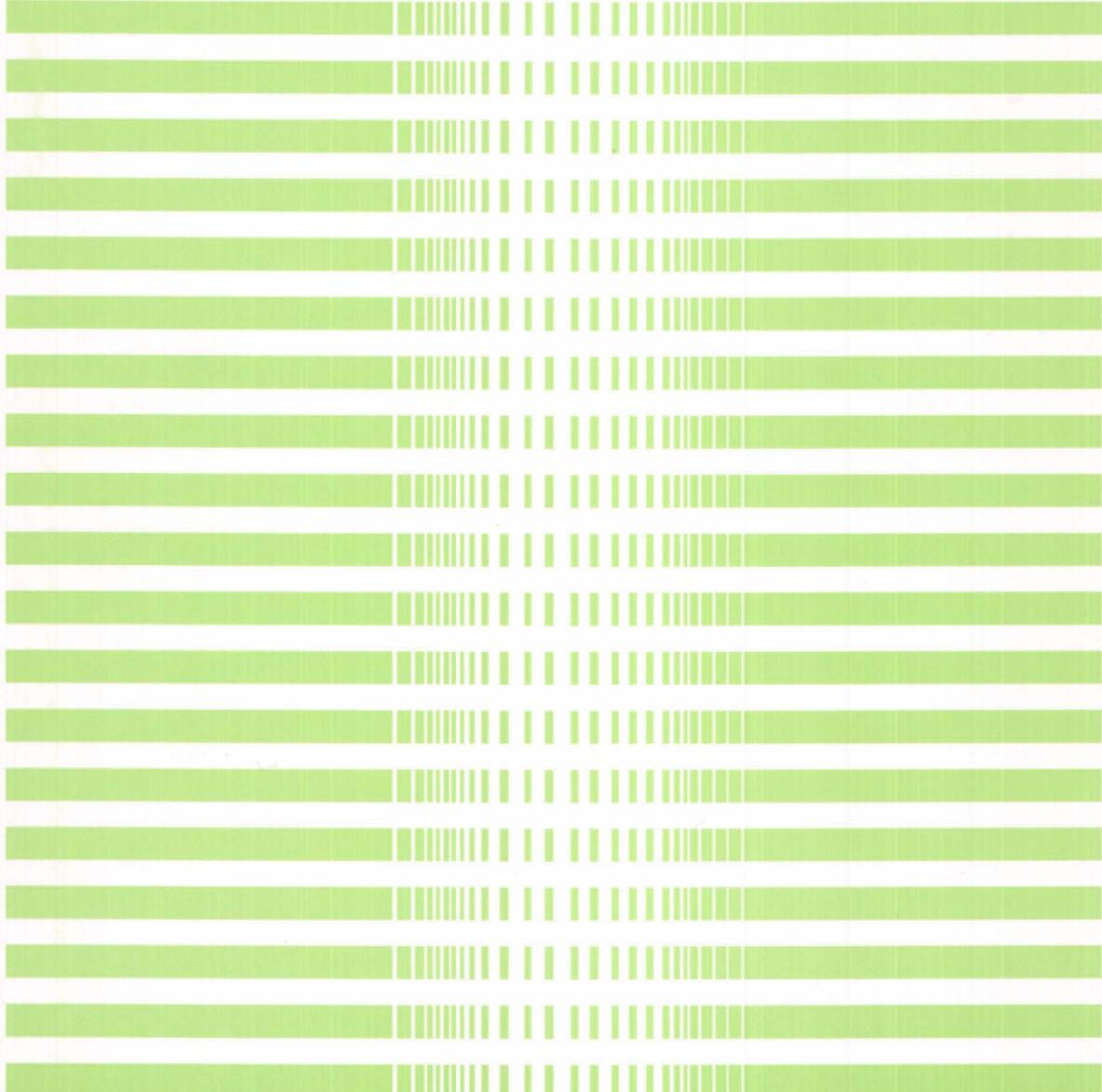


ISSN: 0037-3796



# 神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry  
Vol.49 (No.1), 2010



平成 22 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
「自閉症の分子メカニズム解明を目指して」	3
岩田 圭子（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）	
「統合失調症の疾患脆弱性遺伝子およびシグナルパスウェイについての研究」	11
山田 和男（独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム）	
「神経伝達物質受容体の側方拡散が抑制性シナプス伝達を決める」	25
坂内 博子（理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経生物研究チーム）	
「細胞接着分子L1 細胞内ドメインの脳発達への役割」	34
中村 雪子（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科）	
研究室紹介	43
自然科学研究機構生理学研究所 多次元共同脳科学推進センター	
吉田 明	
株式会社 高研 研究所	
藤本 一朗	
学会参加レポート	47
「Society for Neuroscience 39 <sup>th</sup> Annual Meetingに参加して」	47
大村 友博（旭川医科大学 医学部 法医学講座 / 病院薬剤部）	
「Society for Neuroscience meeting 2009に参加して」	49
齋藤 敦（宮崎大学 医学部 解剖学講座 分子細胞生物学分野）	
追悼文	51
Dr. Marshall Nirenberg の逝去を悼んで	51
永津 俊治（日本神経化学会名誉会員；藤田保健衛生大学医学部薬理学講座 名古屋大学環境医学研究所脳機能分野客員教授）	
ニーレンバーグ博士を偲んで	54
東田 陽博（金沢大学大学院医学系研究科脳細胞遺伝子学教授）	
第 53 回日本神経化学会（神戸）大会のご案内と演題募集	58
日本神経化学会最優秀奨励賞候補者および奨励賞候補者募集のお知らせ	59
Neuro2010 事前参加登録と同時参加登録割引に関する重要なお知らせ	62
学会掲示板	63
日本神経化学会 賛助会員	72
編集後記	74

## 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、次回は 2011 年 8 月 28 日から 9 月 2 日まで Athens (Greece) 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ことが期待できる人。

年会費：US\$60

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て 3 年以内の人、または今後も神経化学分野での活動をすることが期待される博士課程にある人は会費を減額(US\$25)される資格があります。

入会方法：オンラインで入会申し込みを行うことが出来ます。以下のページの Membership application で行って下さい。入会する場合は ISN の会員 1 名の名前、連絡先が必要です(これについてはもし心当たりが無ければ和中 (akiow@naramed-u.ac.jp) までご連絡下さい。

<http://www.neurochemistry.org/Membership/tabid/58/Default.aspx>

(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 2010 年 10 月 18 日から 20 日にかけてプーケット島(タイ)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

入会申し込み書、及び送付先が少し変更になったため、現在オンラインで入手できなくなっていますが、入会申し込み書を日本神経化学会のホームページからダウンロード出来るようにいたしました。URL アドレスは [http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsn/apsn/file/APSN\\_Membership\\_application.doc](http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsn/apsn/file/APSN_Membership_application.doc) です。

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）。

Professor Andrew Lawrence  
Howard Florey Institute, University of Melbourne  
Royal Parade  
Parkville  
Vic 3010  
AUSTRALIA  
Email : [Andrew.Lawrence@florey.edu.au](mailto:Andrew.Lawrence@florey.edu.au)  
Tel : (+) 613 8344 0414 ; Fax (+) 613 9348 1707

## 輝け次代の担い手たち

# 自閉症の分子メカニズム解明を目指して

岩田 圭子

(浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)

## 1. はじめに

自閉症は、対人的相互作用やコミュニケーションの障害、興味・活動の限定された反復的常動的な行動様式などによって特徴付けられる広範性発達障害である。最新の報告によると、有病率は実に1~2%であるといわれている<sup>1)</sup>。これまでに世界中の研究グループが、疫学、遺伝学、分子生物学、神経病理学、および脳イメージングなどからのアプローチを試みているが、病因や病態メカニズムは未だ不明であり、根本的な治療法は確立されていない。自閉症の症状は3歳までに認められることから、根本的な治療法のない現在では、早期診断・早期療育が自閉症患者の社会生活適応において重要なことがわかっている。一方で、診断に使用する生物学的な判定基準(生物学的マーカー)がなく、医師が症状のみで診断するのは非常に困難な現状である。我々は生物学的マーカーの発見、病因や病態メカニズムの解明、さらにそれに基づいた根本的な治療法の確立を目指した研究を行っている。本稿では、近年の自閉症研究について、我々の結果および現在進行中の研究を交えながら紹介する。

## 2. セロトニンと自閉症

自閉症の病態を説明するのに有力な説の一つに「セロトニン仮説」がある。本仮説は以下に示す主に4つの事象から提唱されている。1)自閉症者の多くが血中セロトニン濃度が上昇する高セロトニン血症であることが知られている。1961年に初め

て自閉症者の高セロトニン血症が報告されてから<sup>2)</sup>、この現象は様々な人種・民族的バックグラウンドで検証されており、おおよそ1/3の自閉症者が高セロトニン血症であることが明らかとなっている<sup>3)~8)</sup>。2)脳の発生過程においてセロトニンは、神経細胞の成熟、形態、活性、およびシナプスの可塑性に影響を与える<sup>9)~12)</sup>。3)セロトニンは、自閉症の症状と関連がある社会性、攻撃性および不安などに影響を及ぼす。4)自閉症の症状の一部にSSRI(選択的セロトニン再取込阻害剤)が有効である<sup>13)</sup>。しかし、脳内におけるセロトニンと自閉症との関連については長らく検証されずに来た。

### 2-1. 自閉症者におけるセロトニン・トランスポーターの機能異常

前述したように、自閉症の多くは高セロトニン血症であることが分かっている。血中のセロトニンの濃度は、主にセロトニン・トランスポーター(SERT)によって調節されており、自閉症者ではSERTの機能異常が起こっている可能性がある。そこで我々は、自閉症当事者の自助グループであるNPO法人アスペ・エルデの会の協力を得て、高機能自閉症者の脳内のSERTをポジトロン断層法(PET)により解析した。トレーサーにはSERTを特異的に認識する carbon 11((11)C)-labeled trans-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio) phenyl] pyrrolo-[2,1-a] isoquinoline([(11)C](+)McN-5652)を用いた。PET解析の結果、定型発達者に比べ、自閉症者の脳内で広範囲にわたって[(11)C](+)McN-5652の結合能が低下していた(図1-A)<sup>14)</sup>。さらにこの低下は自閉

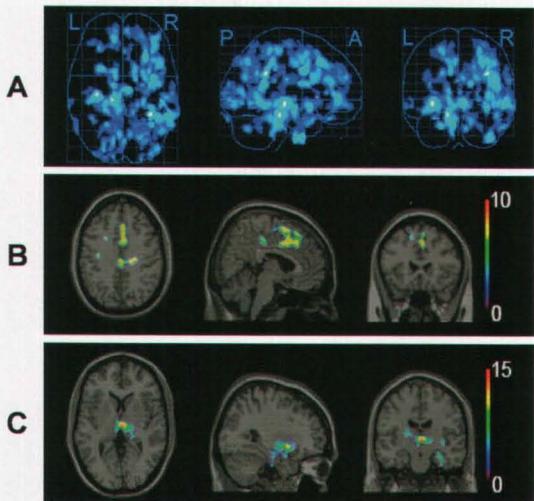


図1 SERTトレーサー[(11)C](+)-McN-5652結合による脳機能画像解析（文献15から改変引用）

- (A) 自閉症者の脳において[(11)C](+)-McN-5652分布容積が劇的に減少していることを示している( $P < 0.05$ , corrected)。
- (B) [(11)C](+)-McN-5652の分布容積と「こころの理論」を測定する社会的失言検出課題の点数が正の相関を示した部位( $P < 0.05$ , corrected)。
- (C) [(11)C](+)-McN-5652の分布容積と「こだわり」を測定するYale-Brown強迫観念・強迫行為評価尺度の点数が負の相関を示した部位( $P < 0.05$ , corrected)。

症の病態との相関が認められた。特に前・後帯状回での低下は社会的認知の障害、つまり相手的心情を推し量れないという「こころの理論の障害」と相関しており(図1-B)、視床での低下は強迫観念・強迫行為、つまり「こだわり」と相関していることが明らかとなった(図1-C)。これらのことから自閉症の病態にSERTの機能異常が関与していることが強く示唆された。

## 2-2. 自閉症者におけるSERT結合分子の異常

SERT機能異常の原因はどこにあるのだろうか？第一に思い浮かぶのが遺伝子の変異である。これまでに先行研究によって20種類のSERT遺伝子多型が報告されている。その内2種類がSERTの発現や機能に影響を与えるため、精神疾患への関与が示唆されている<sup>[15]～[18]</sup>。しかし、自閉症とこれらの遺伝子多型との相関は認められていない<sup>[19]</sup>。また、我々は死後脳を用いた遺伝子解析

で、自閉症者と定型発達者のSERT mRNA発現に有意な差が認められないことを確認している(未発表)。一方、SERTに結合し、その機能に影響を与える分子として、syntaxin 1A(STX1A)、14-3-3- $\tau$ 、macrophage myristoylated alanine-rich c-kinase substrate(MacMARCKS)、integrin  $\beta$ 3(ITGB3)、およびmembrane glycoprotein M6B(M6B)が報告されている。STX1A<sup>[20][21]</sup>、14-3-3- $\tau$ <sup>[20]</sup>、MacMARCKS<sup>[22]</sup>、およびM6B<sup>[23]</sup>はいずれもSERTに結合し、SERTの細胞内局在を変化させ、セロトニンの再取り込みを減少させる。逆にITGB3はSERTに結合し、血小板においてその再取り込み機能を活性化させる<sup>[24]</sup>。我々は自閉症トリオサンプル(本人と両親からのDNAサンプル)を用い、SERTの機能に影響を与える分子の一つSTX1Aの遺伝子解析を行った。その結果、STX1Aに自閉症と相関のあるSNPsが認められ、またそれは自閉症の病態と関連があることが明らかとなつた<sup>[25]</sup>。現在のところ、STX1A以外のSERT結合分子と自閉症の関連は明らかとなっていない。

## 2-3. SERT結合分子群の網羅的探索

SERTのPET解析により明らかになった自閉症者のSERT機能異常、自閉症に関与するSERTの変異が見出されていないこと、SERTの機能を調節する分子が報告されており、その中でSTX1A遺伝子多型が自閉症に関与していることから、SERTに結合しその機能を調節する分子が、自閉症の病因および病態に関与していることが予想される。そこで我々は、SERT結合分子群を網羅的に同定し、自閉症者での動態を検討することにした。これまで報告されたSERT結合タンパク質のはとんどは、酵母を用いたtwo-hybrid法によって発見され、*in vitro*での強制発現系などによってSERTへの影響が検証されている<sup>[20][22][23]</sup>。従って*in vivo*で、特に脳内で実際にSERTに影響を与えているかは不明な点が多い。我々は哺乳類の脳内で実際にSERTと結合している分子群を得るために、マウスの脳を用いた免疫沈降法を行っている。また、弱いタンパク質—タンパク質結合は実験に用いる界面活性剤で壊れことが多い。これを解

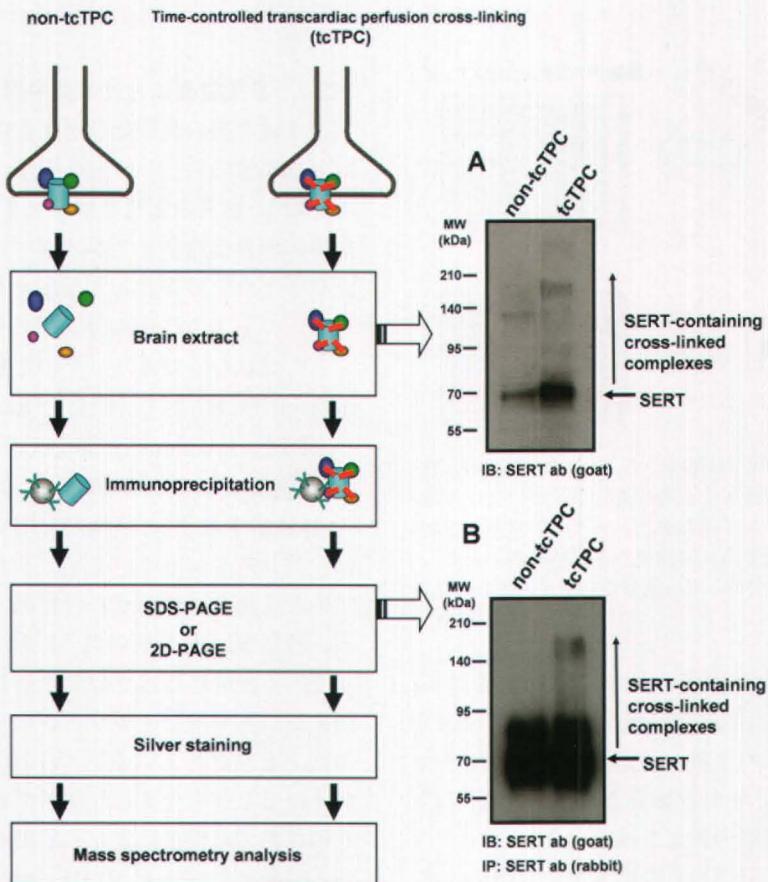


図2 Time-controlled transcardiac perfusion cross-linking (tcTPC) 法を用いた SERT 結合分子群の網羅的探索

tcTPC 法の原理を示す。tcTPC 法は、比較的マイルドな架橋剤であるホルムアミドを用い、厳密に時間を管理した還流固定を行う方法である。

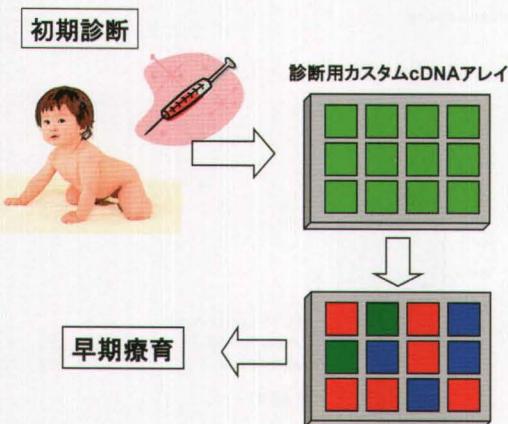
(A) tcTPC 法を用いた脳の抽出液では高分子量部分に SERT 複合体が検出された。イムノプロテイング (IB) には SERT に対する特異的抗体 (SERT ab, goat) を用いた。

(B) それぞれの抽出液から SERT に対する特異的抗体 (SERT ab, rabbit) を用いた免疫沈降 (IP) によって SERT および SERT 複合体を回収した。回収したサンプルを SDS-PAGE によって分離し SERT に対する特異的抗体 (SERT ab, goat) で検出したところ SERT および SERT 複合体が確認された。

続いてこれらサンプルを SDS-PAGE もしくは 2D-PAGE によって分離し、染色後 non-tcTPC と tcTPC とを比較し、tcTPC にのみ認められる高分子側のスポットを質量分析にかけ、それぞれの分子を同定する。

決するために、近年確立された time-controlled transcardiac perfusion cross-linking (tcTPC) 法<sup>26</sup> (図2)を用いている。この方法により *in vivo* で形成されている SERT 複合体をそのままの状態で保持することができる。実際に tcTPC 法を用いた

サンプルでは高分子側にシフトしている SERT 複合体が検出された (図2-A)。次にこれら抽出液から、SERT に対する特異的抗体を用いた免疫沈降法によって SERT および SERT 複合体を回収した。また、回収したサンプルについて、SERT



**図3 SERT結合分子群の診断ツールとしての応用の可能性**  
SERT結合分子群の遺伝子変異や遺伝子発現について検査可能なカスタムアレイを作製し、血液サンプルを診断に用いる。本診断法であれば幼児から診断可能であり、早期診断、またそれに伴って早期療育開始が期待される。

およびSERT複合体が得られていることを確認している(図2-B)。今後、質量分析によってSERT複合体の構成タンパク質の同定を行い、それぞれの分子がSERTに与える影響および自閉症者におけるこれら分子群の異常を検証する。

以上の研究により得られた結果は、自閉症の病態や発症の解明の手がかりになるだけでなく、診断ツールとしての応用が期待される(図3)。SERT機能調節分子群の遺伝子変異や遺伝子発現について検査可能なカスタムアレイの開発ができれば、血液による早期診断が可能となり、それに伴い療育などへの早期対応も可能となると考えられる。

### 3. 脂質代謝と自閉症

コレステロール代謝に関する酵素7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) の変異が原因で起こる Smith-Lemli-Opitz 症候群の半数が自閉症を合併することが報告された<sup>27)</sup>。脂質は神経細胞膜の構成成分であり、脳の正常な発生に重要であるほか、神経伝達に影響を及ぼし脳機能において中心的な役割を果たすことが分かっている<sup>28)~31)</sup>。これらのことから我々は、自閉症の病因および病態を解明する鍵として脂質代謝にも注目

