場所でもあっても良いかと思う。そういった時に色々な緩やかな連合の中でその中で我々学会がどういうポジションをとっているのかということを明確に出したほうが良く、ただ単に集まって情報交換の場であるだけでは少し物足りないのではないかと感じている。

(意見10)

何年かに1回は神経化学会単独開催があるのが良いと思う。相手方の学会との意向も充分汲みつつ実現したら嬉しいと思っている。

(意見11)

連合も良いが単独というのも何年かに1回は必ずやって我々のディスカッションをきちんと行う学会というのを大事にしていけたらと思う。

(意見12)

緩やかな連合に賛成。フレキシブルにやっているうちに収まっていくと良いと思う。

本質的な単独開催は重要であるので、緩い連合の仕方では解決できるのではないか。自分達は自分達の閉じた学会をするけれども、たまたま同じ会場で同じ場所で他の学会をやっている。無関係の同時開催というだけにしても、我々のプログラムだけをやっていながら来たついでに興味のあるシンポジウムがあったら聞けるという程度であれば可能だと思う。この様な形でやっていくということに関してはどうか。

(意見1)

賛成であるが、専門家の間で熱い議論をしたいから来ているのに、それが出来なくなるのは良くない。そのため単独大会をベースにして同時に同じ会場でやっていて、せっかく一緒にやるのなら合同のシンポジウム等を企画しつつ行うべきである。この意見を基本コンセプトとして守っていかないと、この学会の伝統である非常に熱いディスカッションというのは生きてこないのかと思う。

また、遠山議長より以下の提案事項が挙がった。

評議員の定数が現在225名であるが、今回新に推薦が承認されればほぼ満席になる。年齢を見ると、これまで学会に功績があり活躍されている先生も評議員の中にいるが、ある一定の年齢に達した場合、例えば功労会員(仮称)というかたちに認証し評議員会にも出席・発言も可能であり、学会の運営にアドバイスができる。もう一つは9,000円に会費を下げるという形で、70歳を基点として評議員から功労会員(仮称)への移行が今理事会で提案されたことについて説明があり、功労会員(仮称)の設置と、70歳を基準とすること、功労会員は評議員会に出席し発言できる、という原則は承認された。2007年度に会則変更を行う予定である旨の報告がなされた。

以上を以って、本年度の評議員会を閉じた。

総会議事録

日 時：2006年9月16日（土）

会 場：名古屋国際会議場「G会場」 431+432会議室

出 席：出席66名、委任状186名（会員総数1749名、定足数175名）

議 事：

1. 理事長報告

遠山理事長より、1年半に渡り若手の育成、国際化、臨床との融合という3つの柱で活動してきたことについて挨拶がなされた。

2. 庶務報告

田代庶務担当理事より会員状況報告等、庶務関連報告がなされた。また、黒川正則先生、小宮義璋先生に対し追悼の意を表し黙祷を捧げた。

また、現在の理事のうち9名の任期は2007年2月末日までとなっている。通常は投票が来年1月であるが科研費審査員の推薦制度の改正に伴い、理事選挙および科研費審査員推薦の日程を1ヶ月程早める、という提案について承認された。さらに、慣例で選挙管理委員会の人選は庶務担当理事に一任することが了承され、理事選挙と科研費審査員推薦について同一被選挙人名簿を使用することについても了承された。

3. 会計報告

第8号議案、第9号議案、第10号議案で報告する。

4. 出版・広報報告

柳澤出版・広報担当理事より、主に2006年度の活動として、学会ホームページの管理・運用を事務局へ順調に移行できたこと、英文ホームページの作成にあたり原稿の収集、会員へE-mail配信が現時点で7割程度の同意を得て既に機能していること、会員検索システムが利用可能になったのでIDとパスワードを再連絡することである。来年は日本神経化学学会が発足50年という節目であるため、50周年記念ブースの準備を出版広報委員会も行う旨の報告がなされた。

6. 委員会報告

①将来計画委員会

御子柴委員長より、以下の報告がなされた。

- ・国際化を如何に進めていくか

国際対応委員会と強調しながらアジアを中心としながら外国の人達が参加できるような大会にしたい。そのためシンポジウムや特別講演など現在は全部英語で行っているが、これを更に続けていく。

- ・学会運営に関して

他学会との緩やかな連合が重要であるが、その中で神経化学学会の独自性いうものを如何にだしていくかということは今後は審議していくこととした。それから既にやっている講演やポスターの優秀発表賞等を設ける必要が今後あるであろうということ、シンポジウムとワークショップとオーラルを一つの連携として作っても良いのではないかという議論もなされた

・ジェンダー問題

女性会員を出来るだけ増やしていこうということで学会の中に育児の休憩室、保育施設等も設ける必要があるだろうということになった。今後も将来計画委員会と脳研究推進委員会と国際対応委員会の3つの委員会は一体となりながら、この神経化学会というものを大きく国際的に育てていかなければいけないということを確認しあいながら、今後は大会長、理事長を中心としながら進めていくこととした。

②脳研究推進委員会

辻委員長欠席のため御子柴委員長より、神経内科系の会員が少ないという問題、脳研究の重要性を社会全般にアピールしていくこと等の報告がなされた。

③国際対応委員会

池中委員長より、ISNとAPSNについて報告がなされた。ISNについては、メキシコのカンクーンでISN大会が2007年8月19日から25日に開催される。また、ISNよりTravel award、Advanced school、ISN young scientist lecture ship awardが2007年1月31日応募締切。2009年8月23日から29日はプサンで開催。

APSNについては先月シンガポールに登録し、独立した学会となった。2008年に北京で大会が開催。国際対応という意味では2008年が北京、2010年か2012年頃までには土台が固まり、国際大会との合同も視野に入れられるようになればと検討している。

④出版・広報委員会

第4号議案で報告した。

⑤研究助成金候補者選考委員会

佐藤委員長より、本年度応募のあった東レ科学技術研究助成へ2件、東レ科学技術賞へ2件、公益信託山村富美記念女性自然科学者研究助成基金「山村フェロー」へ1件を推薦した旨の報告がなされた。なかなか応募者が増えないということが問題点になっている。e-mailでは選考委員も分かる限りでは載せるようにしているが、今後は応募実績等も含めて載せ、先生方の応募増を計りたいと考えている。

⑥シンポジウム企画委員会

東田委員長より、2006年度の理事会主催シンポジウムは、150人程の参加者で成功に終わった旨の報告がなされた。また、将来計画委員会が出た、学会と学会の間に一つ神経化学会として何かを実施すれば良いのではないかという議論について、冬の学校的なものを金沢で「ウィルスベクターによる機能回復を目指す神経遺伝子発現法の理論と実際」というテーマで行う予定である。それから、第50回日本神経化学会大会neuro2007が開催される際に記念シンポジウム及びプレナリーレクチャーについて、4月に名古屋大学でシンポジウム企画委員会を開催し、ノーベル賞受賞者を含む9人の講演者候補が決定しコンタクトをとった結果、ドイツからH. Betz氏に決定した旨の報告がなされた。

7. 2006年度奨励賞選考結果報告

津田委員長より本年度の選考経緯と奨励賞受賞者の報告がなされた。この後、同会場にて行われる受賞シンポジウムにて最優秀奨励賞を選考する予定である。

2006年度奨励賞受賞者

・澤本 和延(慶應義塾大学医学部 プリヂストン神経発生・再生学寄附講座)

「成体脳における神経細胞の移動制御機構」

Mechanisms of neuronal migration in the adult brain

- ・田熊 一敬(金沢大学・大学院自然科学研究科・薬物治療学研究室)

「脳グリア細胞遅発性アポトーシスの分子メカニズム」

Molecular Mechanism of Delayed Apoptosis in Astrocytes

- ・東田 千尋(富山大学 和漢医薬学総合研究所 民族薬物研究センター 薬効解析部)

「軸索およびシナプス形成の促進による神経変性疾患の克服－治療薬開発と病態機序の解明に向けて－」

Overcoming several neurodegenerative diseases by axonal and synaptic formations – the development of therapeutic medicines and unraveling pathophysiological mechanisms –

(50音順／敬称略 所属は応募時のもの)

8. 2005年度決算の件

井上会計担当理事より、2005年度決算書が説明された。

9. 2005年度監査報告

三木監事より監査報告がなされ、了承された。

10. 2007年度予算案の件

井上会計担当理事より、2007年度予算案が提案され了承された。また、会費徴収率を上げるため、学会誌『神経化学』の4号へ会費納入書をつけて配布する提案について了承された。

11. 評議員選任の件

新評議員として以下の24名が示され了承された。

荒川	義弘	東京大学医学部附属病院臨床試験部(副部長)
井上	猛	北海道大学病院精神科神経科(講師)
上原	孝	北海道大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬理学研究室(助教授)
鶴川	眞也	名古屋市立大学大学院医学研究科分子形態学(助教授)
大西	浩史	群馬大学生体調節研究所バイオシグナル分野(助教授)
大森	哲郎	徳島大学医学部ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野(教授)
岡澤	均	東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野(教授)
岡本	仁	理化学研究所脳科学総合研究センター神経分化修復機構研究グループ(ディレクター)発生遺伝子制御研究チーム(チームリーダー)
小澤	寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学(教授)
加藤	忠史	理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム(チームリーダー)老化・精神疾患研究グループ(グループディレクター)
加藤	総夫	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター神経科学研究部神経生理学研究室(教授)
岸本	年史	奈良県立医科大学精神医学(教授)
久住	一郎	北海道大学病院精神科神経科(講師)
車地	暁生	東京医科歯科大学大学院精神行動医科学(助教授)
崎村	建司	新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野(教授)
高島	明彦	理化学研究所脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チーム(チームリーダー)
等	誠司	自然科学研究機構生理学研究所分子神経生理部門(助教授)

藤本	一朗	東京大学医科学研究所 (特任助教授)
松本	昌泰	広島大学病院 (副病院長)
三國	雅彦	群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野 (教授)
南	雅文	北海道大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬理学分野 (教授)
谷内	一彦	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 (教授)
山本	直樹	東京医科歯科大学医学部附属病院精神科 (講師)
吉田	成孝	旭川医科大学医学部解剖学講座機能形態学分野 (教授)

(任期2009年総会終了まで、所属は申請時のもの)

12. 名誉会員推薦の件

遠山理事長より、理事会で審議された以下の4名について推薦され了承され名誉会員証が授与された。

植村 慶一 氏
片岡 喜由 氏
加藤 尚彦 氏
武富 保 氏

13. 次期大会の件

遠山理事長より次期大会について説明がなされた。次回は日本神経科学学会、日本神経回路学会とともに開催となる。

第50回日本神経化学学会大会 2007年9月10日～12日 パシフィコ横浜

国際神経化学会 (ISN) 入会について

国際対応委員長 池 中 一 裕

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

ISNに入会すると、

- 1) その年の12月までの会費が免除になります。
- 2) ISN大会の参加費が会員レートになります
- 3) Journal of Neurochemistryの購読料が割引になり、online版には無料でアクセスできます。
- 4) Neurochemical Societies newsletter, Neurochemistry Newsが年に2回送付されます。

入会資格：Ph.D., M.D.もしくは同等の学位を有するもので、広く神経化学に関連した活動を行うことが期待できる人。

年 会 費：US\$40

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

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

Dr. Roger F. Butterworth
Director, Neuroscience Research Unit
Professor of Medicine, University of Montreal
Hopital Saint-Luc du CHUM
1058 St-Denis Street
Montreal, Quebec
H2X 3J4 Canada
Email: isn.butterworth@sympatico.ca

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

理事長のご挨拶

理事長を退任するにあたって

日本神経化学会 理事長 遠山 正 彌

平成18年9月14日から16日まで名古屋大学鍋島会頭の下、日本生物学的精神医学会学会、日本神経精神薬理学会学会との合同の第49回日本神経化学会学術総会が開かれました。大変盛況裡に終わりましたことは皆さんをご存知のとおりです。鍋島先生はじめ学会の運営に携わっていただきました皆様のおかげと心より感謝しております。内容的にも臨床的課題を基礎医学の視点で切り込む演題が多く見られましたことは本学会の特徴と今後の進むべき方向性を示していると思います。また英語で発表されるシンポジウムも多く国際化への対応が根付いてきた感がいたします。

私どもの現在の執行部はまもなく2年の任期を終え、来年度は新しい執行部で本学会が運営されることとなります。また来年は50周年という節目の年で神経科学会との合同学会ではありますが記念のイベントも用意されております。パワフルな新執行部で日本神経化学会が一層の発展を遂げますことを期待するとともにこの弱小の理事長をお助けいただいた幹事会、理事会、会員の先生方および事務局の方々に心より御礼申し上げます。

この2年間、日本神経化学会の理事長とともに大阪大学医学系研究科科長も同時に勤めさせていただき「研究」について考えさせられる様々な局面に遭遇いたしました。その感想を少し述べさせていただきます。本来「研究」とは楽しむべきものでした。知的好奇心を満足させるためにあるいは社会的使命感により、100の失敗から幸運にも1つの成功を得たときの喜びのために研究に没頭していました。その積み重ねが自然と研究者の評価を作り上げたものです。それが研究を楽しむ結果を味わうよりも少しでも良い雑誌に載せることが目的と化してしまいました(私どもの教室も例外ではありません)。良い成果を良い雑誌に出して世に広く自分の業績を知ってもらうことは研究者として当然のことです。しかしながら業績の内容の吟味よりもNature, Cell, Scienceに載ればよい業績として高く評価され、そのことがプロモーションと研究費のドライブフォースとなりました。行き過ぎた業績主義が本来の研究から逸脱を招きました。また我々はポストク制度も流動性、モチベーションの上昇などから高い評価をしてきましたがそれが本当に正しかったのでしょうか。採用された当初は確かに良く働くでしょう。しかし3年目になれば次のポジションが気になるのは人として当然のことでしょう。次の職にあたるには良い評価を得なければなりません。そこに闇が入り込む隙ができて不思議ではないかもしれません。ポストクの数少なく流動性のないわが国では現状のポストク制度は問題がありすぎるといっても過言ではないでしょう。かといって業績もなくモチベーションも低い研究者がパーマネントポジションを占めることは組織として致命的です。この二律背反のはざままで悩むこととなります。パーマネントポジションを任期化する動きが急ですが、これもポストク制度と同様の危険をはらんでいます。私どもの医学部ではすべてのポジションに任期制を導入する予定でしたがこの現状をみてごく限られたポジションへの導入に留めました。神経化学会の先生方に置かれましては是非研究を楽しんでください。

大学や研究所の抱える問題も深刻です。いまや産官学の連携は大学のみで重要な位置を占め、産官学といえば評価の最先端に位置し、もてはやされています。30年前にはまさに想像だにできませんでし

た。太平洋戦争を挟み日本人の評価は右から左へ極端な180度変化を常とする傾向がありますが産官学に対する評価変化も日本人得意の180度変化と重なって見えてしまいます。社会の流れと必要性が産官学の共同研究をその位置まで引き上げたのでしょうか、産官学の共同研究が大学の心臓部であると声高にいわれますと、根が素直でないせいもあり本当にそうであろうかと一步引いてしまいます。大学には起業家を目指す学生も当世のことですから相当数入学するでしょう。しかしながら大半の学生はサイエンスを求めて大学に入学するのではないのでしょうか。言い換えれば「大学はサイエンスの場」というのが社会認識です。さらに極言しますと「サイエンスの場であるとの評価を失った大学、研究所は大学、研究所として存在し得ない」のです。大学の大きな使命の一つは学生に自然や生命の不思議を認識させ、論理性と非論理性より成るサイエンスの面白さを味あわせることにあると思います。

確かに現在工学領域、情報領域はもとより医学系、生命科学系でも多くの有望なシーズがだされ、企業と提携して或いは自らベンチャーを立ち上げ商品化する試みがなされ、成功を収めているケースも多々あります。でもよく考えるとそこに到達するにはどのようなシーズでも長い雌伏の時があった筈です。何が言いたいかと申しますと基礎研究の積み重ねなくしては花が咲かないということです。実がなりますと多くの研究が一見無駄に終わっているようにも見えますし、そう判断しがちです。しかし果たして本当にそうでしょうか。それらの研究が決して無駄ではないことは我々の日常の実験を考えてみればよくわかります。我々は一つのポジティブデータを証明するためにはレフェリーに言われるまでもなくどれだけ多くのコントロール実験を積み重ねていることでしょう。いま日本の科学行政も企業もマスコミも果実を積むことだけに執心しているように思えてなりません。苗から育てる努力と忍耐がこれほど必要とされているときは今をおいてありません。手早く成長する杉をむやみに植えて里山をなくした行政の愚を繰り返してはなりません。大学、研究所は実のなる苗を育てる場です。国も、企業もその観点で共同研究を推進してほしいと切に望みます。

委員会だより

将来計画委員会

委員長 御子柴 克彦

日時：2006年9月14日（木） 11：00～12：10

場所：名古屋国際会議場 会議室436

出席者（敬称略）：御子柴克彦（委員長）、池中一裕（副委員長）、岡野栄之、岡本 仁、鹿川哲史、片山泰一、小泉修一、高坂新一、佐野 輝、高橋正身、辻 省次（脳研究推進委員会委員長）、津田正明、橋本 均、丸山和佳子、山形要人、米田幸雄、和田圭司

欠席者（敬称略）：五嶋良郎、仙波恵美子、古市貞一、

議事に先立ち、委員長から脳研究推進委員会との合同会議とする旨の提案があり、審議の結果、同提案が承認された。

報告事項：

- 1) 将来計画委員会報告：御子柴委員長より配布資料に基づき前回議事の報告。
- 2) 脳研究推進委員会報告：辻委員長より配布資料に基づき前回議事の報告。
- 3) 国際対応委員会報告：池中委員長よりAPSNとISNへの日本人参加の必要性について報告。

