

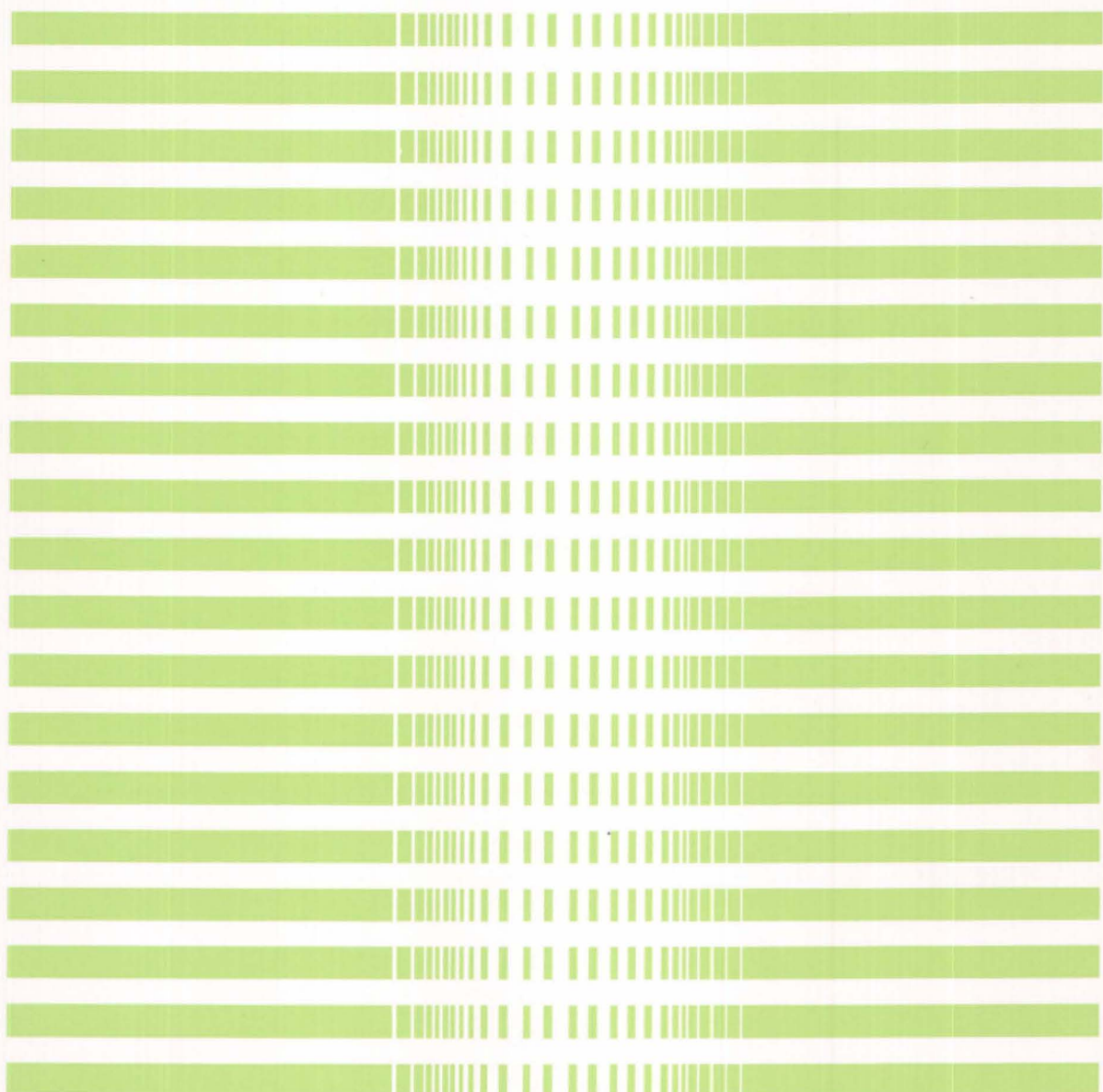
ISSN: 0037-3796



神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry

Vol.47 (No.1), 2008



平成 20 年 3 月

目 次

理事会からのお知らせ	1
国際神経化学会及びアジア太平洋神経化学会入会について	
輝け次代の担い手たち	3
「神経細胞の分化・死・増殖を制御する細胞周期の役割」	3
味岡 逸樹(セント・ジュード小児研究病院・発生神経生物学)	
「グリア発生の研究を起点とした脳研究」	11
竹林 浩秀(生理学研究所・分子神経生理研究部門)	
「シナプス可塑性におけるプロテオリシス機構の働き」	21
田村 英紀(奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科)	
「神経障害時におけるカリウムクロライド共輸送体(KCC2)の初期の リン酸化の変化が機能発現の低下と関与する」	31
和気 弘明(自然科学研究機構・生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門)	
研究室紹介	37
東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所・分子神経科学分野 田中 光一 名古屋市立大学・大学院医学研究科・再生医学分野 澤本 和延	
第51回日本神経化学会開催のご案内と演題募集	43
日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ	47
学会掲示板	50
賛助会員リスト	53
編集後記	55

理事会からのお知らせ

国際神経化学会及びアジア太平洋神経化学会入会について

国際対応委員長 和中 明生

1) 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2009年8月23日から29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する事が期待できる人。

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する事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:入会フォームはhttp://www.neurochemistry.org/pages/member_index.htmからPDF或いはWord形式のものがダウンロードできます。(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)を下記まで送付して下さい(現在オンラインでの入会申込はしておりません)

Dr. Agustina Garcia

ISN Secretary

Instituto de Biotecnologia y Biomedicina V. Villar Palas

Universidad Autonoma de Barcelona

08193 Bellaterra, Spain

Email:isn.office@uab.cat

(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必要があります。また会費は入会が認められた後に納入してください。

2) アジア太平洋神経化学会(Asian-Pacific Society for Neurochemistry:APSN)は上述のISNの3つの下部組織の一つとして、ヨーロッパ神経化学会(European Society for Neurochemistry:ESN)、アメリカ神経化学会(American Society for Neurochemistry:ASN)と並ぶものです。主にアジア太平洋地域の神経科学研究者が情報交換、交流を行う目的で結成され、現在隔年(ISNとは異なる周期)に大会を開いています。次回は2008年6月24日から26日にかけて中国上海において開催されます。近年アジア太平洋地域の研究レベルは飛躍的に上がってきており、プログラムも同地域の活発に活動する研究者に加えてヨーロッパ、アメリカからのトップクラスの研究者も多く参加しています。APSNはISNとの間で良好な関係を持っており、大会開催などに対する確固たる財政支援を受けていることも魅力の一つです。APSNは若手研究者の育成に力を注いでおり、大会では通常の口頭発表、ワークショップに加えてYoung investigator colloquiumという若手研究者が集って最先端の研究成果を発表するシンポジウムを設けています。ポスター発表もちろんありますが、このような口頭発表の機会が多いので、日本の若手研究者が英語による口頭発表の経験を積むのに好適な学会と考えます。是非この機会に入会して下さい。

1)年会費

正会員:US\$ 40/年 (年会費に関してはカテゴリ 1～4 がありますが、日本の研究者はカテゴリ 1 で年40ドルです)

学生会員:US\$ 10/年

2)入会手続き

APSNのホームページ中の「membership」<http://apsneurochem.org/membership.htm> に「Application」<http://apsneurochem.org/application.htm>という項目があります。手続きはISNとほぼ同じで、このApplicationのページにApplication formのリンクがありますので、これをクリックしていただくと次のページにPDFとWordのApplication formがあります。ダウンロードして、必要事項を記載(英語はブロック体或いはタイプで明瞭に)して、簡単な履歴書(英文)と過去5年間の論文リストと一緒に下記宛まで送って下さい。学生会員の場合は学生であることを証明する文書(英文)を付け加える必要があります(E-mailを歓迎しているそうです)。

Dr. Peter T.-H. Wong, Ph.D
Hon. Treasurer, APSN
c/o Department of Pharmacology,
Yong Loo Lin School of Medicine
National University of Singapore
18 Medical Drive
Singapore 117597
E-mail:phcwth@nus.edu.sg
Tel: (65)6874 3224
Fax: (65)6873 7690

輝け次代の担い手たち

「神経細胞の分化・死・増殖を制御する細胞周期の役割」

(セント・ジュード小児研究病院・発生神経生物学) 味岡 逸樹

1. はじめに

酵母の研究をもとに確立された細胞周期の分子基盤は、高等生物に特有な癌や初期発生など様々な生命現象の理解に必須である。近年、この分子基盤は中枢神経系の発生や疾患の研究にも展開され、神経細胞の分化、死、増殖に関する新しい概念を生み出しつつある。本稿では、著者らの研究成果も交えて、中枢神経系における神経細胞の分化、死、増殖を制御する細胞周期の役割を概説する。

2. Rbを中心とした細胞周期の分子基盤

癌の発症を抑制する癌抑制遺伝子は、網膜細胞芽腫の家系解析でその概念が提唱され¹⁾、*RBI* (Retinoblastoma susceptibility gene) 遺伝子クローニングでその実態が明らかにされた²⁾。その後の分子生物学研究の発展により、Rb (Retinoblastoma protein) を中心とした細胞周期の分子基盤が次々と明らかになり(図1)、主に細胞株を用いた研究から細胞の分化、死、増殖に関する理解が飛躍的に進んだ。Rbの主要な機能は転写因子E2Fに結合し³⁾、

その転写活性を抑制することで細胞周期を負に制御することである^{4,5)}。RbはG1前・中期にCyclin D-Cdk4/6 (Cyclin-dependent kinase 4 and 6) 複合体により低リン酸化され、さらにG1後期にCyclin E-Cdk2複合体により高リン酸化され、その結果、E2Fから解離して細胞周期をS期へと進行させる⁶⁻⁸⁾。リン酸化能を持つCdkのタンパク量は通常変化せず、Cyclin-Cdk複合体のリン酸化能はCyclinのタンパク量増加により正に制御され^{9,10)}、Cdkと結合するCKI (Cyclin-dependent kinase inhibitor) のタンパク量増加により負に制御される¹¹⁻¹⁴⁾。近年、RbやCyclin E、CKIの1つp27が、細胞周期制御とは別に神経細胞分化や神経細胞移動を直接制御していることが明らかになり¹⁵⁻¹⁹⁾、細胞周期制御因子の神経発生における役割解明は、世界中の多くの研究者が注目する研究領域の1つとなってきた。しかしながら、同時に、この細胞周期制御因子の多機能性は、神経発生における細胞周期そのものの役割解明を困難にしている要因にもなっている。以下、中枢神経系の神経系前駆細胞と成熟神経細胞

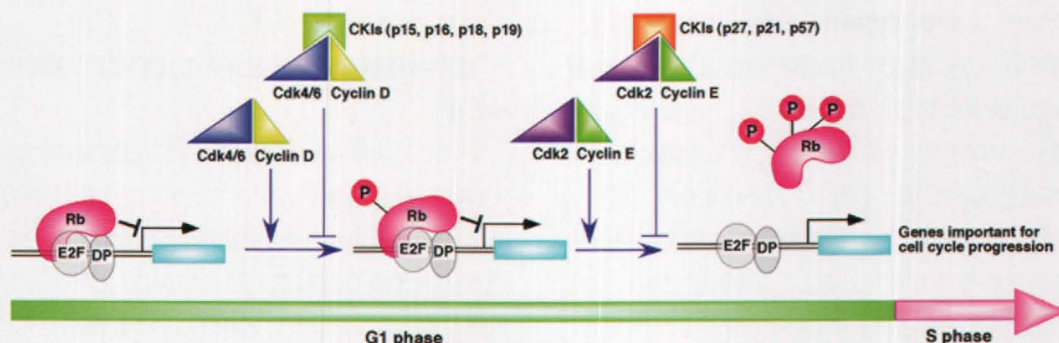


図1 Rbを中心としたG1-S期移行の分子基盤

RbはG1期にCyclin D-Cdk4/6複合体によって低リン酸化され、Cyclin E-Cdk2複合体によって高リン酸化される。高リン酸化型のRbはE2FとDPから解離し、S期進行に重要な遺伝子群の発現が開始される。また、Cyclin-Cdk複合体のリン酸化能は、CKIによって負に制御される

胞の細胞周期制御に焦点を絞り、神経細胞の分化、死、増殖における細胞周期制御の役割を概説する。

3. 神経系前駆細胞の細胞周期からの離脱：神経細胞分化への道

中枢神経発生の特長の1つとして、神経系前駆細胞の多分化能があげられる^{20,21)}。神経系前駆細胞は神経幹細胞とは異なり、発生時期が進むにつれ多分化能を失う²²⁾。つまり、神経系前駆細胞は、発生の早い時期には早生まれと遅生まれの細胞をどちらも産生できるのに対し、発生の遅い時期には遅生まれの細胞のみを産生できる。したがって、特定の神経細胞を生み出すためには神経細胞の誕生時期が重要であり、神経系前駆細胞の細胞周期離脱のタイミングが重要な鍵を握っている。大脳皮質発生では、4つの細胞周期のうちG1期の長さのみが変動し、G1期の長さの調節がその時期に誕生する神経細胞の数の調節に重要だと考えられている²³⁾。霊長類の大脳皮質では、第IV層を構成する神経細胞の数が第17野で多く第18野では少ないが、実際に、第IV層の神経細胞が誕生する時期の第17野前駆細胞では第18野に比べてG1期の長さが短い²⁴⁾。また、これらの領域でのCyclin Eとp27の発現量の違いが、G1期の長さとその時期に誕生する神経細胞の数の違いを反映している²⁴⁾。我々も、マウス大脳皮質を用いて、神経系前駆細胞が存在する脳室帯で発生時期依存的に発現量が変化する遺伝子群を同定し、様々な細胞周期制御因子がダイナミックに発現調節されていることを明らかにした^{25,26)}。一方で、特定の神経細胞への運命決定には、細胞周期からの離脱時期制御だけでは不十分で、神経細胞が誕生時に受け取る細胞外因子も重要な役割を担っている^{27,28)}。大脳皮質では、同じ時期に誕生した神経細胞は同じ層へと配置される性質を持つ^{29,30)}。我々は、同じ時期に誕生した神経細胞同士が選択的に凝集されることを見いだし、この性質は神経細胞の誕生時期に獲得されることを明らかにした³¹⁾。また、*in silico*でのシミュレーション解析によって、この性質は細胞接着能の差異だけでなく、移動特性の差が重要だと明らかにした³²⁾。この特性は、神経細胞分化

過程の一部を反映していると考えられるが、従来の形態学や分子生物学的な実験手法では解明が難しく、物理学等の実験手法がこの移動特性の解明に手がかりを与えてくれるかもしれない。このように、神経細胞分化プログラムの開始には、細胞周期離脱のタイミングと外来性因子との協調が重要である。

4. 成熟神経細胞の細胞周期への再進入：神経細胞死への道

細胞周期から離脱し、特定の神経細胞へと運命づけられた細胞は、最終配置部位へと移動し、目的の細胞とシナプスを形成して神経細胞分化プログラムを終了する。それでは、最終分化を終えた神経細胞は、再び細胞周期を進めることがあるのだろうか。例えば、最終分化を終えた小脳のプルキンエ細胞や網膜の光受容細胞は、遺伝学的な手法を用いて強制的に細胞周期を進めた場合、S期へと進行するものの、増殖せずに死に至る^{33,34)}。従来、生理的な条件下では、最終分化を終えた神経細胞の細胞周期は、細胞が死に至るまで動くことがないと考えるのが一般的であった。しかしながら、アルツハイマー病やパーキンソン病の神経細胞死では、神経細胞がS期へと進行してから死に至ることが明らかになってきた^{35,36)}。他にも、筋萎縮性側索硬化症^{37,38)}、毛細血管拡張性運動失調³⁹⁾、脳梗塞で見られる虚血状態⁴⁰⁾の神経細胞死でも同様の機構で細胞死に至るという報告も蓄積され、成熟神経細胞の細胞周期再進入が、神経細胞死プログラムの第一段階だという概念も提唱されている⁴¹⁾。

5. 成熟神経細胞の増殖と分化の協調破綻：悪性腫瘍への道

すべての成熟神経細胞において、細胞周期の再進入が細胞死へと導くのであろうか。成熟神経細胞は再生しないというCajalが提唱した定説を考えると⁴²⁾、神経細胞がG2/M期を超えて再びG1期へと細胞周期を進めることはないと考えるのが常識的だろう。しかしながら、我々はRbファミリー(Rb, p107, p130)の6つのアリルのうち5つを網膜特異的に欠損させたマウスを作成し、その中の1つ「p107-single」

(Chx10-Cre; Rb^{Lox/Lox}; p107^{+/-}; p130^{-/-})マウスを詳細に解析することで、その常識とは異なる現象を見いだした⁴³⁾。驚くべきことに「p107-single」マウスの網膜では、抑制性神経細胞の1つである水平細胞がシナプスを維持しながらM期へと進行し、脱分化することなく増殖を繰り返した(図2)。さらに、増殖を続けた水平細胞は、形質転換能を獲得して転移性の網膜細胞芽腫を形成した。本研究成果は、最

終分化を終えた神経細胞が増殖しうることを証明した初めての報告であるが、水平細胞だけが持つ性質なのか、あるいは、他の神経細胞でも起こりうるのかなのかどうかに関しては、今後の研究の発展を待つ必要がある。従来、細胞の増殖と分化は互いに相容れないというのが発生学の基本原理であり、悪性腫瘍においても未分化な癌細胞ほど悪性度が高く、分化度の高い癌細胞ほど悪性度が低

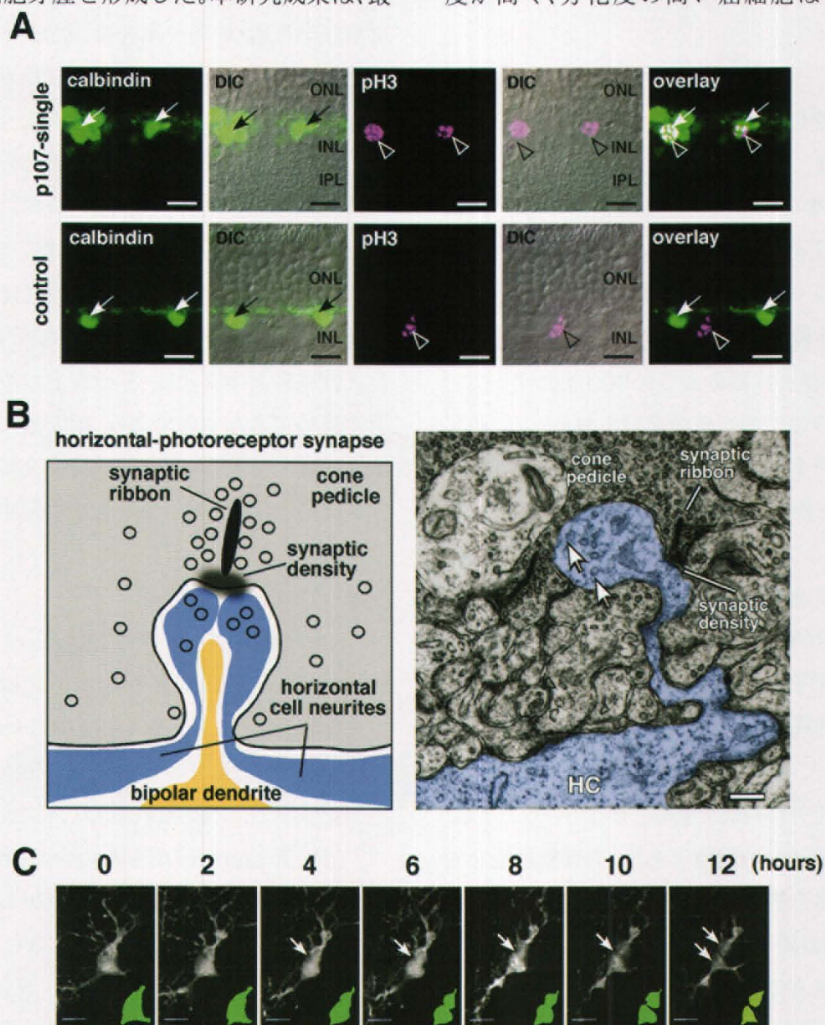


図2 「p107-single」網膜水平細胞の増殖(文献43より転載)