している。

#### 3-1. 自閉症者における血中脂質の減少

我々は前掲の高機能自閉症者の自助団体「アスペ・エルデの会」の協力を得て、自閉症者の血液を採取し、血清中脂質プロファイリングを行った。血中の脂質は脂質とアポリポプロテインが結合したリポプロテインとして存在する。リポプロテインは、コレステロールおよびトリグリセリドを多く含む球状粒子であり、その比重によって chylomicron (CM)、very low density lipoprotein (VLDL)、low density lipoprotein (LDL)、high density lipoprotein (HDL) に分けられる。図4-A、B に示すように、高機能自閉症児の血清中脂質は、コレステロール、トリグリセリド共に減少していた。また、それぞれの分画について比較すると、特に VLDL 分画の低下が顕著であった(図4-A、B)。Corbett らはプロテオーム解析によって自閉症児に特異的なアポリポプロテイン B-100 濃度の低下を見出している<sup>32)</sup>。VLDL はアポリポプロテイン B-100 を含有したリポプロテインであり、その体内での低下は我々の結果を支持するものである。続いて、我々は VLDL 分画の低下に注目し、年齢別解析を行った。その結果、低年齢であるほどその差が顕著であり(図4-C)、生物学的マーカーとして利用できる可能性が示唆された。そこでトリグリセリド VLDL 分画について、高機能自閉症者を判別するカットオフ値を検索したこところ、ある数値に設定することにより 8 歳以下で感度 83%、特異度 90% および正診率 86% を達成した。このデータは、現在我々が得ている知見の中で、自閉症の早期診断バイオマーカーとして最も有望である。このデータに関して、我々は先ごろ特許出願を完了した(特願 2009-236976: 高機能自閉症の発症危険度を判定する方法およびマーカー、平成 21 年 10 月 14 日出願)。

#### 3-2. VLDLR 過剰発現ラット

血中の VLDL は、リポタンパクリバーゼによって intermediate density lipoprotein に変換される他、末梢組織に発現する very low density lipopro-

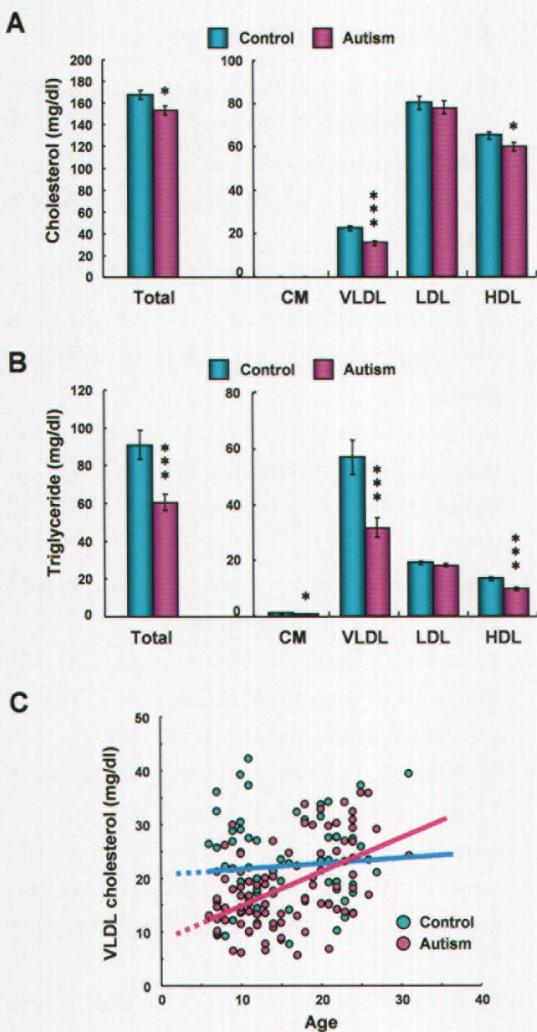


図4 自閉症者における血中脂質の減少

(A) 高機能自閉症児において血清の全コレステロール含量が有意に減少していた。また、分画別に解析すると、very low density lipoprotein (VLDL)、high density lipoprotein (HDL) 分画が有意に減少していた。

(B) 高機能自閉症児において血清の全トリグリセリド含量が有意に減少していた。また、分画別に解析すると、chylomicron (CM)、VLDL、HDL 分画が有意に減少していた。

(C) 高機能自閉症児において、低年齢であるほどVLDLコレステロールの低下が顕著であった。

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.005

tein receptor (VLDLR) によって組織内に取り込まれ代謝される。このことから、高機能自閉症児における血中 VLDL 低下の原因として、リポタ

ンパクリパーゼタンパク量や活性の増加、もしくは VLDLR タンパク量や活性の増加などが考えられる。

一方、Fatemi らは自閉症の死後脳において VLDLR mRNA の増加と、その脳内リガンドである Reelin の mRNA が減少していることを報告している<sup>33)</sup>。Reelin は脳の皮質層形成に必須の分子で、大脳および小脳皮質に局在し、シナプス形成にも関与することが知られている。これらのことから、当初、脳内 Reelin シグナルの異常が自閉症に関与すると考えられ、Reelin を欠損したマウス（リーラーマウス）の行動異常が注目された。しかし、リーラーマウスは小脳の形成不全のため先天性歩行障害を示し、自閉症様行動解析が困難である<sup>34)</sup>。そこでヘテロマウスを用いて行動解析が行われたが、主要な自閉症様行動は認められなかつた<sup>35)~37)</sup>。一方で、トルコの四足歩行家系において VLDLR の変異が発見され、この家系に小脳の形成不全および精神発達遅滞が認められたことから<sup>38)</sup>、Reelin よりもその受容体である VLDLR の異常が発達障害の病因として、より重要である可能性が考えられる。

これらのことから我々は、VLDLR を全身で過剰発現させた VLDLR トランジェニックラット (Tg) を作製し解析することとした。Tg ラットでは CAG promoter の制御下で VLDLR が発現し、さらにその下流で EGFP が発現する(図 5-A)。まず、外因性 VLDLR 由来のタンパクが発現しているかについて肝臓を用い検討した。ラットの肝臓には内因性 VLDLR タンパクが発現していない<sup>39)</sup>(図 5-B)。一方で Tg ラットの肝臓では VLDLR のタンパク発現が認められた(図 5-B)。また、脳においては mRNA の発現が約 1.5 倍に増加しており(図 5-C)、タンパク質もわずかではあるが過剰発現していることが確認された(図 5-D)。現在、本ラットについて自閉症様の行動異常があるかなどについて解析を行っているところである。

VLDLR 過剰発現ラットに自閉症様行動異常などが認められれば、VLDLR の過剰発現と自閉症病態の関連を明らかにする鍵となるだけでなく、脂質をターゲットとした自閉症の創薬及び薬剤ス

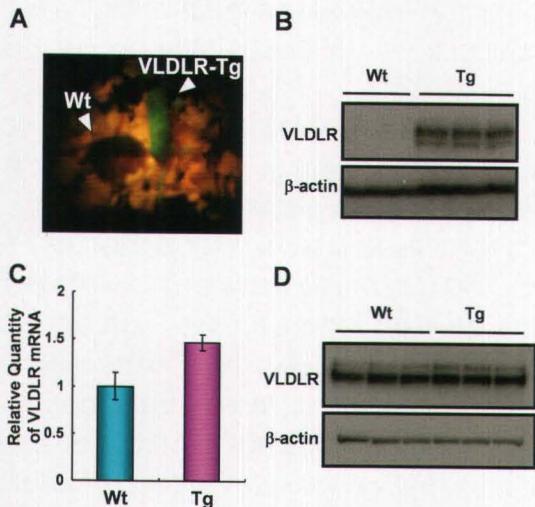


図5 VLDLR過剰発現ラット

- VLDLR-Tgの紫外線照射時の緑色発光。
- Tg肝臓における外因性VLDLRのタンパク発現。インターナルコントロールにはβ-actinを用いた。
- Tg、P0脳のVLDLR mRNA過剰発現。インターナルコントロールにはβ-actinを用いた。
- Tg、P0脳のVLDLRタンパク過剰発現。インターナルコントロールにはβ-actinを用いた。

クリーニングのツールとして期待できる。

## 謝 辞

本稿執筆の機会を与えてくださいました諸先生方に深く感謝いたします。本稿で紹介させていただきました著者らの研究は、浜松医科大学・子どものこころの発達研究センターおよび浜松医科大学・精神神経科学講座にて行われたものであり、ご指導・ご鞭撻を賜りました森則夫先生、武井教使先生に厚くお礼申し上げます。本研究を遂行するに当たり、ご指導いただきました中村和彦先生、松崎秀夫先生に深く感謝致します。また共同研究として多くのご助言をいただいた大阪大学連合小児発達学研究科・片山泰一先生に深くお礼申し上げます。最後に、実験の遂行にあたり、ご協力くださいました研究室のメンバーに感謝をお礼申し上げます。

## 文 献

- Baron-Cohen S, Scott F, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews F, Brayne C. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry*, 194, 500-509 (2009).
- SCHAIN R, FREEDMAN D. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr*, 58, 315-320 (1961).
- Hanley H, Stahl S, Freedman D. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry*, 34, 521-531 (1977).
- Cook E. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse*, 6, 292-308 (1990).
- Anderson G, Horne W, Chatterjee D, Cohen D. The hyperserotonemia of autism. *Ann N Y Acad Sci*, 600, 331-340; discussion 341-342 (1990).
- McBride P, Anderson G, Hertzig M, Snow M, Thompson S, Khait V, Shapiro T, Cohen D. Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37, 767-776 (1998).
- Mulder E, Anderson G, Kema I, de Bildt A, van Lang N, den Boer J, Minderaa R. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43, 491-499 (2004).
- Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R, Vuk T, Hock K, Jernej B. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 37, 1934-1940 (2007).
- Borella A, Bindra M, Whitaker-Azmitia P. Role of the 5-HT1A receptor in development of the neonatal rat brain: preliminary behavioral studies. *Neuropharmacology*, 36, 445-450 (1997).
- Bennett-Clarke C, Leslie M, Lane R, Rhoades R.

- Effect of serotonin depletion on vibrissa-related patterns of thalamic afferents in the rat's somatosensory cortex. *J Neurosci*, 14, 7594-7607 (1994).
- 11) Rhoades R, Bennett-Clarke C, Shi M, Mooney R. Effects of 5-HT on thalamocortical synaptic transmission in the developing rat. *J Neurophysiol*, 72, 2438-2450 (1994).
  - 12) Edagawa Y, Saito H, Abe K. Endogenous serotonin contributes to a developmental decrease in long-term potentiation in the rat visual cortex. *J Neurosci*, 21, 1532-1537 (2001).
  - 13) West L, Brunssen S, Waldrop J. Review of the evidence for treatment of children with autism with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Spec Pediatr Nurs*, 14, 183-191 (2009).
  - 14) Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tsuchiya K, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Suda S, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 59-68 (2010).
  - 15) Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch K. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66, 2621-2624 (1996).
  - 16) Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, Benjamin J, Müller C, Hamer D, Murphy D. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531 (1996).
  - 17) Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy D. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet*, 88, 83-87 (1999).
  - 18) Murphy D, Lerner A, Rudnick G, Lesch K. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, 4, 109-123 (2004).
  - 19) Huang C, Santangelo S. Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 903-913 (2008).
  - 20) Haase J, Killian A, Magnani F, Williams C. Regulation of the serotonin transporter by interacting proteins. *Biochem Soc Trans*, 29, 722-728 (2001).
  - 21) Quick M. Regulating the conducting states of a mammalian serotonin transporter. *Neuron*, 40, 537-549 (2003).
  - 22) Jess U, El Far O, Kirsch J, Betz H. Interaction of the C-terminal region of the rat serotonin transporter with MacMARCKS modulates 5-HT uptake regulation by protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun*, 294, 272-279 (2002).
  - 23) Fjorback A, Müller H, Wiborg O. Membrane glycoprotein M6B interacts with the human serotonin transporter. *J Mol Neurosci*, 37, 191-200 (2009).
  - 24) Carneiro A, Cook E, Murphy D, Blakely R. Interactions between integrin alphaIIbbeta3 and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans. *J Clin Invest*, 118, 1544-1552 (2008).
  - 25) Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Suda S, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Genetic and expression analyses reveal elevated expression of syntaxin 1A (STX1A) in high functioning autism. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 1073-1084 (2008).
  - 26) Schmitt-Ulms G, Hansen K, Liu J, Cowdrey C, Yang J, DeArmond S, Cohen F, Prusiner S, Baldwin M. Time-controlled transcardiac perfusion cross-linking for the study of protein interactions in complex tissues. *Nat Biotechnol*, 22, 724-731 (2004).
  - 27) Bukelis I, Porter F, Zimmerman A, Tierney E. Smith-Lemli-Opitz syndrome and autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*, 164, 1655-1661 (2007).
  - 28) Bourre J, Dumont O, Piciotti M, Clément M, Chaudière J, Bonneil M, Nalbone G, Lafont H, Pas-

- cal G, Durand G. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet*, 66, 103-117 (1991).
- 29) Crawford M. The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr*, 57, 703S-709S; discussion 709S-710S (1993).
- 30) Uauy R, Dangour A. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev*, 64, S24-S33; discussion S72-S91 (2006).
- 31) Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 36, 885-895 (2001).
- 32) Corbett B, Kantor A, Schulman H, Walker W, Lit L, Ashwood P, Rocke D, Sharp F. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol Psychiatry*, 12, 292-306 (2007).
- 33) Fatemi S, Snow A, Stary J, Araghi-Niknam M, Reutiman T, Lee S, Brooks A, Pearce D. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry*, 57, 777-787 (2005).
- 34) D'Arcangelo G, Miao G, Chen S, Soares H, Morgan J, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*, 374, 719-723 (1995).
- 35) Salinger W, Ladrow P, Wheeler C. Behavioral phenotype of the reeler mutant mouse: effects of RELN gene dosage and social isolation. *Behav Neurosci*, 117, 1257-1275 (2003).
- 36) Podhorna J, Didriksen M. The heterozygous reeler mouse: behavioural phenotype. *Behav Brain Res*, 153, 43-54 (2004).
- 37) Qiu S, Korwek K, Pratt-Davis A, Peters M, Bergman M, Weeber E. Cognitive disruption and altered hippocampus synaptic function in Reelin haploinsufficient mice. *Neurobiol Learn Mem*, 85, 228-242 (2006).
- 38) Ozcelik T, Akarsu N, Uz E, Caglayan S, Gulsuner S, Onat O, Tan M, Tan U. Mutations in the very low-density lipoprotein receptor VLDLR cause cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 4232-4236 (2008).
- 39) Jokinen E, Landschulz K, Wyne K, Ho Y, Frykman P, Hobbs H. Regulation of the very low density lipoprotein receptor by thyroid hormone in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, 269, 26411-26418 (1994).

## 輝け次代の担い手たち

# 統合失調症の疾患脆弱性遺伝子およびシグナルパスウェイについての研究

山田 和男

(独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム)

### 1. はじめに

統合失調症は思春期・青年期に発症することが多く、幻覚や妄想、思考の障害、自発性の低下、感情の平板化などを主要な症状とする精神疾患であり、日本での罹患者は少なくとも70万人以上であろうと言われている。一旦発症すると、寛解(服薬を続けることによって、状態が安定した状態)することはあっても完治(服薬の必要はなく完全に病前の状態に戻ること)することは極めて困難な疾患である。一般的の発症リスクは人種・地域を問わずほぼ1%であるが、統合失調症の親や罹患同胞を持つ人のリスクは約10%と高く、さらに一卵性双生児では同胞発症一致率は約50%である。このように遺伝疫学的には遺伝的要因の関与が強く示唆されるが、孤発例・同胞不一致例も多い。おそらくは非常に多くの疾患脆弱性遺伝子に遺伝子発現の偶然のゆらぎや環境因子、さらには遺伝子-環境因子の相互作用などが複雑に絡み合って発症に至る「複雑遺伝疾患」であろうと考えられている。

未だバイオマーカーといえるものではなく、臨床的には症候論的な診断とそれに基づく治療にならざるを得ない。そして、その状況がそのまま発症機構の解明を目指した研究を困難にしている。たとえば疾患脆弱性遺伝子を同定しようとするアプローチでは、異種性(heterogeneity: 複数の変異・遺伝子が複合的に発症に関与し、さらには個々の罹患者で共有される疾患脆弱性遺伝群が異なる)・低浸透率(low penetrance: 疾患脆弱性遺

伝子の遺伝効果が弱く、保因者の多くが発症に至らない。そのため、コントロールサンプルの多くも疾患脆弱性遺伝子を保有している)・表現模写(phenocopy: 異なる脆弱性因子を有するものが同じ症状を呈する)などによって遺伝統計学的な検出力が著しく低下する。

統合失調症の発症機構の解明を目指して、多面的な試みが現在も複合的に続けられているが、本稿では主にヒトサンプルを対象とした分子遺伝学的アプローチの変遷と我々のこれまでの研究の経過について概説し、今後の方向性について述べたい。

### 2. 「統合失調症の発症に関する遺伝子」への遺伝学的アプローチ

遺伝的要因を示す指標として、遺伝率がある。疾患では近親者での遺伝子共有率と罹患率に基づく疫学データから推定される。統合失調症の場合、一卵性双生児での同胞一致率は50%、二卵性双生児での同胞一致率は15%程度と推定され、疾患の遺伝率は80%とも言われている。また、養子研究では養父母よりも生物学的な父母の罹患の有無に発症が影響されるという報告が多い。これらの疫学データは遺伝的要因の関与を強く示唆するが、それでは、どのような遺伝形式をとるのだろうか? 答えがひとつであるとは限らないが、同胞不一致例・孤発例の多さや罹患者に共通した危険因子となる環境要因の存在が示唆されていることなどを考えると、おそらくは遺伝効果の弱い多数の

疾患脆弱性遺伝子が存在し、そこに epistatic/epigenetic な因子が加わり発症に至る「複雑遺伝疾患」であると考えられてきた。

病的変異そのものを検出するためには、罹患者と両親または健常対照者の遺伝子配列を調べて比較する必要があるが、全染色体領域についての resequencing はこれまで実験的に困難であったため、主に「連鎖解析 (linkage analysis)」と「関連研究 (association study)」とが疾患脆弱性遺伝子の同定に用いられてきた。

いずれの解析も「疾患に関する遺伝子変異が親から子供（罹患者）に伝達されている」という仮定に基づいている。ヒト染色体には 1000 万カ所以上の多型 (microsatellite、VNTR などの DNA 繰り返し配列や single nucleotide polymorphism、SNP と呼ばれる一塩基多型) が存在し、そのほとんどは疾患には直接的関係のないものである。しかし、疾患脆弱性変異の近くにある SNP などの遺伝子多型が変異と連鎖して罹患者である子供に伝達されれば、その多型を遺伝子マーカーとして調べることによって、疾患と関連している変異の部位を推定することができる。

染色体の組み換え確率に基づく「連鎖解析」では従来は全染色体を網羅する 400–800 個程度の microsatellite marker を調べることによって疾患感受性遺伝子の存在座位を 10–30Mbp 程度の染色体領域まで絞り込んでいた。家系を対象とするため、たとえ 3 世代を解析しても染色体組み換えの頻度が非常に少ないため、原理的に絞り込める領域は大きくなってしまう。この方法は、強い遺伝効果を持つ单一遺伝子によって発症に至る Mendel 遺伝形式の疾患の場合には有効な手法であったが、多くの複雑遺伝疾患では疾患感受性遺伝子の遺伝効果の弱さと疾患の異種性などのために、染色体領域の絞り込みが不十分なものとなっていた。

一方、罹患者間で遺伝子マーカーが共有されている遺伝子領域を探す「関連解析」では、一般人口を解析対象とするため遺伝子マーカーが共有されている領域は 1kb–100kb 程度であることが多く、非常に狭い領域までピンポイントで絞り込む

ことができ、直接的な遺伝子同定が現実的なものになる。しかし、逆に言えばこの方法では少し離れた遺伝子マーカーでもリスクを見逃してしまうことになり、非常に多くの遺伝子マーカーを必要とする。そのため、従来は「連鎖研究で得られた特定の領域の精査 (locus-wide analysis)」や「機能的候補遺伝子の解析 (gene-centric analysis)」、または「ある特定の遺伝子群をターゲットにした解析 (pathway analysis)」などを目的として 10–1000 SNPs 程度を対象とした解析が行われてきた。しかし、この規模の「関連解析」では連鎖解析や疾患との機能的関連などといった既知の手かがりが必要であり、疾患が未知の機能異常に基づく場合には疾患脆弱性遺伝子の同定は不可能となる。

### 1) 「連鎖解析」からの「疾患脆弱性遺伝子」の同定

1990 年代に精力的に行われた「連鎖解析」では、第 6 番染色体短腕 (6p22-p24)、第 6 番染色体長腕 (6q21-q22)、第 8 番染色体短腕 (8p22-p21)、第 13 番染色体長腕 (13q14-q32)、第 22 番染色体長腕 (22q12-q13) などに疾患脆弱性遺伝子の存在が示唆された。しかし、ある程度は共通した連鎖領域が検出されるものの、弱いシグナルも含めるとはほぼ全染色体に連鎖の可能性が報告された。これが異種性（疾患脆弱遺伝子が個々の罹患者で異なり、人種・民族によっても大きく異なる可能性がある）に基づくものであるのか、非常に弱い遺伝効果を持つ疾患脆弱性遺伝子が全染色体に散りばめられているためなのかは不明であった。一方、いくつかの報告で共通して挙げられる連鎖領域については、(1) 強い遺伝子効果を持つ共通した疾患脆弱性遺伝子が存在する、(2) 弱い遺伝子効果を持つ複数の疾患脆弱性遺伝子がその領域に集中している、などの可能性が考えられた。

そんな状況の中で、技術的に一研究室レベルでも数 Mbp から数十 Mbp 程度の染色体領域についての SNP タイピング (locus-wide association study) が可能となり、2002 年 8 月に 6p22.3 領域から dysbindin (DTNBP1) 遺伝子が報告され<sup>1)</sup>、さらにその直後の 2002 年 10 月には 8p12 領域か