協議事項：

- 1) 脳研究の重要性について
 - 委員長から、本委員会の重要性について説明があった。特に三委員会は相互にリンクしているので脳研究推進委員会と将来計画委員会を合同で、そして国際対応委員長にも出席して頂いた旨の説明があった。その後、各委員の意見を聴取。
 - 国家予算に占める脳研究関連予算減少に対する憂慮。
 - 分子と化学の接点を強調して新しい流れを作る重要性も指摘された。
 - 薬学部6年制施行に伴う学生会員減少への対応策を考慮する。
 - 医学部の専門医制度施行に伴う研究者減少への対応策が必要である。神経化学会から新制度について要望を出すなどの必要性も議論された。
 - もともと神経機能の物質的基盤を明らかにする立場なので物質研究の特徴を生かす方策を模索する必要性も議論された。

2) 他学会との連携について

- 合同大会よりはむしろ連合大会を模索する意見がほとんどであった。
- 異分野との融合もきちんと視野に入れる必要性。
- 科研費の新細目申請の可能性模索。
- 神経学会Neurologyとの連合も考慮する。特に神経内科の先生方をどのように取り込むかについても論じられた。
- 必要に応じて質的に少し異なるような他学会との連合も適宜模索することの可能性も議論された。
- 特に連合をした大会の中における神経化学会としての特徴・独自性を意識して発揮出来るようにする。

3) 今後の神経化学会大会のあり方について

- 情報収集する上での神経化学会のメリット性や差別化を図る。
- 討論時間の延長も再度議論する意見が多かった。
- 基礎的実験科学学会と臨床的学会との連合や合同による振れを意識する。
- 学生の学会参加費用を軽減するなど、学生会員増加の為に具体案を練る必要性が議論された。

結論として以下のようにまとめることが出来る。

「神経化学会は世界で最初に作られた学会の特徴・独自性を強調しながら討論の時間を十分に取り、口頭発表を多くしてシンポジウムの数は少なくし、若手の育成の場とする。また運営方式は合同大会としてではなく、他の臨床、基礎の学会とのゆるやかな連合を行いながら、日本神経化学会の研究レベルを高めていくことが重要である。」

以上。

脳研究推進委員会

委員長 辻 省 次

日 時：平成18年9月14日 11:00-12:00

場 所：名古屋国際会議場 会議室436

脳研究推進委員会からは、これまでの委員会活動の報告を行った。平成16年度に評議員に対して行ったアンケート調査に基づき、検討課題として次の3点を設定した。

1. 脳研究の重要性を、科学政策決定に反映させていく機構を、学会間の連携のもとに具体化する。
2. 将来の脳研究を担う若い世代(具体的には、高校生、中学生、小学生など)に対して基礎研究、脳研究のおもしろさをいかに伝えるか、について、具体的な提案を検討する。
3. 独法化、任期制の導入などを受けて、大学の抱える問題が増えてきており、これに対する対応を検討する。

これらの3課題について、今年度中に、報告書をまとめる予定である。

今回の合同委員会では、学会のあり方、脳研究の科学政策などについて、一定の結論を得るというよりは、これらの問題について委員から幅広い意見の交換が行われた。

その主な内容としては、神経化学会のあり方に関連して、合同学会の位置づけについては、緩やかな連携を進めていく方向が良いのではないか、学会の活性化という意味では、若手研究者にとって魅力があり、一定の若手研究者が参加してくるような学会にしていくことが大切である、などの意見が出された。研究分野としては、epigeneticsなど、新たな研究分野を積極的に取り込んでいく必要がある、との意見が出された。

脳研究の科学政策については、総合科学技術会議において、生物系の研究を理解する議員が少なく、化学、物理系の人達に脳研究の大切さをアピールすることは容易ではないことが問題点として提起された。また、脳研究に関する特定領域研究のあり方などについても、幅広い分野と連携しながら特定領域研究を提案していく必要性などが討議された。

脳研究の研究基盤の整備として、brain bankの整備の必要性などが提起された。

今回は、脳研究推進委員会と将来計画委員会合同委員会として最初の会合であり、幅広い分野に関する問題提起をするという形で意見の交換がなされた。今回提起された問題点について、今後より具体的に検討を進めていく予定である。

研究助成金等候補者選考委員会

委員長 佐藤 真

日 時：平成18年9月14日（木）12：10－12：40

場 所：名古屋国際会議場 会議室135（名古屋市）

出席者：佐藤 真（福井大、委員長）、西川 徹（東京医科歯科大）、久永 真市（首都大学）、堀尾 嘉幸（札幌医科大）、森 則夫（浜松医科大）

欠席者：西澤 正豊（新潟大）、田中 英明（熊本大）、

審議事項

1. 平成18年度学会内応募状況

（1）東レ科学技術研究助成（学会推薦枠2件）

本募集に対し3件の応募があり、研究内容、これまでの業績などを検討した結果、以下の応募者2名（順不同）を神経化学会推薦として、理事長に報告することとした。

- ・澤本 和延（慶應義塾大学医学部 プリヂストン神経発生・再生学寄附講座助教授）
「正常脳と虚血脳における新生神経細胞の移動制御機構」
- ・鶴川 真也（名古屋市立大学大学院医学研究科分子形態学 助教授）
「内耳有毛細胞機械電気変換イオンチャネルの単離と機能解析」

（2）東レ科学技術賞（学会推薦枠2件）

本募集に対し2件の応募があり、研究内容、これまでの業績などを検討した結果、以下の応募者2名（順不同）を神経化学会推薦として、理事長に報告することとした。なお、候補者2名については前日の理事会にて、候補者としての要件は満たしている旨の理事会承認（すなわち、学会として推薦を検討するに値する候補者であるとの承認）は得ており、本委員会一任のもと、改めて検討を行った。

- ・御子柴 克彦（東京大学医科学研究所 脳神経発生・分化分野 教授）
「IP3 受容体 /Ca²⁺ チャネルの構造・機能及びその生理機能の解明に関する先駆的研究」
- ・井上 和秀（九州大学大学院 薬学研究院 薬効解析学分野 教授）
「神経因性疼痛の発症メカニズムにおけるミクログリアと ATP 受容体の役割」

2. 学会を通じての申請増への働きかけについて

学会へのさまざまな助成金・賞への推薦依頼が少ない現状について、状況の分析、今後の対応を議論した。今後引き続き、申請依頼を適宜評議員等へ電子メールを活用し行うこと、その際、過去の推薦状況（推薦実績）をあわせて案内することとなった。

シンポジウム企画委員会

委員長 東 田 陽 博

1. 49回大会の理事会主催シンポジウムは「自閉症スペクトラムを理解して、分子解明をめざそう」のタイトルで200名弱の参加者をえて行われた。
2. 将来計画委員会より出ていた大会と大会の間のある時期、シンポジウムやワークショップを組むと言う企画にたいして、「ウイルスベクターによる機能回復をめざす神経遺伝子発現法の理論と実際」というプログラムを平成19年1-3月のあいだに金沢で行うことを計画している。
3. 第50回神経化学会大会／Neuro2007の記念シンポジウム兼plenary lecturer招聘について。

3月の理事会で、候補をシンポジウム企画委員会で選定し実行委員会等の審議をへた後、東田が候補者に一番近いひとに招聘依頼をすることになった。4月に名古屋大学でシンポジウム企画委員会を開催し、ノーベル賞受賞者を含む9人の候補を決定した。5月より順次候補者へのアプローチを含め情報収集等をはじめた。6月 P. Greengard 候補に宮本英七先生よりコンタクトし、A.G. Gilman 候補に羽賀先生よりコンタクトをとるも、両方から忙しいなどの返事をもらった。7月、H. Betz 候補に御子柴先生より連絡してもらい、OKをもらった。Neuro2007にはヨーロッパからの招聘予定がなく、また、J. Neurochemistry の 50th anniversary review issueにも書かれるなど、H. Betz 候補はよく知られていて、承認された。

奨励賞選考委員会

委員長 津 田 正 明

本年度も、残念ながら応募者が少なく、応募締め切り期限を延長して応募者を募ることになった。最終的には、6名の応募者を募ることができ、何とか選考に入れた。これには、理事や関係者の方々にたいへんお世話になった。

ここ数年の傾向ではあるが、応募者の申請が増えるどころか減る傾向にあるのは、やはり寂しい気がする。少し全体的な問題があるのかもしれない。しかし、選考委員会としてはその問題はさておき、応募者数を増やすための具体的な方策を練る必要もあるように思うが、実際に応募を募ってみないとその年度の応募状況がはっきりしない所もあって、最初から具体的な方策のもとに応募者を集めるのがよいかどうかは難しい。いずれにしても、理事や選考委員経験者の方々が予め若手研究者に声をかけていただいておくのが一番よいように思う。

さて、2006年度の奨励賞受賞者として、澤本和延氏（慶応大・プリジストン神経発生）、東田千尋氏（富山大・和漢医薬学総合研究所）、田熊一敏氏（金沢大・院・自然科学研究科）の三氏が書面審査で選考され、さらに受賞シンポジウムの講演発表で澤本氏と東田氏の二名が最優秀奨励賞を受賞された。少し選考過程の紹介をさせていただくと、書面審査では実は澤本氏がダントツで他を引き離していたが、選考委員からのポイントを集計した総ポイント制で上位三名の方を選ばせていただいた。残念ながら今回受賞を逃された方たちの研究もユニークで面白いものが多く、またの応募をお願いしたい。

しかし、受賞シンポジウムでは最終的に二名の方に最優秀奨励賞を授与することになった。最優秀奨励賞選考において、英語によるプレゼンテーションも重要な選考対象となっており、選考会では東田氏の発表が高く評価された。勿論、澤本氏、田熊氏らの発表もよかったのだが、東田氏があの何人もの理事の矢継ぎ早の質問に適切に答えていたのが好印象を与えたように思う。そこで、選考委員会は真二つに割れた。その理由は、澤本氏のような将来の神経化学会を背負っていただけるような本格派は勿論だが、それぞれの領域でしっかりと研究を進めている地道派（？）にも受賞の機会を与えるべきであるという意見によく表れていた。実際には、どの委員も同じ考えであったが、最優秀奨励賞を一人とするとどちらも捨てがたいということで意見が分かれた。しかし、最終的に、過去に二名の最優秀奨励賞を出した例もあることから、今回も最優秀奨励賞を二名の方に授与することで落ち着いた。この選考結果は、発表後多くの学会メンバーの賛同を得ることができた。選考会で一人の選考委員が、「東田氏のように目立たないがそれぞれの領域でしっかりと活躍している若い人にも将来の神経化学会を担ってもらうことも大事でしょう」とおっしゃった言葉が、今でも印象深く残っている。

以上。

国際対応委員会

委員長 池 中 一 裕

国際対応委員会は平成18年9月14日に行われた。

決定事項

国際神経化学会 (ISN) のYoung Scientist Lectureship Award に日本神経化学会奨励賞受賞者を積極的に推薦していくことが決定された。

審議事項

アジア・オセアニア神経化学会 (APSN) を日本で開催できるかどうか審議された。APSNは次回2008年は北京で開催することが決定しているので、2010年の53回大会、もしくは2012年の55回大会時に合同開催をしてはどうか、という意見があった。しかし、現在日本神経化学会大会のあり方が決定されていないので、もうしばらく様子を見てから決定することになった。

出版・広報委員会

委員長 柳 澤 勝 彦

当委員会では、(1) 機関誌「神経化学」の企画・編集ならびに印刷・発送(業者委託)、(2) 学会ホームページの作製・管理・運用(学会事務局との共同作業)、(3) 会員連絡・検索システムの構築、および(4) 広報活動を行なう。(1) から(4) までの作業については、それぞれ、柳澤*・道川、島田*・浅井、仲嶋*・山田、木山*・馬場が担当(* 責任者)している。平成18年度における活動状況の概略は以下のとおりである。

1. 機関誌関連

これまでどおり年4号発行する。2007年第1号の「輝け次代の担い手たち」の執筆者については、島田、仲嶋、木山、柳澤が1名づつ推薦する。

2. 学会ホームページ関連

- ・学会ホームページの管理、運用作業を学会事務局に移管した。
- ・会員情報検索システムをホームページ上でID とパスワードの入力により利用できる状態とした。
- ・ホームページ英語版の充実に向け検討を開始した。年会情報と理事紹介は既に英語で掲載されているが、今後、学会の紹介(学会の設立目的・歴史・特徴など)、活動状況や入会案内をも英語で掲載する方向で検討する。

3. 会員連絡・検索システムならびに e- メール配信関連

- ・e- メール配信を、この方法による情報配信に同意した会員を対象に開始した。
- ・学会ホームページ上の会員情報検索システムに会員情報(氏名、メールアドレス、所属、所属先住所、所属先電話番号)を公開することについて、同意・不同意の確認作業を行った。

4. 広報活動関連

- ・一般向けの広報活動としてホームページ上に脳研究のトピックを紹介する準備を開始した。多くの学会のホームページを閲覧し、一般向け企画の傾向を調査した結果、以下の様な方針で「サイエンストピック(仮)」的なコンテンツを作成することとした。
- ①高校生や大学生レベルを対象に研究トピックの紹介を行う。
- ②図や写真を1～2枚加え研究トピックをA4用紙1ページ以内に簡単に解説する。
- ③使用した図は可能ならば講義などで広く使える様にする。
- ④テーマなどの偏りがないよう原稿依頼する。
- ・ISN に対する広報活動として本学会の大会開催予定や活動報告を Neurochemistry News などで紹介した。

奨励賞受賞者研究紹介

成体脳における神経細胞の移動制御機構

Mechanisms of neuronal migration in the adult brain

澤本 和延

(慶應義塾大学医学部 プリヂストン神経発生・再生学寄附講座)

1. はじめに

成体哺乳類側脳室の外側壁付近に存在する脳室下帯 (subventricular zone: SVZ) においては神経幹細胞から継続的に神経細胞が産生される¹⁾ (図1)。これらの神経細胞は鎖状細胞移動 (chain migration) と呼ばれる特殊な様式で移動する。すなわち、鎖状の細長い細胞塊を形成して脳室下

帯の中に形成される複雑なネットワークの中を移動し、その後、嗅球へ通じる吻側細胞移動経路 (rostral migratory stream) に入ることが知られている (図2)^{3) 4) 5)}。

これまでに報告された組織培養実験の結果は、脳室周囲に存在する中隔および脈絡叢で発現する分泌性のタンパク質 Slit がこの神経細胞の移動に

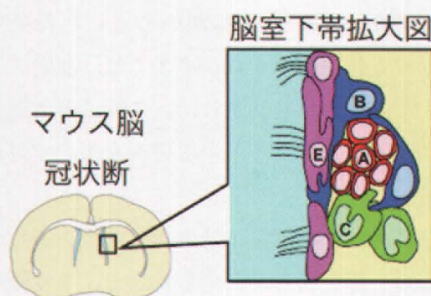


図1 脳室下帯の細胞構築²⁾

側脳室外側壁の脳室下帯には、繊毛を有する上衣細胞 (E)、神経幹細胞として機能するアストロサイト (B)、一過性増殖細胞 (C) および高速で移動する新生神経細胞 (ニューロblast) (A) が存在する。

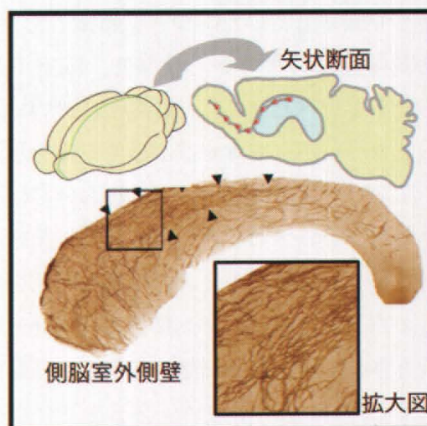


図2 脳室下帯における鎖状細胞移動⁷⁾

(上) 脳室下帯で産生される新生神経細胞は鎖状に連なって前方へ移動し、嗅球に達する。(下) 側脳室外側壁のホルマウント標本を新生神経細胞マーカーである PSA-NCAM の抗体で染色したもの。複雑なネットワークを形成している様子が観察できる。

関与することを示唆していた。しかし、どのようにして脳脊髄液中の分子が脳室下帯に到達して作用するのか、そのメカニズムは不明であった。脳室壁には繊毛を有する上皮細胞が存在し、この繊毛の鞭を打つような運動が脳脊髄液の流れをコントロールしていると考えられている⁶⁾。我々は、正常脳の神経細胞の移動方向の決定における脳脊髄液流の関与について調べた⁷⁾。さらに、マウス脳梗塞モデルと種々の細胞標識法を用いて、脳室下帯で生まれる神経細胞が嗅球以外の損傷部位に向かって移動する能力を有するかどうかについても検討を行った^{8) 9)}。

2. 正常脳における神経細胞の移動制御における脳脊髄液流の関与⁷⁾

まず最初に、脳室内の脳脊髄液流の方向と上皮細胞の繊毛運動の方向、及び脳室下帯における神経細胞の移動方向を解析して比較を行ったところ、これらが一致することが明らかになった。繊毛が発達しないため正常な脳脊髄液流が起こらないTg737^{orp}キーマウスにおける神経細胞移動の方向を解析したところ、嗅球への移動効率が著しく低下していた。つぎに標識したSlitタンパク質を脳室の後方から投与し、脳室下帯における分布を調べたところ、野生型においては後方から前方へ向かって薄くなる濃度勾配を示したが、Tg737^{orp}キーマウスにおいてはそのような勾配が形成されなかった。最後に脈絡叢から放出される分子の脳内における濃度勾配を変化させるため、脈絡叢を前方へ移植した。野生型の脈絡叢を移植すると神経細胞の前側への移動が阻害されるが、Slit遺伝子のノックアウトマウスの脈絡叢ではそのような活性が低下していた。以上のことから、脳脊髄液流によって形成されるSlitタンパク質の濃度勾配が神経細胞の移動方向の決定に関与すると考えられた。