- A) 出生30日目のcalbindin(緑:水平細胞のマーカー)とpH3(リン酸化ヒストン)(ピンク:M期のマーカー)の免疫共染色。「p107-single」網膜では水平細胞(矢印)が細胞塊を形成し、M期(矢頭)へと細胞周期を進めていた。スケールバーは10 μ m。
- B) 左は水平細胞、双極細胞、錐体細胞が集まって形成されるシナプスの模式図で、synaptic ribbon(リボンシナプス)という構造を持つことが特長である。右は電子顕微鏡による解析で、分裂中の「p107-single」水平細胞がシナプス(矢印)を持ち、この領域でsynaptic ribbonを形成していることが判明した。スケールバーは100 nm。
- C) 二光子励起顕微鏡による「p107-single」水平細胞のタイムラプス解析(出生21日目)。「p107-single」水平細胞は水平方向への樹状突起を維持しながら分裂した(矢印)。緑は細胞体を示す。スケールバーは10 μ mを示し、細胞体の可視化(緑)にはImarisソフトウェアを使用した。

いと考えられているが⁴⁴⁾、「p107-single」網膜細胞芽腫は分化度の高い細胞で悪性度が高く、増殖と分化の協調が破綻した状態とも言えるだろう。したがって、我々は水平細胞の増殖と分化の協調破綻が網膜細胞芽腫発症の第一段階だという概念を提唱している⁴⁵⁾。今後の増殖開始機構の解明が、シナプスを維持した水平細胞がS期を通過した後に、細胞死ではなく増殖という選択枝を得た謎を明らかにできるかもしれない。

6. 成熟神経細胞の増殖と分化の人工的制御: 脳疾患治療への可能性

近年、疾患や事故等で欠損した細胞を補充して、機能回復を目指す再生医療が注目を浴びている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。そのストラテジーには、造血幹細胞移植のように未分化な細胞を移植してレシビエントの体内で分化させる方法と、生体肝移植のように増殖能を持っている分化細胞を移植する方法があげられる。ここ数年の神経幹細胞研究の爆発的な発展は、神経幹細胞移植による再生医療の実現化を間近に感じさせてくれる。しかしながら、本稿で述べたように特定の神経細胞の産生には複雑な細胞内外シグナルが必要とされることが、また、目的の場所へと配置させ正しいネットワーク形成を再現させることが容易でないことから、残存している神経細胞をその場で増殖させることが可能になれば、大きなブレイクスルーとなるだろう。しかし、分化した神経細胞を増殖させるということは、癌化とは切り離せない問題であり、形質転換能を獲得する前に増殖を停止させることが大きな鍵となるだろう。成熟神経細胞の増殖と分化を人工的に制御するには乗り越える壁がいくつもあるが、これらを克服し、多くの脳疾患患者の苦しみを軽減できる日が来ることは夢ではないかもしれない。

7. おわりに

細胞周期という概念の導入により、様々な生命現象の理解が深まってきた。図3に本稿のまとめを示したが、中枢神経系においても、各神経細胞タイプの割合が巧妙に制御される機構、神経変性疾患におけ

る神経細胞死の機構、悪性腫瘍の発症機構などは、細胞周期という概念を導入することでより明確になり、従来の定説とは異なる新しい概念も生み出しつつある。これらの新しい概念は、応用研究の基盤となり、新しい治療法開発の手助けとなるだろう。

8. 謝辞

本稿で紹介した著者の研究は、慶應義塾大学医学部解剖学教室・仲嶋一範教授、セント・ジュード小児研究病院・Dr. Michael Dyerのご指導のもとで進めてきたものであり、両先生に感謝申し上げます。また、分化した神経細胞にも増殖能があるというアイデアは、旺盛な再生能を持つ肝臓の研究に長年従事していたからこそ得られたものだと思います。本稿では紹介できませんでしたが、学生時代に從事した肝臓研究は、東京工業大学生命理工学研究科・赤池敏宏教授と武蔵野大学薬学部・渡辺恵史教授のご指導のもとで進めてきたものであり、両先生に感謝申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を与えてくださった日本神経化学会編集委員の先生方に感謝申し上げます。

文献

- [1] Knudson, A.G., Jr., Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma, *Proc Natl Acad Sci U S A* 68 (1971) 820-823.
- [2] Friend, S.H., Bernards, R., Rogelj, S., Weinberg, R.A., Rapaport, J.M., Albert, D.M., Dryja, T.P., A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma, *Nature* 323 (1986) 643-646.
- [3] Chellappan, S.P., Hiebert, S., Mudryj, M., Horowitz, J.M., Nevins, J.R., The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein, *Cell* 65 (1991) 1053-1061.
- [4] Hiebert, S.W., Chellappan, S.P., Horowitz, J.M., Nevins, J.R., The interaction of RB with E2F coincides with an inhibition of the transcriptional activity of E2F, *Genes Dev* 6 (1992) 177-185.

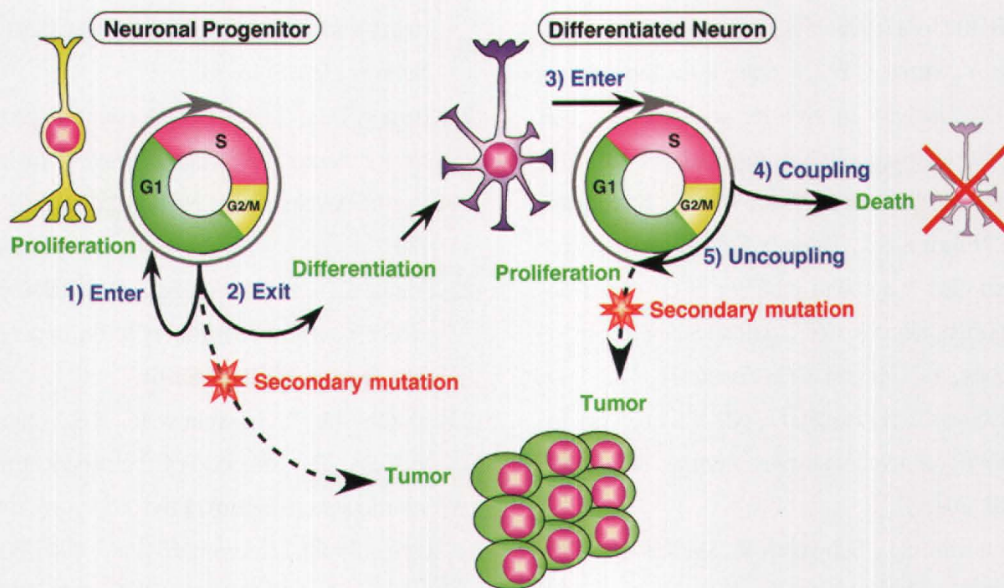


図3 神経細胞の分化、死、増殖における細胞周期の役割

神経細胞分化プログラムの第一段階は、神経系前駆細胞の細胞周期からの離脱である(2: Exit)。最近の研究によって、神経系前駆細胞のG1期の長さが、分裂を続けるか(1: Enter)、あるいは、細胞周期から離脱して分化を開始するか(2: Exit)を決定するという概念が提唱されている²⁴⁾。細胞周期から離脱し、特定の神経細胞へと運命づけられた神経細胞は、正しい場所へと移動し、シナプスを形成して最終分化を終える。従来、最終分化を終えた神経細胞は細胞周期を進めないと考えられていたが、神経変性疾患等の細胞死プログラムでは、その第一段階として、細胞周期へ再進入する(3: Enter)という概念が提唱されている⁴¹⁾。S期へと進出した神経細胞は、細胞の増殖と分化は相容れないという発生学の基本原理に背くことなく、細胞死へと至る(4: Coupling)。しかしながら、細胞の増殖と分化の協調が破綻した状態では、増殖と分化に必要な遺伝子群を共に発現しながら神経細胞は増殖を続ける(5: Uncoupling)^{43, 45)}。従来、中枢神経系の悪性腫瘍の起源細胞は、高い増殖能を持つ神経系前駆細胞あるいは神経幹細胞だと考えられており、これらの未分化な細胞が過増殖した結果、形質転換能を獲得するというのが定説だった。しかしながら、我々は、神経細胞の増殖と分化の協調破綻による過増殖も同様に悪性腫瘍へ導くという新しい概念を提唱している^{43, 45)}。

- [5] Weintraub, S.J., Prater, C.A., Dean, D.C., Retinoblastoma protein switches the E2F site from positive to negative element, *Nature* 358 (1992) 259-261.
- [6] Hinds, P.W., Mittnacht, S., Dulic, V., Arnold, A., Reed, S.I., Weinberg, R.A., Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins, *Cell* 70 (1992) 993-1006.
- [7] Kato, J., Matsushime, H., Hiebert, S.W., Ewen, M.E., Sherr, C.J., Direct binding of cyclin D to the retinoblastoma gene product (pRb) and pRb phosphorylation by the cyclin D-dependent kinase CDK4, *Genes Dev* 7 (1993) 331-342.
- [8] Hatakeyama, M., Brill, J.A., Fink, G.R., Weinberg, R.A., Collaboration of G1 cyclins in the functional inactivation of the retinoblastoma protein, *Genes Dev* 8 (1994) 1759-1771.
- [9] Evans, T., Rosenthal, E.T., Youngblom, J., Distel, D., Hunt, T., Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division, *Cell* 33 (1983) 389-396.
- [10] Gautier, J., Minshull, J., Lohka, M., Glotzer, M., Hunt, T., Maller, J.L., Cyclin is a component of maturation-promoting factor from *Xenopus*, *Cell* 60 (1990) 487-494.
- [11] el-Deiry, W.S., Tokino, T., Velculescu, V.E., Levy, D.B., Parsons, R., Trent, J.M., Lin, D., Mercer, W.E., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression, *Cell*

- 75 (1993) 817–825.
- [12] Gu, Y., Turck, C.W., Morgan, D.O., Inhibition of CDK2 activity in vivo by an associated 20K regulatory subunit, *Nature* 366 (1993) 707–710.
- [13] Harper, J.W., Adami, G.R., Wei, N., Keyomarsi, K., Elledge, S.J., The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases, *Cell* 75 (1993) 805–816.
- [14] Xiong, Y., Hannon, G.J., Zhang, H., Casso, D., Kobayashi, R., Beach, D., p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases, *Nature* 366 (1993) 701–704.
- [15] Donovan, S.L., Schweers, B., Martins, R., Johnson, D., Dyer, M.A., Compensation by tumor suppressor genes during retinal development in mice and humans, *BMC Biol* 4 (2006) 14.
- [16] Kawauchi, T., Chihama, K., Nabeshima, Y., Hoshino, M., Cdk5 phosphorylates and stabilizes p27kip1 contributing to actin organization and cortical neuronal migration, *Nat Cell Biol* 8 (2006) 17–26.
- [17] Nguyen, L., Besson, A., Heng, J.I., Schuurmans, C., Teboul, L., Parras, C., Philpott, A., Roberts, J.M., Guillemot, F., p27kip1 independently promotes neuronal differentiation and migration in the cerebral cortex, *Genes Dev* 20 (2006) 1511–1524.
- [18] Zhang, J., Gray, J., Wu, L., Leone, G., Rowan, S., Cepko, C.L., Zhu, X., Craft, C.M., Dyer, M.A., Rb regulates proliferation and rod photoreceptor development in the mouse retina, *Nat Genet* 36 (2004) 351–360.
- [19] Berger, C., Pallavi, S.K., Prasad, M., Shashidhara, L.S., Technau, G.M., A critical role for Cyclin E in cell fate determination in the central nervous system of *Drosophila melanogaster*, *Nat Cell Biol* 7 (2005) 56–62.
- [20] Holt, C.E., Bertsch, T.W., Ellis, H.M., Harris, W.A., Cellular determination in the *Xenopus* retina is independent of lineage and birth date, *Neuron* 1 (1988) 15–26.
- [21] Turner, D.L., Cepko, C.L., A common progenitor for neurons and glia persists in rat retina late in development, *Nature* 328 (1987) 131–136.
- [22] Frantz, G.D., McConnell, S.K., Restriction of late cerebral cortical progenitors to an upper-layer fate, *Neuron* 17 (1996) 55–61.
- [23] Takahashi, T., Nowakowski, R.S., Caviness, V.S., Jr., The cell cycle of the pseudostratified ventricular epithelium of the embryonic murine cerebral wall, *J Neurosci* 15 (1995) 6046–6057.
- [24] Lukaszewicz, A., Savatier, P., Cortay, V., Giroud, P., Huisoud, C., Berland, M., Kennedy, H., Dehay, C., G1 phase regulation, area-specific cell cycle control, and cytoarchitectonics in the primate cortex, *Neuron* 47 (2005) 353–364.
- [25] Ajioka, I., Maeda, T., Nakajima, K., Large-scale correlation of DNA accession numbers to the cDNAs in the FANTOM full-length mouse cDNA clone set, *Keio J Med* 55 (2006) 107–110.
- [26] Ajioka, I., Maeda, T., Nakajima, K., Identification of ventricular-side-enriched molecules regulated in a stage-dependent manner during cerebral cortical development, *Eur J Neurosci* 23 (2006) 296–308.
- [27] Belliveau, M.J., Cepko, C.L., Extrinsic and intrinsic factors control the genesis of amacrine and cone cells in the rat retina, *Development* 126 (1999) 555–566.
- [28] Böhner, A.P., Akers, R.M., McConnell, S.K., Induction of deep layer cortical neurons in vitro, *Development* 124 (1997) 915–923.
- [29] Angevine, J.B., Jr., Sidman, R.L., Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse, *Nature* 192 (1961) 766–768.
- [30] Takahashi, T., Goto, T., Miyama, S., Nowa

- kowski, R.S., Caviness, V.S., Jr., Sequence of neuron origin and neocortical laminar fate: relation to cell cycle of origin in the developing murine cerebral wall, *J Neurosci* 19 (1999) 10357-10371.
- [31] Ajioka, I., Nakajima, K., Birth-date-dependent segregation of the mouse cerebral cortical neurons in reaggregation cultures, *Eur J Neurosci* 22 (2005) 331-342.
- [32] Maeda, T.T., Ajioka, I., Nakajima, K., Computational cell model based on autonomous cell movement regulated by cell-cell signalling successfully recapitulates the "inside and outside" pattern of cell sorting, *BMC Syst Biol* 1 (2007) 43.
- [33] al-Ubaidi, M.R., Hollyfield, J.G., Overbeek, P.A., Baehr, W., Photoreceptor degeneration induced by the expression of simian virus 40 large tumor antigen in the retina of transgenic mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (1992) 1194-1198.
- [34] Feddersen, R.M., Clark, H.B., Yunis, W.S., Orr, H.T., In vivo viability of postmitotic Purkinje neurons requires pRb family member function, *Mol Cell Neurosci* 6 (1995) 153-167.
- [35] Hoglinger, G.U., Breunig, J.J., Depboylu, C., Rouaux, C., Michel, P.P., Alvarez-Fischer, D., Boutillier, A.L., Degregori, J., Oertel, W.H., Rakic, P., et al., The pRb/E2F cell-cycle pathway mediates cell death in Parkinson's disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (2007) 3585-3590.
- [36] Yang, Y., Geldmacher, D.S., Herrup, K., DNA replication precedes neuronal cell death in Alzheimer's disease, *J Neurosci* 21 (2001) 2661-2668.
- [37] Nguyen, M.D., Boudreau, M., Kriz, J., Couillard-Despres, S., Kaplan, D.R., Julien, J.P., Cell cycle regulators in the neuronal death pathway of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant superoxide dismutase 1, *J Neurosci* 23 (2003) 2131-2140.
- [38] Ranganathan, S., Bowser, R., Alterations in G(1) to S phase cell-cycle regulators during amyotrophic lateral sclerosis, *Am J Pathol* 162 (2003) 823-835.
- [39] Yang, Y., Herrup, K., Loss of neuronal cell cycle control in ataxia-telangiectasia: a unified disease mechanism, *J Neurosci* 25 (2005) 2522-2529.
- [40] Kuan, C.Y., Schloemer, A.J., Lu, A., Burns, K.A., Weng, W.L., Williams, M.T., Strauss, K.I., Vorhees, C.V., Flavell, R.A., Davis, R.J., et al., Hypoxia-ischemia induces DNA synthesis without cell proliferation in dying neurons in adult rodent brain, *J Neurosci* 24 (2004) 10763-10772.
- [41] Herrup, K., Yang, Y., Cell cycle regulation in the postmitotic neuron: oxymoron or new biology?, *Nat Rev Neurosci* 8 (2007) 368-378.
- [42] Cajal, S.R., Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso, Moya, Madrid, (1913-1914).
- [43] Ajioka, I., Martins, R.A., Bayazitov, I.T., Donovan, S., Johnson, D.A., Frase, S., Cicero, S.A., Boyd, K., Zakharenko, S.S., Dyer, M.A., Differentiated horizontal interneurons clonally expand to form metastatic retinoblastoma in mice, *Cell* 131 (2007) 378-390.
- [44] Weinberg, R.A., The Biology of Cancer Garland Science, London, (2006).
- [45] Ajioka, I., Dyer, M.A., A new model of tumor susceptibility following tumor suppressor gene inactivation, *Cell Cycle* (in press).
- [46] 味岡逸樹, 仲嶋一範, 大脳皮質における神経細胞の誕生・移動と層形成機構, *医学のあゆみ* 210 (2002) 295-301.
- [47] 味岡逸樹, 仲嶋一範, 大脳皮質形成機構の解明とその応用, *再生医療* 5 (2006) 476-482.
- [48] 渡辺恵史, 味岡逸樹, 赤池敏宏, 遺伝子操作と新素材を用いた臓器工学, *蛋白質・核酸・酵素* 45 (2000) 1376-1382.