ら neuregulin 1 (NRG1) 遺伝子が報告された<sup>2)</sup>。それまでにも疾患脆弱性候補遺伝子の報告は数多くあったが、いずれも追試では再現性に乏しく、統合失調症への関連を否定はできないまでもエビデンスにも乏しいといわざるを得ないものがほとんどであった。しかし、DTNBP1 はアイルランド家系、NRG1 はアイスランド家系について連鎖解析を行い、得られた連鎖領域についての詳細な関連解析から同定されたものであり、遺伝統計学的にもある程度の信頼が持てる画期的な成果であると思われた。

しかし、関連研究による追試が次々とさまざまな人種・民族で報告されると、懸念されていた遺伝効果の弱さと人種・民族間での異種性の存在が示唆された<sup>3)</sup>。肯定的な追試と否定的な追試とが混在し、さらに遺伝子領域の疾患への関連が追認される場合でもしばしば最初の報告とは異なる遺伝子マーカーが有意な関連を示すなど、これらの遺伝子の関与はあるとしても限定的なものであり、また人種を超えた統合失調症の発症要因であるとも証明できなかった。したがって、これらの研究は、連鎖解析から関連解析へというアプローチの有効性と限界とを示したといえる。

統合失調症（および双極性障害）の連鎖解析については、2003 年 7 月、Am J Hum Genet 誌に「Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder」と題した 3 報（Part I : Methods and power analysis、Part II : Schizophrenia、Part III : Bipolar Disorder）のメタ解析が掲載された<sup>4)~6)</sup>（この報告では、統合失調症において 2p12-q22.1 の P 値が最も高く、5q23.2-q34、3p25.3-p22.1、11q22.3-q24.1、6pter-p22.3、2q22.1-q23.3、1p13.3-q23.3、22pter-q12.3、8p22-p21.1、6p22.3-p21.1 と続いている）。この頃にはすでにいくつかの疾患で「全染色体領域の網羅的 SNP 解析（GWAS : Genome-Wide Association Study）」が報告され始めていたこともあり、この報告はあたかも最終報告であるかのような印象を与えた。すなわち、研究者の間にはおそらくは「精神疾患もこれで連鎖解析は一区切り、いよいよ GWAS へ」という期待感が高まっていたように思われる。

## 2) 「関連研究」からの「疾患脆弱性遺伝子」の同定

一方、個々の疾患脆弱性遺伝子については、Schizophrenia Forum (<http://www.schizophreniaforum.org/>) によると、現在までに少なくとも 1581 の関連研究と 928 の候補遺伝子についての報告がある。我々もこれまでに 100 を超える候補遺伝子についての研究を行ってきた (<http://molpsych.brain.riken.jp/all-articles.html>)。しかし、ほとんどの疾患脆弱性候補遺伝子については遺伝効果が弱く、非常に曖昧なまま肯定も否定もできずに残されている。

Allen らはこの疾患脆弱性遺伝子の現状を整理すべく、オンラインデータベース (SzGene : <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/>) を作成して 118 のメタアナリシスを行い、16 遺伝子 (APOE、COMT、DAO、DRD1、DRD2、DRD4、DTNBP1、GABRB2、GRIN2B、HP、IL1B、MTHFR、PLXNA2、SLC6A4、TP53、TPH1) の 24 多型が有意であったと報告している<sup>7)</sup>。しかし、Sanders らは既報から有力な 14 個の候補遺伝子をリストアップし、比較的規模の大きな European Ancestry サンプル (1,870 人の統合失調症患者と 2,002 人の対照群) での検討を行ったが、遺伝統計学的に有意であるといえるものはなかったと報告している<sup>8)</sup>。ここにも統合失調症遺伝子研究の困難さが表れている。

## 3) 「機能的候補遺伝子」から「シグナルパスウェイへ」

このように 2002 年以降、有望な疾患脆弱性遺伝子の報告が相次いだものの、おそらくはリスクを持つアレルの疾患へのオッズ比は 1.1-1.2 程度であると推定され、個々の疾患脆弱性遺伝子で発症リスクを説明することは困難であると思われた。そのため、我々は「統合失調症の遺伝的疾患脆弱性を個々の遺伝子としてではなく、シグナルパスウェイとして示せないか？」という方向で研究デザインを考え始めた。

### (1) 遺伝子クラスターの解析

言うまでもなく各遺伝子は他の遺伝子群と非常に複雑な相互作用を及ぼしあって機能しており、どのように研究すべき遺伝子群を選択するかが大きな問題になるが、我々はまず、染色体にクラスターとしてファミリー遺伝子群が存在する領域に注目し、その中でも精神疾患に機能的関与が示唆されるものとして、*HTR3* 遺伝子領域 (11q23.2)/*GABRA* 遺伝子領域 (5q34) についての解析を行い、いずれも気分障害との関連が示唆されることを報告した<sup>9)10)</sup>。

### (2) パスウェイとしての疾患脆弱性

統合失調症についても我々はターゲットとなるパスウェイ・遺伝子クラスターを探索していたが、2003年7月、カルシニューリン (calcineurin : protein phosphatase 2B) 触媒サブユニットの一つである $\gamma$ サブユニットをコードする *PPP3CC* 遺伝子 (8p21.3 領域) の SNPs に統合失調症への遺伝的脆弱性が認められることが利根川進 MIT 教授らのグループから報告された<sup>11)</sup>。さらに彼らはカルシニューリン系遺伝子欠損マウスが統合失調症の特徴と類似した行動異常を示すことも報告した<sup>12)</sup>。

カルシニューリンは、 $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin 依存性の serine/threonine 脱リン酸化酵素で、触媒作用を持つカルシニューリン A (CNA) と制御サブユニットであるカルシニューリン B (CNB) からなるヘテロ二重体タンパク質として機能する。ヒトでは3種類の CNA サブユニット (CNA $\alpha$  : PPP3CA、CNA $\beta$  : PPP3CB、CNA $\gamma$  : PPP3CC)、2種類の CNB サブユニット (CNB1 : PPP3R1、CNB2 : PPP3R2) が同定されている。

カルシニューリンは中枢神経系での発現が豊富で、神経機能に幅広い役割を果たしていると考えられている。特に、転写因子 NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) の脱リン酸化、核内移行および遺伝子発現の誘導を行い、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性シグナル伝達経路を媒介するカルシニューリン-NFAT シグナル伝達についてよく研究されている。カルシニューリン-NFAT シグナル伝達は

神経系では、たとえば Schwann 細胞の分化と myelin 形成に必須であると考えられている<sup>13)</sup>。また免疫系では、免疫制御剤として使用される cyclosporin A や FK506 はカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することによって脱リン酸化による転写因子 NFAT の細胞質成分の核内移行を阻止し、IL-2 に代表されるサイトカインの産生を抑制すると考えられている (ただし、JNK/p38 系などの他のシグナル伝達も免疫抑制機序として関与しているという報告がある)。また、神経可塑性や神経成長因子 (BDNF) の作用、さらに脳梗塞などの虚血性脳疾患やアルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患における興奮性神経細胞死に関与しているという報告もある。

統合失調症研究では、ドーパミン神経伝達系またはグルタミン酸神経伝達系に影響をおよぼす薬剤がヒトやマウス・ラットで統合失調症類似の行動異常を惹起もしくは改善することなどから、この2つのパスウェイが特に注目されてきたが、これらの神経伝達系に関与する遺伝子群での疾患脆弱性はこれまでのところはっきりしていない。一方、カルシニューリンはドーパミン神経伝達系/グルタミン酸神経伝達系、そしてさらには2002年の報告以来注目を集めていたニューレギュリン系神経伝達系の下流に位置する重要な酵素であることから、それらの情報伝達を収束して他の情報伝達系に橋渡しする役割を果たしている可能性があると考えられた。

そこで我々はカルシニューリンが統合失調症のパスウェイとしての脆弱性の key molecule である可能性があると考え、利根川進 MIT 教授らと共同してカルシニューリンパスウェイ関連遺伝子群の詳細な検討を開始した。

#### [カルシニューリンパスウェイ]

我々はまず、カルシニューリンパスウェイ関連 14 遺伝子について日本人統合失調症家系を用いた伝達連鎖不平衡テスト (TDT : Transmission Disequilibrium Test : 家系サンプルを用いた関連解析) を行い、統合失調症罹患者に有意に多く伝達されている SNP を検索した。調べた遺伝子は次

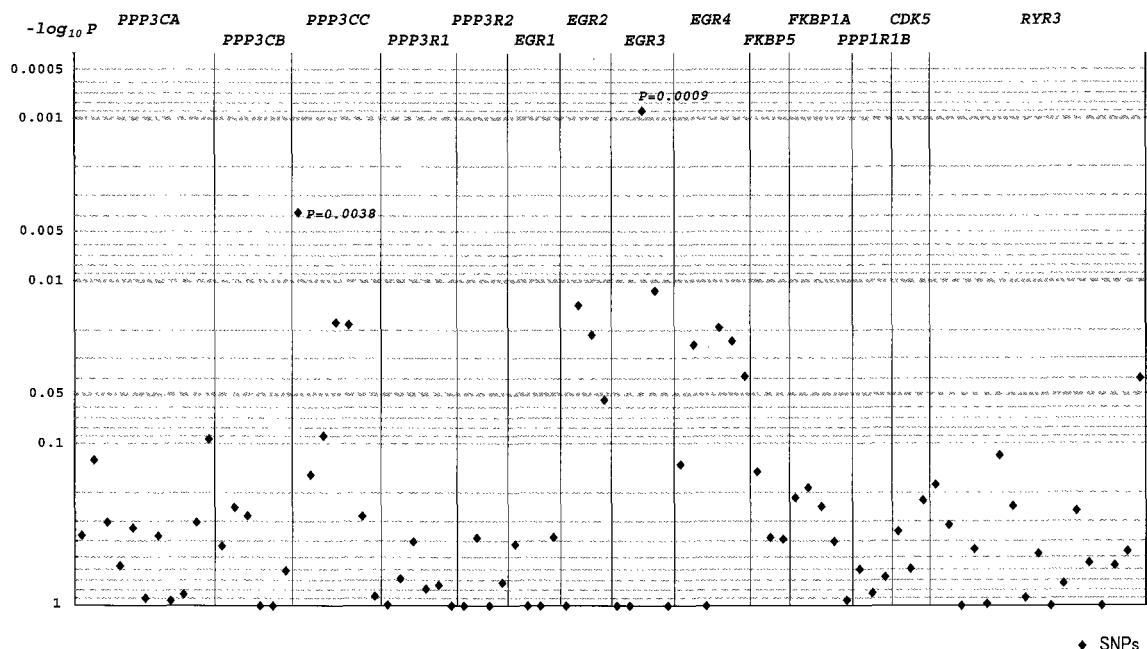


図1 カルシニューリンパスウェイ関連14遺伝子の関連研究（文献16より改変して転載）

の14個である：*PPP3CA*、*PPP3CB*、*PPP3CC*、*PPP3R1*、*PPP3R2*、*RYR3* (ryanodine receptor 3)、*EGR1*、*EGR2*、*EGR3*、*EGR4*、*FKBP5*(FK506 binding protein 5)、*FKBP1A* (FK506 binding protein 1A)、*CDK5*(cyclin-dependent kinase 5)、*PPP1R1B* (*DARPP32*) (図1)。

その結果、アメリカ合衆国罹患者および南アフリカ罹患者で統合失調症に関与すると報告されていた*PPP3CC*遺伝子について日本人罹患者でも疾患への関与が認められ、さらに驚いたことにカルシニューリンの下流に位置する*EGR*ファミリー遺伝子群のうち、3個の遺伝子 (*EGR2*、*EGR3*、*EGR4*) にも関連が認められた(図2)。それまでに提唱された統合失調症脆弱性候補遺伝子では、人種・民族を超えて関連が再現されることはまれで、情報伝達系として関連のある複数遺伝子のリスクが同一サンプルで示されたものもほとんどない。なお、*PPP3CC*(8p21.3)、*EGR3*(8p21.3)、*EGR4* (2p13.2) の3遺伝子はいわゆる統合失調症連鎖領域に存在するが、*EGR2* (10q21.3)については連鎖研究ではほとんど注目されていなかった染色体領域に存在している。

しかし、*EGR3*遺伝子については、*PPP3CC*遺伝子と同じ染色体8p21.3に存在し、わずか252kbしか離れていないため、2遺伝子のどちらかのシグナルは他方のシグナルの影響を受けている可能性が考えられた。逆に、もしもそれが独立したシグナルであるならば、8p21.3は複数遺伝子が存在する遺伝子領域であるということになり、非常に興味深い。なぜなら、以前からあった「ある程度の強さのシグナルが繰り返し報告される特定の連鎖領域には複数の疾患脆弱性遺伝子が存在しているのではないか？」という推測に対する一例になるのではないかと考えられたからである<sup>14)</sup>。

そこで*PPP3CC*遺伝子のリスクアレルを持つ家系を除いて再解析してみると、*EGR3*遺伝子の持つリスクがより強くなることがわかった (P=0.0004)。さらに*PPP3CC*遺伝子および*EGR3*遺伝子を含む8p21.3の約564kbについて50SNPsを用いた高密度マッピングを行ったところ、2つの遺伝子間には連鎖不平衡のギャップがあり、シグナルが2峰性になっていた。これらの結果から、それぞれの遺伝子が独立に疾患へのリスクを持っていることが確認された(図3)。

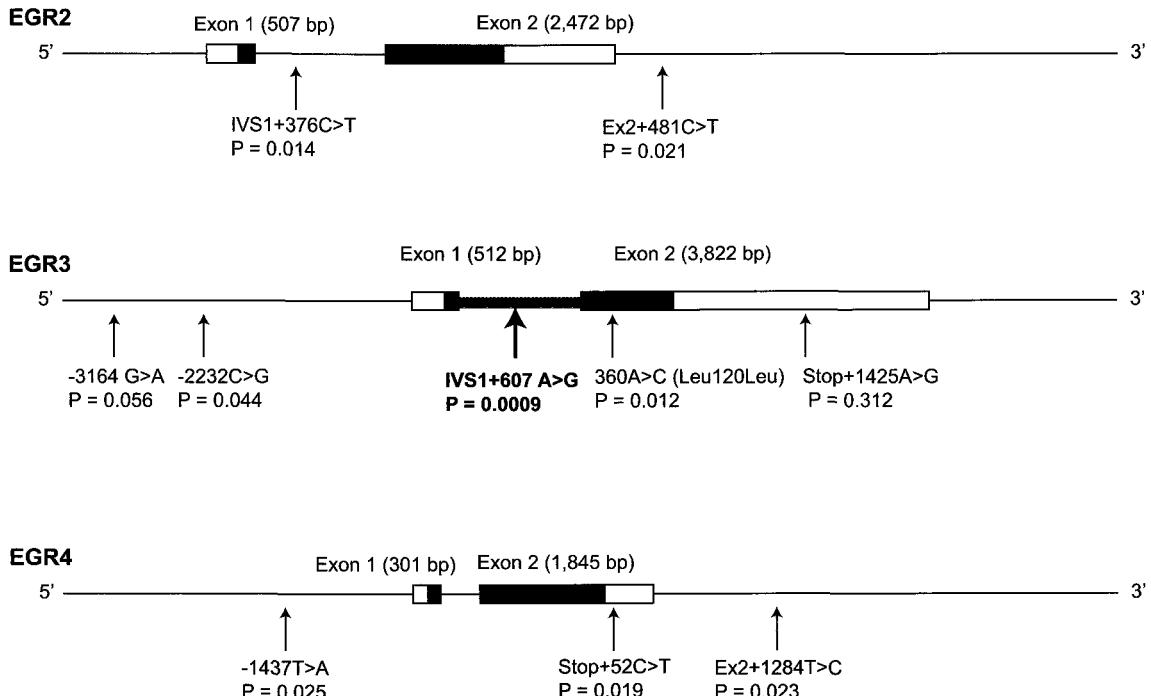


図2 EGR ファミリー遺伝子群の遺伝子構造と統合失調症関連シグナル（文献16より改変して転載）

次に、関連が認められた PPP3CC 遺伝子および EGR ファミリー遺伝子群 (*EGR1*, *EGR2*, *EGR3*, *EGR4*) について統合失調症罹患者の死後脳前頭前野皮質 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC : Brodmann's area 46) での mRNA 発現レベルを検討すべく、統合失調症罹患者、双極性障害罹患者、健常者間での比較を行ったところ、統合失調症罹患者では *EGR1* 遺伝子、*EGR2* 遺伝子および *EGR3* 遺伝子の発現が減少していることが確認された (図4)。*EGR4* 遺伝子についてはおそらく発現量が少ないためではないかと思われるが、安定した測定結果が得られなかった。なお、我々が行った DLPFC での検討では PPP3CC 遺伝子発現には各群間で差はなかったが、統合失調症罹患者死後脳の hippocampus を用いた研究では有意な PPP3CC mRNA 発現の減少が報告されている<sup>15)</sup>。

EGR ファミリー遺伝子は、前初期遺伝子群 (immediate early genes) の C2H2 型 zinc finger ファミリーに属する核タンパク質であり、「転写調節因子」として細胞分裂・分化に重要な機能を果たし

ている。*EGR2* は後脳の発達に重要であるとされ、疾患との関連では特定の変異が常染色体優性遺伝である神経疾患の Charcot-Marie-Tooth 病 (type 1) を引き起こすことが知られており、*EGR3* は学習・記憶に不可欠であると同時に認知機能に対しては抑制的に働き、さらには生体リズムや神経・筋肉の発達にも重要な役割を果たしていることなどが知られている。

我々の結果からは、*EGR2* 遺伝子、*EGR3* 遺伝子とともに有力な統合失調症脆弱性候補遺伝子であると考えられたが、*EGR3* は SNP 解析および死後脳解析の両方で統合失調症との関連がより強く認められたことから、*EGR3* 遺伝子についてさらに詳細に検討することとした。まず、*EGR* 遺伝子とプロモーター領域を含む染色体領域について resequencing をを行い、当該領域に存在する SNPs を検索し、minor allele の頻度が 5% 以上あるものについて gene-centric association study を行った。その結果、イントロン 1 に存在する SNP (IVS1+607A→G) に最もシグナルが強く (P=0.0009)、

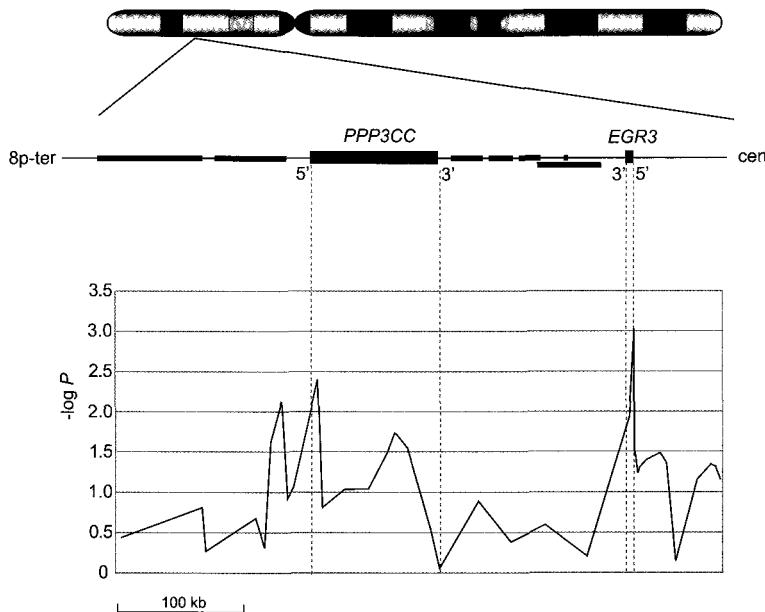


図3 染色体8p21.3領域の高密度SNPマッピングで検出された2峰性の統合失調症関連シグナル（文献16より改変して転載）

エクソン2のSNPおよびプロモーター領域の2SNPsにもシグナルが検出された(8p21.3のPPP3CC遺伝子からEGR3遺伝子までの領域に存在するcommon SNPに通し番号をつけて高密度マッピングを行った際に、上述のSNPsはそれぞれM228、M227、M231、M232と命名した)。M231およびM232はプロモーター領域に存在し、M228についてはin silicoな解析からエンハンサー活性を持つ可能性があったため、いずれの多型も転写活性に影響を与える可能性が考えられた。そこで、それぞれの変異をNBI、IMR32細胞に発現させ、ルシフェラーゼアッセイを行ったところ、M228のGアレルはAアレルに比べて活性が高いことがNBI細胞で認められた。一方、プロモーター領域のM231、M232についてはアレル間で有意な差は認められなかった(図5)。この結果は、関連研究で統合失調症罹患者にAアレルが多かった事実、および死後脳で発現が低下していた結果と一致し、M228のAアレルがリスクアレルであることを示唆している<sup>16)</sup>。

その後、他のグループからPPP3CC遺伝子について統合失調症と有意な関連があるという報告

が続き<sup>17)18)</sup>、EGR3についても knockout miceでの行動異常など統合失調症との関連を示唆する報告が出されている<sup>19)</sup>。今回の結果は、従来のグルタミン酸神経伝達系とドーパミン神経伝達系に加えて、新たにカルシニューリン神経伝達系を統合失調症に重要な第3のシグナルカスケードとして提唱するものであり、同じ神経伝達系内の複数の遺伝子の関与が示されたことは興味深い。また、カルシニューリン系情報伝達は、既に有力な統合失調症関連遺伝子として報告されているneuregulin 1やAKT1/GSK3β(後述)などの情報伝達系との相互作用もあることから、統合失調症の発症メカニズムの包括的な解明に繋がることが期待される。さらには、これまで統合失調症の治療薬のほとんどがドーパミン系神経伝達をターゲットにしていることから、カルシニューリン神経伝達系を標的とした新たな治療薬の開発の可能性もある。