3. 傷害部位への神経細胞の移動

傷害を受けた脳におけるニューロン新生のメ

カニズムの解析は、再生医学の観点から注目を集めている。脳梗塞モデル動物を用いた研究では、虚血によりニューロンが失われた部位に、新生ニューロンが出現することが報告されていた^{10) 11)}。しかしながら、これらの新生ニューロンが傷害部位で生じるのか、あるいは脳室下帯から移動してくるのかは明らかではなかった。われわれは、傷害を受けた脳が再生する際の新生ニューロンの挙動を解析する実験系として、マウス中大脳動脈閉塞モデルを確立した。さらにこの脳梗塞モデルマウスの系を用いて、線条体に出現する新生ニューロンの起源を明らかにする目的で線条体および脳室下帯の細胞を細胞タイプ・部位特異的に標識し、長期的に追跡した。その結果、線条体に存在する細胞からは新生ニューロンは生じないが、脳室下帯で生まれた新生ニューロンが鎖状の構造を作りながら梗塞巣へと移動し、線条体内でシナプスを持つ成熟ニューロンに分化することが明らかになった⁸⁾。この結果は新生ニューロンがなんらかのメカニズムによって傷害部位を認識し、本来脳室下帯から嗅球へ向かって前方へ向かう移動方向を変化させ、線条体へ向かって移動することを示唆している(図3)。興味深いことに、線条体内を移動する新生ニューロンの多くは、血管に沿って存在することが観察された。このことは血管が新生ニューロンをガイドする役割を果たす可能性を示唆している。

さらにわれわれは傷害時のニューロン新生の制御機構の一端を明らかにする目的で、上皮細胞増殖因子EGFの関与を解析した⁹⁾。損傷脳にEGFを投与すると新生ニューロンの数が増加することが報告されていたが、脳室下帯においてEGFに応答し増殖・分化する細胞の種類は不明であった。われわれは、前述の脳梗塞モデルマウスを用いて、脳虚血下ではEGF受容体を発現する一過性増殖細胞の数が増加することを見出した。さらにEGF投与を中止したのちに、線条体および脳室下帯における新生ニューロンの数が増加したことから、脳梗塞におけるニューロンの再生が、EGF

による一過性増殖細胞の増殖誘導によって促進できることが明らかとなった。

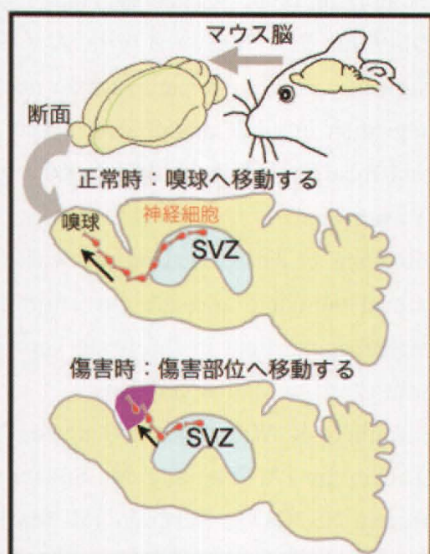


図3 成体脳における神経細胞の移動
(中) 正常脳においては前方へ移動し嗅球に達する。
(下) 脳がダメージを受けると、傷害部位へ移動して神経細胞を再生する。

4. おわりに

今回の研究によって、これまであまり注目されていなかった脳脊髄液と上皮細胞の繊毛が、神経細胞移動の制御という重要な機能を有している可能性が示唆された。上皮繊毛は平面内細胞極性を有し協調的な運動によって一定方向の脳脊髄液流 (Ependymal flow) を産み出す。このような繊毛運動と液体の流れによる形態形成のメカニズムについては、これまでにノード流による左右軸の決定についての研究が行われてきたが、神経系における関与については本研究が初めて明らかにしたものである。また、本研究によって、脳室下帯の神経幹細胞から生まれる細胞が脳梗塞によって障害を受けた部位に移動し、成熟した神経細胞を再

生することが証明された(図3)ことから、今後脳室下帯を標的とした様々な神経再生の活性化の方法の開発が促進されることが予想される。

新生ニューロンから見た移動の場として成熟した脳と胎生期の脳を比べると、いくつかの大きな違いがあると考えられる。まず成体脳は発達した軸索や細胞体が密に存在する固い組織であり、胎生期の神経細胞が移動の足場として用いる放射状グリアが存在しない。鎖状細胞移動は、このような細胞の運動が比較的困難であると考えられる成体脳の環境下において、新生ニューロンを遠く離れた目的地に移動させるメカニズムとして、正常脳のみならず障害後の再生過程にも用いられている。また、成体脳の新生ニューロンが移動している場合は、発生過程の未熟な脳ではなく、活動する個体の完成した機能する脳である。従って、個体の生理学的状態や神経細胞の電気的活動が新生ニューロンの移動に影響する可能性もある。このように、成体脳内での新生ニューロンの移動には発生期と共通のメカニズムと異なるメカニズムの両方が関与していると考えられる。今後これらをさらに研究することによって、成体脳におけるニューロン新生の制御機構と意義の一端が明らかになると期待している。さらに、細胞移動の異常によって生じる神経疾患の病態の解明、さらには細胞移植による再生医療の治療効果を高めるためにも役立つ可能性がある。

5. 謝辞

本稿を終えるに当たり、本年度の日本神経化学会奨励賞選考委員の先生方に御礼申し上げます。また日頃より御支援を頂いている岡野栄之教授(慶應義塾大学医学部生理学教室)・Arturo Alvarez-Buylla教授(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)をはじめとするアドバイザーの先生方に深く感謝致します。受賞対象となった研究のうち、脳脊髄液流による移動制御の解析は、筆者が2001年にカリフォルニア大学サンフランシスコ校へ文部科学省在外研究員として派遣された

際に開始し、2003年に帰国後さらに3年間をかけてまとめたものです。米国・日本・フランス・スペイン・メキシコに在籍する多数の共同研究者の方々からいただいたデータをまとめて完成した国際共同研究の成果であり、関係各位に深く御礼申し上げます。また虚血脳における神経細胞の再生に関する解析は、筆者のグループに大学院生として参加した二名の神経内科医、山下徹(岡山大学神経内科)・二宮充喜子(埼玉医大神経内科)両氏が中心となって行ったものであり、彼らの奮闘・努力による成果です。本総説論文の図は廣田ゆき博士のご協力を得て作成したものです。最後に、毎日共に研究を行い、御指導・ご協力を頂いております慶應義塾大学医学部ブリヂストン神経発生・再生学寄附講座並びに生理学教室の皆さんに感謝致します。本研究の一部は、文部科学省在外研究員制度、病態代謝研究会、代謝異常治療研究基金、持田記念医学薬学振興財団、科学技術振興機構(CREST)、慶應義塾学事振興資金、慶應健康相談センター医学研究助成、文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費補助金、三井生命厚生事業団医学研究助成、厚生労働省精神・神経疾患委託費、及び株式会社ブリヂストンからの寄附金の助成を受けて行われました。

文献

- 1) Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7:179-193.
- 2) Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A (1997) Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci* 17:5046-5061.
- 3) Luskin MB (1993) Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 11:173-189.
- 4) Lois C, Alvarez-Buylla A (1994) Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 264:1145-1148.
- 5) Doetsch F, Alvarez-Buylla A (1996) Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14895-14900.
- 6) Yamadori T, Nara K (1979) The directions of ciliary beat on the wall of the lateral ventricle and the currents of the cerebrospinal fluid in the brain ventricles. *Scan Electron Microsc* 335-340.
- 7) Sawamoto K, Wichterle H, Gonzalez-Perez O, Cholfin JA, Yamada M, Spassky N, Murcia NS, Garcia-Verdugo JM, Marin O, Rubenstein JL, Tessier-Lavigne M, Okano H, Alvarez-Buylla A (2006) New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 311:629-632.
- 8) Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, Garcia-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K (2006) Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci* 26:6627-6636.
- 9) Ninomiya M, Yamashita T, Araki N, Okano H, Sawamoto K (2006) Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone. *Neurosci Lett* 403:63-67.
- 10) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O (2002) Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 8:963-970.

- 11) Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM (2002) Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol* 52:802-813.

奨励賞受賞者研究紹介

脳グリア細胞遅発性アポトーシスの分子メカニズム

Molecular Mechanism of Delayed Apoptosis in Astrocytes

田熊 一敏

(金沢大学・大学院自然科学研究科・薬物治療学研究室)

概要

神経細胞とともに脳を構築するグリア細胞は、神経細胞の支持細胞としてだけでなく、神経細胞との積極的な相互作用を通して神経細胞の生存・維持に深く関わっている。筆者らは、グリア細胞の機能解明を通して神経脱落疾患の発現機構を追究する目的で、脳内の主要グリア細胞であるアストロサイトの病態的意義に関して一連の研究を行ってきた。その過程において、アストロサイトにおける Na^+ - Ca^{2+} 交換系 (NCX) の存在を見だし、また、インビトロ虚血-再灌流モデルの一つである Ca^{2+} パラドックス負荷によりNCXを介する Ca^{2+} 過流入が惹起され、アポトーシスを伴う遅発性細胞死が起こることを明らかにした。本障害の発現機構として、活性酸素の産生増加によるミトコンドリアからのチトクロームc遊離がカスパーゼ-3活性化のトリガーとして機能することを示し、その制御機構について、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬イブジラストが保護作用を示すことを見いだした。さらに、本保護効果の詳細を検討した結果、環状グアノシンリン酸 (cGMP) 産生とそれに引き続くcGMP依存性プロテインキナーゼ (PKG) の活性化がその重要な下流シグナルであり、ミトコンドリア膜透過性遷移孔 (mPTP) に対するPKGの抑制作用によって、アポトーシスが制御されるという全く新しい調節機構を発見した。これらの知見は、ミトコンドリア機能低下により引き起こされるアストロサイトの遅発性アポトーシスが虚血性脳障害において重

要な働きをもつことを示唆する。

1. はじめに

中枢神経系は神経細胞とそれを取り囲むグリア細胞 (アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなど) とから構築されている。脳組織の細胞数より見積ると、少なくとも神経細胞の10倍のグリア細胞が存在し、脳の容積の約1/2をグリア細胞が占めるといわれている。グリア細胞のうち最も数の多いアストロサイトは、中枢神経系の発達時における神経細胞の分化・伸展などの調節、局所的な細胞外イオン強度とpHの調節、神経伝達物質の取り込み・代謝、神経分化因子・神経栄養因子などの神経活性因子の産生、血液脳関門における選択的物質輸送と代謝、傷害時の活性化とグリア瘢痕の形成などの機能を持ち、脳機能の維持において生理学的にも病態的にも重要な役割を持つと考えられている^{1, 2)}。また、アストロサイトに電位依存性 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} チャネル³⁾および種々の神経伝達物質の受容体が存在し⁴⁾、細胞外の刺激に対して Ca^{2+} 濃度の上昇が引き起こされ、アストロサイトの細胞間に存在するgap junctionにより Ca^{2+} waveが起こることが知られている^{5), 6)}。しかしながら、アストロサイトの細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 調節系については Ca^{2+} チャネル^{3), 7)}、 Ca^{2+} -ATPase⁸⁾の存在が明らかにされているのみで、 Na^+ - Ca^{2+} 交換系 (NCX) の存在は不明であった。筆者らは、アストロサイトNCXの生理的および病態的役割を解明することを目的

として培養細胞系で解析を行った結果、本細胞に NCX が存在することを明らかにし⁹⁾、その生理的役割について、神経伝達物質による受容体刺激に伴う細胞内 Ca^{2+} 上昇の調節への関与¹⁰⁾を、また病態的意義については、インビトロ虚血-再灌流モデルの一つである Ca^{2+} パラドックスにおいて本交換系を介する Ca^{2+} 過流入をトリガーとする遅発性グリア細胞死が発現すること¹¹⁾を初めて明らかにした。実際にインビボの虚血性脳障害において、神経細胞のみならずグリア細胞のアポトーシスの関与が認められ、また、脳虚血-再灌流時に Ca^{2+} パラドックスと同様の細胞外 Ca^{2+} 濃度変化が見られることより¹²⁾、アストロサイトの本障害は、虚血-再灌流障害のメカニズムを追及するうえで有用なモデル系であると考えられる。

本稿では、アストロサイトの Ca^{2+} パラドックス負荷による遅発性細胞死がアポトーシスによることを示し、その分子メカニズムに関する筆者らの成績¹³⁻²²⁾を紹介する。さらに、そのシグナル制御機構について脳機能改善薬の標的分子としての観点より考察する。

2. アストロサイトの Ca^{2+} パラドックス障害

生体の組織はすべて、循環血流より酸素およびグルコースの供給を受けてエネルギー代謝を行っており、これらの供給の低下あるいは消失によって急速な機能障害あるいは機能停止に陥る。したがって、脳虚血、心虚血など虚血性疾患の治療は発症後、できる限り早期に血流を再灌流させることが重要であると考えられている。一方で、一定時間以上虚血状態が持続すると、再灌流によりかえって障害が増強されるいわゆるパラドックス障害が認められる。この原因の一つとして細胞内外の Ca^{2+} 濃度変化が提唱されており、組織あるいは細胞を低 Ca^{2+} 溶液に短時間曝露後 Ca^{2+} を含む溶液でインキュベートすると $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加、ATP 含量の低下等の障害が起こることが知られている。この現象は一般に Ca^{2+} パラドックス障害と呼ばれており、心筋、平滑筋細胞において詳細な

研究が行われている²³⁾。

中枢神経系においても同様の現象が報告されているが、その詳細については不明であった。筆者らは、培養ラットアストロサイトを低 Ca^{2+} 溶液に短時間曝露後 Ca^{2+} を含む溶液でインキュベートすると細胞死が引き起こされること、すなわちアストロサイトの Ca^{2+} パラドックス障害を初めて明らかにした¹¹⁾。また筆者らは、NCX 阻害薬であるジクロロベンザミル、NCX アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた実験より、NCX の逆モードを介する Ca^{2+} 過流入が本障害のトリガーになっていることを示した¹¹⁾。さらに、細胞内 Ca^{2+} を動員させるタブシガルギンも同様の障害を発現することを認め、本障害が細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加に伴う Ca^{2+} 依存性の反応によって引き起こされることを示した。さらに筆者らは、培養ラット大脳皮質神経細胞で Ca^{2+} パラドックス障害が見られないこと、すなわち、本現象が中枢神経系においてはアストロサイトに選択的であることを認めた。この Ca^{2+} パラドックス障害の細胞特異性は株化細胞での研究においても認められている²⁴⁾。

虚血-再灌流モデル動物や培養細胞での興奮神経毒性などにおいて活性酸素の産生が報告され、虚血障害発現における活性酸素の重要性が考えられている^{25, 26)}。筆者らは、アストロサイトの Ca^{2+} パラドックス障害において活性酸素の一つである過酸化水素の産生が増加することを認めた(図1)¹³⁾。また、アストロサイトを過酸化水素に短時間曝露した後に正常溶液でインキュベートした場合も、 Ca^{2+} パラドックス負荷の場合と同様の遅発性細胞死を認めた。 Ca^{2+} パラドックス負荷による過酸化水素の産生ならびに細胞障害は、NCX 阻害薬ジクロロベンザミル、細胞内 Ca^{2+} キレーター BAPTA-AM、カルパイン阻害薬、キサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリノール、抗酸化作用を有するグルタチオンおよびカタラーゼにより抑制されたが、逆にキサンチンや細胞内グルタチオンを減少させる薬物により増大した¹³⁾。すなわち、細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加により Ca^{2+} 依存性プロテ

アーゼであるカルパインの活性化とそれに引き続くキサンチンオキシダーゼの活性化が引き起こされ、過酸化水素の産生増加と遅発性細胞死が起こると推測される。他の細胞系において、細胞内で過剰に生じた過酸化水素は、スーパーオキシドアニオンあるいは鉄イオンの触媒のもとヒドロキシルラジカルに変換され、障害発現に寄与することが報告されている²⁷⁾。筆者らは、 Ca^{2+} パラドックス負荷あるいは過酸化水素曝露による遅発性細胞死が、鉄イオンキレーターである1,10-フェナントロリンおよびデフェロキサミンにより抑制されることを認めた¹³⁾。これらの成績は、アストロサイトの遅発性細胞死の発現においても活性酸素および鉄イオンが重要な役割をもつことを示唆する。

活性酸素の下流シグナルとして転写因子NF- κ B活性化が機能することが知られている²⁸⁾。筆者らは、 Ca^{2+} パラドックス負荷あるいは過酸化水素曝露によりアストロサイトのNF- κ Bの活性化が惹起されること、このNF- κ Bの活性化がNF- κ B阻害薬ピロリジンカルボジチオ酸および1,10-フェナ

ントロリンにより抑制されることを認めた¹³⁾。細胞の生死におけるNF- κ B活性化の役割については、細胞死シグナル^{29, 30)}あるいは生存シグナルとして^{31, 32)}機能するという相反した報告が見られるが、 Ca^{2+} パラドックス負荷によるアストロサイトの遅発性細胞死においてはNF- κ B活性化は細胞死シグナルとして重要な役割を演じていると考えられる。さらに、過酸化水素曝露によるNF- κ Bの活性化ならびに遅発性細胞死は、 Ca^{2+} 依存性蛋白脱リン酸化酵素カルシニューリン阻害薬であるFK506³³⁾および熱ショックタンパク質³⁴⁾によっても抑制され、NF- κ B活性化制御におけるこれらの因子の薬理学的重要性が考えられる。