輝け次代の担い手たち

「グリア発生の研究を起点とした脳研究」

(生理学研究所・分子神経生理研究部門) 竹林 浩秀

1. はじめに

人間を人間たらしめている器官である脳に興味をもち、研究を行っている。しかし、毎日の実験では主にマウスの脳を扱っており、ギャップがある。私の立場としては、まずは複雑な脳ができる分子メカニズムを、マウスを用いて知りたいと考えている。ヒト脳の進化的な特徴の一つとして、ニューロンの数に対してのグリア細胞数の比が飛躍的に増大していることがあげられる¹⁾。グリア細胞の発生と機能を知る事は、ヒト脳の特殊性についての理解を深める事につながるのではないかと期待しながらグリア発生の研究を行っている。本稿では、グリア細胞、特に、オリゴデンドロサイトの発生に関する最近の

知見を、我々の結果を交えながら紹介する。

2. Olig遺伝子の同定とニューロン・グリア分化における役割²⁾

Oligファミリーは、哺乳類ではOlig1からOlig3まで存在する、basic helix-loop-helix (bHLH) 型ドメインを持つ転写因子群であり、2000年に筆者のグループを含む3つのグループから報告された³⁻⁵⁾。胎仔期後期では、Olig1, Olig2はオリゴデンドロサイト前駆細胞に特異的に発現している。発生を遡って調べると、Olig2は、運動ニューロンが発生する早期から腹側脊髄に発現している³⁻⁵⁾ (図1)。

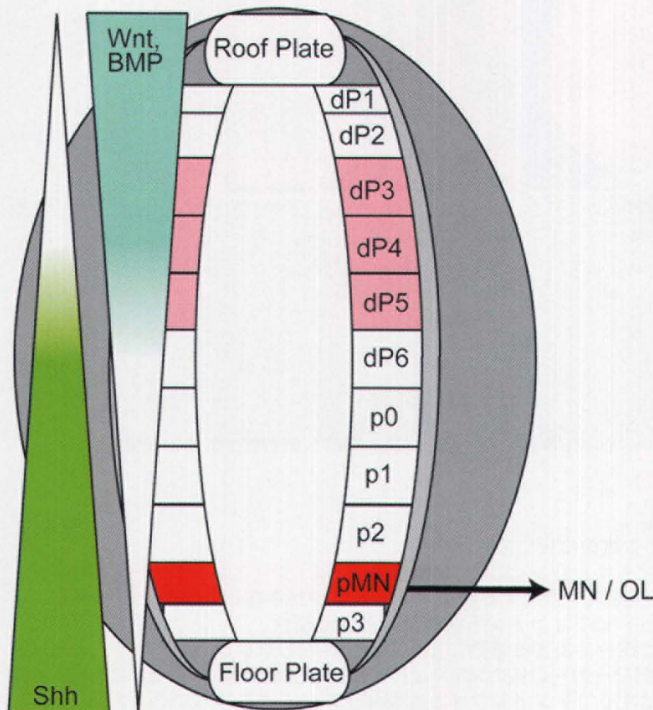


図1 胎仔期脊髄のドメイン構造

腹側の底板 (floor plate)よりソニックヘッジホッグ(Shh)が、最背側の領域 (roof plate)よりWntやBMPなどの分泌因子が分泌され、濃度勾配を形成する。胎仔期脊髄では、モルフォゲンによって、誘導あるいは発現抑制される転写因子の特異的な発現パターンにより、腹側は5つ、背側は6つのドメインに分類される。
赤で示された腹側のOlig1, Olig2陽性pMNドメインより、まず運動ニューロン(MN)、続いて、胎生12日頃にオリゴデンドロサイト前駆細胞(OL)が産生される。さらに発生が進むと、ピンクで示された背側のドメイン(dP3~5)からも少数のオリゴデンドロサイト前駆細胞が産み出される。

Olig3は、発生初期の神経管では、おもに背側に発現する^{5,6)}。これら発現パターンの解析から、Olig1, Olig2は、運動ニューロン、オリゴデンドロサイトの発生に、Olig3は背側介在ニューロンの発生に関与していることが示唆された。実際、Olig1, Olig2のニワトリ胚における強制発現実験により、オリゴデンドロサイト^{3,4)}、および、運動ニューロンの分化^{7,8)}が促進される事が示された。詳細な発現解析と強制発現実験により、Olig2は、Ngn2と協調して運動ニューロンを産み出すことも明らかとなった⁷⁾。つまり、転写因子の組み合わせにより、中枢神経系の多様な細胞が産み出されるメカニズムが明らかとなってきた。

次に、我々はOlig2ノックアウト (KO) マウス作製により機能喪失実験を行った⁹⁾。Olig2ノックアウトマウスの脊髄では、運動ニューロンとオリゴデンドロサイトの産生がなくなり、Olig2 KO

マウスは出生直後に呼吸ができずに死んでしまう(図2)。Olig2 KOマウスでは、ほぼ全ての領域でオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)の発生がなくなるが、ごく一部の領域(視床や上丘)で、オリゴデンドロサイト前駆細胞と考えられるPDGFR α 陽性細胞が観察される事がわかった⁹⁾。Olig1/Olig2ダブルKOマウスでは、このようなOPC様細胞の発生が全く起きない¹⁰⁾ので、Olig1はOlig2の働きを一部相補することが示唆される。

Olig1 KOマウスはハーバード大学のグループにより、2系統作製された。第一世代のOlig1 KOマウスはneoカセットが挿入されたままのアリールで、ミエリン形成の遅れが観察されるが、ノックアウトマウスは成体まで生存する¹¹⁾。

第二世代のOlig1 KOマウスは、neoカセットをFLPe組換え酵素により取り除いたアリールをも

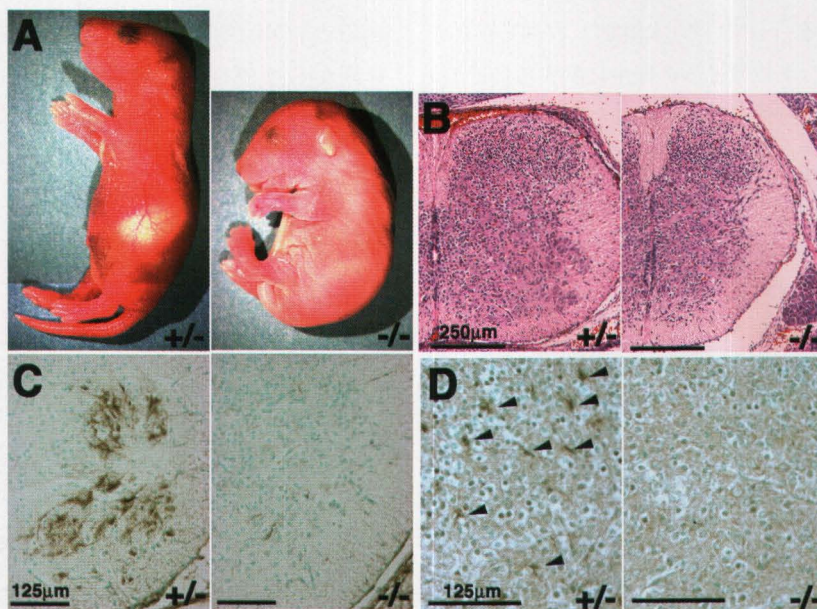


図2 Olig2ノックアウトマウスの表現型

(A) Olig2ノックアウトマウスは出生直後に死亡する

(B) 胎生18日目の胎仔脊髄のヘマトキシリン・エオジン染色

脊髄前角の形が変形しており、強拡大で観察すると運動ニューロンが存在しないことがわかる。

(C) 運動ニューロンを染める抗ニューロフィラメント抗体による免疫染色

ノックアウトマウスの脊髄では茶色に染まる運動ニューロンが存在しない。

(D) オリゴデンドロサイト前駆細胞マーカーの抗PDGFR α 抗体による免疫染色

ノックアウトマウスの脊髄ではオリゴデンドロサイト前駆細胞が全く存在しない。

(文献9を改変)

ち、オリゴデンドロサイトの最終分化の異常を示し、神経軸索変性、グリオーシスを経て、生後約3週で死亡する¹²⁾。つまり、neoカセットのないOlig1KOマウスでは、より重篤な症状を示す。この理由としては、第一世代のマウスでは、neoカセットのエンハンサー活性がOlig1遺伝子座の隣にあるOlig2の発現を上げる事により、Olig1のミエリン化における機能を一部相補している可能性が考えられている。

3. 誘導型Cre (Olig2-CreERノックインマウス)を用いた細胞系譜追跡実験

上述の機能獲得実験、機能喪失実験により、Olig1, Olig2はオリゴデンドロサイトの発生に必須の因子であることがわかった。しかし、in

vivoでの一細胞レベルでの細胞系譜については未だわからない点が多い。Olig1-Creマウス¹¹⁾あるいは、Olig2-GFPマウス¹²⁾を用いた他のグループの細胞系譜追跡実験により、脊髄腹側のpMNドメインから運動ニューロンとオリゴデンドロサイト前駆細胞のみが産み出されるという新たなモデルが提唱された(図3)。グリア細胞前駆細胞は、胎仔期に発生し前駆細胞の段階でも盛んに分裂するので、恒常的かつ時期特異的な標識法の確立が必要とされていた。我々は、Olig2 KOマウスを作製する際に、タモキシフェン誘導型Cre組換え酵素(CreER)をOlig2遺伝子座にノックインし、このOlig2-CreERマウスを用いて細胞系譜追跡実験を行った¹³⁾。Olig2-CreERマウスとレポーターマウスと掛け合わせ、

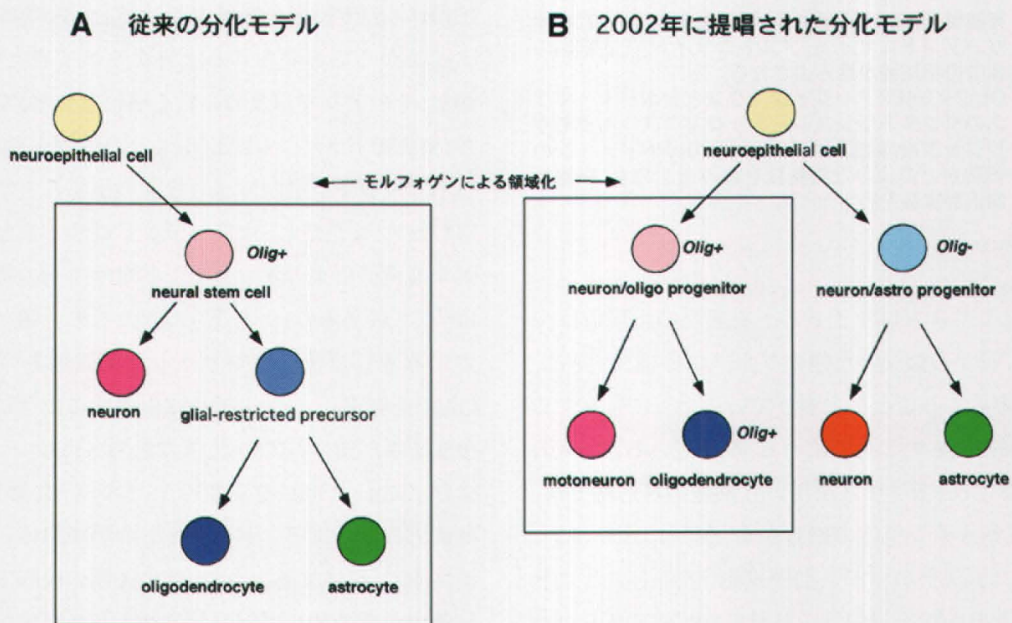


図3 オリゴデンドロサイト分化の2つのモデル

(A)従来の分化モデル

モルフォゲンにより領域化されたpMNドメイン内のOlig2陽性神経幹細胞は、まずニューロンとグリア前駆細胞(Glial-Restricted Precursor)に分化し、次いでグリア前駆細胞がオリゴデンドロサイト・アストロサイトに分化する。

(B)2002年に提唱された分化モデル

神経上皮細胞はモルフォゲンにより領域化される。オリゴデンドロサイトは腹側の限られた領域から発生するが、オリゴデンドロサイトを生み出す神経幹細胞からは最終的にアストロサイトは生まれてこない^{10,11)}。アストロサイトは、他のニューロンと対になって生まれてくる。

四角で囲った部分が、Olig陽性のpMNドメインの細胞である。我々の結果¹³⁾からは、Aのモデルが成り立つ可能性もあると考えられる。

適当な時期にタモキシフェンを投与することにより脊髄の細胞系譜追跡実験を行うと、pMNドメインからニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、上衣細胞の4つの細胞種が産み出される事がわかった(図4)¹³⁾。

ventral spinal cord

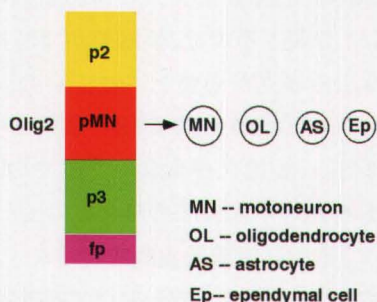


図4 脊髄腹側のpMNドメインより、運動ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、上衣細胞の4つの細胞種が産み出される。Olig2-CreERノックインマウスとレポーターマウスのダブルトランスジェニックマウスへのタモキシフェン投与により、Olig2陽性のpMNドメインの細胞がどのような細胞種を産み出すのか、細胞系譜追跡実験を行った¹³⁾。

ただし、アストロサイトと上衣細胞の出現数は少ない。我々の論文¹³⁾と他のグループの論文^{11,12)}は、一見矛盾することを主張しているようにも見えるが、現在、我々は次のように考えている。我々のOlig2-CreERマウスを用いた細胞系譜追跡では、pMNドメイン全体の細胞から、運動ニューロン、オリゴデンドロサイト前駆細胞、アストロサイトが産み出される。ただし、出現する標識アストロサイトの数が少ないことから、pMNにあるOlig2陽性細胞からアストロサイトの分化は抑えられている。単一細胞レベルで考えたときには、pMNドメインには、運動ニューロンとオリゴデンドロサイト前駆細胞のみを産み出すようなパイ-ポテンシャルの細胞が多く含まれているのかもしれない。しかし、in vivoで3つの細胞系譜を産み出すトリ-ポテンシャルの細胞の神経幹細胞がpMNドメイ

ンに存在する可能性は残っていると考えられる。つまり、pMNドメインの中には、トリ-ポテンシャル、パイ-ポテンシャルの細胞、あるいは、モノ-ポテンシャルの前駆細胞が混在している可能性があると考えている。また、現時点では、上衣細胞がどのような細胞系譜から産み出されるのか、という新たな疑問も生じている。さらに我々は、腹側神経管由来の細胞が、神経管の外へ出る可能性^{15,16)}も考えて、Olig2-Creノックインマウスを作製し、Olig2細胞の動きをより効率良く観察する系を構築し、解析している。

4. 新規に同定された背側神経管由来オリゴデンドロサイト

最近までオリゴデンドロサイト前駆細胞は、主に、腹側のモルフォゲンであるソニックヘッジホッグ(Shh)の濃度勾配の影響を受けて、腹側のpMNドメインからのみ発生すると考えられてきた¹⁷⁾。しかし、そのドグマは改められる事になった。すなわち、背側のドメイン(dP3, dP4, dP5; 図1参照)からもオリゴデンドロサイトを産み出すことが報告された¹⁸⁻²⁰⁾。ただし、オリゴデンドロサイト全体に対する背側由来のオリゴデンドロサイトの寄与率は少ない(全体の10-15%)。また、この背側から発生するオリゴデンドロサイト前駆細胞もOlig1, Olig2を発現し、Olig1/Olig2の機能に依存して発生する事が知られている。すなわち、Olig2 KO および Olig1/Olig2ダブルKOマウスでは、腹側、背側両方のオリゴデンドロサイト前駆細胞の産生が消失する。後述するように、発生後期の前脳でも背側領域からのオリゴデンドロサイトの発生が示唆されており、背側由来のオリゴデンドロサイトの発生は、神経管の前後軸に関わらず観察されており、オリゴデンドロサイトの発生部位の多様性があることがわかってきている。

5. 前脳におけるアストロサイト・オリゴデンドロサイトの発生

近年まで、前脳におけるオリゴデンドロサイト

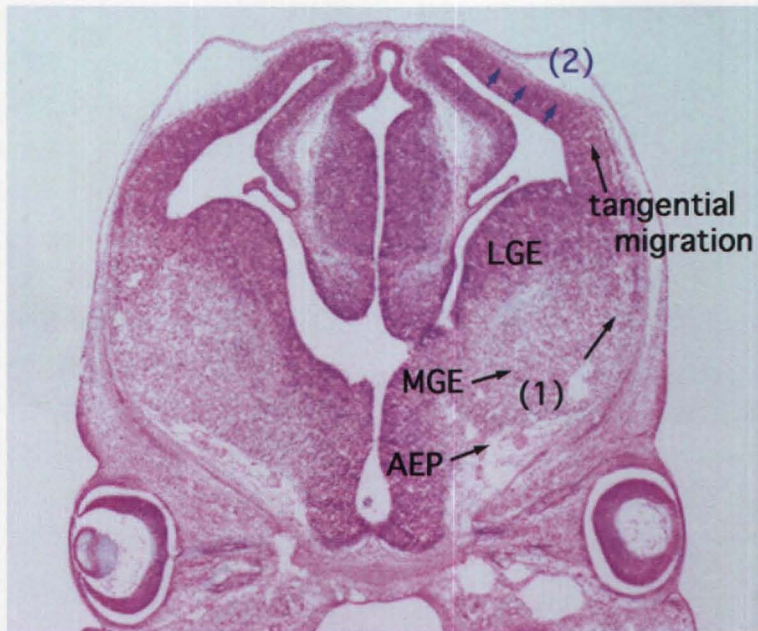


図5 胎仔期前脳におけるオリゴデンドロサイトの発生。

まず、胎生期12日以降に前脳腹側のAEP、MGEより、オリゴデンドロサイト前駆細胞が発生する(1)。それらのオリゴデンドロサイト前駆細胞は、tangential migrationにより、大脳皮質に達する。その後、背側の大脳皮質でもオリゴデンドロサイト前駆細胞が産生される(2)。前脳では、成体まで生き残るオリゴデンドロサイトのほとんどは、背側由来のオリゴデンドロサイト(2)であることが示唆されている。(写真は、胎生13日のマウス胎児前脳切片をケルンエヒトロー液で対比染色したもの。)
AEP: anterior entopeduncular area; MGE: medial ganglionic eminence; LGE: lateral ganglionic eminence.