#### 「AKT1/GSK3βパスウェイ」

もう一つの統合失調症に関与する新しい情報伝達系の存在を示唆するものとして、2004年2月には連鎖領域ではない14q32.33領域からAKT1遺

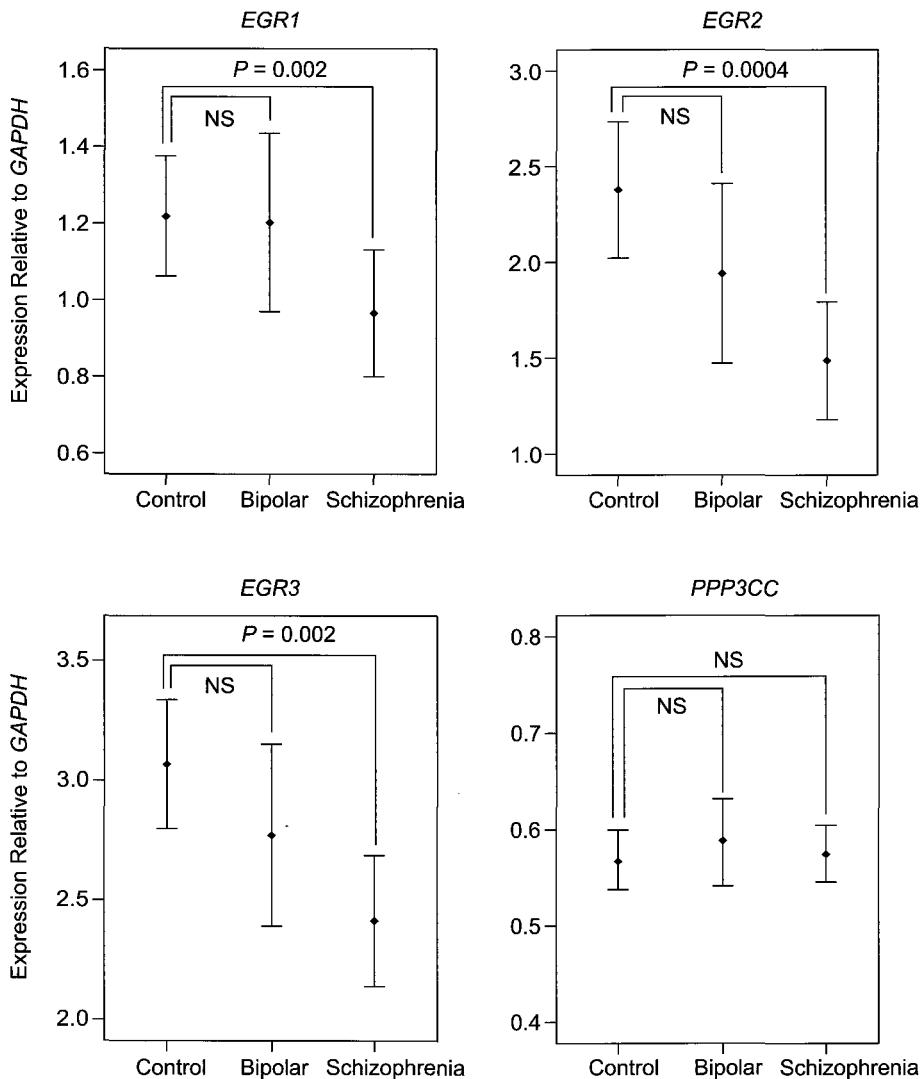


図4 EGR ファミリー遺伝子群および PPP3CC 遺伝子の死後脳での発現（文献 16 より転載）

伝子が Emamian らによって報告されている<sup>20)</sup>。ただ、AKT1 遺伝子については我々の研究では疾患への関与は、遺伝解析、リンパ球発現解析および死後脳解析のすべてで確認（死後脳解析については同じサンプルを使ってるので追試ということになる）できなかった<sup>21)</sup>。

言うまでもなく、これらの細胞内外の情報伝達系は独立なものではなく、多くのシグナル分子が複雑な情報ネットワークを形成し、相互に作用しながら複雑に絡み合っていると考えられる<sup>16)22)</sup>（図 6）。もちろん、実際のシグナルパスウェイは模式

図のように単純ではないだろうが、統合失調症との関係がある程度でも説明できるシグナルパスウェイが見つかれば、（個々の遺伝子リスクは弱くとも）発症メカニズムの包括的な解明や治療への新たなアプローチが考えられるのではないかと期待している。また後述のように、今後の疾患感受性遺伝子研究は WGAS などの網羅的研究へと進んでいくことから、さらに新たなパスウェイの提唱も期待される。

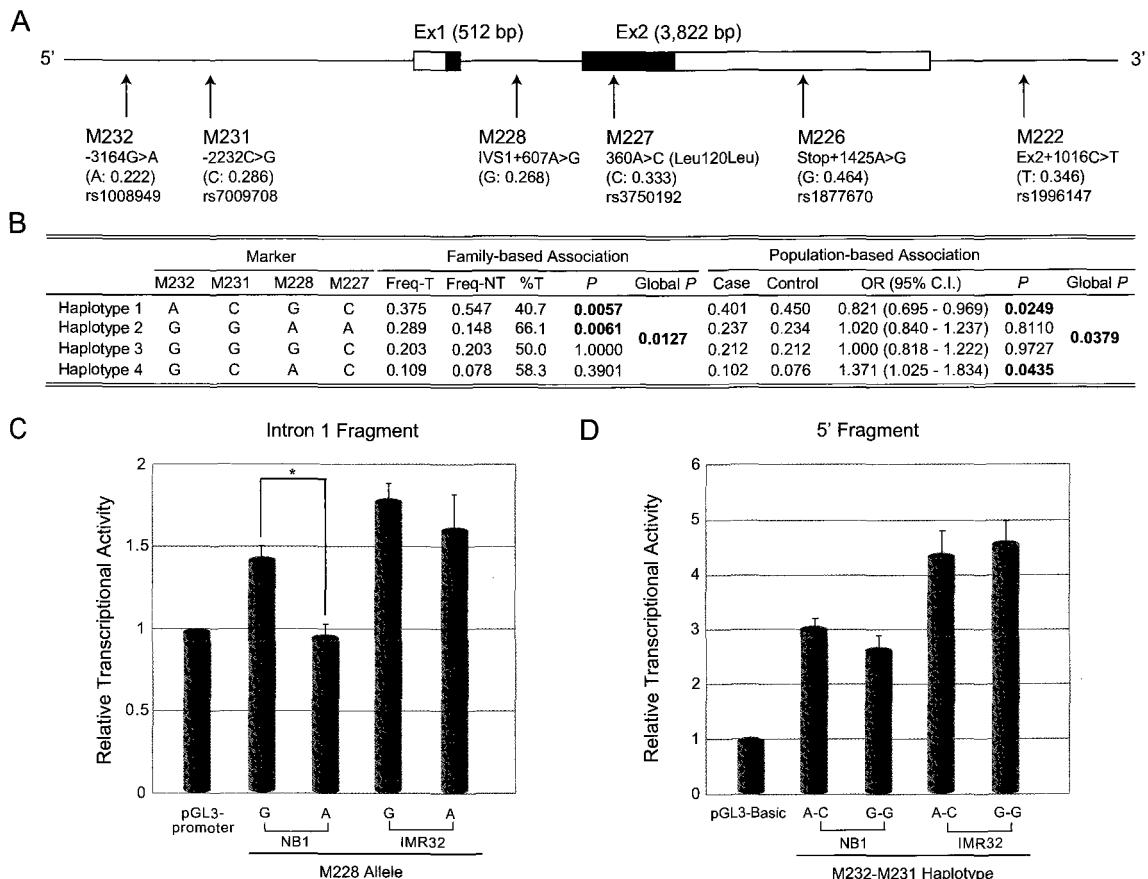


図5 EGR3遺伝子をターゲットとした研究の結果（文献16より転載）  
(A) SNPマーカー (B) ハプロタイプ解析および (C) ルシフェラーゼアッセイ

#### 4) ゲノムワイドな関連研究：genome-wide association study (GWAS)

1999年、Kruglyakは「全染色体領域の網羅的SNP解析(GWAS: genome-wide association study)」には500,000 SNPsの解析が必要であると試算した<sup>23)</sup>。もちろん当時はそんな大規模なジェノタイピングは単一研究室レベルでは困難であったが、国際的なHapMap Resourceによるgenome-wideな変異マーカーの提供と、高密度なSNPchipによるジェノタイピング技術の飛躍的な進歩に伴い、ついに2008年7月30日、Nature、Nature Genetics誌に初めてのゲノムワイドな大規模研究が3報同時に掲載された<sup>24)~26)</sup>。意外なことにこのうちの2論文の焦点は疾患脆弱性遺伝子よりも染色体の構造異常であるcopy number

variant(CNV)にあてられていた(2倍体であるヒトでは遺伝子は通常は各染色体上に1個ずつの計2個であるが、遺伝子の重複、欠失などにより染色体上のコピー数が異なる箇所が存在することがあり、CNVと呼ばれる。この染色体構造変異が遺伝子発現などに影響を及ぼし、疾患に関係する可能性があることは以前から考えられてはいた)。

まず、International Schizophrenia Consortium (ISC)からの報告では健常者で平均0.99個のCNVが認められるのに対して、統合失調症罹患者ではそれが15%増加するとし、「わずかだが統計的に非常に有意な結果」とした。そして、それまでにも統合失調症との関連が示唆されていた22q11.2領域のCNVに加えて、新たに15q13.3及び1q21.1の2つの領域のCNVが統合失調症罹患

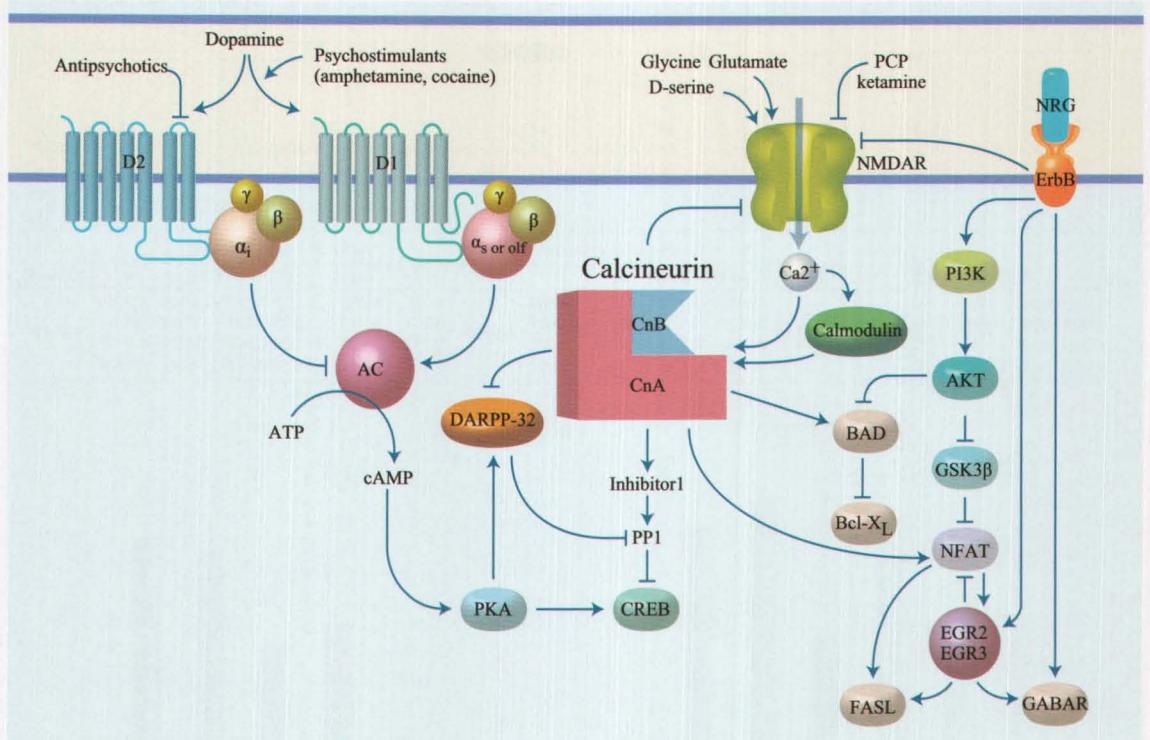


図6 統合失調症の病態への関与の可能性のある遺伝子群をもとにしたシグナルパスウェイ（文献16、22を参考に作成）

者に特異的に認められると報告した。ただし、それらは合わせても1%弱の統合失調症罹患者に認められる非常にまれなものであった。しかし、今後の研究でより詳細に調べられていくべきより微細な染色体の構造異常が見つかっていく可能性もある。また、CNV座位には、これまで関連が指摘されてきたニューレギュリンやグルタミン酸パスクウェイを含む神経発達調整に重要な遺伝子(*ERBB4*遺伝子など)が含まれていた。

一方、deCODE社のStefanssonらを中心とするSGENE consortiumの報告では17,596人のサンプルから発見した66の*de novo* CNVに注目した解析が行われ、1,433人の統合失調症罹患者および33,250人の対照群について検討し、1q21.1、15q11.2、15q13.3の領域に統合失調症との関連を認めた(さらに、その3領域について3,285人の統合失調症罹患者および7,951人の対照群で関連を再確認している)。やはり、それぞれの領域のCNVは統合失調症患者の0.23%、0.55%、0.17%でしか

認められない非常にまれなものであったが(対照群ではそれぞれ0.02%、0.19%、0.02%)、オッズ比(OR)は非常に高かった(それぞれOR=14.83、2.73および11.54)。したがって、遺伝リスクは高いものの、これらのCNVではごく少数の罹患者の疾患脆弱性しか説明できないと思われる。

もうひとつのO'Donovanらによる報告では統合失調症脆弱性遺伝子に焦点が当てられ、6,286人の統合失調症罹患者と12,993人の健常者についてのGWASから、新規疾患脆弱性候補遺伝子としてZNF804A(2q32.1)が報告された。興味深いことに、この遺伝子は双極性障害にも疾患脆弱性を持つと思われた。

さらに2009年7月1日には、まれな変異ではなく、ありふれた変異(common variant)について3報のGWASがメタ解析とともに掲載された(再びISC、StefanssonらによるものとGejmanらによるもの)が、ここで注目されたのはまたしても個々の遺伝子ではなく、6p21に存在する主要組織

適合遺伝子複合体 (MHC : major histocompatibility complex) 領域であった<sup>27)-29)</sup>。

これらの報告については今後の検討が待たれるところである。なお、我々も日本人の統合失調症および双極性障害の GWAS を現在行っており、双極性障害での結果はパイロット的なものではあるが既に報告している<sup>30)</sup>。

### 5) 今後の展開

複雑遺伝疾患の遺伝学的研究には Common Disease-Common Variant (CDCV) 仮説がつきまとってきた。すなわち、系統遺伝学的に人種が分かれる以前から存在している変異でなければ高い発症率と異なる民族でみられる発症率の一一致を集団遺伝学的には説明しづらい。しかし、2008年-2009年に発表された一連の GWAS はまれな変異 (rare variant)、さらには *de novo* 変異の関与を強く示唆した。これらの仮説は相反するものではなく、数多くの遺伝効果の弱い common variants に起因する場合、遺伝効果の強い rare variant に起因する場合や *de novo* CNV に起因する場合、さらにはその組み合わせによって発症に至るなどのさまざまな遺伝的異種性が存在するのかもしれない。また、GWAS が現実となった今、さらに研究者の視線の先には whole genome resequencing が見えてきている。今後の研究から統合失調症の発症因子についてどのような知見が得られていくのか、また統合失調症の症状を説明し治療的ターゲットとなりうるようなシグナルパスウェイが浮かび上がってくるのか、期待されるところである。

### 3. おわりに

統合失調症の病態解明を目指して、脳画像解析や事象関連電位などの神経生理学的研究、死後脳を用いた遺伝子発現や DNA メチル化に基づく行動薬理学的アプローチや遺伝子改変マウスの解析など、いろいろな研究が同時に進行しているが、本稿では統合失調症のヒト遺伝学的研究の潮流と我々の研究について紹介させていただいた。現在、

多方面から行われている異なったアプローチがそれぞれに補完的なものとなり、その結果がいずれは収束して統合失調症の病態解明に繋がっていくものと期待される。

### 謝 辞

本稿執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会編集委員の諸先生方に深く感謝致します。また、これまでに御指導・御教授いただいた先生方にお礼を考えると、本当に多くの方々のお世話をになっており、お一人お一人のお名前をここに挙げることはできませんが、この場を借りてお礼申し上げます。

「精神疾患の遺伝子解析」は神経化学と分子遺伝学の間を絶えず行ったり来たりしているような研究です。関連解析でシグナルが検出される遺伝子はさまざままで、そのつど知識のない遺伝子につきあたっては格闘しています。今後とも各専門領域の先生方からいろいろと御示唆・御教示いただければと願っております。

### 文 献

- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. Am J Hum Genet, 71, 337-348 (2002).
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson

- H, Stefansson K. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 877-892 (2002).
- 3) Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C, Ingason A, Gulcher JR, Stefansson K, St Clair D. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*, 72, 83-87 (2003).
  - 4) Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet*, 73, 17-33 (2003).
  - 5) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svarkic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 73, 34-48 (2003).
  - 6) Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr., Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonnqvist J, Nethen MM, Schumacher J, Windemuth C, Riet-schel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet*, 73, 49-62 (2003).
  - 7) Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khouri MJ, Tanzi RE, Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40, 827-834 (2008).
  - 8) Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozic P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry*, 165, 497-506 (2008).
  - 9) Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, Takao H, Minabe Y, Nakatani N, Higuchi T, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T. Distinguishable haplotype blocks in the HTR3A and HTR3B region in the Japanese reveal evidence of association of HTR3B with female major depression. *Biol Psychiatry*, 60, 192-201 (2006).
  - 10) Yamada K, Watanabe A, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikawa T. Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neurosci Lett*, 349, 9-12 (2003).
  - 11) Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, Tonegawa S. Evidence for association of schizophrenia with genetic vari-

- ation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. Proc Natl Acad Sci U S A, 100, 8993-8998 (2003).
- 12) Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 100, 8987-8992 (2003).
  - 13) Kao SC, Wu H, Xie J, Chang CP, Ranish JA, Graef IA, Crabtree GR. Calcineurin/NFAT signaling is required for neuregulin-regulated Schwann cell differentiation. Science, 323, 651-654 (2009).
  - 14) Straub RE, Weinberger DR. Schizophrenia genes—famine to feast. Biol Psychiatry, 60, 81-83 (2006).
  - 15) Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. Decreased hippocampal expression of the susceptibility gene PPP3CC and other calcineurin subunits in schizophrenia. Biol Psychiatry, 57, 702-710 (2005).
  - 16) Yamada K, Gerber DJ, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, Aruga J, Minabe Y, Tonegawa S, Yoshikawa T. Genetic analysis of the calcineurin pathway identifies members of the EGR gene family, specifically EGR3, as potential susceptibility candidates in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 104, 2815-2820 (2007).
  - 17) Liu YL, Fann CS, Liu CM, Chang CC, Yang WC, Hung SI, Yu SL, Hwang TJ, Hsieh MH, Liu CC, Tsuang MM, Wu JY, Jou YS, Faraone SV, Tsuang MT, Chen WJ, Hwu HG. More evidence supports the association of PPP3CC with schizophrenia. Mol Psychiatry, 12, 966-974 (2007).
  - 18) Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Ariyami T. Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. Mol Psychiatry, 12, 891-893 (2007).
  - 19) Gallitano-Mendel A, Wozniak DF, Pehek EA, Milbrandt J. Mice lacking the immediate early gene Egr3 respond to the anti-aggressive effects of clozapine yet are relatively resistant to its sedating effects. Neuropsychopharmacology, 33, 1266-1275 (2008).
  - 20) Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. Nat Genet, 36, 131-137 (2004).
  - 21) Ide M, Ohnishi T, Murayama M, Matsumoto I, Yamada K, Iwayama Y, Dedova I, Toyota T, Asada T, Takashima A, Yoshikawa T. Failure to support a genetic contribution of AKT1 polymorphisms and altered AKT signaling in schizophrenia. J Neurochem, 99, 277-287 (2006).
  - 22) Manji HK, Gottesman II, Gould TD. Signal transduction and genes-to-behaviors pathways in psychiatric diseases. Sci STKE, 207, pe49 (2003).
  - 23) Kruglyak L. Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. Nat Genet, 22, 139-144 (1999).
  - 24) The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature, 455, 237-241 (2008).
  - 25) O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Moller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nothen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genet, 40, 1053-1055 (2008).
  - 26) Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R,

- Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blöndal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Moller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Toulopoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Muhleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemeney LA, Franke B, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nothen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455, 232-236 (2008).
- 27) Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748-752 (2009).
- 28) Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Crowe RR, Oksenberg JR, Mirel DB, Kendler KS, Freedman R, Gejman PV. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460, 753-757 (2009).
- 29) Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Borglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Bottcher Y, Olesen J, Breuer R, Moller HJ, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Rethelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemeney LA, Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, de Frutos R, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, Toulopoulou T, Need AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jonsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nothen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460, 744-747 (2009).
- 30) Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B, 1110-1117 (2009).