3. アストロサイトの遅発性細胞死におけるアポトーシスの関与

アポトーシスの定義は、細胞の縮小、クロマチンの凝縮、核の断片化などの形態学的変化と生化学的な特徴であるクロマチンDNAのヌクレオソーム単位での断片化とされている^{35, 36)}。 Ca^{2+} パ

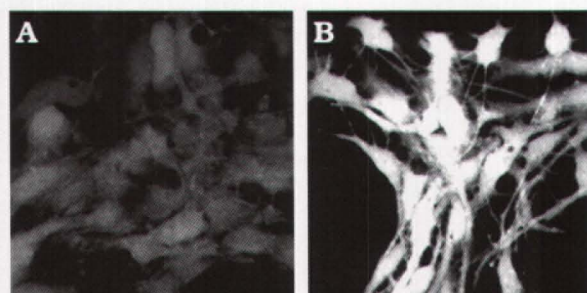
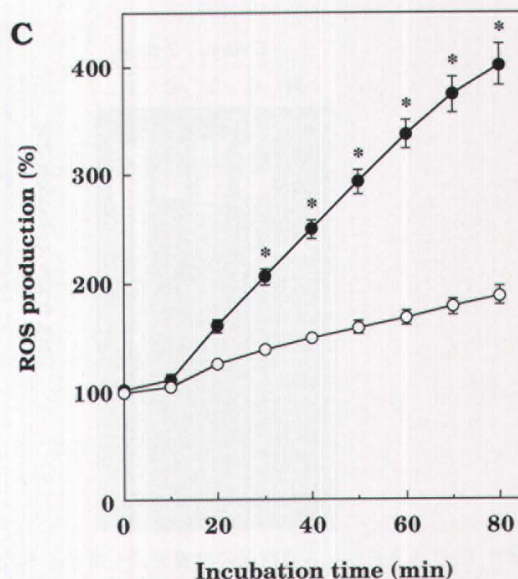


図1 Ca^{2+} パラドックス負荷後の培養アストロサイトの過酸化水素産生。細胞を Ca^{2+} -freeアール液に30分曝露後、通常のアール液でインキュベートした(Bおよび●)。対照は、 Ca^{2+} -freeアール液の代わりに通常のアール液に曝露した(Aおよび○)。A, B: Ca^{2+} 再灌流60分後の酸素ラジカル感受性蛍光試薬2',7'-dichlorofluorescein (DCF) 染色像。DCFの膜透過性前駆体であるDCF diacetate (DCFDA) 20 μM を測定30分前より添加し、共焦点レーザー顕微鏡にて励起波長492 nm、測定波長530 nmで蛍光像を観察した。C: Ca^{2+} パラドックス負荷後の過酸化水素産生の経時変化。 Ca^{2+} -freeアール液曝露時にDCFDAを負荷し、 Ca^{2+} 再灌流後より図中に示した時間でのDCF蛍光強度をARVOマルチラベルカウンターにて測定した。データは平均 $\pm$ SEを示した。ANOVA: 対照、 $F=30.17$, $P<0.0001$; Ca^{2+} パラドックス、 $F=91.95$, $P<0.0001$ 。 $*P<0.05$ 、対照に対して(Tukey HSD analysis)。

(文献13より許可を得て転載)



ラドックス負荷後のアストロサイトのDNAをアガロース電気泳動で解析すると、 Ca^{2+} 再負荷5日目以降に約180 bpピッチのDNAラダーが見られ(図2)¹³⁾、ヘキスト33342染色による形態解析においてクロマチンの凝縮を認めた。また、過酸化水素曝露においても同様の生化学的および形態学的変化が認められる。これらの成績は、 Ca^{2+} パラドックス負荷あるいは過酸化水素曝露によるアストロサイトの遅発性細胞死にアポトーシスが関与することを示す。

アポトーシスの誘導において、カスパーゼファミリーと総称される一群のシステインプロテアーゼの連鎖的な活性化が重要な役割を演じていることが知られている。ヒト、マウスでは現在それぞれ12あるいは14種類のカスパーゼが見つかり^{37, 38)}、アポトーシスの誘導の初期に関わるイニシエーター・カスパーゼと、アポトーシスの実行そのものに関わるエフェクター・カスパーゼの2つのタイプに大別されている。筆者らは、過酸

化水素に短時間曝露後正常溶液でインキュベートしたアストロサイトにおいてエフェクター・カスパーゼに分類されるカスパーゼ3活性が増加すること、カスパーゼ3阻害薬が Ca^{2+} パラドックス負荷あるいは過酸化水素曝露によるDNA断片化を用量依存的に抑制することを認めた。また、このカスパーゼ活性化に先行してミトコンドリアからのチトクロームc遊離を認めた(図3)¹⁷⁾。近年、カスパーゼ活性化に関わる細胞内機構として、ミトコンドリア機能障害あるいは小胞体ストレスが注目されている³⁹⁻⁴¹⁾が、活性酸素の産生増大により誘導されるアストロサイトの遅発性アポトーシスにおいては、ミトコンドリア経路が特に重要な役割を演じていることが考えられる。

4. アポトーシス制御器官としてのミトコンドリアの役割

ミトコンドリアは、外膜と内膜の2層によって囲まれた構造をしており、内膜の内側はマト

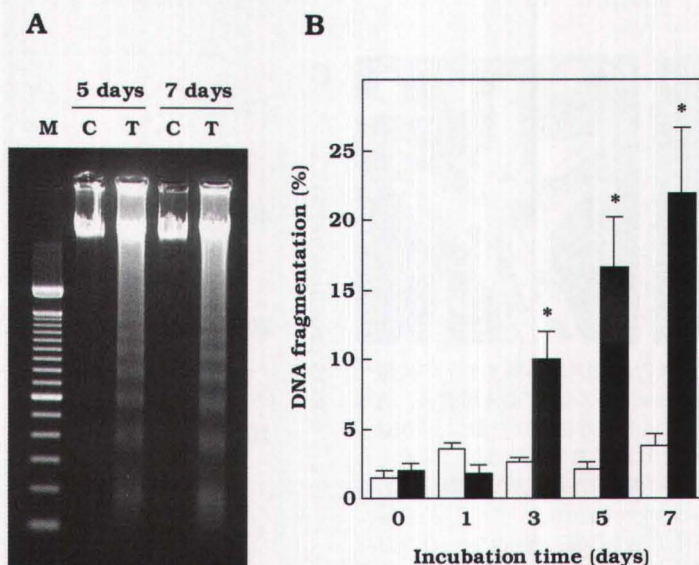


図2 Ca^{2+} パラドックス負荷後の培養アストロサイトのDNA断片化変化。細胞を Ca^{2+} -freeアール液に30分曝露後、通常のアール液で図中に示した時間培養した細胞よりDNAサンプルを調製した(Tおよび■)。対照は、 Ca^{2+} -freeアール液の代わりに通常のアール液に曝露した(Cおよび□)。A: DNAラダー生成。1.8%アガロースゲルを用いた電気泳動により全DNAを分離展開し、EtBr染色を行いUV検出した。Mはサイズマーカーで、100 bp marker (Gibco)。B: DNA断片化率。細胞より回収したDNAを遠心操作により溶性分画(断片化DNA)と不溶性分画(非断片化DNA)に分離した。それぞれの分画成分をジフェニルアミン試薬と反応させ吸光度を測定した。断片化率は、(溶性分画の吸光度)/(溶性分画の吸光度+不溶性分画の吸光度) $\times 100\%$ の平均 $\pm$ SEを示した。ANOVA: 対照、 $F=3.16$, $P>0.02$; Ca^{2+} パラドックス、 $F=3.93$, $P<0.01$ 。* $P<0.05$ 、対照に対して(Tukey HSD analysis)。

(文献13より許可を得て転載)

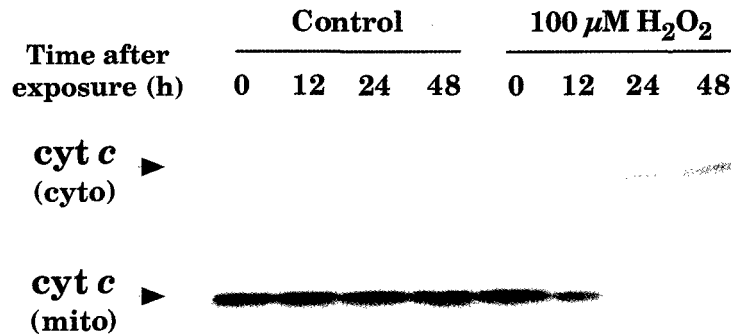


図3 培養アストロサイトにおける過酸化水素曝露によるミトコンドリアチトクロームc遊離の経時変化。細胞を100 μ M過酸化水素 (H_2O_2) を含むアール液に30分曝露後、通常のアール液で図中に示した時間培養した細胞より、遠心操作により細胞質分画 (cyto) とミトコンドリア分画 (mito) に分離した。それぞれの分画成分を、15%ボリアクリルアミドゲルを用いたSDS-PAGEにより分離展開し、チトクロームc抗体 (clone 7H8.2C12; 1:1000; Pharmingen, San Diego, CA, USA) を用いたイムノブロット法により検出した。

(文献17より許可を得て転載)

リックス、内膜と外膜間は膜間腔と呼ばれる。ポーリン/電位依存性アニオンチャネル (voltage dependent anion channel, VDAC) と呼ばれる大型の親水性チャネルが存在する外膜は膜透過性が高く、分子量の小さな分子は自由に膜間腔へ到達することができるが、内膜では輸送タンパク質によってマトリックス部分への分子の透過が厳密に制御されている。単離ミトコンドリアを呼吸鎖阻害薬や Ca^{2+} イオノフォアなどで処理し Ca^{2+} 流入を増加させると、内膜の透過性が亢進し、分子の漏出、膨化、膜電位の低下といったミトコンドリアの機能低下が生じる。本現象は、VDAC、内膜のATP/ADP交換輸送体 (adenosine nucleotide translocase)、マトリックスのcyclophilin D、膜間腔のクレアチニンキナーゼおよびVDACに結合しているヘキソキナーゼなど数種の蛋白質複合体として形成されるミトコンドリア膜透過性遷移孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) によるものであり^{42, 43)}、このmPTPを介して膜間腔に存在するチトクロームcやアポトーシス誘導因子 (AIF) が細胞質へ放出されることが報告されている^{44, 45)}。細胞質に遊離されたチトクロームcはアポトーシスプロテアーゼ活性化因子 (Apaf-1) と複合体を形成してカスパーゼ-9を活性化し、さらにこれがカスパーゼ-3を含む一連のカスパーゼカスケード活性化へと連鎖し、最

終的にアポトーシスに特異的な形態変化や生化学的変化を引き起こすと考えられている⁴⁶⁾。また、アポトーシス制御因子として知られるBcl-2ファミリー蛋白について、アポトーシスを抑制するBcl-2やBcl-xLなどはmPTPを抑制すること、一方、アポトーシスを促進するBaxやBakはmPTPを助長することによりチトクロームc遊離を増加させることが報告されている⁴⁷⁾。これらの知見は、細胞の生死がmPTP形成により決定づけられること、すなわち、アポトーシス制御器官としてのミトコンドリアの重要性を示している。

5. cGMP-Gキナーゼ系によるミトコンドリア依存性アストロサイトアポトーシスの制御

上述のように、筆者らは、アストロサイトの Ca^{2+} パラドックス負荷によるアポトーシスに対して、その誘導シグナルカスケードとして見いだしたNCX、カルパイン、カルシニューリン、カタラーゼ、NF- κ B、カスパーゼ等の阻害薬による保護作用を認めた。また、本障害が神経成長因子 (NGF) あるいは種々の脳機能改善薬 (CV-2619、T-588、イブジラスト、インデロキサジン、メクロフェノキサート、ピフェメラン、ネブラセタム) によっても抑制されることを認め、CV-2619の保護作用にNGF産生増加によるNGF受容体およびその下流シグナルであるmitogen-activated protein

(MAP) /extracellular signal-regulated kinase (ERK) キナーゼ系およびphosphatidylinositol-3 (PI3) キナーゼ系の活性化が関与すること¹⁵⁾、T-588の保護作用にはNGF受容体を介さずERKを活性化するシグナル系の増強が関与すること¹⁴⁾を明らかとした。さらに、プロスタサイクリン増強作用を介する血管拡張作用および血小板凝集抑制作用により脳血流を改善し脳機能改善作用を発現すると考えられていたイブジラストが、 Ca^{2+} パラドックス負荷によるアストロサイトのアポトーシスに対して環状グアノシンーリン酸 (cGMP) - ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害によるcGMP産生増加を介してチトクロームc遊離抑制作用ならびにカスパーゼ3活性化抑制作用を示すことを見だし、他のcGMP-PDE阻害薬であるジピリダモール、ザプリナストによっても同様の障害保護効果を認めた¹⁷⁾。また、膜透過性cGMPアナロ

グであるジブチリル (dB)-cGMP、8-pCPT-cGMP およびSp-8-pCPT-cGMPsによっても Ca^{2+} パラドックス負荷によるアストロサイトのアポトーシスが抑制されることを認め、本効果がミトコンドリア膜電位消失の改善、チトクロームc遊離ならびにカスパーゼ3活性化の抑制作用により発現されることを見いだした¹⁸⁾。

細胞内でcGMPが産生される経路の一つとして、一酸化窒素 (NO) による可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化が知られている⁴⁸⁾。そこで、アストロサイトのアポトーシスに対するNOの効果を検討した結果、徐放性NO産生薬であるNOC12が、低濃度 (10~100 μM) で細胞保護的に作用し、一方、高濃度 (> 1 mM) で細胞毒性を増悪することを認めた¹⁹⁾。NOC18 (100 μM) でも同様の保護効果が認められたが、解析を実施した他のNO産生薬NOC7、NOR3、SIN-1、SNAPおよびSNP (い

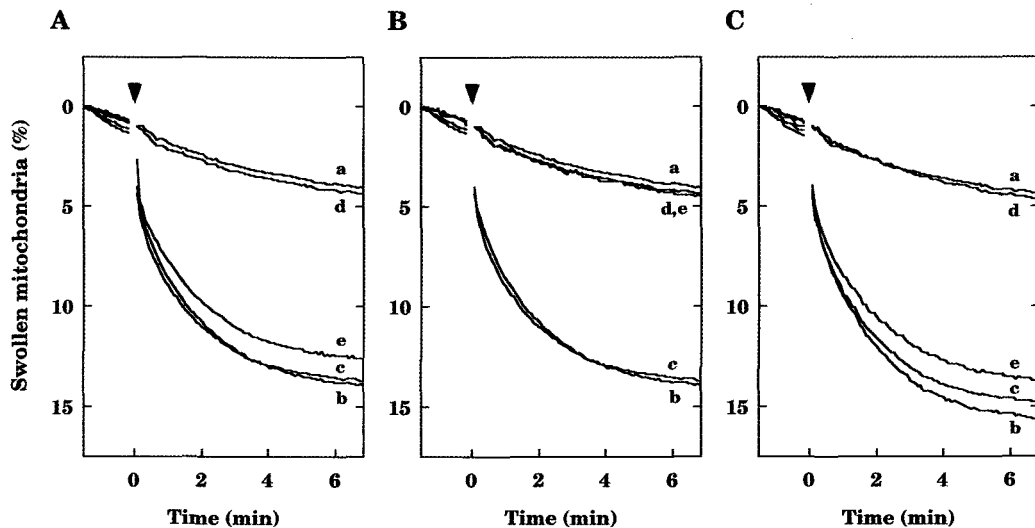


図4 高濃度 Ca^{2+} 刺激による単離ミトコンドリアの膨潤に対するcGMPおよびアストロサイト細胞質抽出液の抑制作用におけるPKGの関与。単離ミトコンドリアの膨潤は、呼吸鎖阻害薬ロテノンおよび Ca^{2+} イオノフォアA23187処置5分後に100 μM Ca^{2+} となるように CaCl_2 溶液を添加することにより誘導した (arrow; 0分)。cGMP、アストロサイト細胞質抽出液およびPKGは Ca^{2+} 添加15分前より測定終了まで処置した。KT5823は Ca^{2+} 添加30分前より測定終了まで処置した。A: 熱処理した細胞質抽出液の効果。細胞質抽出液の熱処理は90℃で20分間行った。a, 対照; b, Ca^{2+} 添加; c, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP; d, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP及び10 $\mu\text{g/ml}$ 非処理細胞質抽出液; e, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP及び10 $\mu\text{g/ml}$ 熱処理細胞質抽出液。B: 外因性PKGの効果。a, 対照; b, Ca^{2+} 添加; c, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP; d, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP及び10 $\mu\text{g/ml}$ 細胞質抽出液; e, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP及び10,000 units/ml PKG。C: PKG阻害薬KT5823の効果。a, 対照; b, Ca^{2+} 添加; c, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP; d, Ca^{2+} 添加 + 100 μM cGMP及び10 $\mu\text{g/ml}$ 細胞質抽出液; e, Ca^{2+} , 2 μM KT5823, 100 μM cGMP及び10 $\mu\text{g/ml}$ 細胞質抽出液。データは、4-9回の測定値の平均値を示す。

(文献18より許可を得て転載)