発生についても、腹側の構造(特にmedial ganglionic eminenceやanterior entopeduncular area)から発生すると考えられてきた²¹⁾。つまり、腹側で作られたオリゴデンドロサイト前駆細胞は、接線方向の移動(tangential migration)により、大脳皮質へ移動する事が示唆されていた。近年、前脳でも背側からのオリゴデンドロサイトが発生することが示された^{22,23)}(図5)。しかも、Cre/loxPシステムを用いた細胞系譜追跡により、後から生まれる背側由来のオリゴデンドロサイトがミエリン化オリゴデンドロサイトとして成体脳まで生き残ることが示唆された²³⁾。この現象は、腹側から生まれたオリゴデンドロサイト前駆細胞の多くは発生途中で死滅してしまい、背側から出てきたオリゴデンドロサイト前駆細胞に置き換わってしまうという興味深いものであるが、その生理的意義は、不明のままである。レトロウイルス感染を用いた古典的な細胞系譜追跡実験から、前脳におけるグリア前駆細胞は、オリゴデンドロサイトとアストロサイトを産み出す事が知られていた²⁴⁾。

この性質は、脊髄のオリゴデンドロサイト前駆細胞とは異なる特徴である。Olig2-CreERマウスを用いて、発生後期の前脳Olig2陽性細胞の細胞系譜追跡実験を行うと、オリゴデンドロサイトとともに、アストロサイトも高頻度で出現する(Ono, Takebayashi et al., 投稿中)。さらには、他のグループによりOlig2コンディショナルKOマウスが作製され、このマウスの生後の脳を解析すると、アストロサイトの分化の異常が観察されるという結果から、Olig2は、前脳ではアストロサイトの分化にも関わる事が示唆される²⁵⁾。一方で、胎仔期由来の培養神経上皮細胞では、Olig2発現はアストロサイトの分化を抑えるという結果²⁶⁾もあり、Olig2転写因子の働きは、発現する細胞によって異なる可能性がある。

6. NG2グリア細胞とOlig2系譜細胞の関連

成体脳におけるNG2グリア細胞は、脳内全細胞数の7~9%を占めると言われており、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、ミクログリアに次ぐ、第4のグリア

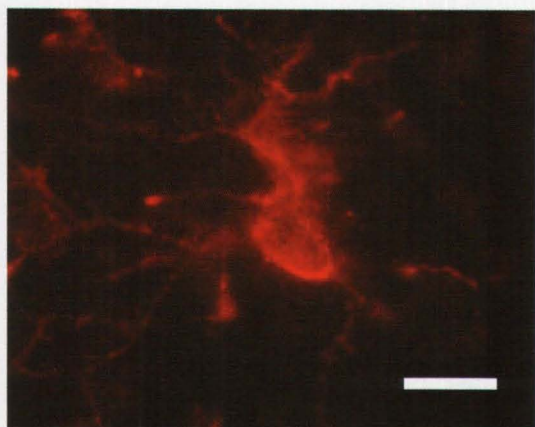


図6 成体小脳におけるNG2グリア細胞(赤色)。マウス小脳切片(2ヶ月齢)を抗NG2抗体を用いて免疫染色した。突起を伸ばしている成熟した細胞形態から、polydendrocyte、あるいは、synantocyteと呼ばれる事もある。スケールバー: 10 μ m。

細胞とも呼ばれる²⁷⁾。NG2は、突起を伸ばした細胞(図6)で、正常時でもゆっくりと増殖をする、脳損傷時にはすばやく反応し増殖する、AMPA型のグルタミン酸レセプターを発現し、興奮性ニューロンからのシナプス入力を受ける²⁸⁾など、謎に包まれた興味深い細胞である。発生は、オリゴデンドロサイト系譜であることが示唆されており、実際に、胎仔期Olig2 KOマウス神経管では、NG2陽性細胞がなくなっている事が明らかとなった^{9,29)}。また、adult brainにおいても、Olig2陽性細胞のうちの90%以上がNG2陽性であり、2つのポピュレーションは、ほぼオーバーラップする²⁹⁾。我々の作製したOlig2-CreERマウス、Olig2-Creマウスは、正常、あるいは病態時の成体脳におけるNG2陽性細胞の研究にも役立つと考えられる。

7. 今後の課題

Olig転写因子の解析からオリゴデンドロサイトの発生についての理解は深まった。しかし、残されている課題は多い。Olig1、Olig2は転写抑制因子と示唆されているが、どのような分子メカニズムで働くかについては、不明な点が多い。我々は、Olig2のYeast Two Hybrid スクリーニング法を用いて、Olig2の新規結合因子を複数同定した(未発表データ)。転写因子としての働く際の分子メカニズムを明らかにすることにより、ニューロン・グリア分化ス

ッチや、Olig2陽性細胞から多種類の細胞が産み出されるメカニズムの解明を目指している。Olig2陽性前駆細胞の発生については、例えば、ミエリン化オリゴデンドロサイトとNG2グリア細胞はどの段階で運命決定が起こるのか、脊髄と前脳のOlig2陽性細胞の分化系譜の違いはどのようなメカニズムによるのか、などの問題が残っている。また、近年では、胎仔期神経幹細胞の多様な分化が明らかになりつつある^{15,16)}。胎仔期腹側脊髄のOlig2陽性細胞が、より多様な細胞種に分化する可能性を想定し、最近作製したOlig2-Creマウスを用いて効率のよい細胞系譜追跡実験を行っている。

成体脳におけるOlig2陽性細胞の動態、機能の解明についても、現在精力的に研究が行われている。成体のNG2グリア細胞は、ほぼOlig2陽性細胞と重なるが、興奮性ニューロンからのシナプス入力の機能的意義は大きな謎である。従来、生後から成体脳に存在するNG2陽性細胞は、オリゴデンドロサイト前駆細胞と考えられてきたが、生後の脳室下帯のNG2陽性細胞が、神経細胞を産み出す細胞である事が示唆された³⁰⁾。オリゴデンドロサイト前駆細胞が成長因子の存在下で培養すると神経幹細胞様の細胞に転換するとの報告³¹⁾を考えると、Olig2細胞と神経幹細胞との関連をより深く知ることは重要である。面白い事に、ほぼ全ての悪性脳腫瘍(グリオーマ)においてOlig2陽性細胞が散見され^{32,33)}、そのOlig2陽性細胞は、CD133陽性癌幹細胞であるとの報告もなされた³³⁾。Olig2陽性細胞と幹細胞の関連は注目されている。

病態時におけるOlig2陽性細胞の動態、機能についても精力的に研究が行われている。神経変性疾患モデル(アルツハイマー³⁴⁾、ALS³⁵⁾、障害モデル(Stab injury³⁶⁾、Cryo-injury(辰巳・和中ら、奈良県立医科大学))などで、Olig2陽性細胞の動態が調べられ、その細胞分化制御による治療戦略を立てる事が目標とされている。

オリゴデンドロサイトの異常による代表的な疾患として、多発硬化症(MS)が挙げられる。多発硬化症の慢性病巣の周辺では、オリゴデンドロサイト

前駆細胞は存在するがミエリン化オリゴデンドロサイトに分化できない状態になっていると考えられている。Olig1タンパクは成熟オリゴデンドロサイトでは、核内から細胞質に移行するが、MSの慢性病巣では、Olig1タンパクが細胞質にとどまって核内に移行できないがわかってきた³⁷⁾。Olig1の細胞内局在の制御メカニズムとMS慢性化の関連が注目される。

また、様々な示唆的データから、統合失調症は、オリゴデンドロサイトの機能異常であるという見解が出てきた³⁸⁾。統合失調症とOlig2遺伝子、あるいは、統合失調症とOlig2陽性細胞の関連についても研究が進むと思われる。

近年実用化されてきた、Cre/loxPシステム、誘導型Cre (CreER)などの部位特異的組換え系、あるいは、Tetシステムなどのin vivo遺伝子誘導系などの登場により、成体脳における遺伝子・細胞の機能について研究が可能になってきた。ようやくスタートラインに立ったような気持ちで研究に取り組んでいる。

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。誌面の都合で、多くの重要な論文を引用できず、申し訳なく思っています。これまで、国内、国外の共同研究者に恵まれ、一緒に研究を推進できたことはたいへん勉強になり、感謝しております。今後は、更なる精進をして、発生のみならず、神経系の機能発現についての研究、病態脳の再建を目指した研究も発展させていきたいと考えています。これまでお世話になった全ての方のお名前を挙げる事ができませんが、成宮周先生、垣塚彰先生、鍋島陽一先生(京都大学)、Arturo Alvarez-Buylla先生 (UCSF)、そして、いつも温かく見守ってくださっている池田一裕先生、小野勝彦先生、池田研究室の同僚、そして、共同研究者に感謝致します。神経化学会では、多くの先生方からご指導を頂いております。今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

文献

1) Sherwood CC, Stimpson CD, Raghanti MA,

Wildman DE, Uddin M, Grossman LI, Goodman M, Redmond JC, Bonar CJ, Erwin JM, Hof PR. Evolution of increased glia-neuron ratios in the human frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13606-13611 (2006)

2) 竹林浩秀, 池田一裕 オリゴデンドロサイトと運動ニューロンの発生を制御するOlig2遺伝子 細胞工学 22, 406-411 (2003)

3) Lu QR, Yuk D, Alberta JA, Zhu Z, Pawlitzky I, Chan J, McMahon AP, Stiles CD, Rowitch DH. Sonic hedgehog-regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron* 25, 317-329 (2000)

4) Zhou Q, Wang S, Anderson DJ. Identification of a novel family of oligodendrocyte lineage-specific basic helix-loop-helix transcription factors. *Neuron*. 25, 331-343 (2000)

5) Takebayashi H, Yoshida S, Sugimori M, Kosako H, Kominami R, Nakafuku M, Nabeshima Y. Dynamic expression of basic helix-loop-helix Olig family members: implication of Olig2 in neuron and oligodendrocyte differentiation and identification of a new member, Olig3. *Mech Dev* 99, 143-148 (2000)

6) Takebayashi H, Ohtsuki T, Uchida T, Kawamoto S, Okubo K, Ikenaka K, Takeichi M, Chisaka O, Nabeshima Y. Non-overlapping expression of Olig3 and Olig2 in the embryonic neural tube. *Mech Dev* 113, 169-174 (2002)

7) Mizuguchi R, Sugimori M, Takebayashi H, Kosako H, Nagao M, Yoshida S, Nabeshima Y, Shimamura K, Nakafuku M. Combinatorial roles of olig2 and neurogenin2 in the coordinated induction of pan-neuronal and subtype-specific properties of motoneurons.

- Neuron 31, 757–771 (2001)
- 8) Novitsch BG, Chen AI, Jessell TM. Coordinate regulation of motor neuron subtype identity and pan-neuronal properties by the bHLH repressor Olig2. *Neuron* 31, 773–789 (2001)
 - 9) Takebayashi H, Nabeshima Y, Yoshida S, Chisaka O, Ikenaka K, Nabeshima Y. The basic helix–loop–helix factor olig2 is essential for the development of motoneuron and oligodendrocyte lineages. *Curr Biol* 12, 1157–1163 (2002)
 - 10) Zhou Q, Anderson DJ. The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. *Cell* 109, 61–73 (2002)
 - 11) Lu QR, Sun T, Zhu Z, Ma N, Garcia M, Stiles CD, Rowitch DH. Common developmental requirement for Olig function indicates a motor neuron/oligodendrocyte connection. *Cell* 109, 75–86 (2002)
 - 12) Xin M, Yue T, Ma Z, Wu FF, Gow A, Lu QR. Myelinogenesis and axonal recognition by oligodendrocytes in brain are uncoupled in Olig1-null mice. *J Neurosci* 25, 1354–1365 (2005)
 - 13) Masahira N, Takebayashi H, Ono K, Watanabe K, Ding L, Furusho M, Ogawa Y, Nabeshima Y, Alvarez-Buylla A, Shimizu K, Ikenaka K. Olig2-positive progenitors in the embryonic spinal cord give rise not only to motoneurons and oligodendrocytes, but also to a subset of astrocytes and ependymal cells. *Dev Biol* 293, 358–369 (2006)
 - 14) Leber SM, Sanes JR. Migratory paths of neurons and glia in the embryonic chick spinal cord. *J Neurosci* 15, 1236–1248 (1995)
 - 15) Dickinson DP, Machnicki M, Ali MM, Zhang Z, Sohal GS. Ventrally emigrating neural tube (VENT) cells: a second neural tube-derived cell population. *J Anat* 205, 79–98 (2004)
 - 16) Kucenas S, Takada N, Park HC, Woodruff E, Broadie K, Appel B. CNS-derived glia ensheath peripheral nerves and mediate motor root development. *Nat Neurosci* 11, 143–151 (2008)
 - 17) Richardson WD, Smith HK, Sun T, Pringle NP, Hall A, Woodruff R. Oligodendrocyte lineage and the motor neuron connection. *Glia* 29, 136–142 (2000)
 - 18) Cai J, Qi Y, Hu X, Tan M, Liu Z, Zhang J, Li Q, Sander M, Qiu M. Generation of oligodendrocyte precursor cells from mouse dorsal spinal cord independent of Nkx6 regulation and Shh signaling. *Neuron* 45, 41–53 (2005)
 - 19) Vallstedt A, Klos JM, Ericson J. Multiple dorsoventral origins of oligodendrocyte generation in the spinal cord and hindbrain. *Neuron* 45, 55–67 (2005)
 - 20) Fogarty M, Richardson WD, Kessaris N. A subset of oligodendrocytes generated from radial glia in the dorsal spinal cord. *Development* 132, 1951–1959 (2005)
 - 21) Woodruff RH, Tekki-Kessaris N, Stiles CD, Rowitch DH, Richardson WD. Oligodendrocyte development in the spinal cord and telencephalon: common themes and new perspectives. *Int J Dev Neurosci* 19, 379–385 (2001)
 - 22) Ivanova A, Nakahira E, Kagawa T, Oba A, Wada T, Takebayashi H, Spassky N, Levine J, Zalc B, Ikenaka K. Evidence for a second wave of oligodendrogenesis in the postnatal cerebral cortex of the mouse. *J Neurosci Res* 73, 581–592 (2003)
 - 23) Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal

- elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci* 9, 173-179 (2006)
- 24) Levison SW, Goldman JE. Both oligodendrocytes and astrocytes develop from progenitors in the subventricular zone of postnatal rat forebrain. *Neuron* 10, 201-212 (1993)
- 25) Cai J, Chen Y, Cai WH, Hurlock EC, Wu H, Kernie SG, Parada LF, Lu QR. A crucial role for Olig2 in white matter astrocyte development. *Development* 134, 1887-1899 (2007)
- 26) Fukuda S, Kondo T, Takebayashi H, Taga T. Negative regulatory effect of an oligodendrocytic bHLH factor OLIG2 on the astrocytic differentiation pathway. *Cell Death Differ* 11, 196-202 (2004)
- 27) Wigley R, Hamilton N, Nishiyama A, Kirchhoff F, Butt AM. Morphological and physiological interactions of NG2-glia with astrocytes and neurons. *J Anat* 210, 661-670 (2007)
- 28) Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE. Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405, 187-191 (2000)
- 29) Ligon KL, Kesari S, Kitada M, Sun T, Arnett HA, Alberta JA, Anderson DJ, Stiles CD, Rowitch DH. Development of NG2 neural progenitor cells requires Olig gene function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7853-7858 (2006)
- 30) Aguirre A, Gallo V. Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone. *J Neurosci* 24, 10530-10541 (2004)
- 31) Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 289, 1754-1757 (2000)
- 32) Yokoo H, Nobusawa S, Takebayashi H, Ikenaka K, Isoda K, Kamiya M, Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y. Anti-human Olig2 antibody as a useful immunohistochemical marker of normal oligodendrocytes and gliomas. *Am J Pathol* 164, 1717-1725 (2004)
- 33) Ligon KL, Huillard E, Mehta S, Kesari S, Liu H, Alberta JA, Bachoo RM, Kane M, Louis DN, Depinho RA, Anderson DJ, Stiles CD, Rowitch DH. Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma. *Neuron* 53, 503-517 (2007)
- 34) Uchida Y, Nakano S, Gomi F, Takahashi H. Differential regulation of basic helix-loop-helix factors Mash1 and Olig2 by beta-amyloid accelerates both differentiation and death of cultured neural stem/progenitor cells. *J Biol Chem* 282, 19700-19709 (2007)
- 35) Magnus T, Carmen J, Deleon J, Xue H, Pardo AC, Lepore AC, Mattson MP, Rao MS, Margaçakis NJ. Adult glial precursor proliferation in mutant SOD1(G93A) mice. *Glia* 56, 200-208 (2008)
- 36) Buffo A, Vosko MR, Erturk D, Hamann GF, Jucker M, Rowitch D, Gotz M. Expression pattern of the transcription factor Olig2 in response to brain injuries: implications for neuronal repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 18183-18188 (2005)
- 37) Arnett HA, Fancy SP, Alberta JA, Zhao C, Plant SR, Kaing S, Raine CS, Rowitch DH, Franklin RJ, Stiles CD. bHLH transcription factor Olig1 is required to repair demyelinated lesions in the CNS. *Science* 306, 2111-2115 (2004)
- 38) Segal D, Koschnick JR, Slegers LH, Hof PR. Oligodendrocyte pathophysiology: a new view of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 10, 503-511 (2007)

輝け次代の担い手たち

「シナプス可塑性におけるプロテオリシス機構の働き」

(奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科) 田村 英紀

はじめに

記憶の形成には、シナプス結合の重みが増加することが重要であると考えられています。1973年にTim BlissやTerje Lømo、Tony Gardner-Medwinらが哺乳類の海馬貫通線維を高頻度に電気刺激するとシナプス伝達の長期増強(LTP)が誘導することを報告し^{1,2)}、そして近年、Jonathan Whitlockらによって学習時に実際LTPが海馬CA1領域で惹起されることが発見された。³⁾このようにLTPが生理的条件下で引き起こされ、学習過程に関与することが示されました。このことから、LTPは、記憶の基礎メカニズムと考えられ、多くの精力的な研究によりその細胞内メカニズムが明らかとなってきました^{4, 5)}。その中で、顕微鏡技術の発達により、LTP誘導に伴いスパインが形態的に変化するというメカニカルな変化が起こっていることが観察されてきました⁶⁻⁸⁾。

シナプスの脱落や再接着による回路編成には、細胞外マトリックスや細胞接着分子の細胞外部位のプロテオリシスが重要な役割を果たしていると考えられています⁹⁾。実際、接着分子やインテグリンファミリーに属する接着受容体の細胞外相互作用を、ペプチドや抗体により阻害すると、LTPが減弱することが報告されています¹⁰⁻¹³⁾。さらに、組織型プラスミノゲンアクチベーター(tPA)やマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)9などの細胞外プロテアーゼはLTPの、特に後期過程に強く関連しています¹⁴⁻¹⁹⁾。中でも私たちは、脳全体に均一に発現しておらず、海馬や扁桃体といった辺縁系に局限して発現している細胞外セリンプロテアーゼニ

ューロプシン(NP)が²⁰⁾、上記のメカニズムに対して非常に興味深いと考えました。NPは、プレプロ体として翻訳された後、シグナルペプチダーゼによって、最初のプロセッシングを受け、不活性型プロNPとして分泌され、その後、N末端の4残基(QGSK)が切断されることで活性型NPとなります²¹⁾。またNPは、LTP誘導早期に活性化し、NMDA受容体依存的にプレシナプスに局在している細胞接着分子L1を分解します⁹⁾。このようなプロセスがLTPおよび記憶獲得に関与すると考え、本稿では、この可能性を検討するために、NPノックアウトマウスを用いて学習や記憶および電気生理学的なシナプス可塑性について調べた結果を紹介したいと思います²²⁾。