## 輝け次代の担い手たち

# 神経伝達物質受容体の側方拡散が抑制性シナプス伝達を決める

坂内 博子

(理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経生物研究チーム)

### はじめに

私たちの神経ネットワークにおける情報伝達は、陽イオンの流入により神経細胞を脱分極に導く「興奮性シナプス」と、陰イオンの流入により神経興奮を抑える「抑制性シナプス」の絶妙なバランスの上に成り立っている。興奮性シナプスは、神経伝達シグナルである活動電位を発生させるために必要不可欠であるが、抑制性シナプスも脳の正常な機能のために極めて重要な役割を担っている。例えば、抑制性シナプスの1つであるGABA作動性シナプスによる適所・適量な抑制性神経入力は、ほ乳類の新生児における視覚発達の基礎過程である臨界期の開始に必要とされている<sup>1,2)</sup>。また、GABA<sub>A</sub>受容体の異常は、てんかん、不安障害、ハンチントン病、アンジェルマン症候群、fragile X syndrome、統合失調症、薬物依存症など、さまざまな脳神経疾患を引き起こす<sup>3)</sup>。従って、これら脳疾患治療のためにも、GABA作動性シナプスの制御機構を知ることは重要とされているが、GABA作動性シナプス制御に関する分子機構についての知見は、興奮性シナプスに比べて極めて乏しい。

GABA作動性シナプス伝達効率を決める要素の一つは、シナプス後膜に局在するGABA<sub>A</sub>受容体の数である。一般的には、細胞膜上に発現する受容体の総数がシナプス後膜の受容体数を決めると考えられている<sup>4)</sup>。ところが近年、細胞膜上の神経伝達物質受容体1分子の動きを追跡することにより、受容体が細胞膜上の2次元的なブラウン運動、すなわち「側方拡散」によってシナプス内外

をダイナミックに出入りしていることが明らかになってきた<sup>5)</sup>。この発見に伴い、シナプス後膜に局在する受容体の数を決定しうる新たな要因として「受容体の側方拡散」が注目されるようになった<sup>6)</sup>。実際、興奮性シナプスにおいては、シナプス伝達効率の維持にAMPA受容体の側方拡散が関わっていることが示されている<sup>7)</sup>。しかしながら、シナプス可塑性のようにシナプス伝達効率が変化する過程に受容体の側方拡散が関わるか否かはこれまで明らかにされていなかった。本稿では、GABA作動性シナプス可塑性におけるGABA<sub>A</sub>受容体側方拡散の役割に関する筆者の最近の成果<sup>8)</sup>を、国内外の知見と合わせて紹介する。

### エンドサイトーシスを伴わないシナプス GABA<sub>A</sub>受容体数の減少

興奮性シナプス同様、抑制性シナプスにおいても刺激依存的にシナプス伝達効率が変化する「シナプス可塑性」がおこる<sup>9)</sup>。海馬で神経細胞に高頻度脱分極刺激を与えるとGABA作動性シナプス伝達効率が弱くなる現象が報告されており、「GABA作動性シナプス長期抑圧」として知られている<sup>10)</sup>。この現象は記憶学習やてんかんの病態発現に関わると考えられており、NMDA受容体を介した細胞外からのカルシウム流入とそれによるタンパク質脱リン酸化酵素 calcineurin の活性化が必要なことは示されていたが<sup>11,12)</sup>、それ以上の詳細な分子機構はこれまで明らかにされていなかった。

GABA作動性シナプス長期抑圧はこれまでス

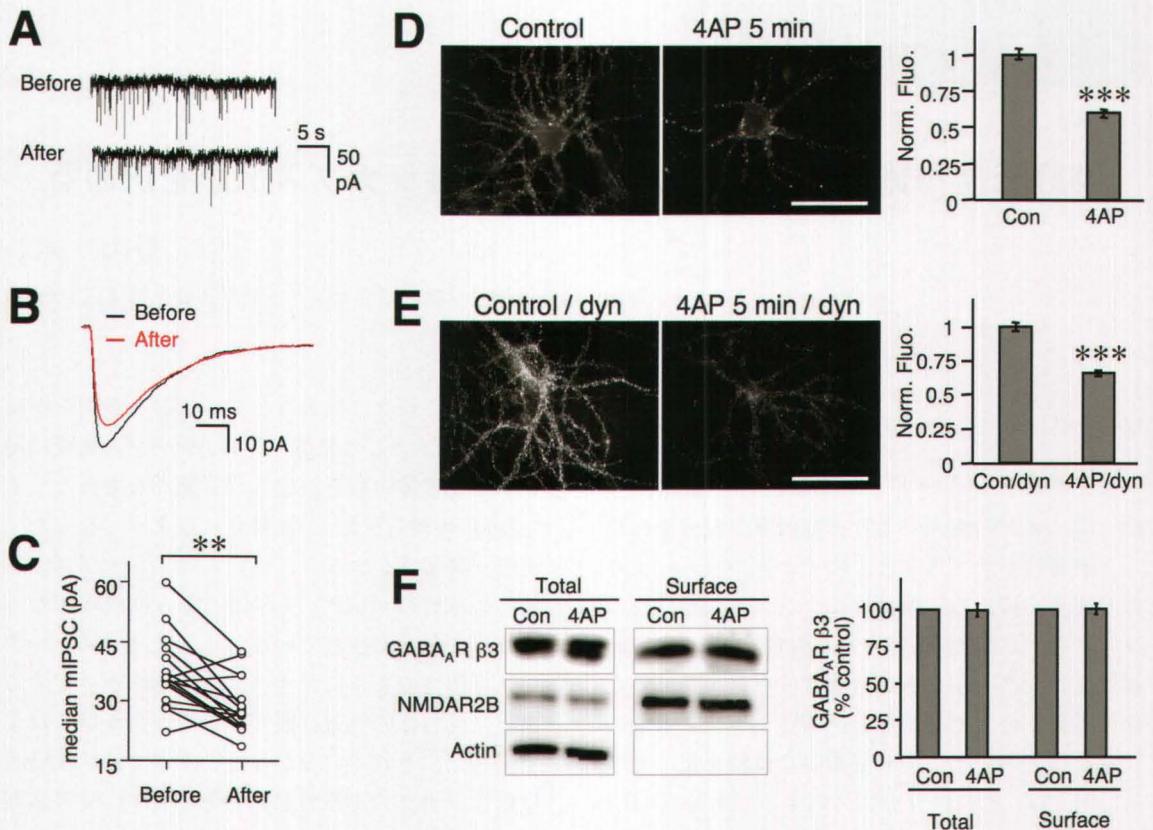


図 1 神経活動依存的な GABA 作動性シナプスの電気的応答およびシナプス内 GABA<sub>A</sub> 受容体数の変化（文献 8 より引用）  
A：海馬培養神経細胞における GABA 性微小抑制性後シナプス電流（mIPSC）記録の一例。B：mIPSC175 個を平均化したもの。高頻度脱分極刺激後（赤）は、刺激前（黒）に比べて mIPSC が小さくなつた。C：刺激を与える前後の mIPSC の中央値の比較。脱分極刺激により、mIPSC は有意に低下する（\*\* :  $p < 0.01$ , t-test）。16 個中 11 個の細胞で、興奮後の mIPSC は興奮前に比べて 20% 以上減少していた。D：海馬培養神経細胞の GABA<sub>A</sub> 受容体を免疫染色した像（左）。5 分間過剰な神經興奮が続いた細胞（4AP 5min）では、control に比べて免疫染色のシグナルが低下している。シナプスの GABA<sub>A</sub> 受容体シグナルを定量化したところ（右のグラフ）、4AP で刺激した細胞のシグナル強度は control の約 50% まで減少していた。E：細胞膜透過性ダイナミン阻害剤 dynasore (dyn) によりエンドサイトーシスを阻害した条件下でも、同じように 4AP 刺激依存的な GABA<sub>A</sub> 受容体シグナルの減少が観察された。\*\*\* :  $p < 0.005$ , t-test。スケールバーは 50 μm。F：細胞全体と細胞表面の GABA<sub>A</sub> 受容体のタンパク質量をあらわすウエスタンプロットの結果（左）。GABA<sub>A</sub> 受容体のシグナルを定量したところ（右）、細胞全体、細胞表面とともに、4AP 刺激により GABA<sub>A</sub> 受容体のタンパク質量は変化しないことがわかつた（有意差なし、t-test）。

ライス標本において確認されてきた現象であるが、培養神経細胞においてもパッチ電極を介して与えた高頻度脱分極刺激依存的に、GABA 性微小抑制性後シナプス電流（mIPSC）が低下することが確認できた（図 1A-C）。脱分極刺激前後でシナプス後膜に局在する GABA<sub>A</sub> 受容体数の変化を免疫染色法により調べたところ、カリウムチャネルの阻害剤 4-aminopyridine (4AP, 50 μM) により誘

導された神経興奮の増加から 5 分以内に GABA<sub>A</sub> 受容体の数が 50% 程度まで減少することが分かった（図 1D）。エンドサイトーシスによる細胞膜からの受容体に取り込みがシナプス内 GABA<sub>A</sub> 受容体数の減少を引き起こすのかどうかを調べるため、dynamin 依存的なエンドサイトーシス阻害剤である dynasore (80 μM) で処理した培養神経細胞において、4AP 刺激前後のシナプスにおける

GABA<sub>A</sub>受容体数を検討した。驚くべきことに、エンドサイトーシスが抑制された条件においても、神経興奮依存的なGABA<sub>A</sub>受容体数の減少はdynasore未処理細胞同様に観察された(図1E)。さらにウエスタンプロット法を用いて、細胞膜上に発現するGABA<sub>A</sub>受容体の総数を解析したところ、脱分極刺激の有無によって、細胞表面のGABA<sub>A</sub>受容体数はまったく変化しないことが明らかになった(図1F)。この結果は、神経興奮の増大によりシナプス後膜に局在するGABA<sub>A</sub>受容体数が減ったのは、エンドサイトーシスの亢進により細胞膜上に発現している受容体が減少したからではないということを示している。

### 細胞膜上の受容体側方拡散

細胞膜上のGABA<sub>A</sub>受容体数が変化しないのであれば、どのようにしてシナプス内の受容体が減少したのであろうか? 1972年にSingerとNicolsonにより提唱された生体膜モデルによると、細胞膜は脂質二重層とモザイク状に入り混じったタンパク質により構成されている。これらの細胞膜構成要素は流体としての性質を持ち、細胞膜の中をブラウン運動している。この2次元的なブラウン運動を「側方拡散」と呼ぶ。グリシン受容体<sup>13)</sup>、AMPA受容体<sup>14)</sup>、NMDA受容体<sup>15)</sup>、代謝型グルタミン酸受容体<sup>16)</sup>など多くの神経伝達物質受容体は細胞膜上で側方拡散することが報告されている。GABA<sub>A</sub>受容体も細胞膜上を2次元ブラウン運動により側方拡散し、シナプス内外をダイナミックに出入りしている<sup>8)17)18)</sup>。これらの発見は、「シナプスとは内外の受容体が側方拡散により常に入れ替わっている動的な構造であり、シナプスの受容体数はシナプスに入ってくる受容体と出て行く受容体の動的平衡により決まる」という新しい概念を生み出した<sup>6)</sup>。この考え方に基づくと、神経興奮依存的にシナプスの受容体が減少したのは、シナプス後膜に密集していたGABA<sub>A</sub>受容体が側方拡散によりシナプス外に移動したことが原因である可能性が考えられる。

細胞膜上に存在する分子をセレン化カドミウム

などの半導体ナノ結晶「量子ドット」で標識し、その動態を蛍光顕微鏡で可視化する「量子ドット1分子イメージング法」は、膜分子の側方拡散を数10nmという高い空間解像度で解析することができる強力な手段である<sup>19)</sup>。量子ドットのサイズは約2-7ナノメートルであり、親水化コーティングを含めるともう少し大きくなるとしても、シナプス間隙のような狭い場所に侵入することができる<sup>5)</sup>。また数分間という長い蛍光寿命のおかげで(cy3などの蛍光色素、GFPなどの蛍光タンパク質の寿命はたった数秒間である)、シナプス内外の受容体の出入りを追跡することができる。我々はこの量子ドット1分子イメージング法を利用して、脱分極依存的なシナプスGABA<sub>A</sub>受容体数の減少にGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散が関わっている可能性を検討した。

### シナプスにおける神経活動依存的なGABA<sub>A</sub>受容体側方拡散の増加

神経細胞膜上のGABA<sub>A</sub>受容体1分子を $\gamma 2$ サブユニットに対する特異的抗体を介して量子ドット1個で標識し(図2A)、様々な神経活動状態のニューロンにおけるGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を調べた。神経活動は、興奮性シナプス阻害剤(50μM CNQXと50μM AP5、CNQX+AP5)により抑制、あるいは4APや抑制性シナプス阻害剤(1μM strychnineと5μM SR 95531、St+SR)を用いることにより亢進した。図2Bの緑色のトレースは、38秒間の観察中に量子ドットが動いた軌跡を示している。神経活動が過剰になると(図2B 4AP、St+SR)、同じ時間内により広い範囲を動いているように見えた。軌跡をFM4-64のラベルで定義されたシナプス(図2B灰色の斑点)と重ねあわせることにより、量子ドットでラベルされたGABA<sub>A</sub>受容体がシナプスに出入りする様子が観察できる(図2C)。過剰な興奮性神経活動により、GABA<sub>A</sub>受容体がシナプス内に滞在する時間(dwell time)が減少し(図2D)、シナプスへの出入りの回数(no. transition)が増加することがわかった(図2E)。この結果は、神経興奮が増加すると、GABA<sub>A</sub>受容

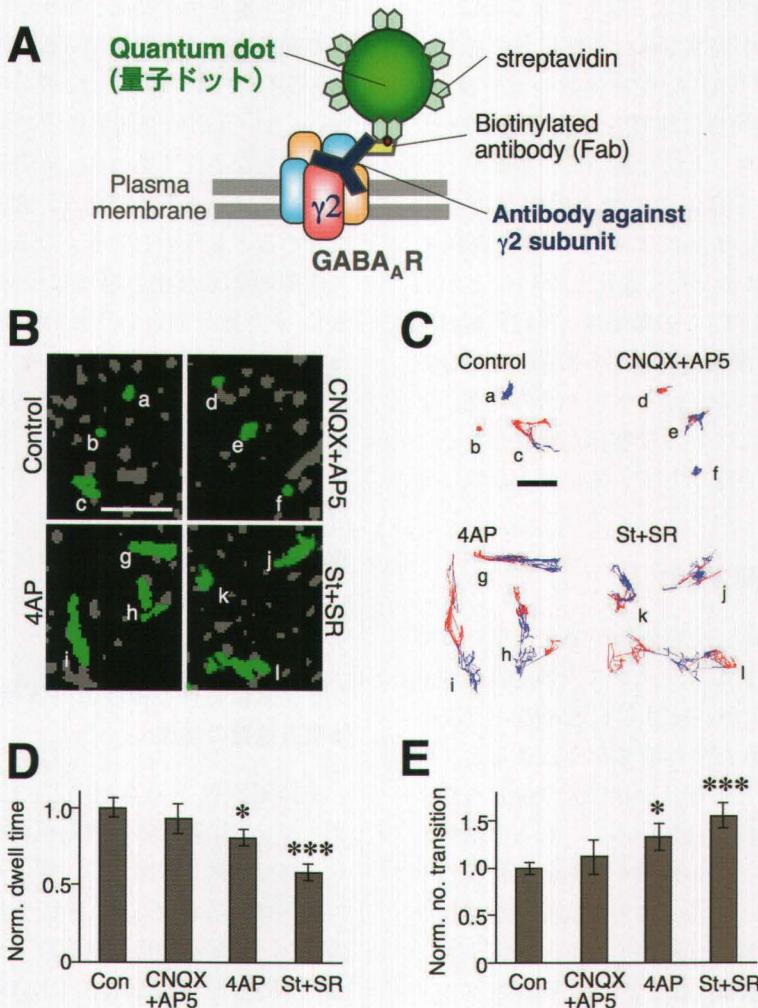


図2 量子ドット1分子イメージングによるGABA<sub>A</sub>受容体側方拡散の解析(文献8より引用)

A : 量子ドットで細胞表面のGABA<sub>A</sub>受容体を1分子標識する方法。1次抗体、ビオチン化2次抗体(Fab)を介して、ストレプトアビシン融合量子ドットで標識する。GABA<sub>A</sub>受容体は5つのサブユニットから構成されているが、その中で1つしか存在しない $\gamma 2$ サブユニットに対する抗体を1次抗体として用いることで、受容体と量子ドットを1:1でラベルできる。量子ドットの動きは、蛍光顕微鏡で追跡する。B : 量子ドットで標識されたGABA<sub>A</sub>受容体が38.4秒間に動いた領域(緑)。グレーはFM4-64で標識したシナプス。神経興奮が増加すると(4AP、St+SR)、同じ時間内に動く範囲が広くなる、すなわちGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散が促進されているようにみえる。スケールバーは5 μm。C : Bで示された量子ドットの輝点を中心の軌跡。量子ドット輝点の点広がり関数を2次元ガウス関数で近似することにより、輝点の中心を求めた。シナプス内の軌跡を赤、シナプス外の軌跡を青で示す。スケールバーは1 μm。D : さまざまな興奮状態の神経細胞において、量子ドットで標識されたGABA<sub>A</sub>受容体1個のシナプス内滞在時間(dwell time)を測定した。神経興奮が過剰になると(4AP、St+SR)、シナプス内滞在時間が減少した。E : 単位時間あたりのシナプスへのGABA<sub>A</sub>受容体の出入りの回数(no. transition)。興奮過剰になるとシナプスへの出入りの回数が増す。D、Eのグラフの値は、controlの平均値を1.0として正規化した値を示す。

\* : p < 0.05、\* : p < 0.005, t-test。

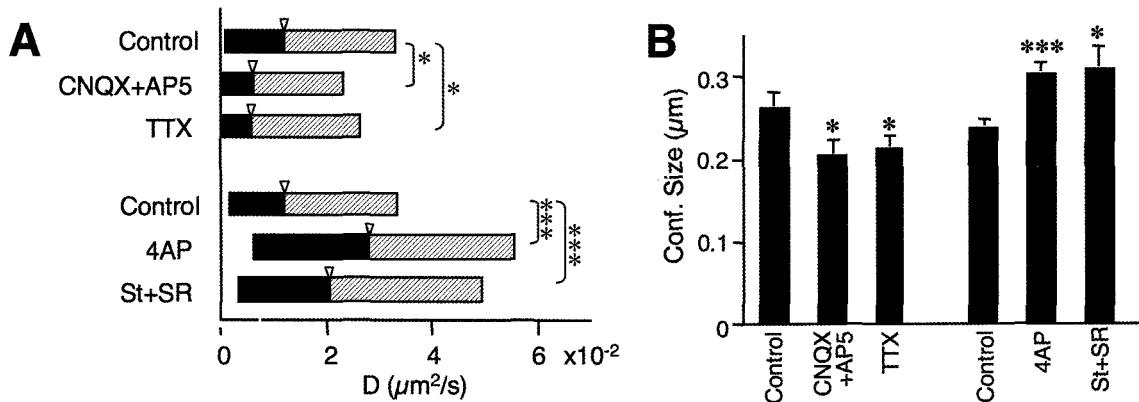


図3 神経興奮依存的なGABA<sub>A</sub>受容体側方拡散の変化（文献8より引用）

A: 側方拡散の速さの指標である拡散係数(D)の分布。データは中央値(三角形)±四分位範囲を示す。抑制過剰な状態(CNQX+APV、TTX)では、GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散は遅くなり、興奮過剰な状態(4AP、St+SR)では速くなることを示している。B: シナプス内でGABA<sub>A</sub>受容体が側方拡散できる範囲(conf. size)を測定したところ、神経興奮が増加するにつれ、側方拡散できる範囲が拡大されることが分かった。

体をシナプスの中に留めるための分子機構が弱くなることを示唆している。

また、得られた軌跡をさらに詳細に解析することにより、シナプスにおけるGABA<sub>A</sub>受容体の動きの速さを表す物理量である拡散係数(diffusion coefficient, D)、受容体が拡散できる領域の大きさ(confinement size)を算出した。シナプスにおけるGABA<sub>A</sub>受容体の拡散係数(図3A)と、受容体が拡散できる領域の大きさ(図3B)は、神経活動依存的に増加していた。これらの結果は、興奮性神経活動の増加がGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を促進し、GABA<sub>A</sub>受容体をシナプス後膜から流出しやすくする現象を引き起こすことを意味している。

#### GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を増加させる細胞内シグナルの探索

次に、神経活動とGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を結びつける細胞内シグナルを探査した。神経活動の増加に伴い細胞内カルシウム濃度の上昇がおこることから、細胞内カルシウム濃度がGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を制御している可能性が考えられた。実際、細胞内カルシウム濃度とGABA<sub>A</sub>受容体の拡散係数(図4A)、あるいは受容体が拡散でき

る領域<sup>8)</sup>との間には強い相関関係がみられた。細胞内カルシウムの増加には、細胞外からの「カルシウム流入」と、細胞内カルシウム貯蔵庫からの「カルシウム放出」の2つの経路がある。神経興奮依存的なGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増加は、前者「カルシウム流入」を必要とすることがわかった。細胞内カルシウムチャネルであるリアノジン受容体とIP<sub>3</sub>受容体の阻害剤(10μM ryanodineと100μM 2APB, ryn+2APB)は神経興奮により誘導されたGABA<sub>A</sub>受容体の拡散係数の増加に影響を与えたなかったが(図4B)、細胞外液のカルシウムをEGTAによりキレートすると拡散係数の増加はみられなくなった(図4C)。受容体が拡散できる領域についても、同様の現象が観察された<sup>8)</sup>。