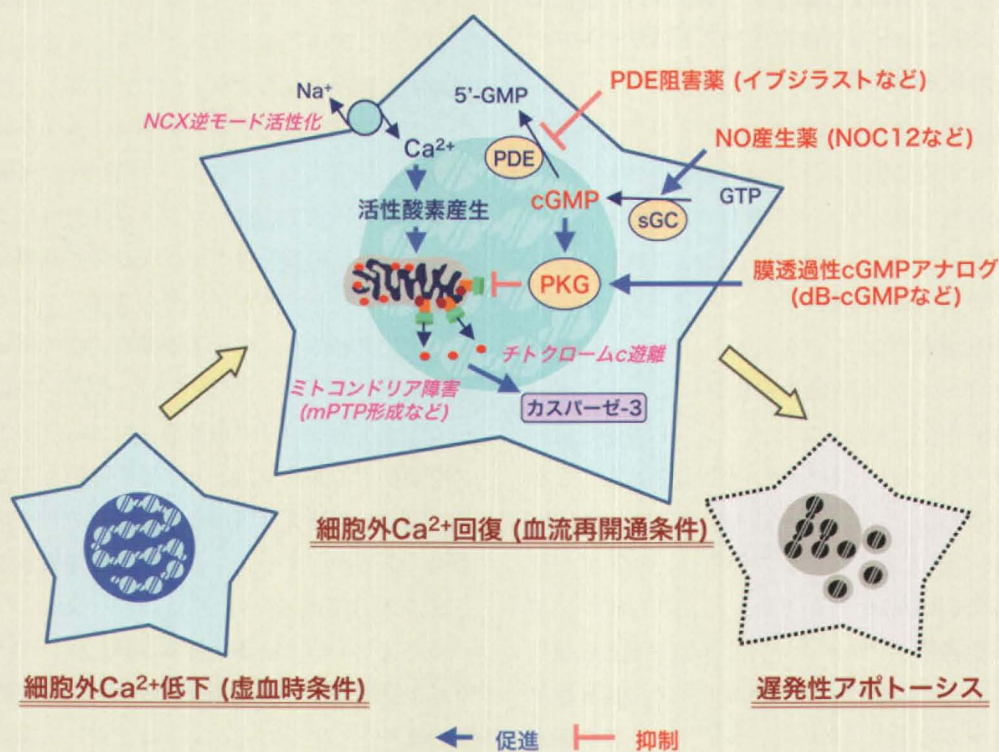


図5 インビトロ脳虚血-再灌流で誘導されるアストロサイトの遅発性アポトーシスに対するcGMP/PKG系のミトコンドリア機能改善による保護作用。NCX: Na⁺-Ca²⁺交換系、sGC: 可溶性グアニル酸シクラーゼ、PDE: ホスホジエステラーゼ、PKG: cGMP依存性蛋白リン酸化酵素、dB-cGMP: ジブチリル-環状グアノシンリン酸。

ずれも 100 μ M) では保護効果は認められず、放出される NO の至適濃度および分子種により細胞応答が異なることが示唆された。NOC12 は濃度依存的に cGMP 産生を増加し、その最大効果は 100 μ M で見られた。また、グアニル酸シクラーゼ阻害薬 ODQ は、NOC12 のアポトーシス保護作用を抑制したが、アポトーシス促進作用には影響を与えなかった¹⁹⁾。細胞内 cGMP の増加は cGMP 依存性プロテインキナーゼ (PKG) を活性化し、様々な細胞機能を発現することが知られている⁴⁹⁾。そこで、アストロサイトの遅発性アポトーシスに対するイブuprofen、dB-cGMP および NOC12 の保護作用における PKG の関与について検討したところ、いずれの薬物の保護作用も PKG 阻害薬 KT5823 により減弱されることを見いだした¹⁷⁻¹⁹⁾。以上の成績より、アストロサイトのミトコンドリア依存性アポトーシスに対して、cGMP/PKG 系

が制御シグナルとして機能することが示唆された。

さらに、cGMP/PKG 系による抗アポトーシス作用について単離ミトコンドリアを用いて検討した¹⁸⁾。高濃度 Ca²⁺ 刺激による mPTP 形成に対して、cGMP および PKG は単独では影響を示さなかったが、その共存により抑制効果を示した (図 4)。同様の抑制効果が、cGMP とアストロサイトの細胞質抽出液の組み合わせにおいても認められ、これらの mPTP 抑制作用は KT5823 の共存により完全に消失した。すなわち本知見は、cGMP/PKG 系による抗アポトーシス作用において PKG の活性化が cGMP の重要な下流シグナルであることをあらためて示すとともに、mPTP に対する PKG の抑制作用という全く新しい調節機構を示すものである (図 5)。

6. カテプシンおよび熱ショックタンパク質によるミトコンドリア依存性アストロサイトアポトーシスの制御

筆者らは、アストロサイトのミトコンドリア経路を介する遅発性アポトーシスの発現において中心的な役割を果たすと考えられるカスパーゼ-3の調節機構について、カテプシンおよび熱ショックタンパク質の関与を見いだした^{20, 21)}。

過酸化水素曝露によるアストロサイトの遅発性アポトーシスの発現過程において、カスパーゼ-3の活性化に先行してカテプシンBの活性低下とカテプシンDの活性化が引き起こされることを明らかにした²¹⁾。カスパーゼ-3阻害薬Ac-DMQD-CHOによる抗アポトーシス作用は、カテプシンB阻害薬CA074Me共存下消失し、さらにカテプシンD阻害薬ペプスタチンAを添加すると回復した。これらの成績は、アストロサイトの遅発性アポトーシスの発現において、カテプシンDが促進シグナルとして、一方、カテプシンBが抑制シグナルとして機能していることを示しており、これらカテプシンがカスパーゼの活性化を制御する調節因子であることを示唆する。

また、過酸化水素曝露によるアストロサイトの遅発性アポトーシスに対して、熱ショックタンパク質の誘導が細胞保護的に作用することを明らかにした²⁰⁾。熱ショックタンパク質誘導によるアポトーシス抑制機序に関して、ミトコンドリアの脱分極およびmPTP形成とは関連せず、カスパーゼ-3活性化を抑制することを見いだした。このことより、熱ショックタンパク質の作用点が、ミトコンドリアからのチトクロームc遊離以降カスパーゼ-3活性化に至るシグナル経路に存在することが示唆された。

7. おわりに

近年、脳虚血、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経脱落疾患においてアポトーシスが関与することが見いだされ、病態機構の解明ならびに新しい治療法を開発するうえで、中枢神

経系のアポトーシスの役割ならびにその制御の解明が重要な課題と考えられている。このような背景の中、神経細胞のアポトーシスに関しては既に多くの研究があるが、グリア細胞に関する研究は少ない。筆者らは、インビトロ脳虚血-再灌流モデルと考えられるCa²⁺パラドックス負荷によりアストロサイトの遅発性アポトーシスが誘導されることを見だし、さらに、その誘導シグナルカスケードに関わる多くの分子が薬物治療の標的になる可能性を示した。なかでも、cGMP/PKGシグナルはミトコンドリア機能異常によるアポトーシスを制御する薬物標的として興味深いものであった。筆者らの研究は脳虚血を前提にデザインしたものであるが、ミトコンドリアの機能異常とアポトーシスの関連については、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ミトコンドリア脳筋症など多くの神経脱落疾患で認められている^{50, 51)}。すなわち、ミトコンドリア機能異常に関わる分子を標的とし、アポトーシスを抑制する薬物は、これらの神経変性疾患の予防及び治療に応用が可能であることを示唆しており、今後のさらなる研究の進展により、新しい治療薬の開発につながることが期待される。

謝辞：本総説で紹介させて頂いた研究成果は、神戸学院大学薬学部薬品分析学教室において大阪大学大学院薬学研究科との共同研究により得られたものであり、ご協力を賜りました神戸学院大学薬学部薬品分析学教室 森浩一教授、同薬理学教室 李英培教授、同生物化学教室 紀氏健雄教授ならびに薬品分析学教室の皆様には厚くお礼申し上げます。また、研究遂行に当たり、多大なご助力を賜りました大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野 馬場明道教授、同複合薬物動態学分野 松田敏夫教授に深く感謝いたします。さらに、日本神経化学会奨励賞候補者としてご推薦戴きました金沢大学大学院自然科学研究科薬物学研究室 米田幸雄教授、受賞者シンポジウムを迎えるにあたりご指導ご助言を賜りました金沢大学大学院自

然科学研究科薬物治療学研究室 山田清文教授、
大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野 橋本
均助教授に心よりお礼申し上げます。なお、本研
究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金、上
原記念生命科学財団研究助成金、兵庫科学技術協
会研究助成金によるものであり、併せて感謝の意
を表します。

文 献

- 1) Murphy S, ed. (1993) *Astrocytes: Pharmacology and Function*. Academic Press, New York.
- 2) Eddleston M, Mucke L (1993) Molecular profile of reactive astrocytes-implications for their role in neurologic disease. *Neuroscience* 54:15-36.
- 3) Gray PTA, Ritchie JM (1985) Ion channels in Schwann and glial cells. *Trends Neurosci* 12:411-413.
- 4) Murphy S, Pearce B (1987) Functional receptors for neurotransmitters on astroglial cells. *Neuroscience* 22:381-394.
- 5) Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ (1990) Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science* 247:470-473.
- 6) Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM (1991) Ca^{2+} waves in astrocytes. *Cell Calcium* 12:185-204.
- 7) MacVicar BA (1984) Voltage-dependent calcium channels in glial cells. *Science* 226:1345-1347.
- 8) Kawai K, Takahashi H, Wakabayashi K, Ikuta F (1989) Ultra-cytochemical localization Ca^{2+} -ATPase activity in reactive astrocytes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 78:449-451.
- 9) Takuma K, Matsuda T, Hashimoto H, Asano S, Baba A (1994) Cultured rat astrocytes possess Na^+ - Ca^{2+} exchanger. *Glia* 12:336-342.
- 10) Takuma K, Matsuda T, Hashimoto H, Kitanaka J, Asano S, Kishida Y, Baba A (1996) Role of Na^+ - Ca^{2+} exchanger in agonist-induced Ca^{2+} signaling in cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 67:1840-1845.
- 11) Matsuda T, Takuma K, Nishiguchi E, Hashimoto H, Azuma J, Baba A (1996) Involvement of Na^+ - Ca^{2+} exchanger in reperfusion-induced delayed cell death of cultured rat astrocytes. *Eur J Neurosci* 8:951-958.
- 12) Silver IA, Erecinska M (1992) Ion homeostasis in rat brain in vivo: intra- and extracellular $[Ca^{2+}]$ and $[H^+]$ in the hippocampus during recovery from short-term, transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:759-772.
- 13) Takuma K, Lee E, Kidawara M, Mori K, Kimura Y, Baba A, Matsuda T (1999) Apoptosis in Ca^{2+} reperfusion injury of cultured astrocytes: roles of reactive oxygen species and NF- κ B activation. *Eur J Neurosci* 11:4204-4212.
- 14) Takuma K, Fujita T, Kimura Y, Tanabe M, Yamamuro A, Lee E, Mori K, Koyama Y, Baba A, Matsuda T (2000) T-588 inhibits astrocyte apoptosis via mitogen-activated protein kinase signal pathway. *Eur J Pharmacol* 399:1-8.
- 15) Takuma K, Yoshida T, Lee E, Mori K, Kishi T, Baba A, Matsuda T (2000) CV-2619 protects cultured astrocytes against reperfusion injury via nerve growth factor production. *Eur J Pharmacol* 406:333-339.
- 16) Matsuda T, Arakawa N, Takuma K, Kishida Y, Kawasaki Y, Sakaue M, Takahashi K, Takahashi T, Suzuki T, Ota T, Hamano-Takahashi A, Onishi M, Tanaka Y, Kameo

- K, Baba A (2001) SEA0400, a novel and selective inhibitor of the $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger, attenuates reperfusion injury in the in vitro and in vivo cerebral ischemic models. *J Pharmacol Exp Ther* 298:249-256.
- 17) Takuma K, Lee E, Enomoto R, Mori K, Baba A, Matsuda T (2001) Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signalling pathway in an in vitro reperfusion model. *Br J Pharmacol* 133:841-848.
 - 18) Takuma K, Phuagphong P, Lee E, Mori K, Baba A (2001) Matsuda T. Anti-apoptotic effect of cGMP in cultured astrocytes: inhibition by cGMP-dependent protein kinase of mitochondrial permeable transition pore. *J Biol Chem* 276:48093-48099.
 - 19) Takuma K, Phuagphong P, Lee E, Enomoto R, Mori K, Baba A, Matsuda T (2002) The nitric oxide donor NOC12 protects cultured astrocytes against apoptosis via a cGMP-dependent mechanism. *Jpn J Pharmacol* 89:64-71.
 - 20) Takuma K, Mori K, Lee E, Enomoto R, Baba A, Matsuda T (2002) Heat shock inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis in cultured astrocytes. *Brain Res* 946:232-238.
 - 21) Takuma K, Kiriu M, Mori K, Lee E, Enomoto R, Baba A, Matsuda T (2003) Roles of cathepsins in reperfusion-induced apoptosis in cultured astrocytes. *Neurochem Int* 42:153-159.
 - 22) Takuma K, Baba A, Matsuda T (2004) Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. *Prog Neurobiol* 72:111-127.
 - 23) Chapman RA, Tunstall J. (1987) The calcium paradox of the heart. *Prog Biophys Mol Biol* 50:67-96.
 - 24) Kim-Lee MH, Stokes BT, Yates AJ (1992) Reperfusion paradox: a novel mode of glial cell injury. *Glia* 5:56-64.
 - 25) Hyslop PA, Zhang Z, Pearson DV, Phebus LA (1995) Measurement of striatal H_2O_2 by microdialysis following global forebrain ischemia and reperfusion in the rat: correlation with the cytotoxic potential of H_2O_2 in vitro. *Brain Res* 671:181-186.
 - 26) Atlante A, Gagliardi S, Minervini GM, Ciotti MT, Marra E, Calissano P (1997) Glutamate neurotoxicity in rat cerebellar granule cells: a major role for xanthine oxidase in oxygen radical formation. *J Neurochem* 68:2038-2045.
 - 27) Halliwell B. (1992) Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem* 59:1609-1623.
 - 28) Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L (1997) Redox regulation of NF- κ B activation. *Free Radical Biol Med* 22:1115-1126.
 - 29) Kessler JA, Ludlam WH, Freidin MM, Hall DH, Michaelson MD, Spray DC, Dougherty M, Batter DK (1993) Cytokine-induced programmed death of cultured sympathetic neurons. *Neuron* 11:1123-1132.
 - 30) Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P (1996) Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF- κ B activation. *Science* 274:1383-1385.
 - 31) Beg AA, Baltimore D (1996) An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α -induced cell death. *Science* 274:782-784.
 - 32) Van Antwerp DJ, Martin SJ, Verma IM, Green DR (1998) Inhibition of TNF-induced apoptosis by NF- κ B. *Trends Cell Biol* 8:107-111.
 - 33) Matsuda T, Takuma K, Asano S, Kishida Y, Nakamura H, Mori K, Maeda S, Baba (1998) Involvement of calcineurin in Ca^{2+} paradox-like injury of cultured rat astrocytes. *J*

- Neurochem 70:2004-2011.
- 34) Takuma K, Matsuda T, Kishida Y, Asano S, Seong YH, Baba A (1996) Heat shock protects cultured rat astrocytes in a model of reperfusion injury. *Brain Res* 735:265-270.
- 35) Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257.
- 36) Cohen JJ (1993) Apoptosis. *Immunol Today* 14:126-130.
- 37) Thornberry NA, Rano TA, Peterson EP, Rasper DM, Timkey T, Garcia-Calvo M, Houtzager VM, Nordstrom PA, Roy S, Vaillancourt JP, Chapman KT, Nicholson DW (1997) A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis. *J Biol Chem* 272:17907-17911.
- 38) Van de Craen M, Van Loo G, Pype S, Van Crielinge W, Van den brande I, Molemans F, Fiers W, Declercq W, Vandenabeele P (1998) Identification of a new caspase homologue: caspase-14. *Cell Death Differ* 5:838-846.
- 39) Adams JM (2003) Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes Dev* 17:2481-2495.
- 40) Rao RV, Ellerby HM, Bredesen DE (2004) Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death Differ* 11:372-380.
- 41) Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M, Shore GC (2003) Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 22:8608-8618.
- 42) Zamzami N, Kroemer G (2001) The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:67-71.
- 43) Vieira HL, Haouzi D, El Hamel C, Jacotot E, Belzacq AS, Brenner C, Kroemer G (2000) Permeabilization of the mitochondrial inner membrane during apoptosis: impact of the adenine nucleotide translocator. *Cell Death Differ* 7:1146-1154.
- 44) Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD (1997) The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 275:1132-1136.
- 45) Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM, Mangion J, Jacotot E, Costantini P, Loeffler M, Larochette N, Goodlett DR, Aebersold R, Siderovski DP, Penninger JM, Kroemer G (1999) Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 397:441-446.
- 46) Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X (1997) Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 91:479-489.
- 47) Harris MH, Thompson CB (2000) The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability. *Cell Death Differ* 7:1182-1191.
- 48) Severina IS (1998) Role of soluble guanylate cyclase in the molecular mechanism underlying the physiological effects of nitric oxide. *Biochemistry (Mosc)* 63:794-801.
- 49) Hofmann F (2005) The biology of cyclic GMP-dependent protein kinases. *J Biol Chem* 280:1-4.
- 50) Graeber MB, Moran LB (2002) Mechanisms of cell death in neurodegenerative diseases: fashion, fiction, and facts. *Brain Pathol*

12:385-390.

- 51) Mattson MP (2000) Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:120-129.