ニューロプシンノックアウトマウスにおける海馬依存的な学習・記憶の解析

海馬依存的な学習や記憶およびシナプス可塑性におけるNPの役割を直接調べるために、NP遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作成しました。まず、モリス水迷路試験を用いてNPノックアウトマウスの学習能力を評価しました。このテストは、一般的な空間記憶テストであり、大型の円形プールに水を満たし、避難場所として水面下に隠れた台、プラットホームを置きます。ここにマウスを入れますと、マウスは、最初、プラットホームを探すのに時間がかかりますが、訓練を重ねるごとに、プラットホームの位置を覚えます。NPノックアウトマウスは、野生型マウスに比べて、プラットホームに到達する時間が有意に長く、またヘテロマ

ウスの到達時間も、野生型よりやや長い傾向が見られました(図1A, B)。特に、トライアルの初期である獲得段階で顕著な差が見られました。

次に私は、水迷路よりもストレスの少ない海馬依存的な学習試験であるY 迷路において、NP ノックアウトマウスの作業記憶を調べました。マウスは先天的に新規探索行動を示し、一度訪れた場所よりも、新しい環境に行く傾向があります。8分間マウスを自由に行動させ、その中で連続して異なる3つのアームを選択した組み合

わせの数を自発的交替行動数とし、その割合を調べました。その結果、野生型マウスにおいては約70 % の交替行動を示しましたが、NPヘテロおよびノックアウトマウスにおいては、新規アームを選択する自発的交替行動率が、ほぼチャンスレベルの50 % 近くまで低下していました(図1C)。この3 種のグループ間でアームに進入した総数に違いがなかったことから(図1D)、NPミュータントマウスにおける作業記憶障害は、歩行運動能力の低下によって引き起こされたも

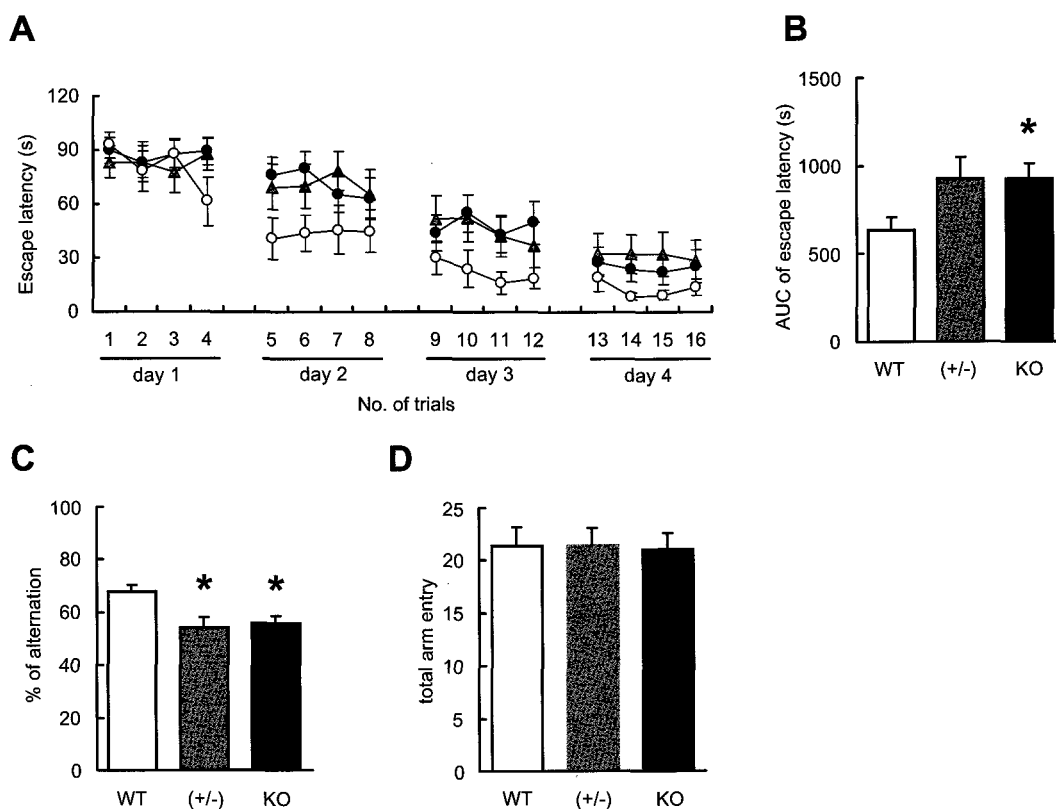


図1 モリス水迷路およびY 迷路におけるNP ノックアウトマウスの海馬依存的な学習および記憶の障害(文献22 より引用)
A. 訓練1~4 日目での、NP ノックアウト(黒丸)、ヘテロ(灰三角)、野生型マウス(白丸)におけるプラットホームまでの到達時間。
B. プラットホームまでの総到達時間。ノックアウトマウスは野生型よりもプラットホームを探し出す時間が長い。
C, D. Y 迷路における自発的交替行動。 ノックアウトおよびヘテロマウスは、野生型に比べ交替率が低い、アームの総進入数は3 グループで有意な差はない。

のではありません。

以上のことから、NPノックアウトマウスは、水迷路とY 迷路における空間および作業記憶能が障害されていることが明らかとなりました。

ニューロプシンはE-LTP の誘導に関与する

NP ノックアウトマウスの海馬依存的な記憶能の障害に基づくシナプスメカニズムを調べるために、NPノックアウトマウスのLTPレベルを解析しました。海馬CA3 からCA1 領域へ投射しているSchaffer-collateral を刺激し、記録電極をCA1 領域の放線層に刺入することで細胞外興奮性シナプス後電位(fEPSP)を記録しました。野生型マウスに、早期(E-)LTP を特異的に誘導する単一のテタヌス刺激(100 Hz for 1 s)を与えたところ、少なくとも60 分間は安定なE-LTP を誘導しましたが、NPノックアウトマウスにおいては、ほぼ完全にE-LTP が抑制されていることが明らかとなりました(図2A)。

前述しましたようにNP は、神経活動依存的に活性化し、このプロテアーゼ活性がシナプス構造可塑性に重要な役割を果たしていると考えられています。そこで、この活性化がLTP の誘導に必須であるかどうかを検討ために、NP 特異的阻害剤NP stop を側脳室内に投与し、NP の酵素活性を阻害し、LTPレベルを調べました。その結果、E-LTP および θ パースト刺激によるLTPが有意に抑制されました(図2B, C)。このことから、NP の酵素活性は、LTPの誘導、特にE-LTP に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。

ニューロプシンのシナプスにおける役割

次に、活性化したニューロプシンのシナプスにおける役割を直接検討するために、活性型リコンビナント(r-)NP を作成しました。以前の研究により、r-NP は内在性NP のタンパク分解活性を模倣できます^{9, 21, 23}。マウス海馬CA1

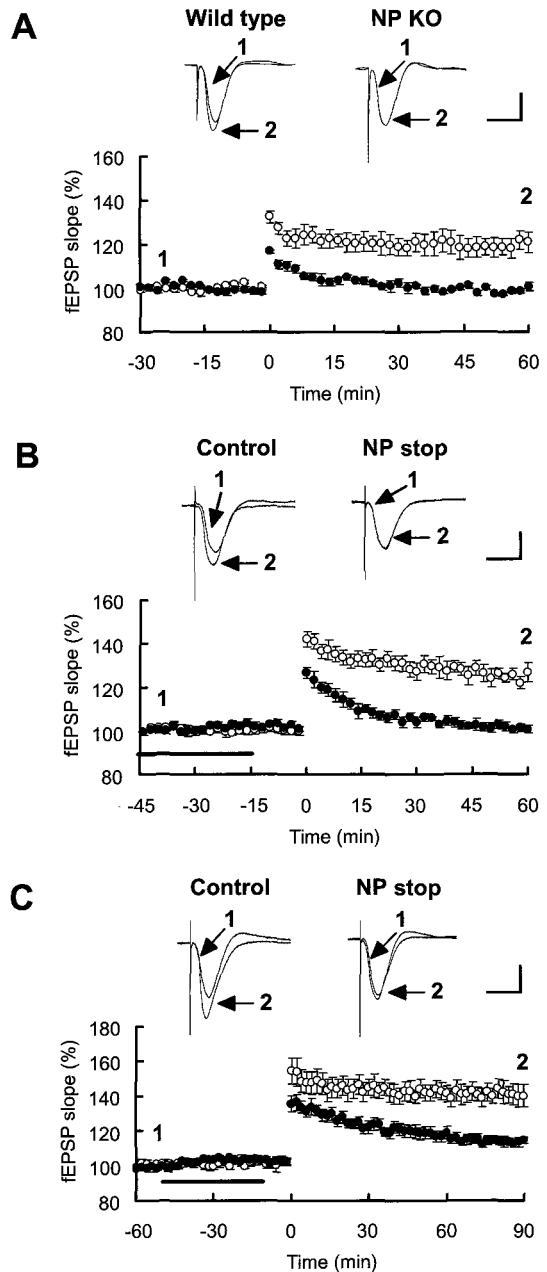


図2 NP 遺伝子の欠損および活性の抑制は、E-LTP を阻害する(文献22より引用)

A. NP ノックアウトマウス(黒丸)は、単一テタヌス刺激によって誘導されるE-LTP が障害されている。B, C. NP 特異的阻害剤(NP stop; 黒丸)によりE-LTP が完全に阻害され、 θ パースト刺激によるLTP が有意に抑制される。黒バーは、生理食塩水(Control; 白丸)およびNP stop の投与期間を示す。スケールバーは、2 mV、10 ms。

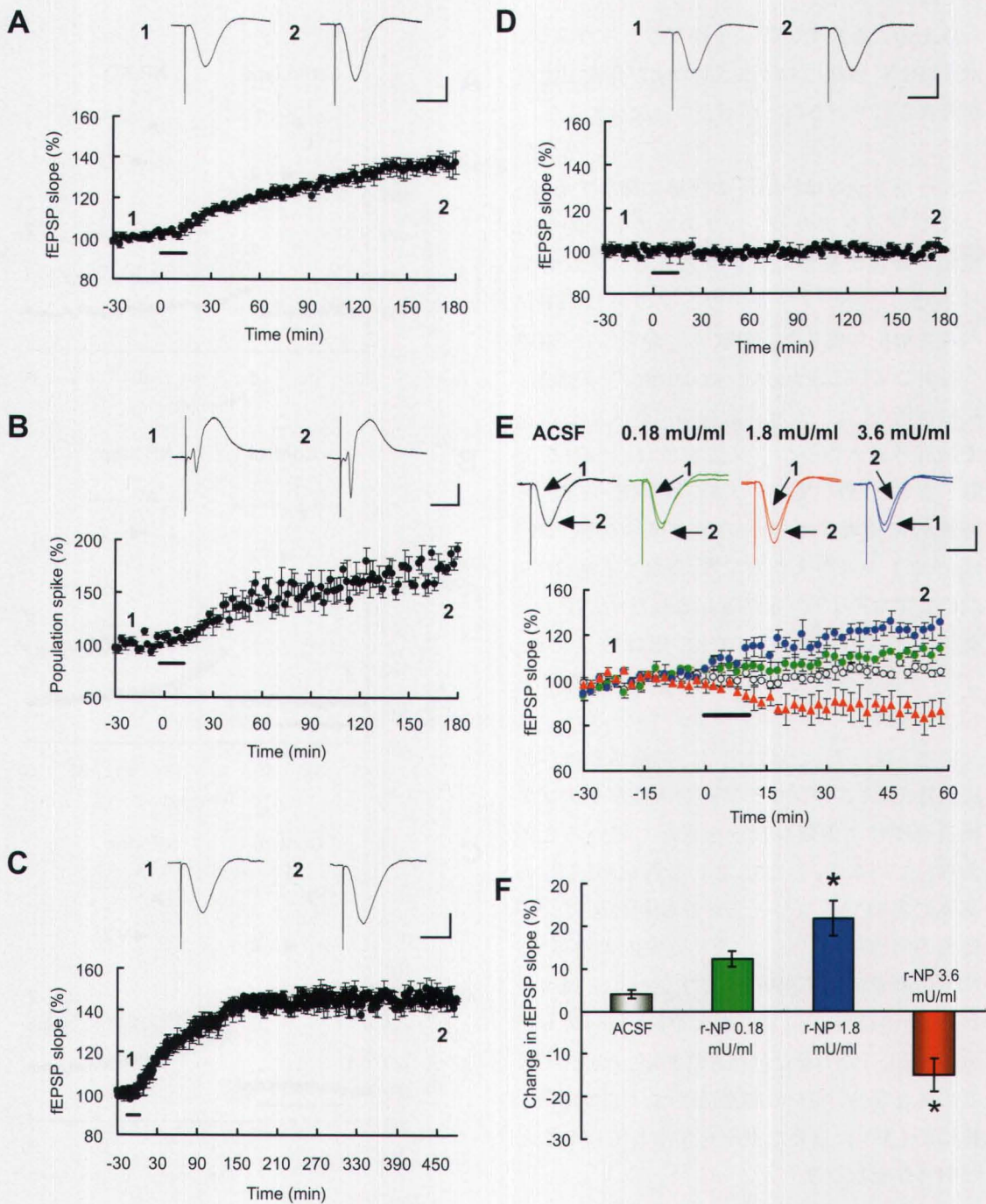


図3 Schaffer-collateral 経路のシナプス伝達におけるr-NP の効果(文献22 より引用)

A, B. r-NP (1.8 mU/ml) は、fEPSP slope および集合活動電位の振幅を増強させる。

C. r-NP 投与後8 時間のタイムコースを示す。

D. PMSF によって不活性化したr-NP は、シナプス増強を誘導しない。

E, F. 人工脳脊髄液 (ACSF; 白丸) や濃度依存的なr-NP (0.18 mU/ml; 緑丸、1.8 mU/ml; 青丸、3.6 mU/ml; 赤三角) の効果を示す。高濃度ではシナプス抑圧を誘導する。黒バーは、ACSF やr-NP の投与期間を示す。スケールバーは、2mV、10 ms。

領域に1.8 mU/ml のr-NPを10 分間投与したところ、fEPSP slope および集合活動電位の振幅が長期持続的に増強しました(図3A, B)。この増大は、投与約2.5 時間後にピークに達し、それから少なくとも8 時間持続しました(図3C)。また、セリンプロテアーゼ阻害剤PMSF によって不活性化させたr-NP では、このシナプス増強は見られなかったことから(図3D)、r-NP によるシナプス増強にはプロテアーゼ活性が必要であります。一方、3.6 mU/ml とより高濃度のr-NPを投与した時は、有意にシナプス伝達が減弱しました(図3E, F)。このようにr-NP は、濃度依存的にシナプス伝達を増強だけでなく減弱もさせることが明らかとなりました。

プレシナプスに対する影響

1.8 mU/ml のr-NP によるシナプス増強がプレシナプスの効果により引き起こされるのか

どうかを検討するために、r-NP 投与前後で Paired-pulse facilitation (PPF) の変化を調べました。PPF は、短い時間間隔で2 発目の連続する刺激を与えたときに、2 発目の応答が1 発目の応答に比べて促進する現象であり、主にその機序はプレシナプスの特性であると言われています。r-NP の投与前後でいくつかの刺激間隔でPPF を検討したところ、両者に差は見られなかったことから(図4A, B)、r-NP によるシナプス伝達の増強は、少なくともプレシナプスからの伝達物質の放出確率には影響を与えず、ポストシナプスの機序によるものであると考えられます。

ニューロブシンによるシナプス増強とLTPとの関係

r-NP のシナプス増強効果と高頻度刺激によるLTP との関係を調べるために、これらの2 つの可塑性がお互い閉塞し合うかどうかを検討し

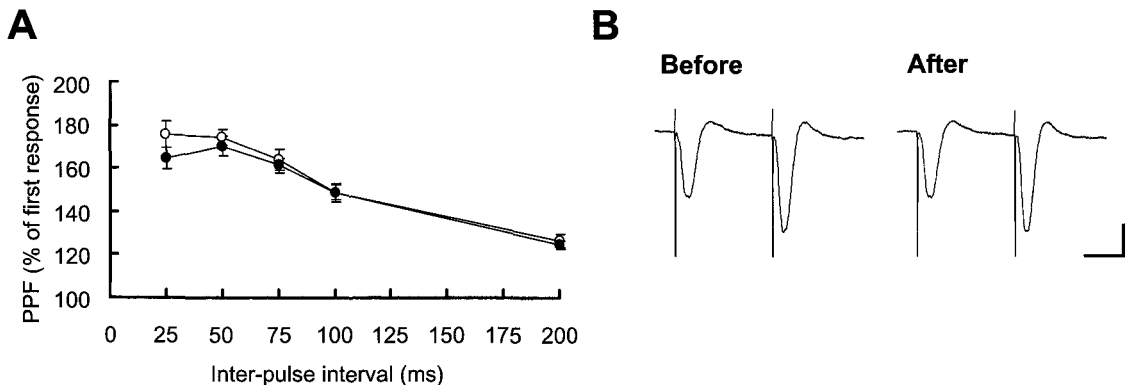


図4 r-NP は、PPF に影響を与えない(文献22 より引用)

A. r-NP 投与前(白丸)および投与3 時間後(黒丸)においてPPF は変化しない。

B. r-NP 投与前と投与3 時間後に刺激強度を下げた後記録したPPF 波形は一致する。スケールバーは、2mV、20ms。

ました。まず、図5Aに示すように、同じポストシナプスの細胞に対して、独立した二つのSchaffer collateral-commissural 線維をモニターしました。S1の経路で、 θ バースト刺激を用いてLTPを誘導し、他方のS2経路はコントロールとしました。コントロール経路では、r-NPによるシナプス増強が誘導されましたが、LTPを誘導したS1経路では、r-NPの効果が阻害されました(図5B)。

逆に、r-NPによるシナプス増強を誘導後、 θ バースト刺激を適用したところ、有意にLTPレベルが減弱しました(図5C)。以上の結果は、2つの可塑性は共通のシグナル伝達経路を介していることを示唆するものであります。

ニューロプシンはAMPA受容体のリン酸化を制御する

上記の可能性をさらに検討するために、AMPA受容体(GluR1 サブユニット)のリン酸化状態をそれぞれの可塑性誘導後に調べました。AMPA受容体のリン酸化部位は、2箇所存在し、通常の状態では、セリン845番目のみがリン酸化されています。そして、LTP誘導時にはセリン831番目がリン酸化され、一方、長期抑圧(LTD)誘導時にはセリン845番目が脱リン酸化されます。1.8mU/mlのr-NPによるシナプス増強後では、LTP同様、セリン831番目のリン酸化が向上し、セリン845番目のリン酸化レベルは変化していませんでした(図6)。対照的に3.6mU/mlの高濃度のr-NPによるシナプス抑圧後では、LTD同様、845番目のリン酸化レベルが減弱しましたが、セリン831番目のリン酸化レベルは変化しませんでした(図6)。この効果は、PMSFやNP中和抗体mAbB5でキャンセルされたことから(図6)、AMPA受容体の制御には、NPのプロテアーゼ活性が重要な役割を果たしていることが考えられます。