さらに、GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散が増加するためには、カルシウム流入に伴ってカルシウム依存性タンパク質脱リン酸化酵素calcineurinの活性化が必要であることが明らかになった。Calcineurinの阻害剤であるcyclosporin A(CysA, 1μM)は、NMDA受容体の活性化によるカルシウム流入自体には影響を与えないが(図4D)、カルシウム流入依存的なGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増大(図4E)および受容体が拡散できる領域の拡大<sup>8)</sup>を完全に阻害し、むしろ受容体の動きを安定化

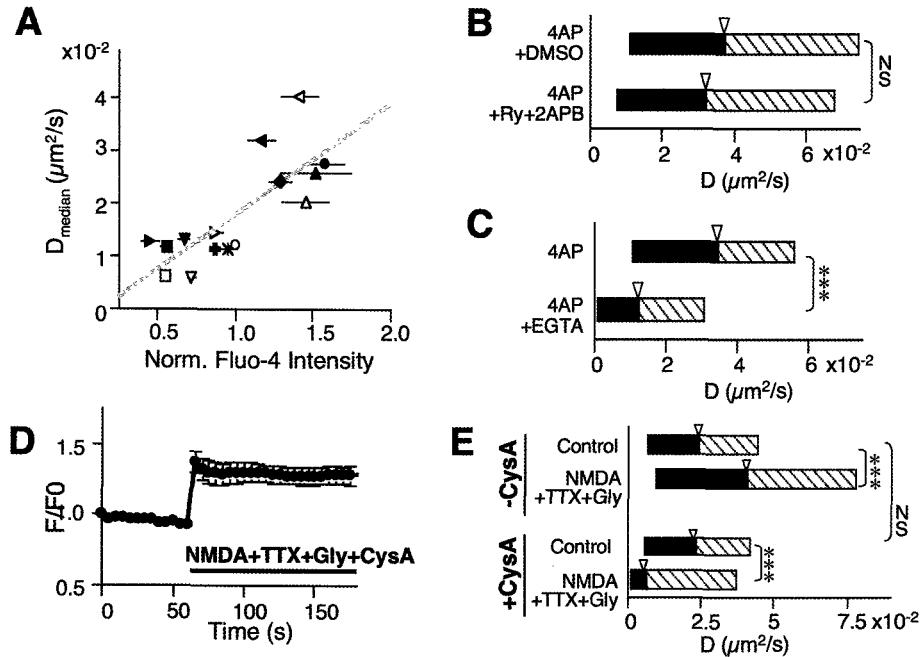


図4 GABA<sub>A</sub>受容体側方拡散を制御するカルシウムシグナル（文献8より引用）

A：様々な薬剤処理条件下で測定された細胞内カルシウム濃度に対し、同条件におけるGABA<sub>A</sub>受容体の拡散係数の中央値をプロットしたグラフ。細胞内カルシウム濃度は、カルシウム指示薬fluo-4の蛍光強度を、薬剤刺激前の値を1.0として正規化した値の平均値として示している。細胞内カルシウム濃度が高くなると、側方拡散が速くなっていることが分かる。

B：リアノジン受容体とIP<sub>3</sub>受容体の阻害剤(Ry+2APB)により細胞内カルシウム貯蔵庫からのカルシウム放出を阻害しても、4APにより誘導されるGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増大は阻害されない。

C：一方、細胞外のカルシウムをEGTAでキレートすることにより細胞外からのカルシウム流入を阻害すると、4AP刺激依存的なGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増大がみられなくなった。

D：Calcineurinの阻害剤cyclosporin A(CysA)は、NMDA受容体の活性化によるカルシウム流入は阻害しない。

E：CysAは、NMDA受容体の活性化依存的なGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増大を完全に阻害した。

\* \* \* : p<0.005, Mann-Whitney U-test。

する作用を示した。細胞外からのカルシウム流入とcalcineurinの活性化は、海馬の抑制性シナプス可塑性にも必要とされている<sup>11)12)</sup>。従って、カルシウム流入とcalcineurinの活性化により、シナプス内でGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散が増加することが、抑制性シナプス可塑性を引き起こす分子機構であると考えられる。

#### 受容体・細胞種特異的な受容体側方拡散の制御

細胞内カルシウム濃度依存的に側方拡散が変化

するという現象は、GABA<sub>A</sub>受容体以外でも観察されている。海馬のGABA<sub>A</sub>受容体とは逆に、細胞内カルシウム濃度が増加すると、海馬のAMPA受容体、脊髄神経細胞のグリシン受容体の側方拡散は低下し、受容体がシナプスに安定化される<sup>7)14)18)</sup>。この事実は、受容体の種類により、細胞内カルシウムシグナルの効果は異なるということを意味している。足場タンパク質など、受容体側方拡散を制御するタンパク質の違いにより説明できると予想されるが、その分子機構の解明は今後の課題である。また、同じ受容体でも、細胞が変わ

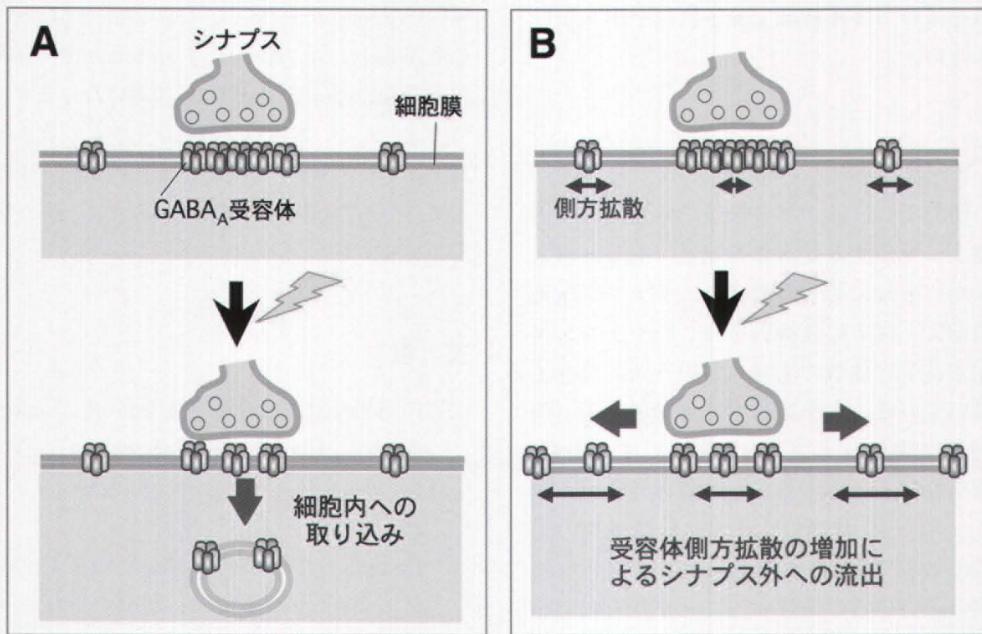


図5 本研究の結果から推測される抑制性シナプス可塑性の新しい分子機構

A:これまで考えられてきた抑制性シナプス可塑性の分子機構は、GABA<sub>A</sub>受容体が細胞膜表面から細胞内に取り込まれるためにシナプスに局在できる受容体数が少なくなることであった。実際、興奮性シナプスにおいては、AMPA受容体の細胞内への取り込みが興奮性神經伝達効率の減少を引き起こす原因となっている。

B:それに対し本研究では、側方拡散が増加することによりシナプス内に密集していたGABA<sub>A</sub>受容体がシナプス外に流出するため、抑制性シナプス伝達効率が低下することを示した。この新しい分子機構は、抑制性シナプス可塑性誘導に必要不可欠な、最初のステップであると考えられる。

れば異なる側方拡散制御を受ける。脊髄神経細胞のGABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散は、海馬神経細胞のそれと異なり、細胞内カルシウム濃度の影響を全く受けない<sup>18)</sup>。この違いは、脊髄の運動ニューロンのごく一部しか calcineurin を発現していないことに起因すると考えられる<sup>20)</sup>。受容体の側方拡散の制御に関わるタンパク質の発現量が組織・細胞ごとに異なることも、受容体側方拡散制御機構の多様性の背景にある可能性がある。

脱分極依存的なNMDA受容体を介したカルシウム流入がGABA作動性シナプス伝達効率を低下させることは、古くから報告されている<sup>10)11)</sup>。しかし、同じNMDA受容体からのカルシウム流入でも、異なる刺激プロトコールによっては逆にシナプスのGABA<sub>A</sub>受容体数が増加しシナプス伝達効率が増加するという報告もある<sup>21)</sup>。この一見矛盾した現象は、カルシウムにより活性化される下

流のシグナルカスケードの違いで説明できる。前者は calcineurin の活性化を必要とするのに対し<sup>12)</sup>、後者は Calcium-Calmodulin kinase II(CaMK II) の働きにより引き起こされる<sup>21)</sup>。Calcineurin と CaMKII の選択的な活性化機構は完全には明らかになっていないが、シナプス後部におけるカルシウム上昇の時間的・空間的パターンの違いがその違いを生み出しているのではないかと考えられている<sup>22)</sup>。カルシウムシグナルの時空間的パターンが受容体の側方拡散を決めていたのだとしたら、大変興味深い。本研究では過剰な神經興奮によって活性化された calcineurin が GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散の増大に関わることを示したが、刺激プロトコールによっては CaMKII が活性化され、GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散を全く逆の方向へ変化させているのかもしれない。今後の研究では、多様な細胞内カルシウムシグナルと受容体の

側方拡散を結びつける詳細な分子機構を明らかにしていきたい。

## おわりに

従来の研究では、シナプス伝達効率を決めるのは細胞膜上に発現する受容体の総数であると考えられてきた。それに対し本研究は、シナプス伝達効率の制御に「側方拡散制御を介したシナプス後膜に局在する受容体数の増減」という新たな分子機構が働いていることを提唱するものである（図5）。GABA作動性シナプスの異常は、てんかん、統合失調症をはじめとする多くの脳神経疾患の原因であり<sup>3)</sup>、GABA作動性シナプス伝達効率の出産や加齢による変化が、産後のうつ病やアルツハイマー病の記憶障害に関与することが知られている<sup>23)24)</sup>。本稿で示した結果は、神経興奮が過剰になっているてんかん患者の脳で GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散が増加している可能性を示唆するものである。今後、GABA<sub>A</sub>受容体の側方拡散制御の分子機構をさらに詳しく解明することで、てんかんをはじめとするさまざまな脳神経疾患の発病機序の解明や治療法の確立に貢献することが期待できる。

## 謝 辞

今回ご紹介した研究はパリ高等師範学校 (ENS)/INSERM U789と理化学研究所脳科学総合研究センター (RIKEN BSI) 発生神経生物学研究チームで行われた研究です。所属長 Antoine Triller 教授 (ENS/INSERM) と御子柴克彦チームリーダー (RIKEN BSI) による数々の助言、激励、あらゆる面でのサポートに、この場を借りて厚く御礼申し上げます。量子ドット1分子イメージングの共同研究者 Sabine Lévi 博士、Claude Schweizer 博士 (ENS/INSERM)、電気生理のデータ取得に全面的に協力してくださった Thomas Launey ユニットリーダー (RIKEN BSI) にも心より感謝いたします。また、1分子イメージングの画像解析に必要不可欠なコンピュータープログラムを開発した Maxime Dahan 博士 (ENS)、井上貴文教授 (早稲田大

学)、Victor Racine 博士 (Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore)、Jean-Baptiste Sibarita 博士 (Institut Curie, France) にも深謝いたします。最後になりましたが、本稿執筆の機会を与えて下さった山田真久ユニットリーダー (RIKEN BSI)、実験材料を提供して下さった国内外の研究者の方々に、改めて感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Fagiolini M, Fritschy JM, Low K, Mohler H, Rudolph U, Hensch TK. Specific GABA<sub>A</sub> circuits for visual cortical plasticity. *Science*, 303, 1681-1683 (2004).
- 2) Katagiri H, Fagiolini M, Hensch TK. Optimization of somatic inhibition at critical period onset in mouse visual cortex. *Neuron*, 53, 805-812 (2007).
- 3) Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*, 9, 331-343 (2008).
- 4) Sheng M, Kim MJ. Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science*, 298, 776-780 (2002).
- 5) Dahan M, Lévi S, Luccardini C, Rostaing P, Riveau B, Triller A. Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking. *Science*, 302, 442-445 (2003).
- 6) Triller A, Choquet D. Surface trafficking of receptors between synaptic and extrasynaptic membranes: and yet they do move! *Trends Neurosci*, 28, 133-139 (2005).
- 7) Heine M, Groc L, Frischknecht R, Beique JC, Lounis B, Rumbaugh G, Huganir RL, Cognet L, Choquet D. Surface mobility of postsynaptic AMPARs tunes synaptic transmission. *Science*, 320, 201-205 (2008).
- 8) Bannai H, Levi S, Schweizer C, Inoue T, Launey T, Racine V, Sibarita JB, Mikoshiba K, Triller A. Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dy-

- namics. *Neuron*, 62, 670-682 (2009).
- 9) Gaiarsa JL, Caillard O, Ben-Ari Y. Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci*, 25, 564-570 (2002).
  - 10) Wang JH, Stelzer A. Shared calcium signaling pathways in the induction of long-term potentiation and synaptic disinhibition in CA1 pyramidal cell dendrites. *J Neurophysiol*, 75, 1687-1702 (1996).
  - 11) Lu YM, Mansuy IM, Kandel ER, Roder J. Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. *Neuron*, 26, 197-205 (2000).
  - 12) Wang J, Liu S, Haditsch U, Tu W, Cochrane K, Ahmadian G, Tran L, Paw J, Wang Y, Mansuy I, Salter MM, Lu YM. Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produces long-term depression at CA1 inhibitory synapses. *J Neurosci*, 23, 826-836 (2003).
  - 13) Meier J, Vannier C, Serge A, Triller A, Choquet D. Fast and reversible trapping of surface glycine receptors by gephyrin. *Nat Neurosci*, 4, 253-260 (2001).
  - 14) Borgdorff AJ, Choquet D. Regulation of AMPA receptor lateral movements. *Nature*, 417, 649-653 (2002).
  - 15) Groc L, Heine M, Cognet L, Brickley K, Stephenson FA, Lounis B, Choquet D. Differential activity-dependent regulation of the lateral mobilities of AMPA and NMDA receptors. *Nat Neurosci*, 7, 695-696 (2004).
  - 16) Serge A, Fourgeaud L, Hemar A, Choquet D. Receptor activation and homer differentially control the lateral mobility of metabotropic glutamate receptor 5 in the neuronal membrane. *J Neurosci*, 22, 3910-3920 (2002).
  - 17) Bogdanov Y, Michels G, Armstrong-Gold C, Haydon PG, Lindstrom J, Pangalos M, Moss SJ. Synaptic GABA<sub>A</sub> receptors are directly recruited from their extrasynaptic counterparts. *Embo J*, 25, 4381-4389 (2006).
  - 18) Levi S, Schweizer C, Bannai H, Pascual O, Charrier C, Triller A. Homeostatic regulation of synaptic GlyR numbers driven by lateral diffusion. *Neuron*, 59, 261-273 (2008).
  - 19) Bannai H, Levi S, Schweizer C, Dahan M, Triller A. Imaging the lateral diffusion of membrane molecules with quantum dots. *Nat Protoc*, 1, 2628-2634 (2006).
  - 20) Strack S, Wadzinski BE, Ebner FF. Localization of the calcium / calmodulin-dependent protein phosphatase, calcineurin, in the hindbrain and spinal cord of the rat. *J Comp Neurol*, 375, 66-76 (1996).
  - 21) Marsden KC, Beattie JB, Friedenthal J, Carroll RC. NMDA receptor activation potentiates inhibitory transmission through GABA receptor-associated protein-dependent exocytosis of GABA(A) receptors. *J Neurosci*, 27, 14326-14337 (2007).
  - 22) Yang SN, Tang YG, Zucker RS. Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic  $[Ca^{2+}]_i$  elevation. *J Neurophysiol*, 81, 781-787 (1999).
  - 23) Maguire J, Mody I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Neuron*, 59, 207-213 (2008).
  - 24) Yoshiike Y, Kimura T, Yamashita S, Furudate H, Mizoroki T, Murayama M, Takashima A. GABA (A) receptor-mediated acceleration of aging-associated memory decline in APP/PS1 mice and its pharmacological treatment by picrotoxin. *PLoS One*, 3, e3029 (2008).

## 輝け次代の担い手たち

# 細胞接着分子 L1 細胞内ドメインの脳発達への役割

中村 雪子

(奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科)

### はじめに

細胞接着分子 L1 は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、神経系の発達に必須である<sup>1)~3)</sup>。ヒトでは現在までに 140 以上もの L1 遺伝子変異が見つかっており、変異によって起こる病的状態としては水頭症、MASA シンドローム（精神遲滞、失語症、歩行障害、母指の内転）などが挙げられる。今までの研究から L1 は神経伸張<sup>4)</sup>、軸索の束化<sup>5)</sup>、ミエリン化<sup>6)</sup>、シナプス形成<sup>7)</sup>などに役割を果たすことが報告されているが、これらの様々な機能は 1 回膜貫通型タンパク質である L1 の細胞外ドメイン（L1ED : L1 extracellular domain）と細胞内ドメイン（L1CD : L1 cytoplasmic domain）に相互作用する多くの分子によって制御されている<sup>8)9)</sup>。

L1ED は L1-L1 のホモフィリックな結合に加えて<sup>10)</sup>、CNTN2/axonin-1/TAG-1<sup>11)</sup>、integrin<sup>12)</sup>、neuropilin-1<sup>13)</sup>などとヘテロフィリックに結合し、L1CD は AP-2、ankyrin-2 (Ank2)、ezrin-radixin-moesin (ERM) と結合する。特に L1CD は種間で保存性が高く<sup>14)</sup>、驚くことに哺乳類ではアミノ酸配列が 100% 同一でありこの領域の重要性が予想される。加えてこのドメインの変異は MASA シンドロームに代表される障害を引き起こすことから<sup>15)</sup>、我々はこのドメインに注目し 3 種の L1CD 変異マウスを作成し L1CD の機能を検討した<sup>16)</sup>。

### L1CD マウスの作成

L1CD にはいくつかの重要な領域が報告されて

いる。L1 はニューロン、グリアとともに発現が認められるが、ニューロンに発現する L1 のみが細胞内ドメインの RSLE 配列を含んでいる。1 アミノ酸 N 端側のチロシンを含んだ YRSL 配列はクラスリングアダプターである AP-2 と結合し L1 のエンドサイトーシスに関与する<sup>17)~19)</sup>。また同時にこの配列は ERM との結合領域<sup>20)21)</sup>でもあり軸索のガイダンスとプランチング<sup>22)23)</sup>に重要であると考えられている。さらに C 末端側にある Ank2 との結合領域は、アクチン骨格との結合に関与する<sup>17)24)</sup>。

そこで L1 の「AP-2 及び ERM との結合」と「Ank2 との結合」による機能を区別するために 3 種のノックインマウスの作成を試みた（図 1A）。L1<sup>Y1176A</sup> マウスは 1 アミノ酸置換（YRSL → ARSL）することで AP-2 及び ERM との結合は阻害されるがそれ以外の細胞内ドメインは保存している。他の 2 つのライン（L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>）は欠損型で、L1<sup>1180</sup> マウスは 1180 以降の C 末端を欠如し AP-2 と ERM 結合サイトは保存されているが、Ank2 との結合サイトは欠いている。L1<sup>1152</sup> マウスは細胞内ドメインの 114 アミノ酸のうちほとんどの領域である 105 アミノ酸を欠いている。我々はこれらの 3 種の L1CD 変異マウス（L1<sup>Y1176A</sup>、L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup> マウス）をスピードコンジェニックを使ってバッククロスを行い、110 マイクロサテライトマーカーに基づいて目的配列以外の 98% 以上が C57BL/6J と相同であるものののみを実験に使用した。これらの L1CD 変異マウスが予想通りの分子量の L1 タンパク質を産生することを確認するために、L1 の異なる領域を認識する 3 種の抗体

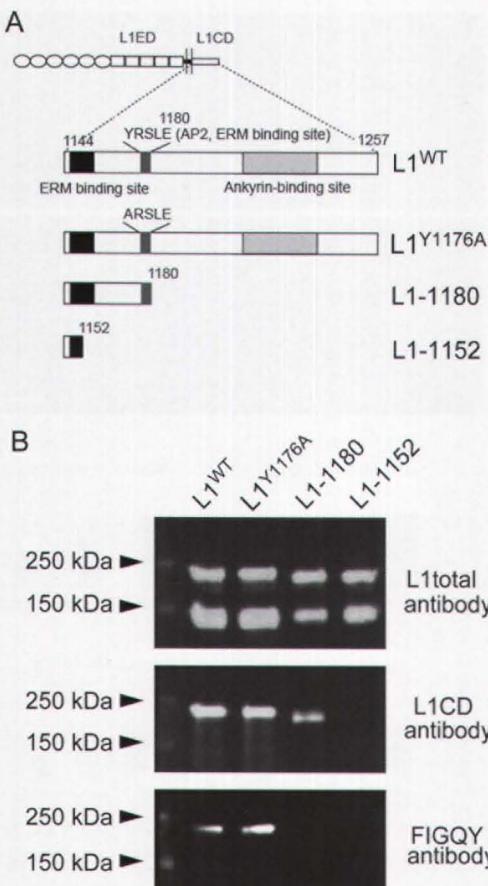


図1 L1CD 変異マウスの作成

A. L1CD 変異マウスの概略図。AP2、ERM、Ankyrin 結合領域をハイライトで示す。  
 B. L1CD 変異マウスの L1 タンパク質の発現。マウス脳を L1ED 抗体で免疫沈降した後、L1 の様々な領域を認識する抗体でウエスタンプロットを行った。L1total antibody は L1 細胞外、細胞内領域を共に認識、L1CD antibody は L1 細胞内領域を認識、FIGQY antibody はアンキリン結合部位である FIGQY 領域を認識する。(文献 16 より一部改変して転載)