奨励賞受賞者紹介

軸索およびシナプス形成の促進による神経変性疾患の克服 —治療薬開発と病態機序の解明に向けて—

Overcoming several neurodegenerative diseases by axonal and synaptic formations
—the development of therapeutic medicines and unraveling pathophysiological mechanisms—

東田 千尋

(富山大学・和漢医薬学総合研究所・民族薬物研究センター・薬効解析部)

はじめに

神経変性疾患の病因は様々であるが、神経機能の障害をもたらす直接的な要因は、神経回路網の破綻である。病因を取り除く予防的・進行阻止的治療に加えて重要なのが、神経回路網を再構築させることであり、それが、患者に負担の少ない薬物によってなされれば理想的である(図1)。私は、アルツハイマー病、脊髄損傷、多動性注意欠陥障害(ADHD)の3疾患に焦点を当て、それらのモデル動物を用いた行動学的、組織学的解析を行い、神経機能を回復させる薬物の同定と、その基盤となる神経組織の可塑的变化との関連を明らかにした。

薬物の同定

多種多様な活性化合物の宝庫である伝統薬物に、治療薬候補を求め、和漢薬やアーユルヴェーダ医学(インドの伝統医学)で用いられる生薬の、エキスおよび単離成分を用い、ラット胎児大脳皮質神経細胞のaxonおよびdendrite伸展活性を指標に検討した。¹⁻¹²⁾ Ashwagandha (*Withania somnifera*の根、俗名; インド人參)から同定した3化合物のwithanolide A, withanoside IV, withanoside VIに、強い神経突起伸展活性が認められた(図2=次頁参照)。¹³⁻¹⁵⁾

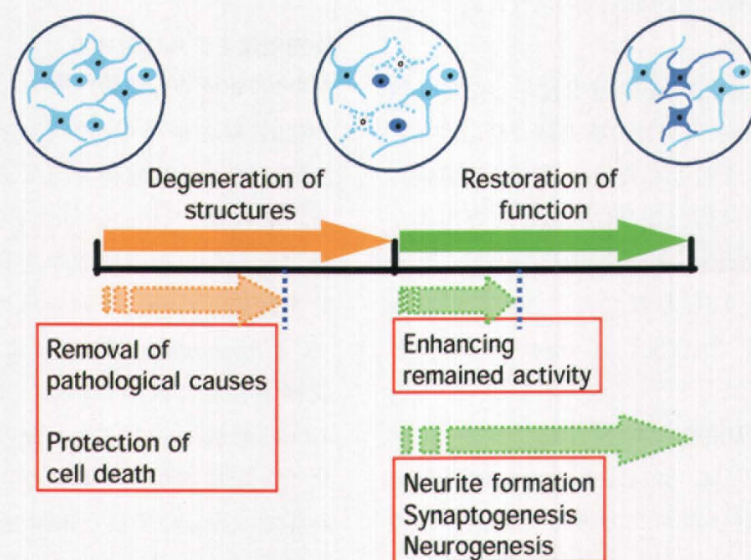


図1 神経変性疾患の治療に向けたアプローチ

Ashwagandha

Plant Origin :
Withania somnifera Dunal

Traditional Uses in
Ayurvedic medicine :
Tonic and nootropic effects



Roots

Methanol extract

Withanoside IV

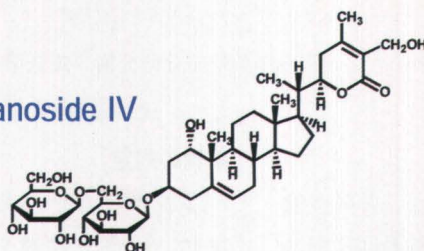


図2 アーユルヴェーダ生薬 Ashwagandha のメタノールエキスを単離された withanoside IV

アルツハイマー病モデルに対する withanoside IVの改善作用

Amyloid β の活性部分配列であるA β (25-35)を大脳皮質神経細胞に処置し、axon, dendriteの萎縮とsynapse減少を誘発した。Withanolide A, withanoside IV, withanoside VIいずれも、既に障害の進んだ状態の神経細胞に処置することで、突起萎縮の改善、synapse密度の増加を引き起こした。¹⁶⁾ このうちwithanoside IVの活性に絞って、以下の結果を示す。

マウスにA β (25-35)を脳室内投与した7日後より、withanoside IVを13日間連続で経口投与した。A β (25-35)を投与したマウスでは記憶獲得障害と記憶保持障害、並びに大脳皮質と海馬におけるaxon, dendrite, synapseの減少が見られたが、withanoside IV投与群では、これらが顕著に改善されていた(図3、表1=684ページ)。¹⁷⁾

Withanoside IVの活性本体

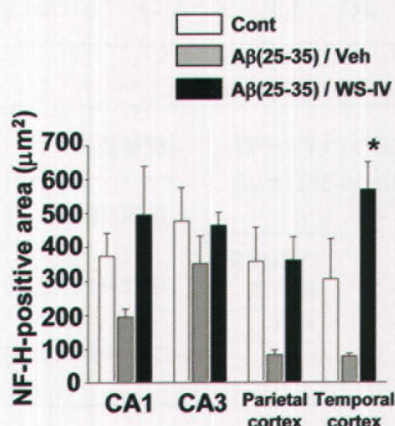
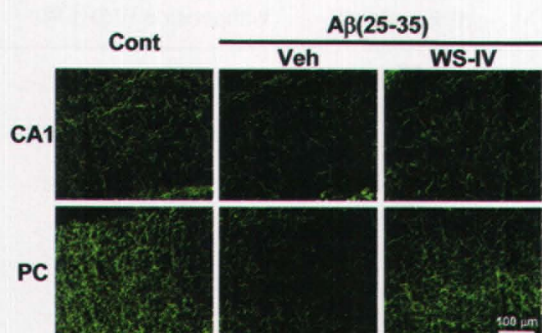
Withanoside IVは、3位に2つのglucoseが結合したステロイドサポニンであるため、経口投与後には主として腸内細菌により代謝されて体内に吸収され、それが活性本体として作用す

る可能性が考えられた。そこでwithanoside IVを経口投与した後の血清成分をHPLCおよびLC/MS解析した結果、withanoside IVは経口投与後速やかに、3位のglucoseが外れた構造であるsominoneになり血中に存在することが明らかとなった。Sominoneの活性を検討したところ、axon, dendriteの萎縮とsynapse減少に対して顕著な改善効果を示すことを明らかにした。¹⁷⁾

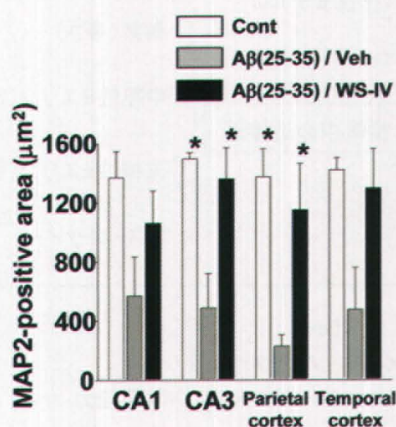
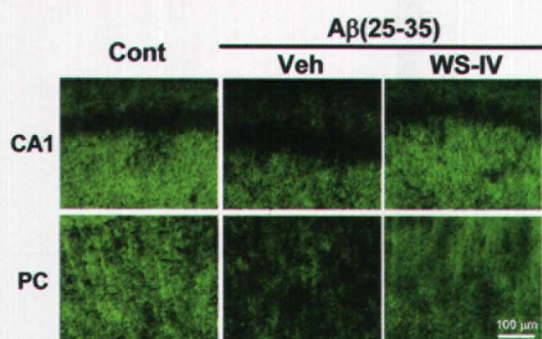
脊髄損傷モデルに対する withanoside IVの改善作用

第9胸椎の椎弓を切除し、露出させた脊髄を圧挫して、後肢麻痺を呈するマウスを作製した。圧挫後、withanoside IVを連続して20日間経口投与し、その期間中を通して後肢運動機能を評価した後、脊髄組織の免疫染色を行った。Withanoside IV投与により、運動機能の改善が有意に認められた。また損傷脊髄ではaxonの断裂と中枢性myelinの脱落、アストロサイトの増加が見られたが、withanoside IV投与群ではaxonの伸展と末梢性myelinの増加が有意に認められた(表1)。¹⁸⁾ Nogo-A、MAGなどのaxon伸展阻害分子を発現する中枢性myelin

Axon (phosphorylated NF-H)



Dendrite (MAP2)



Synapse (synaptophysin)

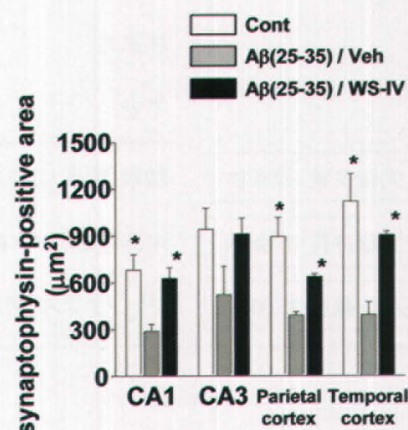


図3 Aβ (25-35)脳室内投与によって生じるマウス脳内の axon, dendrite, presynapse の密度減少に対する withanoside IV の改善作用
生理食塩水 (Cont) あるいは Aβ (25-35) (25 nmol) をマウスの脳室内に 1 回投与した後、7 日目から水 (Veh) あるいは withanoside IV (WS-IV, 10 μmol/kg) を 12 日間、経口投与した。水迷路による記憶保持試験終了 2 日後、脳切片を作製し、リン酸化 neurofilament-H (axon マーカー)、MAP2 (dendrite マーカー)、synaptophysin (presynapse マーカー) に対する免疫染色を行った。写真は海馬 CA1 と頭頂皮質 (PC) における各群の典型的な染色像 (緑色) を示している。海馬 CA1, CA3 領域、頭頂皮質 (parietal cortex)、側頭皮質 (temporal cortex) において、各マーカータンパク質の陽性面積値を定量しグラフに表した。*p < 0.05 vs Aβ (25-35) / Veh, n = 3. (参考文献 17 を改変)

表1 モデルマウスにおける行動と組織変化、およびそれらに対する withanoside IVの作用

		モデルマウス	withanoside IVの作用
アルツハイマー病 (Aβ(25-35) i.c.v.)	記憶能力	↓	↑
	軸索(密度)	↓	↑
	樹状突起(密度)	↓	↑
	プレシナプス(密度)	↓	↑
	大脳皮質 線条体 海馬		
脊髄損傷 (圧挫モデル)	後肢運動機能	↓	↑
	軸索(長さ)	↓	↑
	中枢性ミエリン(密度)	↓	↔
	末梢性ミエリン(密度)	↑	↑
	アストロサイト	↑	↔
ADHD (PI3K p85αノックアウト)	多動	↑ (オスのみ)	ND
	学習能力	↓	↑ ?
	意欲	↓	↑ ?
	注意力	↓	ND
	不安	↑	ND
	大脳皮質・線条体	↓	ND
	大脳皮質・線条体	↓	ND
	大脳皮質・線条体・海馬	↓	ND
	軸索(密度・太さ)	↓	ND
	中枢性ミエリン(厚さ)	↓	ND
	プレシナプス(密度)	↓	ND

ND: not determined

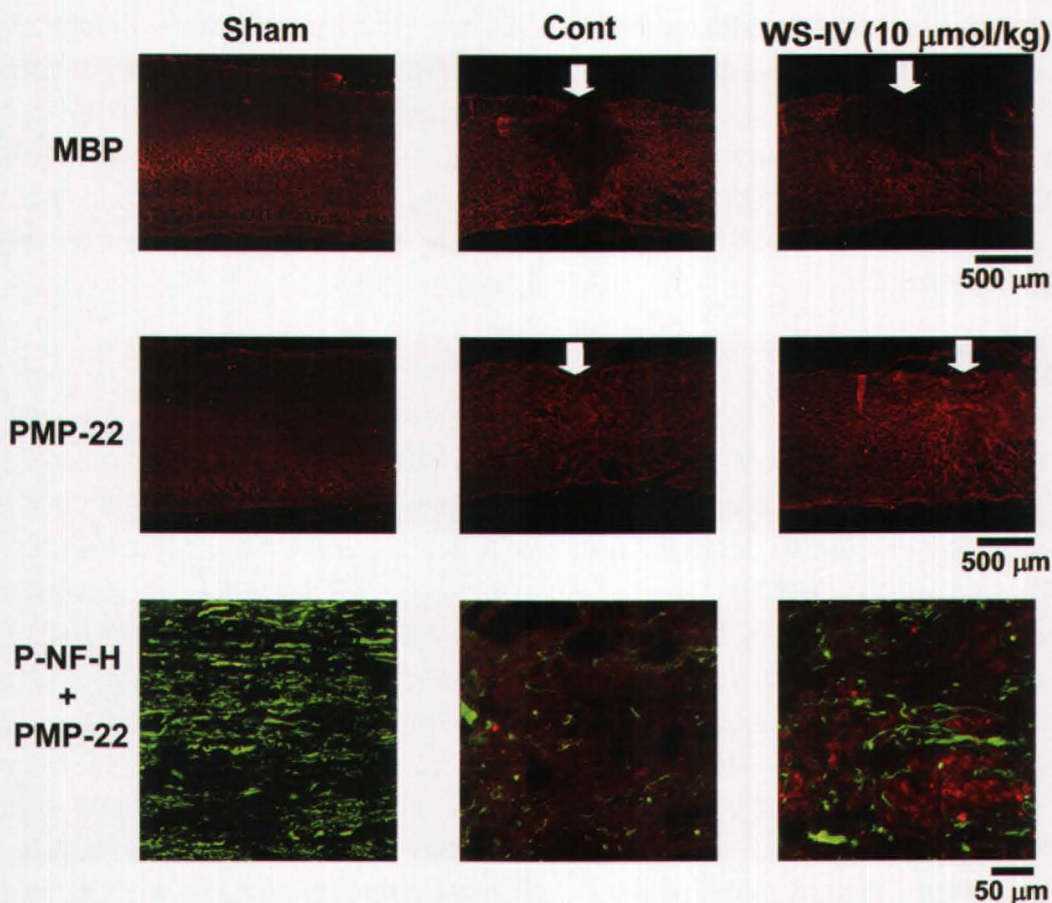


図4 脊髄損傷において変性した axon および myelin の再形成に対する withanoside IV の作用
脊髄損傷マウスに対して、損傷 1 時間後から 1 日 1 回 withanoside IV (10 $\mu\text{mol/kg}$) あるいは水を、21 日間経口投与した。その後、マウス脊髄を摘出し、sagittal section に対し、myelin basic protein (MBP, 中枢性 myelin マーカー、赤色)、PMP-22 (末梢性 myelin マーカー、赤色)、リン酸化 neurofilament-H (axon マーカー、緑色) に対する免疫染色を行った。偽手術群 (Sham)、損傷群 (Cont)、withanoside IV 投与群 (WS-IV) の典型的な染色像を示す。白色矢印は圧挫部位を示す。(参考文献 18 を改変)

とは違い、末梢性 myelin は axon 伸展に促進的に働きかけることが知られているため、¹⁹⁾ withanoside IV による末梢性 myelin の増加にとり axon 伸展がより促進されるものと考えられる。

新規 ADHD モデル動物としての PI3K KO マウス

Sominone のシグナル伝達に関わることが示された phosphoinositide-3 kinase (PI3K) は、これまでの細胞レベルでの研究により axon 形成経路の上流に位置する重要な分子であることが既に知られている。^{20,21)} しかし、動物レベルでの証拠はほとんどない。申請者は、神経機能における PI3K の機能を動物レベルで検討するために、p85

α サブユニットを欠損した PI3K knockout (KO) マウスを用いて、行動学的、組織学的な検討を行った。PI3K KO マウスはオープンフィールドにおける多動性を示す一方、object 探索テストでは、注意力の散漫性や不安行動を示した。水迷路では、学習能力の障害と、意欲の著しい低下、落ち着きのない行動が顕著に認められた。PI3K KO マウスの脳内では、PI3K 活性が大腦皮質、線条体、海馬 CA3 において低下していた。また axon の減少は、大腦皮質、線条体でのみ見られ、この部位では myelin の減少も認められた。Synapse 密度は、大腦皮質、線条体、海馬のいずれの部位でも減少していた (表 1)。²²⁾

以上の結果より、脳内のPI3K活性の減少は、主としてシナプスの減少とmyelin化axonの形成不全を引き起こし、おそらくそれらがADHD様の行動異常をもたらすことが示唆された。

PI3K KOマウスで見られる学習障害と意欲減退が、withanoside IVの15日間投与により改善される傾向が示された。

まとめ

現在、臨床で用いられている抗認知症薬は、症状の進行を遅らせる効果しか期待されていない。その他、様々な観点から抗認知症薬が開発されているものの、synapse形成作用が確認されている薬物はほとんどない。脊髄損傷においても、対処の中心は外科的手術による圧迫の除去や大量のmethylprednisolone投与であり、機能障害を回復させるものではない。Withanoside IVの効果は断薬後も継続することから、一時的な作用ではなく、神経の構造的な萎縮、脱落が改善されることによるものであると考えられ、こういった作用を有する薬物は、治療薬あるいは治療薬シーズとして非常に画期的である。またwithanoside IVは、axon伸展、synapse形成、末梢性myelin増加、といった複数の現象を促進させ機能回復を導くものであり、今後その作用点、作用機序を探ることにより、神経回路網構築の制御を担う重要な分子の同定にも繋がるものと考えている。

ADHDに関しては、その真の病因は未だ明らかではない。これまでのADHDモデル動物における研究では、hyperdopaminergic、hypodopaminergicによる行動的特徴に重点が置かれ、脳全体の組織学的解析はほとんどなされてこなかった。Methylphenidate投与に代表されるdopaminergic系の刺激による行動異常の改善が、動物実験での指標の1つになってきたが、臨床ではmethylphenidateは対症療法薬に過ぎない。PI3K KOマウスを用いた本研究において、ADHDと類似した行動的特徴と、大脳皮質や線条体のaxon, synapse, myelinの減少との関連性を