以上のことから、r-NPによるシナプス可塑性が、従来の電気刺激によるLTPおよびLTDと同様の細胞メカニズムを共有していることを示します。

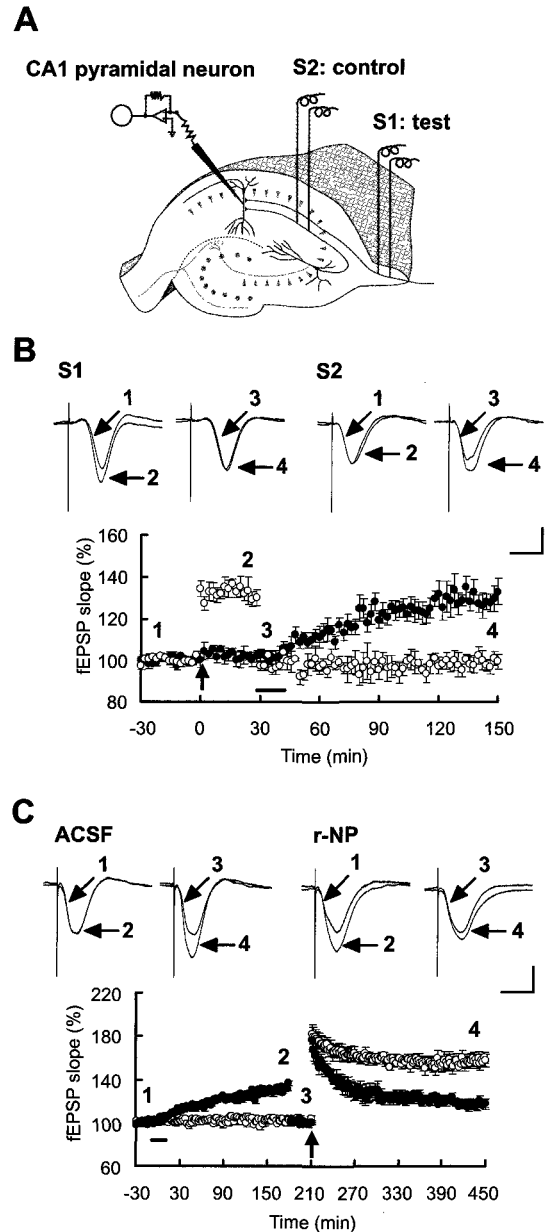


図5 電気刺激によるLTPとr-NPによるシナプス増強はお互い閉塞しあう(文献22より引用)

A. 2つの独立した入力線維(S1とS2)を記録。S1で θ バースト刺激(黒矢印)によるLTPを誘導し、S2はコントロールとした。S1(黒丸)では、続くr-NPの投与は、シナプス増強を示さないが、S2(白丸)では、シナプス増強が誘導する。

B. r-NPによるシナプス増強後に、 θ バースト刺激(黒矢印)を与えるとLTPレベルが減弱するが、ACSFを投与した時は、安定なLTPが誘導される。黒バーは、ACSFやr-NPの投与期間を示す。スケールバーは、2mV、10ms。

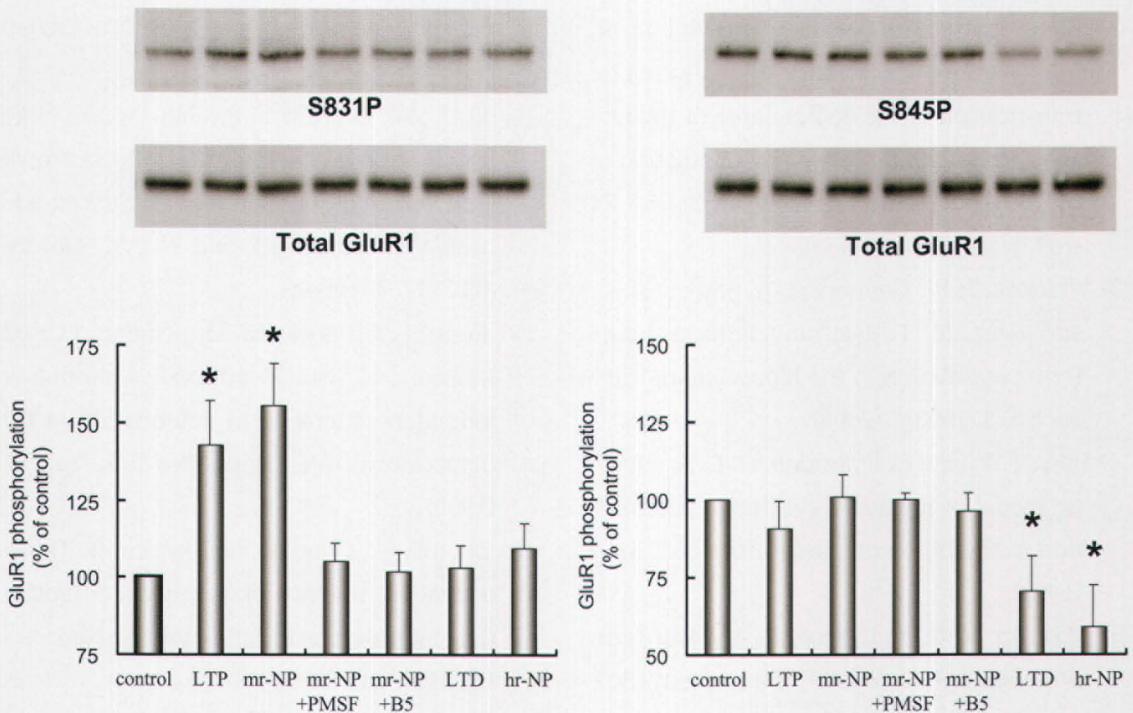


図6 r-NPによるシナプス修飾は、LTPとLTDの誘導に伴うAMPA受容体のリン酸化を変化させる(文献22より引用) 1.8 mU/mlのr-NP(mr-NP)の投与は、AMPA受容体GluR1サブユニットのSer845のリン酸化状態には影響を与えず、Ser834のリン酸化レベルを増大させる(これはLTP誘導時と一致;LTP)。高濃度(3.6 mU/ml)のr-NP(hr-NP)の投与は、Ser831に影響を与えず、Ser845で脱リン酸化を誘導する(これはLTD誘導時と一致;LTD)。PMSF(mr-NP+PMSF)およびNP中和抗体mAbB5(mr-NP+B5)によって不活性化させたmr-NPでは、GluR1のリン酸化レベルは変化しない。

終わりに

今回の研究により、細胞外マトリックスの再構成を誘導するNPによるシナプス修飾は、記憶の獲得およびシナプス可塑性、特にE-LTPに重要なメカニズムであることが明らかとなりました。近年、NPは、L1陽性の未成熟で小さいシナプスやまだシナプスを形成していない軸索終末(orphan bouton)を活性化することや²⁴⁾、インテグリンや電位依存性カルシウムチャネルへのシグナル伝達を介して、E-LTPを後期(L-)LTPへ変換することが報告されました²⁵⁾。それゆえ、細胞外マトリックス分子や細胞膜の生理活性タンパク質が、NPによるプロテオリシスやプロセッシングを受けることは、シナプス構造可塑性に重要な役割を果たしていると考えられます。

NPノックアウトマウスは作業記憶が障害して

いますが、最近、我々の研究室で、参照記憶は正常であることが示されました(未発表データ)。実際、NPノックアウトマウスは、L-LTPは正常であります²⁶⁾。L-LTPには、tPAやMMP9などが関与し、NPはE-LTPに含まれるというように、いくつかの記憶およびシナプス可塑性は、分子メカニズムが分かれていることが考えられます。今後は、分子・ネットワーク・行動などを同時に解析していくことが重要となるでしょう。

文献

- 1) Bliss, T. V. and Lomo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331-56 (1973).

- 2) Bliss, T. V. and Gardner-Medwin, A. R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 357-74 (1973).
- 3) Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G. and Bear, M. F. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313, 1093-7 (2006).
- 4) Bliss, T. V. and Collingridge, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-9 (1993).
- 5) Malenka, R. C. and Nicoll, R. A. Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 285, 1870-4 (1999).
- 6) Engert, F. and Bonhoeffer, T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399, 66-70 (1999).
- 7) Maletic-Savatic, M., Malinow, R. and Svoboda, K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science* 283, 1923-7 (1999).
- 8) Toni, N., Buchs, P. A., Nikonenko, I., Bron, C. R. and Muller, D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 402, 421-5 (1999).
- 9) Matsumoto-Miyai, K. et al. NMDA-dependent proteolysis of presynaptic adhesion molecule L1 in the hippocampus by neuropsin. *J Neurosci* 23, 7727-36 (2003).
- 10) Bahr, B. A. et al. Arg-Gly-Asp-Ser-selective adhesion and the stabilization of long-term potentiation: pharmacological studies and the characterization of a candidate matrix receptor. *J Neurosci* 17, 1320-9 (1997).
- 11) Luthi, A., Laurent, J. P., Figurov, A., Muller, D. and Schachner, M. Hippocampal long-term potentiation and neural cell adhesion molecules L1 and NCAM. *Nature* 372, 777-9 (1994).
- 12) Ronn, L. C., Bock, E., Linnemann, D. and Jahnsen, H. NCAM-antibodies modulate induction of long-term potentiation in rat hippocampal CA1. *Brain Res* 677, 145-51 (1995).
- 13) Staubli, U., Chun, D. and Lynch, G. Time-dependent reversal of long-term potentiation by an integrin antagonist. *J Neurosci* 18, 3460-9 (1998).
- 14) Meighan, P. C., Meighan, S. E., Davis, C. J., Wright, J. W. and Harding, J. W. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on short- and long-term plasticity of schaffer collateral/CA1 synapses. *J Neurochem* 102, 2085-96 (2007).
- 15) Bozdagi, O., Nagy, V., Kwei, K. T. and Huntley, G. W. In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. *J Neurophysiol* 98, 334-44 (2007).
- 16) Nagy, V. et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci* 26, 1923-34 (2006).
- 17) Baranes, D. et al. Tissue plasminogen activator contributes to the late phase of LTP and to synaptic growth in the hippocampal mossy fiber pathway. *Neuron* 21, 813-25 (1998).
- 18) Frey, U., Muller, M. and Kuhl, D. A different form of long-lasting potentiation revealed in tissue plasminogen activator mu-

- tant mice. *J Neurosci* 16, 2057-63 (1996). 6993-7000 (2001).
- 19) Huang, Y. Y. et al. Mice lacking the gene encoding tissue-type plasminogen activator show a selective interference with late-phase long-term potentiation in both Schaffer collateral and mossy fiber pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8699-704 (1996).
 - 20) Chen, Z. L. et al. Expression and activity-dependent changes of a novel limbic-serine protease gene in the hippocampus. *J Neurosci* 15, 5088-97 (1995).
 - 21) Shimizu, C. et al. Characterization of recombinant and brain neuropsin, a plasticity-related serine protease. *J Biol Chem* 273, 11189-96 (1998).
 - 22) Tamura, H. et al. Neuropsin is essential for early processes of memory acquisition and Schaffer collateral long-term potentiation in adult mouse hippocampus in vivo. *J Physiol* 570, 541-51 (2006).
 - 23) Komai, S. et al. Neuropsin regulates an early phase of schaffer-collateral long-term potentiation in the murine hippocampus. *Eur J Neurosci* 12, 1479-86 (2000).
 - 24) Nakamura, Y., Tamura, H., Horinouchi, K. and Shiosaka, S. Role of neuropsin in formation and maturation of Schaffer-collateral L1cam-immunoreactive synaptic boutons. *J Cell Sci* 119, 1341-9 (2006).
 - 25) Ishikawa, Y., Horii Y., Tamura, H. and Shiosaka, S. Neuropsin (KLK8)-dependent and -independent synaptic tagging in the Schaffer-collateral pathway of mouse hippocampus. *J Neurosci* 28,843-849(2008)
 - 26) Davies, B., Kearns, I. R., Ure, J., Davies, C. H. and Lathe, R. Loss of hippocampal serine protease BSP1/neuropsin predisposes to global seizure activity. *J Neurosci* 21,

輝け次代の担い手たち

神経障害時におけるカリウムクロライド共輸送体 (KCC2) の初期のリン酸化の変化が機能発現の低下と関与する

(自然科学研究機構・生理学研究所・生体恒常機能発達機構研究部門) 和気 弘明

1. はじめに

脳の発達期および障害再生期において神経回路の再編成が観察される。これは既に機能している神経回路の変化であるため、しばしば感覚、行動、リズムなどの脳機能の発達に伴う大きな変化として表現される。発達期における神経回路機能の可塑的变化に関する研究は、その殆どが中枢神経系におけるグルタミン酸作動性、末梢におけるアセチルコリン作動性に代表される興奮性シナプスにおいて行われてきた。しかし、脳において半数近くをしめる抑制性回路の発達期におけるremodelingについては、多くの抑制性回路が介在ニューロンで形成されているため、回路が複雑で選択的な活動制御が困難であるため、興奮性に比較し報告は非常に少ない。また、GABAやグリシンの放出によってシナプス後細胞の活動を抑制すると考えられてきたことから、抑制性回路可塑性に関しては興奮性回路における可塑性の論理は受け入れにくく、抑制性回路の発達再編成の形、およびそのメカニズムについて未解決な部分が多い。

1. GABA応答に対するKCC2の関与

脳内の代表的抑制性伝達物質GABAに対する受容体であるGABA-A受容体は細胞膜に存在し、シナプス前細胞やグリアなどの近傍細胞から放出されたGABAによって活性化し、内在するCl⁻チャネルの開口を惹起させる。その結果、細胞内外のCl⁻濃度差(化学的勾配)と膜電位(電氣的勾配)によるCl⁻ driving forceに従ってCl⁻イオンの流出入がおこり、神経細胞の興奮性を変化させる。そのため、GABAシグナル応答のダイナミクスは、細胞内Cl⁻濃度に依存する。生体細胞内Cl⁻濃度の調節/維持の主要因子は、陽イオンCl⁻共役担体ファミリー(K⁺-Cl⁻ Cotransporter, Na⁺, K⁺-Cl⁻ Cotrans., Na⁺-Cl⁻ Cotrans.)である。その中で、NCCとNKCC群はCl⁻組み入れ分子であるのに対し、KCCファミリー(現在KCC1-4がクローニング)は細胞内外のK⁺とCl⁻イオンをdriving forceとしての細胞内からCl⁻をくみ出し、細胞内Cl⁻濃度の主要な決定/維持に係わる主要な分子群である^{1) 2) 3)}。KCCファミリーの中で、KCC2は神経細胞に特異的に発現し、細胞内外のCl⁻とK⁺を感知し、神経細胞内Cl⁻濃度の決定の最も重要な分子である。KCC2タンパク・機能の発達増加にともないGABAは未熟期の細胞興奮性作用^{4) 5) 6)}による神経回路の構築/再編の促進から、成熟/正常動物における抑制性シグナル伝達物質としての作用へと転換する。さらに、細胞障害後の数時間以内でおこる急速なKCC2mRNA/タンパク消失に

胞内Cl⁻濃度に依存する。生体細胞内Cl⁻濃度の調節/維持の主要因子は、陽イオンCl⁻共役担体ファミリー(K⁺-Cl⁻ Cotransporter, Na⁺, K⁺-Cl⁻ Cotrans., Na⁺-Cl⁻ Cotrans.)である。その中で、NCCとNKCC群はCl⁻組み入れ分子であるのに対し、KCCファミリー(現在KCC1-4がクローニング)は細胞内外のK⁺とCl⁻イオンをdriving forceとしての細胞内からCl⁻をくみ出し、細胞内Cl⁻濃度の主要な決定/維持に係わる主要な分子群である^{1) 2) 3)}。KCCファミリーの中で、KCC2は神経細胞に特異的に発現し、細胞内外のCl⁻とK⁺を感知し、神経細胞内Cl⁻濃度の決定の最も重要な分子である。KCC2タンパク・機能の発達増加にともないGABAは未熟期の細胞興奮性作用^{4) 5) 6)}による神経回路の構築/再編の促進から、成熟/正常動物における抑制性シグナル伝達物質としての作用へと転換する。さらに、細胞障害後の数時間以内でおこる急速なKCC2mRNA/タンパク消失に

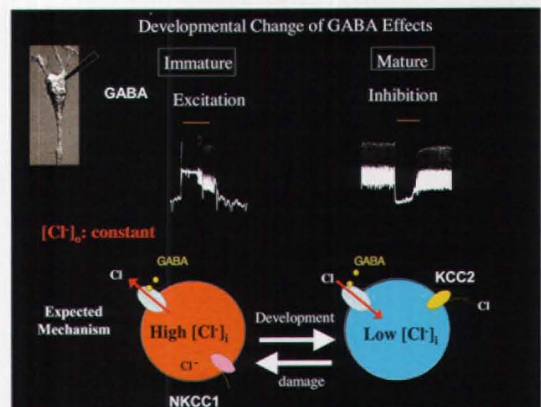


図1 KCC2の発達変化
KCC2は発達に伴い機能発現を増加させGABA応答を興奮性から抑制性へと変化させる

より、細胞内Cl⁻濃度の上昇がGABA抑制の減弱／消失を引き起こし、細胞の過剰興奮を引き起こす⁶⁾。一方、回路形成／回復様式に関して再生と発達過程には類似性が存在することから、未熟期と同様、GABAの興奮性が回復期における回路再編を推進している可能性も示唆される。これらのことから、発達および回復期におけるKCC2発現とGABAの興奮・抑制作用との密接な関連の存在が示唆される。そこで、神経障害時におけるKCC2の機能変化について検討した。

2. 神経障害時におけるCl⁻平衡電位の変化

神経障害時におけるGABA応答の変化について検証するために障害時におけるE_{Cl}の経時的な変化を調べた。

酸化障害モデルとして過酸化水素水を、KCC2の発現が認められる、培養21日後頃の海馬初代培養細胞に添加し、E_{Cl}の経時的な変化をグラミシジンパッチクランプ法により検討した(図2)。その結果、E_{Cl}は酸化ストレス負荷1時間後より上昇し、6-9時間後には再上昇した。これまでの研究により障害時にはmRNAの発現が減少することが知られている。また、KCC2は長いC末端をもつ。さらにその末端にはチロシンリン酸化部位が存在し、機能と相関することが示唆される。よって次にリン酸化量およびタンパク発現量の変化についての検討を行った。

3. KCC2のリン酸化量およびタンパク発現量の変化

これまでの研究により、軸索切断やてんかんモデルなどの場合にKCC2のタンパク発現量は低下することが知られている。そこでE_{Cl}の変化とリン酸化、タンパク質変化の連動を検討した。リン酸化KCC2の障害後の変化を検討するために、酸化ストレス添加後に免疫沈降法をKCC2に対する抗体を用いて行った後、ウェスタンブロッティング法をチロシンリン酸化抗体を用いて行った。リン酸化KCC2の減少は障害後1時間より起こり、タン

パク質の減少は6時間後より起きた。これは障害時におけるE_{Cl}の変化と経時的に一致した(図2)。またリン酸化による機能喪失の減少を確認するため、リン酸化部位をアミノ酸置換したKCC2を作成し、E_{Cl}をしらべたところ、アミノ酸をTyr→Aspに置換したものではKCC2の機能が喪失していることがわかった。