(L1total, L1CD, FIGQY antibody) を用いてウエスタンプロットにより調べた。特に FIGQY 配列は L1 以外の分子にも存在するので、L1 のみのバンドを検出するため、L1 の細胞外を認識する抗体 (L1ED antibody) を用いて脳の膜分画を免疫沈降した後にそれぞれの抗体で反応を行った。そのためこの実験ではタンパク产生量の検討はできないが、目的の分子量の L1 が产生されるか明らかに

することができる。その結果、全ての L1CD 変異マウスは目的の位置にバンドを示し、予想通りの分子量の L1 タンパク質が発現していることが明らかとなった(図 1B)。

### L1CD は L1 の軸索への輸送に必須ではない

L1 の細胞外ドメインの変異 (C264Y) によって細胞体から神経突起への L1 の輸送が阻害されることが報告されている<sup>25)</sup>。L1 の輸送には L1CD の YRSL 配列が関与するという報告があるが<sup>18)</sup>、YRSL 配列に変異を入れた実験において輸送は阻害されないという報告もある<sup>17)26)27)</sup>。そこで L1CD が L1 の輸送に必須であるのか検討するために、海馬初代神経培養系で L1 の局在を検討した(図 2)<sup>16)</sup>。L1 は長い神経突起及びその先端の成長円錐にまで発現が認められるが、全ての L1CD 変異マウスの海馬初代神経培養で同様の観察結果が得られ、加えてその L1 免疫陽性反応は L1<sup>WT</sup> マウスと比べて低下していなかった。むしろ L1<sup>1152</sup> マウスでは L1 タンパク質が L1<sup>WT</sup> に比べ多く產生されていた。これらの結果から L1CD は L1 の細胞体から軸索への輸送には必須ではないことが明らかとなった。

### 膜直下の ERM 結合領域は神経突起のブランチングに重要である

L1<sup>WT</sup> マウスの神経細胞は L1-Fc コーティング上では非常に長い神経突起を伸張するが、L1<sup>KO</sup> マウス (L1 遺伝子欠損マウス) では神経突起を伸ばすことができない。このことから L1 が神経突起伸張に重要であることがわかる。In vitro の研究から、L1CD は神経突起の伸張とブランチングに関与し、脳構築の時期において軸索を目的の領域に誘導する際に重要であると考えられている<sup>28)~30)</sup>。そこで L1CD の神経突起伸張に与える影響を検討するために、海馬初代培養系を用いて神経突起の形態の検討を行った(図 3)。測定方法として多くの神経細胞の解析が可能で、観察者の先入観が入らない High Content Analysis Method-

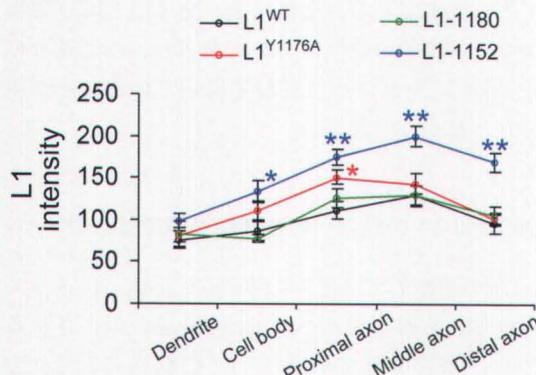


図 2 L1CD 変異マウスでは L1 タンパク質の軸索への輸送は阻害されない。

海馬初代培養をラミニン上で 3 日間培養、L1total antibody で染色後、神経細胞の様々な領域の L1 免疫陽性強度を測定し L1 タンパク質の輸送を確認した。

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001

(文献 16 より一部改変して転載)

ologies を用いて自動的にトレースと形態の分析を行った(図 3)。しかし L1CD 変異マウスは 3 種類とも L1<sup>WT</sup> マウスと同様に L1-Fc 上で非常に長い神経突起を伸張し、L1CD は神経突起伸張には必須ではないことが明らかとなった(図 3B)。L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup> マウスでは L1<sup>WT</sup> と同様に L1-Fc 上の培養でプランチングの増加が認められたが、L1<sup>1152</sup> マウスではプランチングが全く促進されなかった(図 3B、C)。これらの結果から、L1-Fc 上で膜直下の ERM 結合領域が神経突起のプランチングに重要であることが明らかとなった。

#### L1<sup>1152</sup>、L1<sup>1180</sup> マウスで運動機能障害が認められた

L1<sup>KO</sup> マウスでは形態・組織構造の異常、空間学習障害、運動機能障害が認められることからこれらの異常に L1CD が関与するのか検討した。出生率は L1<sup>KO</sup> マウスでは 9% とメンデル比を大きく下回っているが、3 種の L1CD マウスはどれも正常な出生率を示した。また生後 8 週齢の体重は L1<sup>WT</sup> マウスとほぼ同様であり、L1<sup>KO</sup> マウスの特徴であるドーム頭などは認めらなかった。

形態・組織構築について、L1<sup>KO</sup> マウスでは水頭症、海馬と小脳の萎縮、脳梁の非形成、過東化、

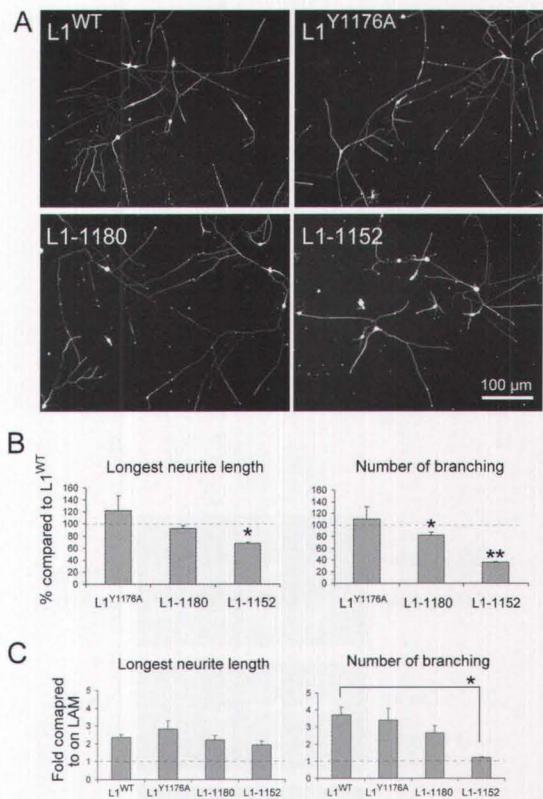


図 3 L1<sup>1152</sup> マウスでは軸索のプランチングが阻害される。  
A L1CD 変異マウス海馬初代培養。L1-Fc 上で 3 日間培養後、 $\beta$ -tubulin3 抗体で染色し神経細胞の形態を示す。

B 神経突起の長さとプランチングの数を示す。特に L1<sup>1152</sup> マウスではプランチングの数の大幅な減少が認められる。\* p < 0.05, \*\* p < 0.001

C L1-Fc 上での神経突起伸張度をラミニン上で培養したものとの比較。L1-Fc 上で培養することにより、全ての L1CD 変異マウスで神経突起の伸張は促進されるが、プランチングについて L1<sup>1152</sup> マウスのみ促進は認められていない。\* p < 0.05

(文献 16 より一部改変して転載)

錐体路の異常など多くの障害が認められているが<sup>15)30)~34)</sup>、L1CD マウスではこれらの全ての異常は認められなかった(図 4)<sup>16)</sup>。

空間学習能力は L1<sup>KO</sup> マウスではモリス水迷路によって空間学習に障害があることが報告されている<sup>35)</sup>。そこで空間学習能力を検討するために、我々は放射状水迷路試験<sup>36)</sup>を行ったが、全ての L1CD 変異マウスにおいてプラットフォームに到着する時間及び間違ったアームに入る回数も

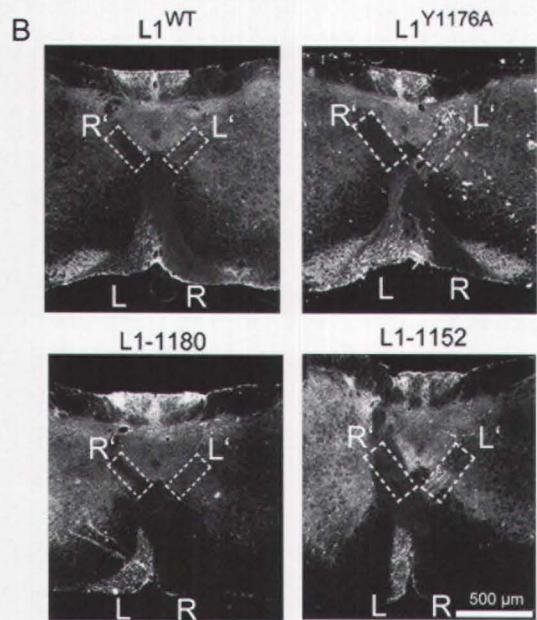
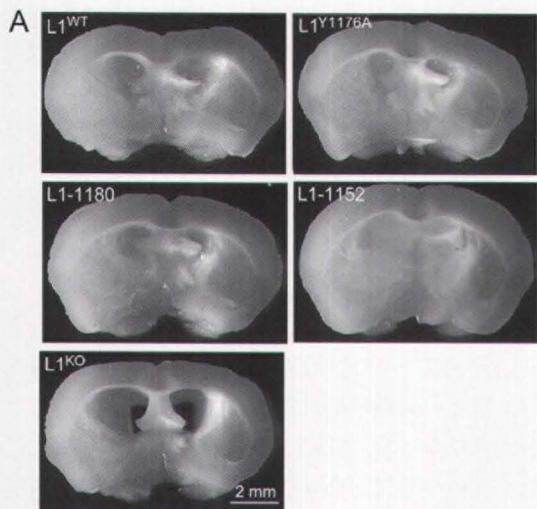


図 4 L1CD 変異マウスでは形態異常は認められない。  
A 脳の冠状切片。L1<sup>KO</sup> マウスでは脳室の拡大が認められ水頭症の形態を示すが、L1CD 変異マウスでは認められない。  
B 錐体交叉領域を示す。BDA (biotinylated dextran amine) の左運動皮質へのインジェクションにより、どのマウスもラベルされた錐体路は腹側では左 (L)、背側では右 (L') に観察され正常な錐体交叉が認められる。  
(文献 16 より一部改変して転載)

L1<sup>WT</sup> マウスと比べて劣っていなかった<sup>[16]</sup>。つまりこれらの結果には L1CD は空間学習記憶においても必須なドメインではないことを示す。

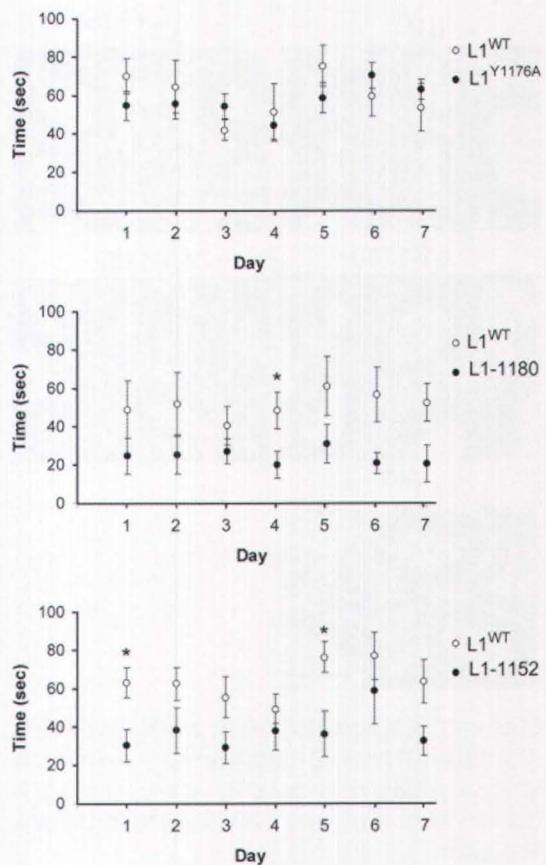


図 5 L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup> マウスで運動機能の低下が認められる。Accelerated rotarod を用いてローターにとどまっている時間を 7 日間測定したところ、L1<sup>WT</sup> マウスに比べ L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup> マウスではその時間の減少が認められ、運動機能に障害があることを示された。\* p < 0.05  
(文献 16 より一部改変して転載)

運動機能について、L1<sup>KO</sup> マウスではローターから簡単に落ちてしまうことが報告されている<sup>[37]</sup>。そこで運動機能を検討するために我々は Accelerate rotarod test を行い、回転するローターの上にとどまっている時間を測定した (図 5)。L1<sup>Y1176A</sup> マウスは L1<sup>WT</sup> と同様に長い間ローター上にとどまることができたが、L1<sup>1180</sup> と L1<sup>1152</sup> マウスのパフォーマンスは L1<sup>WT</sup> に比べ低下していた。以上により Ank2 結合領域を含む L1CD の C 末端領域は成熟マウスの運動機能に重要であることが示唆された。

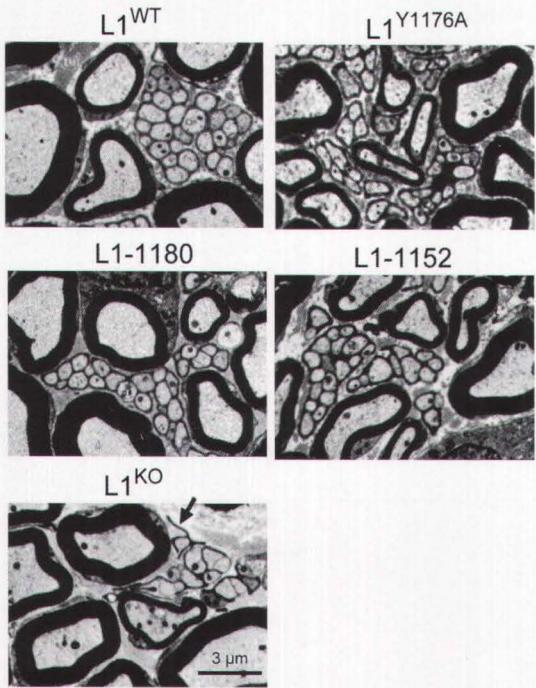


図6 L1CD 変異マウスは正常な無髓、有髓神経構造を示す。生後8週齢坐骨神経の電子顕微鏡像。L1<sup>KO</sup>マウスでは軸索をシュワン細胞のプロセスが覆っていないものも存在するが（矢印）、L1CD マウスの無髓、有髓神経は正常な構造を示す。

（文献16より一部改変して転載）

#### L1CD マウスの無髓神経、有髓神経構造は正常である

3種全てのL1CD 変異マウスでは運動機能に重要な役割を果たす小脳において形態的な異常は認められていない<sup>16)</sup>。しかし小脳だけでなく、末梢神経の有髓および無髓神経の発達も運動機能にとって重要であり、L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスの運動機能障害がこれらに起因する可能性が考えられる。L1<sup>WT</sup>マウスでは坐骨神経の無髓神経は1つ1つがシュワン細胞のプロセスによって取り囲まれているが、L1<sup>KO</sup>マウスでは完全には覆われていない神経が多く存在する<sup>1)38)39)</sup>。そこでL1CD 変異マウスについて検討したところシュワン細胞のプロセスは正常な構造を示していた（図6）<sup>16)</sup>。次に有髓神経の微細構造についてg-ratioの測定によりL1<sup>KO</sup>マ

ウスのミエリンはL1<sup>WT</sup>マウスよりも薄いことが明らかとなったが、L1CD 変異マウスではL1<sup>WT</sup>と比べミエリンの厚さに有意な差はなかった<sup>16)</sup>。以上の結果から、L1CDにおける末梢神経系の有髓・無髓神経は正常構造を保っていると考えられる。

#### L1CD は L1 の恒常的な発現に必須である

L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスは運動機能障害が認められたが、形態・組織学的に顕著な差異を検出することができなかった。Ank2との結合はL1の安定化に働くという報告があり<sup>40)~42)</sup>、L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスはAnk2の結合領域を欠損している。そこで生後7日齢と7週齢のマウス脳を用いてL1タンパク質の発現と局在の検討を行った（図7）。どのL1CD 変異マウスにおいても生後7日齢でのL1の局在はL1<sup>WT</sup>マウスと差は認められなかつたが（図7A）、L1タンパク質発現レベルをウエスタンプロットによって定量化した結果、L1<sup>WT</sup>マウスに比べL1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスのL1タンパク量は約50%減少していた（図7A）。生後7週齢ではその傾向がより顕著でウエスタンプロットではほとんどバンドが認められず、海馬、小脳、さらにL1の発現が高い領域である分界条、海馬采、視床下部<sup>43)</sup>においてもほぼL1免疫陽性反応は認められなかつた（図7B）。一方同時期のマウスのL1mRNA発現量は減少していない（図7C）。以上のことからL1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウス共通の欠損配列であるRSLEからC末端側の領域がL1の恒常的な発現に必須であることが明らかとなつた。

#### 終わりに

本研究で使用した3種のL1CD 変異マウスは、哺乳類において100%アミノ酸配列が保存されているL1CDに注目した新規のモデルである。現在までの細胞生物学、生化学、分子生物学による多くの研究によってL1CDはシグナリング、トラフィッキング、細胞骨格との結合に重要な結合サイトであると報告されていた<sup>8)44)</sup>。本研究でL1CD

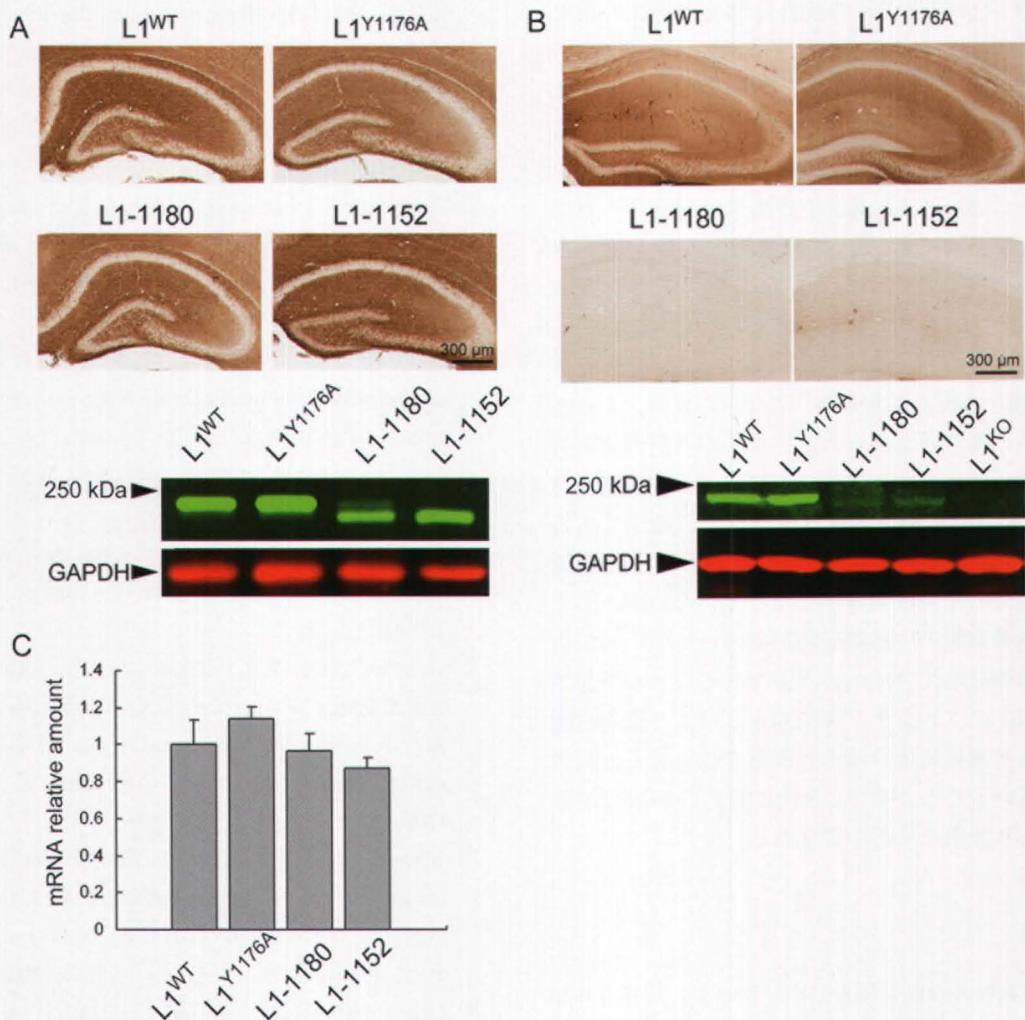


図7 L1タンパク質の発現の大幅な減少が生後7週齢のL1<sup>1152</sup>、L1<sup>1180</sup>マウスで認められる。

A (上) LIED antibody を使用し、生後7日齢の海馬におけるL1の局在を示す(茶色)。L1の局在はL1<sup>WT</sup>マウスとL1CD変異マウスで差は認められない。(下) LIED antibody を用いて全脳をウエスタンプロットした結果を示す。下の赤いバンドはGAPDHのローディングコントロールを示す。