示したことにより、PI3Kカスケードの刺激という観点からもADHD治療研究が進展する可能性を示唆した。また、PI3K欠損が脳内の部位特異的なaxon形成不全に繋がるという、興味深い事実を見出した。このメカニズムを明らかにすることにより、脳の中での分子機能の3次的に理解に挑みたい。

謝辞

本研究のきっかけを与えてくださり、深い洞察力と生薬学的観点からご指導くださいました小松かつ子教授(富山大学・和漢研・生薬資源科学)、私と苦楽を共有して研究を遂行してくださった、久保山友晴博士(現・理化学研究所脳科学総合研究センター)と、現在の研究室の大学院生である内藤理絵さん、中山なつきさん、中西類子さんに心より深く感謝申し上げます。また、建設的なご示唆とご助言をいただいている、門脇真教授(富山大学・和漢研・消化管生理学)と山本武博士(富山大学・和漢研・消化管生理学)に厚く御礼申し上げます。さらに本研究は、多くの先生方や大学院生の方々と遂行してきた、様々な研究が礎となっております。皆様のご協力に深く感謝いたします。

また、学生時代から私を温かくご指導くださった野村靖幸教授(元・北海道大学薬学部、現・横浜薬科大学)、研究者としての基礎と新しい視点をお与えくださった倉石泰教授(富山大学・薬学部)に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。最後に、日頃より私の研究生活を支援してくれている東田道久博士(富山大学・和漢研・複合薬物薬理学)と4人の子供達に深謝します。

私は、創薬を意識した薬物活性の検討をすると共に、薬物をツールとして神経機能の制御に関わる分子を解明するという2本の柱を研究目的に据えています。自分の研究成果が、将来的に治療薬開発に繋がることを願い、いくつかの特許出願を行っております。

- 1) 東田千尋, 内藤理絵, 横澤隆子, 特願
2006-355982 (2006)
- 2) 東田千尋, 中山なつき, 山田昌司, 鈴木啓仁,
特願2006-37169 (2006)
- 3) 東田千尋, 小松かつ子, 特願2004-370300
(2004); 国際特願PCT/JP2005/23412 (2005)
- 4) 東田千尋, 小松かつ子, 久保山友晴, 特願
2004-370299 (2004)

参考文献

- 1) Tohda C., Nakamura N., Komatsu K. and
Hattori M. (1999) Trigonelline-induced
neurite outgrowth in human neuroblastoma
SK-N-SH cells. *Biol. Pharm. Bull.* 22, 679-682.
- 2) Tohda C., Kuboyama T. and Komatsu K.
(2000) Dendrite extension by methanol
extract of Ashwagandha (roots of *Withania
somnifera*) in SK-N-SH cells. *NeuroReport*
11, 1981-1985.
- 3) Zou K., Zhu S., Tohda C., Cai S. and Komatsu
K. (2002) Dammarane-type triterpene
saponins from *Panax japonicus*. *Natural
Products* 65, 346-351.
- 4) Tohda C., Matsumoto N., Zou K., Meselhy R.M.
and Komatsu K. (2002) Axonal and dendrite
extension by protopanaxadiol-type saponins
from Ginseng drugs in SK-N-SH cells. *Jpn. J.
Pharmacol.* 90, 254-262.
- 5) Zou K., Zhu S., Meselhy R. M., Tohda C.,
Cai S. and Komatsu K. (2002) Dammarane-
type saponins from *Panax japonicus* and
their neurite outgrowth activity in SK-N-
SH cells. *J. Natural Products* 65, 1288-1292.
- 6) Tohda C., Tamura T. and Komatsu K.
(2003) Repair of amyloid β (25-35)-induced
memory impairment and synaptic loss by a
Kampo formula, Zokumei-to. *Brain Res.* 990,
141-147.
- 7) Tohda C., Matsumoto N., Zou K., Meselhy
R. M. and Komatsu K. (2004) A β (25-35)
-induced memory impairment, axonal
atrophy and synaptic loss are ameliorated
by M1, a metabolite of protopanaxadiol-type
saponins. *Neuropsychopharmacology* 29,
860-868.
- 8) Tohda C., Hashimoto I., Kuboyama T.
and Komatsu K. (2006) Metabolite 1
of protopanaxadiol-type saponins, an
axonal regenerative factor, stimulates
teneurin-2 linked by PI3-kinase cascade.
Neuropsychopharmacology 31, 1158-1164.
- 9) Naito R. and Tohda C. (2006)
Characterization of anti-neurodegenerative
effects of *Polygala tenuifolia* in A β (25-35)
-treated cortical neurons. *Biol. Pharm. Bull.*
29, 1892-1896.
- 10) Tohda C., Tamura T., Matsuyama S. and
Komatsu K. (2006) Promotion of axonal
maturation and inhibition of dementia
by *Astragalus mongholicus*. *British J.
Pharmacol.* 149, 532-541.
- 11) Tohda C., Kuboyama T. and Komatsu K.
(2005) Search for natural products related
to regeneration of the neuronal network.
NeuroSignals 14, 34-45.
- 12) Komatsu K., Tohda C. and Zhu S.
(2005) Ginsengs Drugs - Molecular and
chemical characteristics and possibility
as antidementia drugs Current topics in
Nutraceutical Research 3, 47-65.
- 13) Kuboyama T., Tohda C., Zhao J., Nakamura
N., Hattori M. and Komatsu K. (2002)
Axon- or dendrite-predominant outgrowth
induced by constituents from Ashwagandha.
NeuroReport 13, 1715-1720.
- 14) Zhao J., Nakamura N., Hattori M., Kuboyama

- T., Tohda C. and Komatsu K. (2002) Five new withanolide derivatives from the roots of *Withania somnifera*. Chem. Pharm. Bull. 50, 760-765.
- 15) Tohda C., Komatsu K. and Kuboyama T. (2005) Scientific basis for the anti-dementia drugs of constituents from Ashwagandha (*Withania somnifera*). 和漢医薬学雑誌 22 (Suppl.1), 176-182.
- 16) Kuboyama T., Tohda C. and Komatsu K. (2005) Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A. British J. Pharmacol. 144, 961–971.
- 17) Kuboyama T., Tohda C. and Komatsu K. (2006) Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate A β (25-35)-induced neurodegeneration. Eur. J. Neurosci 23, 1417-1427.
- 18) Nakayama N. and Tohda C. (2006) Withanoside IV improves hindlimb function by facilitating axonal regrowth and PNS myelin after spinal cord injury. submitted.
- 19) Bixby J.L., Lilien J. and Reichardt L.F. (1988) Identification of the major proteins that promote neuronal process outgrowth on Schwann cells in vitro. J. Cell Biol. 107, 353-361.
- 20) Shi S.H., Jan L.Y. and Jan Y.N. (2003) Hippocampal neuronal polarity specified by spatially localized mPar3/mPar6 and PI 3-kinase activity. Cell 112, 63-75.
- 21) Menager C., Arimura N., Fukata Y. and Kaibuchi K. (2004) PIP3 is involved in neuronal polarization and axon formation. J. Neurochem. 89, 109-118.
- 22) Tohda C., Nakanishi R., and Kadowaki M. (2006) Learning-deficits and agenesis of synapses and myelinated axons secondary to phosphoinositide-3 kinase deficiency. submitted.

大会後記

私の夢／脳科学関連「基礎と臨床三学会合同学会」を開催して

第49回日本神経化学学会大会 大会長 鍋 島 俊 隆
(名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部)

脳科学研究の推進に当たっては、特に臨床にベースを置いた基礎研究が必要と小生は常々考えております。日本神経化学学会は、世界でトップレベルの研究をされている多くの研究者が所属していますが、最近では臨床医の参加が少なくなり、臨床でのニーズがどこにあるのか拝聴する機会が少なくなっております。一方、臨床の現場で患者さんのケアに追われている医療従事者は、多くの研究の種を日々の診療の中で見つけておりますが、最先端の研究方法をどの様に利用したらよいか勉強する時間をなかなか見つけることができません。

臨床現場で働いており、基礎研究にもタッチしている小生の夢は、この両者のニーズを統合することでした。先に日本神経精神薬理学会をお世話させていただいた時も、学会の開催場所にこだわらず、名古屋の会場の予約をキャンセルし、広島まで足を運び、日本臨床精神神経薬理学会と合同学会を開催しました。その後合同学会が継続することを願っておりましたが、実現しておりません。

小生にはセクト主義がまったく理解できません。もちろん各学会のルーツや哲学は大切に、それぞれの identity は明確にすべきですが、脳科学の広い領域にチャレンジするためには、種々の視点から見て、アプローチしないと、ゴールに達することは不可能だと思っています。この度、小生の夢であった日本神経化学学会、日本神経精神薬理学会、日本生物学的精神医学会の合同大会が名古屋の地で開催できる様に努力しましたところ、

他の学会におかれましては多大なご配慮を賜り実現できましたこと、この紙面をお借りして深謝致します。

この合同学会では上述致しました様に、それぞれの学会の identity を生かしながら、基礎と臨床を融合させた、お互いに刺激し合い、学び合える場を提供できる様に企画をしました。多忙な臨床医にもご参加いただける様に会期を木～土とし、合同企画の特別講演、シンポジウム、口頭発表、ポスターセッションは木、土とし、各学会の独自企画は学会の第二日目と致しました。もちろん第二日目の各学会のどのセッションも、他学会会員も自由にご参加いただける様に致しました。

学会の目玉として、折にふれ小生が永い間ご指導をいただいているノーベル賞受賞者、スウェーデンの Arvid Carlsson 先生、MIT の利根川進先生に Plenary Lecture をお願いすることができ、お二人の研究哲学を直接拝聴することができました。Carlsson 先生には 83 歳というご高齢を感じさせない、若手研究者ともまだ刺し違えることができる様な研究姿勢で、老齢の領域に入る小生にも「My son, 夢を忘れるな!」と鼓舞していただきました。

学会の企画と致しましては、上記ノーベル賞受賞者の Plenary Lecture 2つの他に、招待講演 4 演題、教育講演 6 演題、合同シンポジウム 6、オープンシンポジウムを含む各学会の単独シンポジウム計 11、国際ミニシンポジウム 4、ワークショップ

ブ9, さらに市民公開講座, 企業と共催のモーニングセミナー, ランチョンセミナー, イブニングセミナーを開催しました。

学会の国際化の必要性, アジアのリーダーとしての本学会が役割を果たすこと等が理事会から要請されておりましたので, アジアのこれからのキーパーソンとなる5名の先生や若手研究者15名を招待し, 日本の若手との国際ミニシンポジウムを(4テーマ)企画しました。

若手育成につきましては, 本学会の特徴である口頭発表を多くして, 徹底的に討論する場を提供しました。口頭発表は日本神経精神薬理学会と全て合同で行いました。また発表要旨を予備審査し, 選ばれた演題で9つのワークショップを企画し, 特に優秀な口演に優秀演題賞を授与し, 若手を奨励しました。さらに「教育講演」を各学会から2つずつ提案して頂き, 他の学会員にも理解して頂

けるよう分かり易く講演して頂きました。これは大好評でしたので, 継続して頂きますと幸いです。

市民公開講座でうつ, 睡眠障害, 認知症を取り上げて, 講演をして頂きました。有名な演者の先生方にご講演いただけたことと, 新聞等での広告が功を奏し大盛会でした。

ご多忙のところ心温まるご尽力をいただきました多くの先生方, 企画運営を手伝って下さった方々, ご協賛頂いた企業に, この紙面をお借りし, 深謝致します。

お蔭様で, 学会参加者1489名, 市民公開講座では623名を数え, 参加者からは「非常に有意義な学会であった」とおほめの言葉を多数いただき, この1年間の苦労がむくわれました。皆様本当にありがとうございました。

この合同学会が, 脳科学の発展のために, 今後の合同学会開催の契機となれればと願っております。(2006.10.31.)

次期大会のご案内

ご 挨 拶

拝啓

2007年度の第50回日本神経化学学会大会は、第30回日本神経科学大会および第17回日本神経回路学会大会とともに合同で開催されます。会期は2007年(平成19年)9月10日から12日の3日間、パシフィコ横浜にて「Neuro2007」と称して開催されます。

日本神経化学学会と日本神経科学学会は、これまで3年に一度合同で大会を開催して参りましたが、日本神経回路学会を含めての開催は今回が初めての試みとなります。

準備のためのコア委員会が立ち上がっており、以下の4点をポイントに準備を進めております。

- 1) 脳科学の広い分野を含めたプログラム編成
- 2) アジアを含めた国際化を図る
- 3) 若手研究者を重視する
- 4) プレナリー講演、シンポジウム、ポスター発表に加えて一般口演を重視する

また、私ども日本神経化学学会にとっては50周年という節目の大会でもあり、記念式典の開催が予定されています。式典に続く記念講演としてMax Planck Institute for Brain ResearchからProf. Heinrich Betzをお招きする予定です。

大会ホームページ、<http://www2.convention.co.jp/neuro2007>において今後も情報を公開して参りますので、皆様の演題応募・大会への参加をいただきますよう、宜しくお願いいたします。

敬具

第50回日本神経化学学会大会

大会長 高坂 新一

国立精神・神経センター 神経研究所所長

◆ 大会概要

第50回日本神経化学学会大会・大会長：高坂 新一(国立精神・神経センター神経研究所)

第30回日本神経科学大会・大会長：田中 啓治(理化学研究所脳科学総合研究センター)

第17回日本神経回路学会大会・大会長：大森 隆司(玉川学園学術研究所)

◆ プログラム実施予定

1) プレナリーレクチャー

- ・ Prof. Earl K. Miller (MIT, Picower Institute/RIKEN-MIT Center)
- ・ Prof. Michael E. Greenberg (Children's Hospital Boston, Harvard Medical School)
- ・ 日本神経化学学会50周年記念講演会
Prof. Heinrich Betz (Department of Neurochemistry, Max Planck Institute for Brain Research, Frankfurt)

2) シンポジウム：40企画程度

3) 一般口演：250題程度、ポスター：1300題程度

4) ランチョンセミナー：10セッション程度

◆**演題募集スケジュール**

2006年12月31日：公募シンポジウム募集締め切り

2007年 2 月 1 日：一般演題募集開始

2007年 3 月31日：一般演題募集締め切り

追 悼 記

黒川正則先生追悼記

加 藤 尚 彦
(横浜市立大学名誉教授)

2006年3月16日に日本神経化学会を主導して来られた先生が亡くなられてから、早9ヶ月が過ぎ去った。直接先生の指導を受けて研究を始めた身としては、未だに喪失感が強く思い出されることも多い。先生は自己の記録を書く事を好まず、ただ自費出版の「からたち」(1997, 白海書房, 世田谷区烏山)という本の中に、ご自分のアカデミックな経歴について、23の総説と8編の総説や特集雑誌への序文を並べて済まして居られる。しかし研究者・教育者としての先生の生涯は、ちょうど日本の神経化学草創期から発展初期に重なっており、その経過を明記する事は記録として有意義だと考えるので、先生の略歴を年表の代わりに記載して(表1=695ページ)、その業績を振り返ってみたい。

黒川先生は、1927年11月22日福井市に生まれ、石川県小松小学校、小松中学校、そして旧制第四高等学校を卒業し、東京大学医学部に進学した。1年間のインターン修了後、内村佑之教授の精神医学教室に入局した。生化学教室で1年半の生化学的な $\bar{u}$ bung(研修)受け、その後助手として医局に戻った。1950年代には欧米で脳の代謝を中心とする神経化学研究が盛んとなり、医局に戻った1955年に先生の留学先となるロンドン大学のMcIlwain, H.が「Biochemistry and the central nervous system, Churchill」を出版し、先生は臺弘先生と共にこれを1957年に翻訳出版した。この教科書「生化学と中枢神経系, 金芳堂」は、私も含めて神経化学研究者達に広く愛読された。同級生の成瀬浩博士と先生が核となって、精神医学教室に医局員9人からなる神経化学研究グループ(第三研究室グループ)を作り、組織的な神経生化学研究を開始した。このグループを主導して、10cmほどの放り上げ刺激でてんかん(epilepsy)様の全身痙攣発作を起こすep マウスを予防衛生研究所今井清教授から譲り受け、発作時と非発作時の全脳内アンモニア、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸、 γ -アミノ酪酸、ATP、クレアチンリン酸、リン脂質などの濃度を測定し、遺伝子異常により誘発される痙攣発作の病態を生化学的に明らかにしようと試みた。

1958年先生はこのグループから抜け出し、前述のロンドンのMcIlwain, H.の元に留学した。当時はまだ留学は珍しくまた困難な時代で、ヨーロッパへの往復ともスエズ運河を通る船旅であった。McIlwainはモルモットの大脳灰白質切片を電気刺激し、 K^+ とは異なる好気解糖刺激効果を見ていた。先生はこの電気刺激法を習得して大脳白質切片に応用し、刺激効果は灰白質より少ないこと、切片の局所を刺激すると代謝変化や刺激が拡がって行くことなど、グリアや軸索を構成要素とする白質の特徴を示した。この様な細胞生物学的な視点に基づく研究法は神経生化学の特徴であり、単なる“脳という臓器”の生化学とは異なるもので、以後の先生の研究を支える基盤となった。イギリスでの生活は研究のみに費やされたのではなく、研究所が所属していたMaudsley病院を通じてイギリスの精神病院見学や当時の精神衛生法の考察、大御所の精神医学者Mayer-Gross, Wの訪問、大英博物館やオペラ見物、先生が好きだった夏目漱石の足跡を尋ね図書を買ひ込むなど、先生にとっては大切な青春時代の一頁だった事が、先生のお話や書き残された随筆や文章から知る事が出来る。