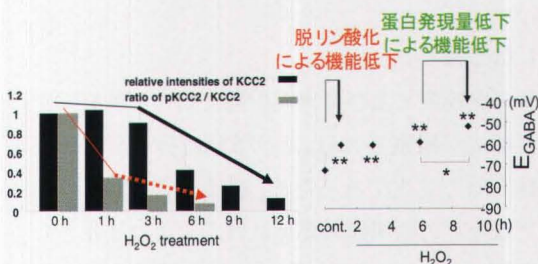


図2 酸化ストレス負荷時におけるKCC2の経時的変化
リン酸化KCC2は障害早期(1時間後)より減少し、さらに蛋白量は6-9時間後に減少するこれはE_{Cl}⁻の変化と経時的なタイミングが一致する。

4. 障害時におけるリン酸化の変化は膜発現のturnoverの増加と相関する。

リン酸化の減少についてのメカニズムを検討するために、チロシンリン酸化阻害剤であるNa₃VO₄を添加し、正常の海馬培養細胞と酸化ストレスを負荷したものでKCC2のリン酸化状態を比較した。Na₃VO₄存在下での酸化ストレス負荷において、リン酸化の顕著な増加を認めた(図3)つまり、障害時においては、リン酸化および脱リン酸化のサ

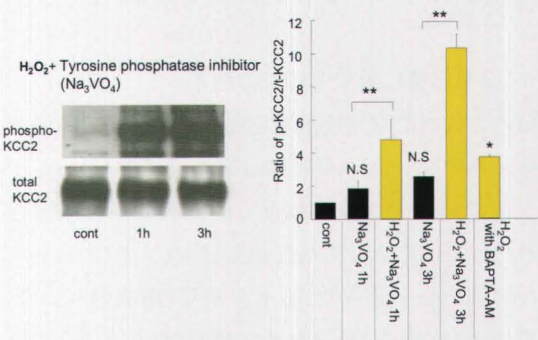


図3 障害時におけるリン酸化KCC2の変化
障害時には脱リン酸化酵素阻害剤(Na₃VO₄)により、リン酸化KCC2が著明に増加する。これはKCC2のリン酸化・脱リン酸化のturn overが増加することを示唆する。

イクルが増大し、脱リン酸化酵素の活性が優位であるためリン酸化KCC2の減少が起こることがわかった。また、この現象は、 Ca^{2+} キレート剤を使用することにより阻害され、障害時における細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加に依存することがわかった。

5. リン酸化・脱リン酸化時のKCC2の細胞内局在の変化

免疫染色およびcell surface assayを用いて、リン酸化および脱リン酸化時のKCC2の細胞内局在の変化を検討した。

脱リン酸化時に細胞膜上に発現するKCC2は減少し、これはチロシンリン酸化阻害剤によって抑制されることがわかった。つまり神経障害時においてKCC2は脱リン酸化し、細胞膜での発現を減少させ、その機能を低下させるという結果を得た。(図4)

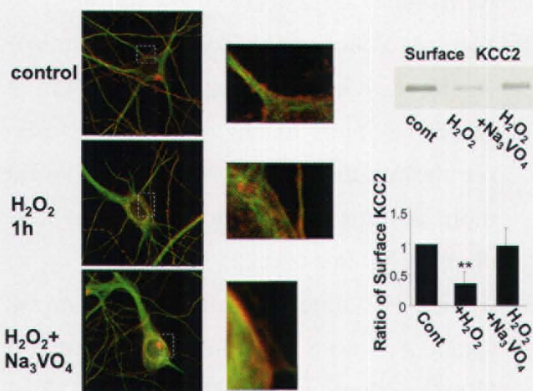


図4 神経障害時におけるKCC2の細胞内分布
神経障害時にはKCC2は細胞膜上の発現を減少させ、その機能を喪失する。

6. 神経障害時における脱リン酸化およびタンパク発現低下によるKCC2の機能低下・不全是細胞死を促進する。

障害時におけるGABA興奮性応答の変化が神経細胞死にどのように関与するかについて検討した。GABA応答の細胞死への関与をしらべるため、酸化ストレス負荷一時間後にGABA-A受容体のアゴニストであるmuscimolおよびGABA-A受容体のアンタゴニストであるSR95531をそれぞれ添加

し、3時間後トリパンブルー染色を行い、細胞死を調べた。SR95531添加により、細胞死は有意に抑制された。そこで、さらにKCC2の関与を検討するため、酸化ストレスを負荷した神経細胞に Na_3VO_4 を添加したもの、およびKCC2を過剰発現したもので、細胞死を検討した。その結果、 Na_3VO_4 を添加した細胞では3時間後において有意に細胞死を抑制し、9時間後では抑制しなかったが、KCC2を過剰発現した細胞では、3時間後および9時間後で、有意に細胞死を抑制することができた。これによりKCC2は細胞障害時においてGABAの応答を変化させることにより細胞死に関与することが示唆された。(図5)

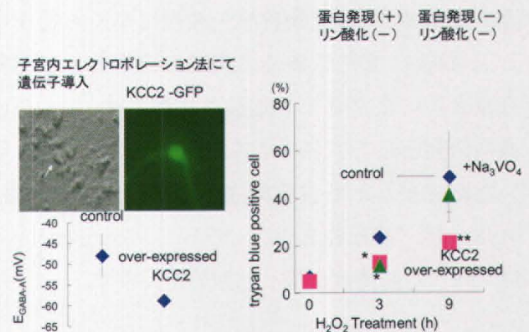


図5 神経障害時におけるKCC2の細胞死への関与
脱リン酸化酵素阻害剤添加により酸化ストレス負荷3時間後の細胞死が抑制され、KCC2過剰発現により3時間後、9時間後の細胞死が抑制された。

まとめ

これまでの研究により、神経障害時においてGABA応答はKCC2の発現が変化することにより、抑制性から興奮性へと変化することが知られていた^{7) 8) 9) 10) 11)}。しかしながら、発達期^{12) 13)}および障害時¹⁴⁾におけるKCC2のタンパク発現変化と機能発現には経時的に解離があり、詳細な検討が必要とされてきた。また、細胞膜上での発現におけるリン酸化の関与が様々なタンパク質においてなされてきた^{15) 16)}。

そこで本研究では、様々な神経障害において、KCC2は早期に脱リン酸化することにより細胞膜上での発現を失い、機能を喪失することが明らかにされた。これは、神経障害にともなう細胞内

Ca²⁺濃度の増加によるリン酸化・脱リン酸化のturn overの増加に起因する。また、神経障害時におけるKCC2の機能喪失は細胞内クロライド濃度の上昇を惹起し、GABA応答を興奮性へと誘導することが明らかになった。その結果、GABA応答の変化は神経細胞死を促進する。本研究の結果は臨床における脳障害時の治療において薬剤選択を考える上で有用だと考えられる。

謝辞

このような執筆の機会を与えていただいた諸先生方にお礼を申し上げます。本研究は自然科学研究機構 生理学研究所で行われたものであり、ご指導いただきました、鍋倉淳一教授に厚くお礼を申し上げます。また数多くの実験の協力および助言を与えていただきました渡部美穂先生、ならびに共同研究としてアドバイスならびにサポートしていただきました名古屋市立大学 浅井清文教授、九州大学 兼松隆先生、UNSW Andrew J Moorehouse博士に深く感謝いたします。

Reference

- 1) Kaila K (1994) Ionic basis of GABAA receptor channel function in the nervous system. *Prog Neurobiol* 42:489-537
- 2) Delpire E (2000) Cation-Chloride Cotransporters in Neuronal Communication. *News Physiol Sci* 15:309-312.
- 3) Payne JA, Rivera C, Voipio J, Kaila K (2003) Cation-chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. *Trends Neurosci* 26:199-206.
- 4) Kakazu Y, Akaike N, Komiyama S, Nabekura J (1999) Regulation of intracellular chloride by cotransporters in developing lateral superior olive neurons. *J Neurosci* 19:2843-2851.
- 5) Ueno T, Okabe A, Akaike N, Fukuda A, Nabekura J (2002) Diversity of neuron-specific K⁺-Cl⁻ cotransporter expression and inhibitory postsynaptic potential depression in rat motoneurons. *J Biol Chem* 277:4945-4950.
- 6) Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pirvola U, Saarma M, Kaila K (1999) The K⁺/Cl⁻ cotransporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397:251-255.
- 7) Nabekura J, Ueno T, Okabe A, Furuta A, Iwaki T, Shimizu-Okabe C, Fukuda A, Akaike N (2002) Reduction of KCC2 expression and GABAA receptor-mediated excitation after in vivo axonal injury. *J Neurosci* 22:4412-4417.
- 8) Okabe A, Yokokura M, Toyada H, Shimizu-Okabe C, Ohno K, Sato K, Fukuda A (2003) Changes in chloride homeostasis-regulating gene expressions in the rat hippocampus following amygdale kindling. *Brain Res* 990:221-226.
- 9) Toyoda H, Ohno K, Yamada J, Ikeda M, Okabe A, Sato K, Hashimoto K, Fukuda A (2003) Induction of NMDA and GABAA receptor-mediated Ca²⁺ oscillations with KCC2 mRNA downregulation in injured facial motoneurons. *J Neurophysiol* 89:1353-1362.
- 10) Rivera C, Li H, Thomas-Crusells J, Lahtinen H, Viitanen T, Nanobashvili A, Kokaia Z, Airaksinen MS, Voipio J, Kaila K, Saarma M (2002) BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl⁻ extrusion. *J Cell Biol* 159:747-752.
- 11) Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De

- Koninck Y (2003) Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424: 938-942.
- 12) Kelsch W, Hormuzdi S, Straube E, Lewen A, Monyer H, Misgeld U (2001) Insulin-like growth factor 1 and a cytosolic tyrosine kinase activate chloride outward transport during maturation of hippocampal neurons. *J Neurosci* 21:8339-8347.
- 13) Zhu L, Lovinger D, Delpire E (2005) Cortical neurons lacking KCC2 expression show impaired regulation of intracellular chloride. *J Neurophysiol* 93:1557-1568
- 14) Jin X, Huguenard JR, Prince DA (2005) Impaired Cl⁻ extrusion in layer V pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex. *J Neurophysiol* 93:2117-2126.
- 15) Kittler JT, Moss SJ (2003) Modulation of GABAA receptor activity by phosphorylation and receptor trafficking: implications for the efficacy of synaptic inhibition. *Curr Opin Neurobiol* 13:341-347.
- 16) Le Roy C, Wrana JL (2005) Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:112-126.

研究室紹介

東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所・分子神経科学分野

田中 光一

東京医科歯科大学は、勝木保次先生の聴覚研究をはじめ、優れた神経科学研究の伝統があります。その伝統を受け継ぎ、21世紀COEプログラム「脳機能統合とその失調」により、神経科学研究はさらに促進され、本年中に精神・神経疾患の克服を目指した脳統合機能研究センターが設立される予定です。当研究室は、平成10年9月に田中が東京医科歯科大学難治疾患研究所に赴任した際に分野名を変更し発足しました。平成15年4月に難治疾患研究所と生体材料工学研究所が母体となり発足した大学院組織である、疾患生命科学研究所・生命情報科学教育部の設立に伴い、東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所・分子神経科学分野となり、現在に至っています。

現在、準教授1名(浜崎浩子)、MTTフェロー特任講師1名(鈴木辰吾)、助教1名(選考中)、ポスドク1名、技術補佐員3名、秘書1名、大学院生14名とともに、記憶・学習、精神・神経疾患に関する以下の研究を推進しています(より詳しい内容は、ホームページをご覧ください。

<http://www.tmd.ac.jp/mri/and/index.html>)。

1. 精神疾患の病態解明と新規治療法の開発

不安障害、気分障害、自閉症は、近年増加している精神疾患である。しかし、これら疾患の発症機序は不明であり、現在ある治療薬の効果も不十分である。我々は、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞外濃度を制御するグリA型グルタミン酸トランスポーターの機能を阻害したマウスを作成し、そのマウスに社会性行動の障害・不安亢進などの行動異常や脳の形成障害が起こることを発見した。これらの結果から、「グルタミン酸ト

ランスポーターの機能障害により、脳内の興奮と抑制のバランスが興奮性優位な状態に崩れ、海馬・扁桃体などの細胞外グルタミン酸濃度の上昇に感受性の高い脳部位の形成が障害され、それらの機能に異常を来すことが不安障害、気分障害、自閉症の病態である」という作業仮説を立てて、研究を推進している。この新規病態モデル動物を用い、精神疾患の分子病態を解析し、新しい生物学的マーカーの検索を行っている。さらに、グルタミン酸トランスポーターの活性化化合物を検索し、精神疾患の新規治療薬の開発を試みている。

2. 神経疾患の病態解明と新規治療法の開発

グルタミン酸は哺乳類の中枢神経系において記憶・学習などの高次機能を調節する主要な興奮性神経伝達物質として知られているが、興奮毒性という概念で表されるように、過剰なグルタミン酸は神経細胞毒性を持つことが知られている。グルタミン酸の興奮毒性による細胞死は、脳虚血、脳外傷、てんかん、肝性脳症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(ALS)、ハンチントン病などの慢性神経疾患でみられる細胞死の共通メカニズムと考えられている。我々は、グルタミン酸トランスポーター欠損マウスが、てんかん、正常眼圧緑内障、聴神経症のモデル動物であることを明らかにしている。現在、ヒトの標本を用いて、てんかん・正常眼圧緑内障の病態にグルタミン酸トランスポーターの機能異常がどのように関与しているか解析している。グルタミン酸トランスポーターの活性化化合物は、神経疾患の新規治療薬の候補にもなるので、その開発を試みている。

3. 記憶・学習の分子メカニズムの解明

言語学習や音感にはその習得が容易な時期があり、この時期は特に臨界期と呼ばれている。この時期の脳は可塑性にとみ、神経回路の組み換えがおりやすいことが機能習得を容易にしていると説明されるが、その詳細については不明な点が多い。ローレンツにより記載された鳥類でみられるインプリンティング行動は、このような臨界期を持つ記憶・学習行動の優れた動物モデルである。特に、ゲノム解析も進んでいるchickを用いることにより、データベースの利用も可能である。そこで我々は、chickのインプリンティング行動をモデルとして、発達期の記憶・学習行動の成立や臨界期の形成メカニズムを明らかにすることをめざしている。視覚を介したインプリンティングに必要な新しい脳部位として、visual wulstと呼ばれる皮質視覚野に相当する部位を同定した。さらに、インプリンティング刺激により、visual wulstには、神経活動の可塑的变化やペプチド受容体などの発現変化が起こることを明らかにしている。Chickは、脳の移植、in ovo electroporationが可能であり、遺伝子・細胞・神経回路・行動を縦断的に解析するのに有利な実験系であり、現在、インプリンティングの詳細な分子メカニズムを解析中である。

4. 神経前駆細胞の成熟過程の解明

神経幹細胞からグリア前駆細胞、神経前駆細胞への分化過程は盛んに研究されているが、神経前駆細胞から神経細胞への分化過程はいい実験系がなく研究が遅れている。我々は、小脳分子層抑制性神経細胞（籠細胞、星状細胞）とその前駆細胞をモデル系として用い、神経前駆細胞から神経細胞への分化過程の詳細な分子メカニズムを解明している。

5. その他

グルタミン酸トランスポーターは、神経系だけではなく、非神経系組織にも存在しています。我々は、末梢組織におけるグルタミン酸トランスポーターがいくつかの重要な難治疾患に関与していること

を明らかにしつつあります。

また、脊椎動物における性分化のうち、生殖腺ホルモンによらない「脳の性」によって決められる性分化について、胚時期に雌雄間で脳を入れ替えたキメラを作製して解析しています。

脳の動作原理の解明や精神・神経疾患の克服には、まだ多くの研究が必要です。自然科学の研究は、地道な継続した努力が必要であり、しかも成功する確率より失敗する確率が高いです。しかし、最近のiPS細胞の樹立に成功した研究などのように、人類に大きな貢献をする可能性を秘めています。東京医科歯科大学には、大学院医歯学総合研究科

(http://www.tmd.ac.jp/cmn/daigakui/Graduate_School/index.html)

・大学院生命情報科学教育部

(http://www.tmd.ac.jp/mri/SBS/index_j.html)

・大学院保健衛生学研究科

(http://www.tmd.ac.jp/cmn/daigakui/Allied_Health_Sciences/AHS_top.html)の3つの研究科があります。興味のある方は、ホームページをご覧ください。



研究室のOBを交えた自宅でのパーティー

名古屋市立大学・大学院医学研究科・再生医学分野

澤本 和延

名古屋市立大学(通称、名市大[めいしだい])の川澄キャンパスは、JR名古屋駅から地下鉄で16分というとても便利な場所にあります。私はここに住み始めて10ヶ月になりますが、名古屋からは新幹線・飛行機で国内外のいろいろな都市へ楽に行くことができますし、愛知県内には本学以外にも名大・生理研・基生研・京大霊長研・長寿研など数多くの神経研究の拠点があり、日本有数の優れた環境が整ったエリアであると感じています。さて、我々の研究場所である「再生医学分野」は、名市大川澄キャンパス内に建つ分子医学研究所の中にあり、2007年5月に開設された新しい研究部門です。私が慶應義塾大学医学部より初代教授として赴任した時、研究所三階の研究室内には何もなく、体育館のようなスペースが広がっていました。その後、東京から共に引っ越してくれた3名と現地採用のアシスタントおよび名市大の学生らとともに研究室整備を行ってきました。現在はようやく実験も軌道に乗り、各自が研究に励んでいます。

研究対象は中枢神経系の発生と再生であり、特に成体脳におけるニューロンの新生・移動のメカニズム解明を当面の目標としています。近年、成人の脳にも幹細胞が存在し、活発なニューロンの新生が起こっていることが明らかになりました。我々の目的は、まず第1に、現在未解明である成体脳のニューロン新生・移動・成熟のメカニズムと意義を分子・細胞・個体レベルで徹底的に解析して理解すること、そして第2にそれを基盤として神経再生医学の新しい方向性を示すことができるような基礎研究をすることです。実験動物としてはマウス・ゼブラフィッシュ・サルを同時に用いており、各々の利点を活かしつつ、相互の交流によ

って効率良い研究を目指しています。これら複数の動物種の正常な脳と傷害を受けた脳を比較しながら、独自のinvitroおよびin vivoの手法で解析を行っており、既に新しく面白い研究プロジェクトが始まっています。名市大において発生生物学を基盤とした再生医学の研究が発展することを願い、研究室の英語名称をDepartment of Developmental and Regenerative Biologyとしました。

現在の在籍者はスタッフ・学生を合わせて計11名であり、4月からさらに数名の新入生が大学院生として参加する予定です。様々なバックグラウンドを有する個性的な人材が集まり、ユニークかつ強力なチームができつつあります。私自身も各メンバーから日々色々なことを学び、ディスカッションを楽しみながら新しい研究の方向を模索しております。メンバー全員から読者の皆さんへのメッセージを一言ずつ頂きましたので、以下にご紹介します。

廣田ゆき(助教):「脳室下帯の新生ニューロンの移動と上衣細胞繊毛の働きについて研究しています。出身は理学部生物学科です。新生ニューロンも上衣細胞も動的でユニークな細胞で、魅力的な研究対象です。今後は医学的知識を身につけながら研究を発展させたいと思っています。」