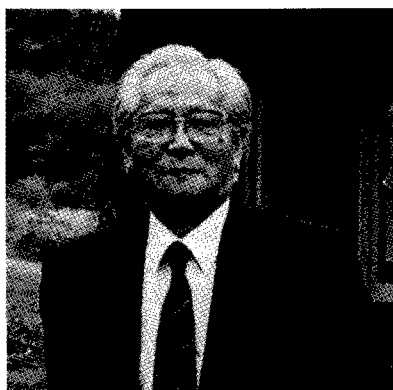
帰国後先生は精神医学教室から転出して、世界的な脳研究要請の流れに呼応して新しく開設された脳研究施設内の脳生化学部門の講師、助教授、教授となり、日本の神経化学分野の発展を推進する役目を果たした。研究テーマは多岐に渡っているが、基本となる目的は脳の機能を細胞生物学的に理解することであった。精神科院生の町山幸輝（敬称略；後の群馬大学精神科教授、以下同じ）、坂本哲彦とはシナプトソーム粒子分画を用いる脳内のアセチルコリン、コリンアセチラーゼ、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の分布、同じく私加藤（横浜市立大学生化学教授）、稲村博とは神経細胞やグリア細胞核分画を用いて、RNA と homopolyribonucleotides 生成、NAD や蛋白生成などを研究した。後に理学系大学院の担当を兼任し、軸索内輸送とその担い手である細胞骨格蛋白質を研究テーマとする様になってからは理学系院生が参加し、研究は大いに進展して世界中でもこの分野の中心的な研究室の一つとなった。医系生化学出身の小宮義璋（前群馬大学医学部分子細胞機能学教授）および理系生物化学出身の芳賀達也（先生の後任教授、現学習院理学部生命分子科学研究所教授）、理系生物化学院生の阿部輝雄（新潟大学脳研究所細胞神経生物学助教授）、田代朋子（青山学院大学理工学部化学・生命科学教授）、溝部文夫（大正製薬医薬安全管理部参事）、森啓（大阪市立大学医学部脳神経科学教授）、医系基礎医学院生の石崎泰樹（現群馬大学医学部分子細胞機能学教授）、五十嵐道弘（新潟大学医歯学系分子細胞機能学教授）、横山和仁（三重大学医学部公衆衛生学教授）等は先生の指導の元、軸索流による早い輸送（phosphatidylchoine, calmodulin-related protein, proteins）；遅い輸送（actin, tubulin, neurofilament）とその様態（anterograde, retrograde; in central and peripheral branches; blockade by methyl mercury and cholchicine）；tubulin の精製、重合、脱重合；neurofilament の分離精製、性質、リン酸化と流速；tubulin と neurofilament との相互作用；clathrin, actin, ganglioside, calmodulin-activated protease 等の遅い輸送；他の intermediate filaments の骨格蛋白標品中の存在、などを研究テーマとした。東京大学定年後は、先生は明治薬科大学教授（1988～1991）、東京都精神医学総合研究所所長（1991～1998）を努めた。

我々にとって忘れてならないことは、先生の本学会とわが国の神経化学研究への多大な貢献である。先生は1958年本学会の前身である神経化学懇話会の開設に常任委員として参画し、1967年神経化学会になってからも常任理事、副理事長として学会の発展に尽力した。また前述の McIlwain, H. の教科書翻訳に加えて、1973年「脳機能と物質、岩波書店」、1977年「神経化学、共立出版」、1979年「脳の細胞生物学、講談社」（Watson, W.E. Cell Biology of Brain, Chapman and Hall の翻訳）、1984年宮本英七熊本大学医学部薬理学教授との共篇「神経生化学 上下、共立出版」など多くの著書篇書を出版した。国際神経化学会の理事や Membership Committee の委員長、J. Neurochem. の Editor などを勤め、また国際学会の発展にも貢献した。

以上黒川先生の業績を顕彰し記録に残す為に、なるべく情を交えず記述したが、私にとって先生は大学院2年生から37年間研究以外でも謂わば共に“暮らし、考え”、時によっては“喧嘩”もし、酔っぱらった先生を担いで夜中にお宅に届けたりした仲で、亡くなられたことが未だにピント来ない。筆舌に尽くせないほどお世話になりましたが、その逆も言えるはずです。亡くなる前数ヶ月はベットについたまま、リュウマチの痛さに堪えられたとのことですが、どうぞ彼岸でお好きなモーツァルトを聞きながら今後の神経生化学の発展を御覧になり、安らかにお過ごし下さい。

表1. 黒川先生の略歴

1952年3月	東京大学医学部卒業
1953年4月	東京大学医学部精神医学教室に入局
1955年6月	同上助手
1958年7月～1960年1月	Department of Biochemistry, Institute of Psychiatry, University of London, UK British Council (イギリス政府給費留学生)
1961年7月	東京大学医学部講師(脳研究施設, 脳生化学部門開設)
1963年4月	同上助教授
1971年7月～	東京大学大学院理学系研究科担当
1973年10月～	東京大学医学部教授
1984年4月～1986年3月	東京大学医学部脳研究施設長
1988年3月	東京大学医学部退官



2006年撮影

小宮義璋先生を偲んで

田 代 朋 子

(青山学院大学理工学部教授)

本会監事・小宮義璋先生は、去る8月1日、奥多摩で昆虫採集中に急性虚血性心不全により急逝されました。群馬大学を退官されてからまだ二年余り、68歳になられたばかりでした。

小宮先生は、昭和38年3月東京大学医学部医学科をご卒業、一年間の研修を終えて大学院生物系研究科に入学され、医学部生化学教室で医学博士の学位を取得されました。昭和44年4月東京大学医学部附属脳研究施設生化学部門助手、昭和53年4月同講師を経て、昭和63年12月から平成16年3月に退官されるまで群馬大学医学部教授として、分子病態学講座(後に大学院医学系研究科分子細胞機能分野となる)を主宰されました。

先生がライフワークとされた軸索内輸送の研究は、脳研究施設助手時代の昭和46年から約三年間、オーストラリアのモナシュ大学医学部生化学教室にSenior Teaching Fellowとして(いわゆるポスドクではなく、医学部及び理学部学生の教育にも従事されました)勤務された時に端を発しています。オーストラリアではニワトリ坐骨神経が実験材料でしたが、帰国後はラット坐骨神経の知覚繊維あるいは運動繊維を選択的に標識する実験を展開されました。「小宮の術式」ともいうべきその実験手技は、先生の抜群の実験センスと器用さの賜物で、同様の実験ができるのはCase Western のR.J. Lasek研究室くらいしかありませんでした。ガラスのマイクロピペットや電気生理用のガラス針を自作し、放射性メチオニンを後根神経節または脊髄前角に注入して新生タンパク質を標識するこの実験は、難しいだけでなく、大変時間のかかるものでした。一日数mmという速度で進む細胞骨格の遅い軸索内輸送を解析するには、少なくとも1~4週間後の各時点で坐骨神経を摘出しなければなりませんし、さらに速度の遅くなる加齢変化を見るにはその倍もかかりました。そのあと、数mmずつの坐骨神経切片から放射標識タンパクを抽出し、電気泳動した後、X線フィルムに数週間感光させて結果を得るのですから、一シリーズ30匹の実験結果を出すのに最低でも三ヶ月かかりました。先生と一緒に実験していた頃、周到に計画したつもりが、大晦日までずれこんでしまい、除夜の鐘を聞きながらカセットに入れていたことがあったのも今では懐かしい思い出です。このように「時間がかかる割に論文の数が稼げない」研究は今では敬遠されがちですが、先生は一貫して個体レベルの動物実験にこだわり続けておられました。このような実験から得られる結果は必ず生理的に意味があるのだから、結局一番無駄のない実験なのだという先生の信念どおり、先生の出された結果は貴重な生体内でのデータとして今後も生き続けるはずです。

小宮先生は実験手技だけでなく、あらゆる面でアイデアマンでした。先生は本会を中心に活動され、平成9年3月~平成11年3月には理事長を務められました。そのアイデアは、理事定年制や一期終わったあとの「不応期」の設定など、細則に定められたいくつかの事項として現在も生きています。若手の頃から、目上の方に対しても時に辛辣な意見をはっきりと述べながら、嫌がられるどころか信頼されておられたのは、先生が出身大学や職位、年齢などに一切捉われないフェアでオープンな考え方の持ち主だったからに違いありません。小宮先生は若い方が大好きでしたし、それぞれの持ち味を見抜く才能を持っておられました。将来計画委員長時代には、あちこちの研究室の元気の良い若者をいつの間にか見つけ出し、委員に選んでおられました。その方々が今、本会を担っておられるのを見るにつけ、先生の「人を見る目」の確かさを実感せずにはおれません。先生は、一見無頓着に見えて、実は若者を意気消沈さ

せることがないよう、周到的な気配りをされる方でした。本会の独自性をいかに打ち出し、若い研究者を惹きつけて活性化してゆくか、先生の斬新なアイデアを聞けなくなってしまったのは本当に残念です。

神経化学以外に小宮先生には知る人ぞ知るもう一つの研究対象がありました。「ネクイハムシ」という小さな甲虫がそれです。先生が発見し、記載された新種がもう少しで20種になる、というところまで私は聞いていたのですが、その後、この数はどこまで増えたのでしょうか。退官されてからは、春から夏の間、先生を東京で目撃するのは難しいというくらい、国内はもちろん東南アジアまで行動範囲を広げてハムシを追っておられました。最後にお会いした折には、これまでは広葉樹に付くハムシばかりに注目してきたが、針葉樹に付くハムシという新しい世界が開けたことや、夏の間には標本を集め、冬に論文を書くという退官後の合理的な生活サイクルについて、とても楽しそうに話しておられました。その昆虫採集の最中にこのような形で突然の終わりが来ることなど、誰が予測できたでしょう。今でも先生が真っ黒に日焼けして、どこか南方のジャングルからひょっこり帰って来られるような気がしてなりません。

心よりご冥福をお祈りいたします。



学 会 掲 示 板

第16回神経行動薬理若手研究者の集い

1. 会議の名称：第16回神経行動薬理若手研究者の集い
2. 主催機関
主 催：神経行動薬理若手研究者の集い
3. 会長：野田 幸裕（名城大学大学院薬学研究科病態解析学 教授）
4. 開催期間：平成19年3月13日（火）
5. 開催場所：名古屋国際会議場
〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1番1号
電話 052-683-7711 FAX 052-683-7777
<http://www.ncvb.or.jp/ncc/>
6. 事務局：第16回神経行動薬理若手研究者の集い 事務局
〒468-8503 名古屋市天白区八事山150
名城大学薬学部 薬品作用学教室内
担当：間宮隆吉（まみやたかよし）
電話：052-832-1781（内線344）
FAX：052-834-8090

第 80 回日本薬理学会年会 サテライトシンポジウム

国際シンポジウム「医薬品適正使用の推進」・NPO J-DO講演会「くすりと安全に安心して付き合う」
(Basic and Research for Appropriate Use of Medicine)

日 時：2007年3月17日(土) 8:30～17:00(予定)

会 場：名古屋大学医学部附属病院中央診療棟3階講堂

世話人代表：鍋島俊隆(名古屋大学)

参 加 費：3,000円

問 合 せ 先：(株)コンベンションリンクージ内国際シンポジウム担当

TEL：052-262-5070 E-mail：is-ngo07@secretariat.ne.jp

案 内 H P：http://www.secretariat.ne.jp/is-ngo07/

【プログラム】

第一部 適正な薬物療法による患者のQOLの向上

「Pharmaceutical Care」

Joseph H.Byrd博士(ミシシッピ州立大学メディカルセンター)

Michael D.Katz博士(アリゾナ州立大学薬学部)

Donald T. Kishi博士(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)

Dennis M. Williams博士(ノースカロライナ大学)

Toby G. Clark博士(サウスカロライナ大学、FIP)

佐藤 光源先生(東北福祉大学)

北田 光一先生(千葉大学)

樋口 輝彦先生(国立精神・神経センター 武蔵病院)

第二部 精神疾患と薬物依存の分子機構と薬物療法

「Molecular Mechanism of Psychotropic Drugs and Drug of Abuse」

Ing Kang Ho 博士(台湾国立衛生院)

Hyoung Chun Kim博士(カンヴォン国立大学薬学部)

Rsi Quirion博士(マギル大学ダグラス病院)

Lih Chu Chiou博士(台湾国立大学)

三品 昌美先生(東京大学)

遠山 正彌先生(大阪大学)

笹 征史先生(渚病院)

記念講演 「私の夢(仮題)」鍋島俊隆先生(名古屋大学)

【申し込み方法】

シンポジウムHPよりお申込ください。定員になり次第締め切らせていただきます。

http://www.secretariat.ne.jp/is-ngo07/

日本神経化学会会則

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

第1章 総 則

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

第2章 目的および事業

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

2. 会誌, 研究報告および資料の刊行
3. 国内外の関連機関との連絡および協力
4. その他目的を達するための必要な事業

第3章 会 員

第 6 条 本会の会員は次のとおりとする。

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

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

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

第 9 条 会員は本会が刊行する機関誌「神経化学」の配布を受ける。

第 10 条 会員は第6条に規定する会費を納入しなければならない。

第 11 条 会員は次の事由によって資格を喪失する。

1. 退 会
2. 死 亡
3. 除 名

第 12 条 会員で退会しようとするものは、退会届を提出しなければならない。

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

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

第 14 条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役員，評議員および職員

第 15 条 本会に次の役員をおく。

理 事	15 名
監 事	2 名

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

第5章 会 議

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

- 第 27 条 通常総会および大会の担当機関(施設)および会長は理事会において指定する。
2. 会長は大会の開催にあたり、当該地区会員の中から組織委員を指名し、組織委員会を組織する。
 3. 会長はその年度中理事会に出席する。
- 第 28 条 通常総会は毎年 1 回大会の際、理事長が招集する。
2. 臨時総会は理事会または監事が必要と認めたとき、いつでも招集することができる。
- 第 29 条 通常総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は会議のつど会員の互選で定める。
- 第 30 条 総会の招集は少なくとも 10 日以前にその審議すべき事項、日時および場所を記載した書面または会誌の公告をもって通知する。
- 第 31 条 次の事項は、通常総会に提出しその承認を受けなければならない。
1. 事業計画および収支予算についての事項
 2. 事業報告および収支決算についての事項
 3. その他理事会において必要と認めた事項
- 第 32 条 総会は、会員現在数の十分の一以上出席しなければその議事を開き議決することが出来ない。ただし当該議事につき委任状を提出したものは出席者とみなす。
- 第 33 条 総会の議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。
- 第 34 条 総会の議事の要項および議決した事項は会員に通知する。
- 第 35 条 評議員会は随時理事長が招集する。評議員会の議長は理事長がこれに当る。
- 第 36 条 評議員会は評議員現在数の五分の一以上出席しなければ会議を開くことが出来ない。ただし委任状を提出したものは出席者とみなす。
- 第 37 条 総会、理事会および評議員会の議事録は議長が作成し理事長が保管する。

第 6 章 会 計

- 第 38 条 本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入をもって支弁する。
- 第 39 条 本会の収支決算は毎年会計年度の終了後理事長が作成し、監事の意見をつけ理事会および総会の承認を受けなければならない。
- 第 40 条 本会の会計年度は毎年 1 月 1 日に始まり 12 月 31 日迄とする。

第 7 章 会則の変更

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

第 8 章 補 則

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

第9章 付 則

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

第 44 条 現会員はそのまま本会の会員となる。

第 45 条 会計年度の改定は昭和56年1月1日より実施す。

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

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

日本神経化学会細則

(昭和41年10月8日制定)

(昭和51年10月16日改正)

(昭和59年11月17日改正)

(平成3年10月15日改正)

(平成6年10月7日改正)

(平成11年9月16日改正)

第1章 会 員

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

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

第2章 役員，評議員，名誉会員

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

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

第4条 理事選挙要項は下記の如くする。

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

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

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

第6条 新規に評議員を申請する者については、次の方法により選出する。

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

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

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

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

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

1. 資格

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

2. 手続き

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

第3章 事業

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

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

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

委員の任期は2年とし、原則として再任を妨げない。

第4章 付 則

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

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

日本神経化学会奨励賞規定

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

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

日本神経化学会奨励賞内規

1 候補者の推薦について

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

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

【その他の提出書類】

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

2 奨励賞の選考に関しては日本神経化学会奨励賞選考委員会がこれにあたる。

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

3 選考方法

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

4 日本神経化学会奨励賞の英文名

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

5 その他の申し合わせ事項

選考委員の所属する研究室から自薦者が出た場合は、選考委員を辞退すること。

複写される方へ

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

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会

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

アメリカ合衆国における複写については下記に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

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

Notice about photocopying

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

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

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

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

In the USA

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

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

編集後記

年に一度の大会を他の学会と一緒に開催することについては形態や呼称は兎も角として、会員間に広く受け入れられ支持され、またそのメリットも会員に認識されてきたように思われます。今年は日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会との合同年会の形で開催され盛会裡に終了しました(鍋島先生はじめ名古屋大学附属病院薬剤部の皆様、ご苦労さまでした)。機関誌「神経化学」は、これまでどおり神経化学会独自の出版活動として発行していきたいと考えます。大会における研究者間の「顔の見える」情報交換とは違った良さを発揮しながら、年齢や専門を異にする会員交流の場になればと考えます。さらなる会員の皆様からのご協力とご支援を頂戴できれば幸いです。

(柳澤勝彦)

神経化学 45巻 第4号

平成18年12月25日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代表者 遠山 正彌

発行所 日本神経化学会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35 信濃町煉瓦館

(財)国際医学情報センター内

印刷所 (株)六甲出版販売