金子奈穂子(井上フェロー):「研究員の金子です。私は精神科臨床医をしていましたが、難治性の疾患の多い精神科疾患の診療に従事していた私にとっては、既に発達期を終えた私たち

の脳内でも日々新たなニューロンが生まれ、移動し、回路をつくっているという現象自体が新鮮な驚きで、いつの間にか研究の魅力に引き込まれて、博士号を取得したのを契機に今年度から本格的に研究者としての道を歩き出しました。成体脳の持つ可塑性や修復・再生の可能性や限界を究明する私たちの仕事が臨床に活かされる日が来ることを願いつつ、感動の多いエキサイティングな研究生生活を送っています。」

岸本憲人(グローバルCOEプログラム「in vivo ヒト代謝システム生物学拠点」特別研究助教):「体長約4cmの熱帯魚(ゼブラフィッシュ)を使って、成体脳におけるニューロン新生の特徴を調べています。ゼブラフィッシュの脳は、長さ約5mm、ヒトと同じ脳の基本パーツを有し、約50万個の神経細胞でできています。ゼブラフィッシュは変異体を得やすく、遺伝子レベルの解析が可能な脊椎動物です。ヒト、マウス、魚の脳をそれぞれ比較することにより、その共通性や脊椎動物の進化過程でどのようにその複雑性を増していったのかなどを明らかにしていきたい。」

田中あや(アシスタント):「ラボ内随一・唯一の門外漢ですが、この研究室でこれからなされていくであろう発見・発信に静かに興奮しています。それらに僅かずつでも貢献できるよう、日々は精進。」

小島拓郎(慶應義塾大学院博士課程2年):「大学院博士課程2年の小島拓郎です。昨年5月に、慶應大学から名古屋へ引っ越して、研究を継続しております。脳梗塞モデルを用いて、神経再生過程の新生ニューロン移動メカニズムについて研究を行っております。新しいコンセプトを出せるような研究を行えればと考えております。」

池田麻記子(名市大大学院博士課程2年):「整形外科で8年の臨床経験があり、H19年5月からこの研究室に所属となり、マウスの成体脳における蛋白質分解に着目した研究を行っています。まだまだ、わからないことが多く、いろいろご指導いただいています。」

加藤康子(名市大大学院博士課程2年):「耳鼻咽喉科医師、大学院2年です。昨年10月から研究の分野に足を踏み入れ、臨床とは全く異なった日々を新鮮に感じています。嗅覚障害とadult neurogenesisについて臨床経験を生かした研究をめざしています。」

石崎友崇(名大医学部3年):「昨夏より先生の研究室で居候させていただいていますが、この半年間で強く感銘を受けたことは研究室全体がとても自由な空気にあり、先生方と我々学生とが自由に意見交換ができるという点です。このような素晴らしい環境でユニークな研究ができるよう日々努力していきたいと考えております。」

伊東翼(名市大医学部3年):「名古屋市立大学医学部3年の伊東翼です。学校のカリキュラムである基礎自主研修として参加させていただいています。現在は脳室下帯の上皮細胞における繊毛について研究しています。研修期間中により多くのことが学べるよう頑張っていこうと思います。」

井上雅史(名市大医学部3年):「名古屋市立大学医学部3年の井上です。基礎配属という医学部のカリキュラムでこの研究室にお世話になっています。まだ日は浅いですが、主に廣田先生のご指導の元でマウス脳についての研究を行っています。毎日の研究が勉強の連続なので向上心を忘れずに取り組んでいきたいと思っています。」

私たちの研究についてご興味のある方や研究室に参加したい方は、お気軽に澤本(sawamoto@med.nagoya-cu.ac.jp)までメールでお問い合わせ下さい。研究室のホームページ(<http://k-sawamoto.com/>)もご覧下さい。博士課程・修士課程の大学院生も募集しております。研究室見学も

歓迎致します。

最後になりましたが、本稿執筆の機会を下さった山田真久先生・仲嶋一範先生に御礼申し上げます。また、日本神経化学会会員の皆様には、今後とも御指導ご鞭撻の程、お願い申し上げます。



図1 「再生医学分野」のメンバー(2008年2月1日)

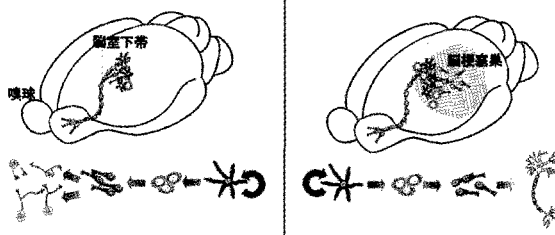


図2 成体脳におけるニューロンの移動(左)正常な脳において、脳室下帯で産生されるニューロンは前方へ移動し、嗅球で成熟する。(右)脳梗塞などによる傷害時には、傷害部位へ移動して失われたニューロンを部分的に再生する。

第51回日本神経化学会大会開催のご案内と演題募集

第51回日本神経化学会を富山市にて開催いたします。今回の学会運営に当たって重視した事は、(1)基礎から臨床へのトランスレーショナル研究の推進、(2)口演重視、(3)若手研究者の育成の三点です。

近年の精神神経領域の研究は、いままでのように神経化学、神経生理学、神経形態学などの単独の手法でなされるのではなく、これらの研究手法を統合して進められています。本学会においても、神経化学という研究手法は当然のことながら、多彩な研究手法の成果を組み合わせた研究成果が発表されるようになりましました。このような研究は、全て精神神経疾患の克服という共通の目標に向かってなされるべきものと考えています。基礎の側からは、最新の研究手法を提供していただき、臨床の側からは疾患の特徴を同定してどのような研究手法が有効かを提示していただき、双方の研究活動が共通の目標に向かってダイナミックに統合されることが求められているからです。

日本神経化学会は、伝統的に口演発表を重視してきました。ポスター発表にはポスター発表のよさがありますが、今回は極端なまでの、口演重視のプログラムを組みました。神経化学会の伝統である「口演と討論の重視」にこだわった学会運営を考えています。

神経化学分野の若手研究者育成を目的として、国内外の学生を対象とした育成セミナーを今回はじめて開催します。学生のための講義はもちろん、宿舎でのフリーディスカッションなど、新しい実験手法や研究内容を知るだけでなく、第一線で研究に携わる方々とじかにふれあい、神経化学の楽しさを感じてもらいたいと考えています。新しい実験手法や研究内容を直接講師の方々に聞くことができます。また、この育成セミナーの受講料は無料であり、セミナー期間中の2泊4食を補助します。

今回の日本神経化学会は、2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBPとの連合開催です。合同企画によるプログラムを用意するだけでなく、神経化学会への参加者は自由にお隣のAsia-Pacific Congressにも出入りすることができます。多数の会員の参加をお待ちしています。

開催概要

会 期 2008年9月11日(木)～13日(土)
会 場 富山国際会議場(富山県富山市大手町)
大会長 武田雅俊(大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)
大会URL [http://www.l\(エル\)ni.co.jp/jsn51](http://www.l(エル)ni.co.jp/jsn51)

[学会事務局]

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 事務局長:橋本亮太
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番2号, D3
TEL:06-6879-3074/FAX:06-6879-3059/E-mail:hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp

[運営事務局]

株式会社PCO(生活ネット研究所内) 担当:西田美樹、作田愛美子
〒939-8063 富山県富山市小杉120
TEL:076-429-5708/FAX:076-428-9156/E-mail: jsn51@l(エル)ni.co.jp

主なプログラム

本大会は、特別講演、教育講演、シンポジウム、一般演題(口演・ポスター)等多数のプログラムを予定しています。一般演題は口演を重視しますので、発表形式はプログラム委員会に一任ください。今年の新企画として神経化学育成セミナーを行います。プログラム、事前登録、宿泊などの詳細につきましては、ホームページに公開しておりますので、是非ご覧ください。アドレスは、<http://www.lni.co.jp/jsn51>です。

◆ 特別講演

「Pharmacogenomics in psychiatry」

Julio Licinio(University of Miami)

「Molecular Mechanisms of Amyloid β -Peptide Generation」

Christian Haass(Ludwig-Maximilians-University)

◆ 教育講演

「Static and Dynamic Functions of Microglia in Health and Disease」

高坂 新一(国立精神・神経センター神経研究所)

◆ 神経化学育成セミナー (45ページ参照)

◆ 日本生物学的精神医学会 合同シンポジウム

「神経化学と精神医学の融合による精神疾患病態解明・治療法開発」

◆ 理事会企画オープンシンポジウム

「脳皮質形成のメカニズム-神経化学からの貢献-」

◆ アニュアルシンポジウム Translational Research in Neurochemistry

「統合失調症の創薬をめざして」

◆ シンポジウム

精神神経疾患のモデル動物—線虫からサルまで

社会性の病理と脳基盤

神経新生・幹細胞の生物学

アルツハイマー病の神経化学

精神神経疾患のリスク遺伝子

疲労と意欲の脳科学

神経系におけるプロテオグリカン研究の新展開

神経経済学と神経化学とのよい関係をさぐる

痛覚と痛み

摂食障害の生物学的研究

小胞体ストレス

膜内タンパク分解制御(RIP)シグナル伝達

◆ 若手奨励賞シンポジウム

◆ 一般演題(口演・ポスター)

第51回日本神経化学会大会 「神経化学の若手研究者育成セミナー」

会期:2008年9月11日(木)～12日(金)

会場:富山国際会議場およびホテルよし原

神経化学分野の研究者育成を目的として、国内外の学生を対象とした育成セミナーを開催します。学生のための講義はもちろん、宿舎でのフリーディスカッションなど、新しい実験手法や研究内容を直接講師の方々に聞くことができます。第一線で研究に携わる方々とじかにふれあい、神経化学の楽しさを感じてください。また、この育成セミナーの受講料は無料であり、セミナー期間中の2泊4食を補助します。参加ご希望の方は、募集要領を確認の上、お申込下さい。

■開催日程

9月11日(木) 18:30～19:00 オリエンテーション (富山国際会議場2階B会場)

19:15～21:00 懇親会(Welcome Reception) (富山第一ホテル)

※ホテル よし原へ移動

21:30～23:00 フリーディスカッション

9月12日(金) 19:00～ 夕食(弁当)

19:30～20:50 育成セミナー講義 (富山国際会議場2階B～F会場)

※ホテル よし原へ移動

21:30～23:00 フリーディスカッション

■募集要領

1. 参加資格・条件

- ・第51回日本神経化学会大会に参加する学部生および大学院生(参加費は自費)
- ・育成セミナーのすべてのプログラムに参加すること(育成セミナー講義、フリーディスカッション、ホテルよし原(指定宿舎)への宿泊等)
- ・指導教官の推薦 (署名)

2. 募集人数 100名(国内外は問いません)

3. 参加費 無料

4. 補助内容

- ・宿泊補助…富山での宿泊料金(9/11・12の2泊)※ホテルよし原に宿泊
- ・夕食…9/11(木)懇親会(Welcome Reception)へ参加していただきます。
9/12(金)弁当をご用意いたします。
- ・朝食…9/12・13は宿舎で朝食をご用意いたします。

■申込方法

第51回日本神経化学学会大会ホームページ(<http://www.lni.co.jp/jsn51>)から申込フォームをダウンロードできます。必要事項をご記入の上、ファックスまたは郵送で運営事務局へお申込下さい。締切は、2008年5月14日(水)です。定員になり次第、申込を終了させていただきます。

【お申込・お問合せ】

(学会事務局)

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

事務局長:橋本 亮太

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番2号,D3

電話:06-6879-3074 ファックス:06-6879-3059

E-mail:hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp

(運営事務局)

第51回日本神経化学学会大会 育成セミナー係

株式会社PCO (生活ネット研究所内) 担当:西田美樹

〒939-8063 富山県富山市小杉120

電話:076-429-5708 ファックス:076-428-9156

E-mail:jsn51@lni.co.jp

日本神経化学会奨励賞候補者募集のお知らせ

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

なお、奨励賞受賞者の発表と授賞式は本年度の第51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20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下記事務局へ必ず簡易書留(宅配便可)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。なお、同一研究内容による重複受賞を回避するために、他の受賞歴がある場合にはその詳細を記載すること。
- 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51回日本神経化学会(富山大会)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。なお、この発表と質疑も選考評価の対象になります。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。

米田 幸雄 (委員長／金沢大)
植田 弘師 (長崎大)
木山 博資 (大阪市大)
佐野 輝 (鹿児島大)
豊島 至 (秋田大)
久永 眞市 (首都大学東京)
和田 圭司 (国立精神・神経センター神経研究所)

*「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.)」と定められています。

(4)締切

2008年5月9日(金)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

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。

第8回(平成20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創造的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あげた人を授賞対象とします。
- (3) 過去に応募されたことのある人でも再応募可能です。

3. 顕彰

各分野それぞれに賞状及び副賞(18金メダル・賞金300万円)を贈呈します。

4. 募集期間

平成20年2月1日から4月末日(必着)

5. 推薦書請求先、提出先

〒157-0067 東京都世田谷区喜多見1-18-6

財団法人材料科学技術振興財団山崎貞一賞事務局

T E L: 03-3415-2200

F A X: 03-3415-5987

E-mail: prize@mst.or.jp

U R L: <http://www.mst.or.jp/prize/>

第3回トランスポーター研究会年会

日時:2008年6月7日(土)~8日(日)

会場:京都大学薬学部

代表世話人:竹谷 豊(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野)

事務局長:中川貴之(京都大・薬)

後援:(社)日本薬理学会、(社)日本薬学会

プログラム:

☆ 特別講演 1 鍋島陽一先生

(京都大学医学研究科腫瘍生物学講座教授)

☆ 特別講演 2 矢崎一史先生

(京都大学生存圏研究所森林圏遺伝子統御分野教授)

☆ シンポジウム

☆ 口演並びにポスターによる一般演題

一般演題では、コンペティションによる優秀賞等を選考します。

詳細はトランスポーター研究会のホームページ(<http://www.jtra.jp/>)
をご覧ください。

演題応募締切:2008年4月10日(木)

トランスポーターに限らず、物質輸送を担う膜分子またはその複合体に関する一般演題
を広く募集します。

参加費:学生(院生含む)3,000円、一般5,000円

幹事・世話人6,000円(懇親会費を含む、当日受付は各2,000円増となります)

参加申込:事前参加の締切は、5月12日(月)です。

振込先や参加登録の詳細は、トランスポーター研究会のホームページ(<http://www.jtra.jp/>)
をご覧ください。

問い合わせ先:

〒606-8501京都市左京区吉田下阿達町46-29

京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野 内

第3回トランスポーター研究会事務局長 中川貴之

e-mail:jtra3@pharm.kyoto-u.ac.jp

Tel:075-753-4549 Fax:075-753-4542

URL:<http://www.jtra.jp/>

第13回環太平洋精神科医会議のお知らせ

「変貌する環太平洋精神医学:多文化・多職種協働の精神医学」をテーマに、第13回環太平洋精神科医会議が開かれます。国際的に最先端の知見に関する講演、シンポジウムが多数予定されています。現在、一般演題の募集も行っており、幅広い職種の方の御参加をお待ちいたしております。

期 間	平成20年10月30日(木)～11月2日(日)		
会 場	都市センターホテル (東京 赤坂)		
参加費	医 師	45,000円(平成20年8月31日まで)	
		50,000円(それ以降)	
	コメディカル	20,000円(平成20年8月31日まで)	
		30,000円(それ以降)	
	学生(大学院生を含む)	10,000円	
演題登録	平成20年4月20日まで		
ホームページ	http://prcp2008.org/		

賛助会リスト

日本神経化学会 賛助会員(50音順)

旭化成ファーマ株式会社
アストラゼネカ株式会社
株式会社エイコム
エーザイ株式会社
株式会社クバプロ
サノフィ・アベンティス株式会社
塩野義製薬株式会社
シスメックス株式会社
大正製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所
日本ミリポア株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
株式会社三菱化学生命科学研究so
明治製菓株式会社
レノバサイエンス株式会社

複写される方へ

日本神経化学会は有限責任中間法人 学術著作権協会(学著協)に複写に関する権利委託をしていますので、本誌に掲載された著作物を複写したい方は、学著協より許諾を受けて複写して下さい。但し、社団法人日本複写権センター(学著協より複写に関する権利を再委託)と包括複写許諾契約を締結されている企業の社員による社内利用目的の複写はその必要はありません。(※社外頒布用の複写は許諾が必要です。)

権利委託先:有限責任中間法人 学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階

電話:03-3475-5618 FAX:03-3475-5619 E-mail:info@jaacc.jp

注意:複写以外の許諾(著作物の転載・翻訳等)は、学著協では扱っていませんので、直接日本神経化学会へご連絡ください。

(e-mail:jsn@imic.or.jp FAX:03-5361-7091)

アメリカ合衆国において本書を複写されたい場合は、次の団体へご連絡下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone 1-978-750-8400 FAX1-978-646-8600

Notice for Photocopying

If you wish to photocopy any work of this publication, you have to get permission from the following organization to which licensing of copyright clearance is delegated by the copyright owner.

<All usersexceptthoseinUSA>

Japan Academic Association for Copyright Clearance, Inc.(JAACC)

6-41 Akasaka9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Phone 81-3-3475-5618 FAX 81-3-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp

<UsersinUSA>

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone 1-978-750-8400 FAX 1-978-646-8600

編集後記

今回は、若手でご活躍中の4名の会員の方に、「輝け次代の担い手たち」の総説をお願いしました。お忙しいところご快諾下さり、素晴らしい力作をお送り下さいましたことに感謝申し上げます。また、「研究室紹介」では、2名の先生に、主宰されている研究室のご紹介を写真入りでご執筆いただきました。主な研究内容とともに、それぞれの研究室的なごやかな雰囲気がとても良く伝わってくるように思います。大変ご多忙な中ご執筆下さり、ありがとうございました。

さて、本号で演題募集が掲載されています第51回大会は、Asia Pacific Congress of Biological Psychiatryとの連合開催と伺っています。学会の国際化という近年の潮流の中で、国際学会との連合という新しい意欲的な試みに大いに期待したいと思います。

(仲嶋一範)

最新の試薬・抗体をお届けします


Cayman
CHEMICAL

 **PIERCE**

Jackson **ImmunoResearch**
LABORATORIES, INC.

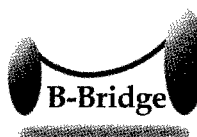
**B
-R
M**

STREM

BACHEM

BIO MATRIX RESEARCH

 **Chondrex**
Albion Chemicals & Compounds, Inc. Atlanta, Georgia


B-Bridge

国内販売元

岩井化学薬品株式会社

ホームページ開設 ▶ URL <http://www.iwai-chem.co.jp/>

お問い合わせ、カタログ、パンフレット請求はTEL: 03-3864-1431(直通)、FAX: 03-3864-1497 試薬サポートグループまで。

本社 / 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-2-10

営業第一部: 03-3864-1459 営業第二部: 03-3864-1457

受注管理課: 03-3864-1412 筑波営業所: 029-847-0321

多摩営業所: 042-572-5421 三島営業所: 055-976-3081

横浜営業所: 045-974-4581 柏営業所: 04-7140-8371

神経化学 47巻 第1号

平成20年3月31日発行

編集兼発行者 日本神経化学会

代 表 者 高坂 新一

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