B (上) 同抗体を使用し、生後7週齢の海馬におけるL1の局在を示す(茶色)。L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスでは大幅なL1タンパク質の減少が認められる。(下) ウエスタンプロットの結果、L1<sup>1180</sup>、L1<sup>1152</sup>マウスで大幅なL1タンパク質の減少が認められる。一番右のラインはL1<sup>KO</sup>のネガティブコントロールを示す。

C 生後7週齢でのL1mRNAの発現レベルを示す。q-PCRを行いβアクチンでノーマライズした後、L1mRNAの相対量をグラフに示している。L1CD変異マウスはL1<sup>WT</sup>マウスと同程度のL1mRNAを発現している。

(文献16より一部改変して転載)

変異マウスを用いて中枢神経系、末梢神経系広範にわたって検討した結果から、L1CDはLIEDの変異で認められるような顕著な形態・組織構造の構築もしくは維持には関与しないもののL1タンパク質の恒常的な発現そして運動機能に重要であ

ることが示された。

L1タンパク質の減少が認められたL1<sup>1180</sup>とL1<sup>1152</sup>マウスは共通して1180以降のC末端、つまりAnk2との結合サイトを欠損している。L1-Ank2との結合は発生の後期および成熟期での

L1とアクチン骨格との結合に働くと考えられていること、またAnk2遺伝子欠損マウスではL1の発現が脳で完全に消失していることから、L1-Ank2の結合の欠如が成熟期でのL1タンパク質発現の減少を引き起こしたと考えられる。

ヒトにおいてL1遺伝子の変異は対麻痺や母指内転を引き起こすが、特に母指内転は前腕の内転筋への神経支配が障害されていると予想されている<sup>45)46)</sup>。L1<sup>1180</sup>マウスと酷似したヒトにおける変異S1181X<sup>47)48)</sup>そしてL1<sup>1152</sup>マウスに似た変異R1166X<sup>49)</sup>の報告があるが、これらの変異によって脳構築の異常は認められていないが運動機能障害を示す。これらのこと及び本研究から成熟期におけるL1の恒常的な発現は運動機能に必須であると考えられる。L1<sup>1180</sup>とL1<sup>1152</sup>マウスが示した運動機能障害の原因は明らかになっていないが、おそらく運動機能の中枢神経回路網のいくつかの側面および神経筋接合部への異常があることが予想される。L1はプレシナップスに局在し、L1の機能を阻害すると神経筋接合部の形態を変化させると報告されていることから<sup>50)</sup>、今後これらの領域に注目したより詳細な解析が望まれる。

## 謝 辞

本稿執筆の機会を与えてくださいました日本神経化学会編集委員の諸先生方に深く感謝致します。本稿で紹介させていただいた著者の研究はアメリカ合衆国マイアミ大学マイアミプロジェクトVance Lemmon研究室で行われたもので、Vance Lemmon教授そして共著者Dr. Suni Leeをはじめ同研究室の全ての方そして多くの他の研究室の方々にサポートをしていただき、大変恵まれた研究環境を与えていただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Dahme M., et al. Disruption of the mouse L1 gene leads to malformations of the nervous system. *Nat Genet*, 17, 346-349 (1997).
- 2) Kamiguchi H., Hlavin M.L., Lemmon V.. Role of L1 in neural development: what the knockouts tell us. *Mol Cell Neurosci*, 12, 48-55 (1998).
- 3) Kenrick S., Jouet M., Donnai D.. X linked hydrocephalus and MASA syndrome. *J Med Genet*, 33, 59-65 (1996).
- 4) Lagena C., Lemmon V.. An L1-like molecule, the 8D9 antigen, is a potent substrate for neurite extension. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, 7753-7757 (1987).
- 5) Stallcup W.B., Beasley L.. Involvement of the nerve growth factor-inducible large external glycoprotein (NILE) in neurite fasciculation in primary cultures of rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82, 1276-1280 (1985).
- 6) Barbin G., et al. Axonal cell-adhesion molecule L1 in CNS myelination. *Neuron Glia Biol*, 1, 65-72 (2004).
- 7) Godenschwege T.A., Kristiansen L.V., Uthaman S.B., Hortsch M., Murphey R.K.. A conserved role for Drosophila Neuroglian and human L1-CAM in central-synapse formation. *Curr Biol*, 16, 12-23 (2006).
- 8) Maness P.F., Schachner M.. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci*, 10, 19-26 (2007).
- 9) Hortsch M., Nagaraj K., Godenschwege T.A.. The interaction between L1-type proteins and ankyrins—a master switch for L1-type CAM function. *Cell Mol Biol Lett*, 14, 57-69 (2009).
- 10) Grumet M., Edelman G.M.. Neuron-glia cell adhesion molecule interacts with neurons and astroglia via different binding mechanisms. *J Cell Biol*, 106, 487-503 (1988).
- 11) Kuhn T.B., Stoeckli E.T., Condrau M.A., Rathjen F.G., Sonderegger P.. Neurite outgrowth on immobilized axonin-1 is mediated by a heterophilic interaction with L1 (G4). *J Cell Biol*, 115, 1113-1126 (1991).
- 12) Ruppert M., Aigner S., Hubbe M., Yagita H., Altevogt P.. The L1 adhesion molecule is a cellular ligand for VLA-5. *J Cell Biol*, 131, 1881-1891 (1995).

- 13) Castellani V., Chedotal A., Schachner M., Faivre-Sarrailh C., Rougon G.. Analysis of the L1-deficient mouse phenotype reveals cross-talk between Sema3A and L1 signaling pathways in axonal guidance. *Neuron*, 27, 237-249 (2000).
- 14) Hortsch M.. Structural and functional evolution of the L1 family: are four adhesion molecules better than one? *Mol Cell Neurosci*, 15, 1-10 (2000).
- 15) Fransen E., Van Camp G., Vits L., Willems P.J.. L1-associated diseases: clinical geneticists divide, molecular geneticists unite. *Hum Mol Genet*, 6, 1625-1632 (1997).
- 16) Nakamura Y., Lee S., Haddox C., Weaver E., Lemmon V.. The role of the cytoplasmic domain of the L1 cell adhesion molecule in brain development. *J Comp Neurol*, in press.
- 17) Yap C.C., et al. Pathway selection to the axon depends on multiple targeting signals in NgCAM. *J Cell Sci*, 121, 1514-1525 (2008).
- 18) Kamiguchi H., Lemmon V.. A neuronal form of the cell adhesion molecule L1 contains a tyrosine-based signal required for sorting to the axonal growth cone. *J Neurosci*, 18, 3749-3756 (1998).
- 19) Dequidt C., et al. Fast turnover of L1 adhesions in neuronal growth cones involving both surface diffusion and exo/endocytosis of L1 molecules. *Mol Biol Cell*, 18, 3131-3143 (2007).
- 20) Dickson T.C., Mintz C.D., Benson D.L., Salton S.R.. Functional binding interaction identified between the axonal CAM L1 and members of the ERM family. *J Cell Biol*, 157, 1105-1112 (2002).
- 21) Sakurai T., et al. Interactions between the L1 cell adhesion molecule and ezrin support traction-force generation and can be regulated by tyrosine phosphorylation. *J Neurosci Res*, 86, 2602-2614 (2008).
- 22) Cheng L., Itoh K., Lemmon V.. L1-mediated branching is regulated by two ezrin-radixin-moesin (ERM)-binding sites, the RSLE region and a novel juxtamembrane ERM-binding region. *J Neurosci*, 25, 395-403 (2005).
- 23) Mintz C.D., et al. ERM proteins regulate growth cone responses to Sema3A. *J Comp Neurol*, 510, 351-366 (2008).
- 24) Davis J.Q., Bennett V.. Ankyrin binding activity shared by the neurofascin/L1/NrCAM family of nervous system cell adhesion molecules. *J Biol Chem*, 269, 27163-27166 (1994).
- 25) Runker A.E., Bartsch U., Nave K.A., Schachner M.. The C264Y missense mutation in the extracellular domain of L1 impairs protein trafficking in vitro and in vivo. *J Neurosci*, 23, 277-286 (2003).
- 26) Sampo B., Kaech S., Kunz S., Bunker G.. Two distinct mechanisms target membrane proteins to the axonal surface. *Neuron*, 37, 611-624 (2003).
- 27) Wisco D., et al. Uncovering multiple axonal targeting pathways in hippocampal neurons. *J Cell Biol*, 162, 1317-1328 (2003).
- 28) Buhusi M., Schlatter M.C., Demyanenko G.P., Thresher R., Maness P.F.. L1 interaction with ankyrin regulates mediolateral topography in the retinocollicular projection. *J Neurosci*, 28, 177-188 (2008).
- 29) Kamiguchi H., Lemmon V.. Recycling of the cell adhesion molecule L1 in axonal growth cones. *J Neurosci*, 20, 3676-3686 (2000).
- 30) Wiencken-Barger A.E., Mavity-Hudson J., Bartsch U., Schachner M., Casagrande V.A.. The role of L1 in axon pathfinding and fasciculation. *Cereb Cortex*, 14, 121-131 (2004).
- 31) Cohen N.R., et al. Errors in corticospinal axon guidance in mice lacking the neural cell adhesion molecule L1. *Curr Biol*, 8, 26-33 (1998).
- 32) Demyanenko G.P., Shibata Y., Maness P.F.. Altered distribution of dopaminergic neurons in the brain of L1 null mice. *Brain Res Dev Brain Res*, 126, 21-30 (2001).
- 33) Ohyama K., et al. Neural cell adhesion molecule L1 is required for fasciculation and routing of thalamocortical fibres and corticothalamic fibres. *Neurosci Res*, 48, 471-475 (2004).
- 34) Rolf B., Kutschke M., Bartsch U.. Severe hydrocephalus in L1-deficient mice. *Brain Res*, 891, 247-252 (2001).

- 35) Fransen E., et al. L1 knockout mice show dilated ventricles, vermis hypoplasia and impaired exploration patterns. *Hum Mol Genet*, 7, 999-1009 (1998).
- 36) Alamed J., Wilcock D.M., Diamond D.M., Gordon M.N., Morgan D.. Two-day radial-arm water maze learning and memory task; robust resolution of amyloid-related memory deficits in transgenic mice. *Nat Protoc*, 1, 1671-1679 (2006).
- 37) Pratte M., Rougon G., Schachner M., Jamon M.. Mice deficient for the close homologue of the neural adhesion cell L1 (CHL1) display alterations in emotional reactivity and motor coordination. *Behav Brain Res*, 147, 31-39 (2003).
- 38) Haney C.A., et al. Heterophilic binding of L1 on unmyelinated sensory axons mediates Schwann cell adhesion and is required for axonal survival. *J Cell Biol*, 146, 1173-1184 (1999).
- 39) Itoh K., et al. Disrupted Schwann cell-axon interactions in peripheral nerves of mice with altered L1-integrin interactions. *Mol Cell Neurosci*, 30, 131-136 (2005).
- 40) Garver T.D., Ren Q., Tuvia S., Bennett V.. Tyrosine phosphorylation at a site highly conserved in the L1 family of cell adhesion molecules abolishes ankyrin binding and increases lateral mobility of neurofascin. *J Cell Biol*, 137, 703-714 (1997).
- 41) Gil O.D., et al. Ankyrin binding mediates L1CAM interactions with static components of the cytoskeleton and inhibits retrograde movement of L1CAM on the cell surface. *J Cell Biol*, 162, 719-730 (2003).
- 42) Scotland P., Zhou D., Benveniste H., Bennett V.. Nervous system defects of AnkyrinB ( - / - ) mice suggest functional overlap between the cell adhesion molecule L1 and 440-kD AnkyrinB in premyelinated axons. *J Cell Biol*, 143, 1305-1315 (1998).
- 43) Munakata H., et al. Distribution and densitometry mapping of L1-CAM immunoreactivity in the adult mouse brain—light microscopic observation. *BMC Neurosci*, 4, 7 (2003).
- 44) Kamiguchi H., Lemmon V.. IgCAMs: bidirectional signals underlying neurite growth. *Curr Opin Cell Biol*, 12, 598-605 (2000).
- 45) Holtzman R.N., Garcia L., Koenigsberger R.. Hydrocephalus and congenital clasped thumbs: a case report with electromyographic evaluation. *Dev Med Child Neurol*, 18, 521-524 (1976).
- 46) Kanemura Y., et al. Molecular mechanisms and neuroimaging criteria for severe L1 syndrome with X-linked hydrocephalus. *J Neurosurg*, 105, 403-412 (2006).
- 47) Macias V.R., Day D.W., King T.E., Wilson G.N.. Clasped-thumb mental retardation (MASA) syndrome: confirmation of linkage to Xq28. *Am J Med Genet*, 43, 408-414 (1992).
- 48) Weller S., Gartner J.. Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in the L1CAM gene. *Hum Mutat*, 18, 1-12 (2001).
- 49) Kanemura Y., Takuma Y., Kamiguchi H., Yamasaki M.. First case of L1CAM gene mutation identified in MASA syndrome in Asia. *Congenit Anom (Kyoto)*, 45, 67-69 (2005).
- 50) Triana-Baltzer G.B., Liu Z., Berg D.K.. Pre- and postsynaptic actions of L1-CAM in nicotinic pathways. *Mol Cell Neurosci*, 33, 214-226 (2006).

## 研究室紹介

# 自然科学研究機構生理学研究所 多次元共同脳科学推進センター

吉田 明

多次元共同脳科学推進センターは、平成 20 年 4 月に生理学研究所（以下生理研）に設立された新しいセンターです。このセンターは、現在のところ生理研及び基礎生物学研究所から 6 名の教授（併任）が参画し、また、全国から様々な分野の研究者に客員教授（14 名）、客員准教授（1 名）として参画していただいています。私は平成 20 年の 8 月にセンター全体のコーディネートを行う特任教授（プログラムオフィサー）として赴任しました。今回この多次元共同脳科学推進センターについて紹介します。

脳科学は、分子から細胞、神経回路、脳、個体、集団といった幅広い階層を対象とし、また、情報科学やロボット工学などの工学系の分野から、心理学や経済学などの人文・社会科学系の分野まで様々な関わりを持つようになってきています。当センターでは、大学共同利用機関としての生理研を一つの場として活用し、国内外の様々な研究者を結びつけることによって、ますます広がりつつある脳科学研究を多次元的に推進したいと考えています。

センターのミッションは大きく分けて 2 つあります。一つは脳科学に関連する多様な研究者間の共同研究の促進に寄与すること。二つ目は、融合的な研究を推進できる若手研究者の人材育成の支援です。これらはそれぞれ別々に実施するだけではなく、相互に関連し合いながら活動を進めて行くべきであると考えています。

共同研究の推進については、初めから脳科学全体を捉えるのはあまりにも広範過ぎるので、当センター設立にあたっては、まず特定の 2 つの研究領域について研究室を設置し、加えて将来の新領



域を探索する研究室を設置しました。2 つの研究領域に対する研究室とは脳内情報抽出表現研究室と靈長類脳基盤研究開発室です。前者は、工学や人文・社会科学と急速に関連してきている一つ融合的研究領域、脳活動から情報を抽出しそれを外部機器の操作や脳にフィードバックしてリハビリテーションに役立てるなどのいわゆるブレイン・マシン・インターフェースに関わる研究を対象としています。後者は、ウイルスベクター等による靈長類の脳での遺伝子発現技術やそれに基づく機能解析等を対象としています。新領域の探索については、脳科学新領域開拓研究室が設置されています。こちらでは、脳の異なる階層を対象とする研究者や異分野の研究者を交えて、少し遠い将来を見据えて、脳科学に今後どのような展開を考えられるかを様々な形で議論する公開あるいは非公開のブレイントーミングを企画したりしています。

こうした研究室に所属する客員の方の協力の下、若手研究者に対する脳科学に関わるレクチャーやトレーニングも実施しています。20 年度

はモデル講義などで試行錯誤していましたが、21年度には運動制御に関わる神経回路を中心に、解剖学や機能解析手法の講義及び実習を1週間集中して実施しました。ヒト、サル、ラット、マウスの脳の解剖実習を行い、系統的な共通点や差異についての理解を深める点がユニークで、全国から受講した若手研究者にとっては有意義な機会を提供できたようです。また特に生理研が大学共同利用機関であるという立場から、大学等では通常その大学自身の学生が中心とならざるを得ないところ、様々な大学や研究機関に所属する若手にこうした機会を与えることができるということが特色でもあります。様々な専門性を有する若手研究者に対し、今後ともこのような企画をさらに発展させていきたいと考えています。

設立当時のセンターの組織としては、この3研究室に加えて霊長類のナショナルバイオリソースの中核機関としての役割を担うNBR事業推進室があります。平成21年度からはこれらに加えて、新たに流動連携研究室を発足させました。この研究室は、昨今次第に整備されてきているサバティカル制度等を利用して、長期滞在型の共同研究を行うことを支援するものであります。これまでの研究テーマを別のものに切り替え、試行的に研究を進めたい場合や、新しい研究手法等を取り入れたい場合など、最先端の研究環境を有する生理研に長期間（3ヶ月～1年）滞在してじっくり共同研究を行うため、客員教授、客員准教授、あるいは客員助教としてこの研究室に在籍できる制度です。

サバティカル制度といえば、まだ日本ではなかなか制度を持っている大学等が少ないと思われが

ちで、実は私も最近までそう思っていました。しかし、国立大学法人化に伴い法人職員を非公務員型とすることでサバティカル等の弾力的な勤務時間管理の導入が進められてきています。

具体的には、平成20年度におけるサバティカル等の規定の整備及び準備状況としては、学校種別に国立86校で52.3%、公立93校で16.1%、私立867校で17.5%の整備率という統計が出ています（文部科学省科学技術・学術審議会学術分科会研究環境基盤部会（第42回）大学共同利用機関法人に関する基礎資料（追補版）より）。全体では20%強の大学等でなんらかのサバティカル制度の整備がなされてきています。また、規定の整備状況は年を追うごとに増加してきていますが、私もそうであったように多くの方がまだこの制度の整備状況についてはご存じないようです。

実際にはなかなか現場を離れてサバティカル制度を活用出来る機会は少ないのでですが、もしそういったチャンスに恵まれた際には、ぜひ当センターの客員制度を活用していただければと思います。待遇等の詳細についてはホームページ（<http://www.nips.ac.jp/tajigen/index.html>）をご覧いただき、また、私の方にお問い合わせいただければと思います。

このように多次元共同脳科学推進センターは、組織としては極めてバーチャルの組織ですが、国内の脳科学研究推進のために今後とも様々な企画を行っていく予定です。こうした企画にはより多くの方に参加を頂き、また、様々な提案等をいただければと思っておりますので、ご支援のほどよろしくお願い致します。

## 研究室紹介

### 株式会社 高研 研究所

藤本 一朗

私は平成19年11月に東京大学の特任准教授から企業の研究職に転職いたしました。アカデミアからの転身は当時の私にとっては、清水の舞台から飛び降りる覚悟が必要でした。その後の努力の甲斐があったかどうかは定かではありませんが、一年後には研究所の所長になり研究方針を立てる立場になりましたが、転職時は想像すらしておりませんでした。

大学教員の任期制が広く普及してきた現在では、企業に新天地を見出していく人も今後は増えていくであろうと思います。そのため、企業人としてはまだまだ未熟者の私ですが、当研究所の紹介と共に私が実感している大学と企業の研究の違いを書かせていただきたいと思います。

#### 【当社の研究所と研究開発概要】

研究所は東京都内にありますが、北区の閑静な住宅街に隣接した場所であり、すぐ隣の荒川を越えると埼玉です。春には満開の桜が絶景の浮間公園があり風車が見える並木道は私のお気に入りの散歩コースでもあります。

当社は昨年、50周年を迎えた老舗の会社であります。最初は、シリコーンの特性を生かした人工皮膚の研究開発から出発し、これまでメディカルプラスチックや教育用生体モデルなどの製品を医療分野へと送り出してきました。近年では、さまざまな力を秘めたアテロコラーゲンという素材の独自開発に成功し、その特性を生かして医療機器や化粧品原料へと展開しております。

アテロコラーゲンは、コラーゲン分子の両末端部位に存在するテロペプチド領域をプロテアーゼ処理によって切断除去した、抗原性の低い生体親



和性材料であります。その様々な物性や体温でゲル化する特長を利用し、研究用試薬も開発してきました。さらに今日では、核酸医薬との組み合わせによる先端医療や再生医療にまで応用されるなど、アテロコラーゲンのさらなる可能性追求へと広がりをみせています。

高研は次の50年の幕を開けたところです。アテロコラーゲンのあらたな展開に向けた研究・開発を進化させるとともに、人にやさしいオリジナリティあふれる製品を世界に向けて提供して行くことが研究所の使命となっております。

一部の研究開発品を紹介しますと、近年、遺伝子機能解析のために低分子の二本鎖核酸 siRNA を用いた RNAi 実験が行われておりますが、動物で siRNA を用いた RNAi 実験を行う場合、標的部位への siRNA 送達、標的部位での siRNA の長期安定性および輸送担体の低毒性が大きな課題となっております。我々は、国立がんセンターと大日本住友製薬（株）との共同研究でアテロコラーゲンが核酸を酵素分解から保護し、生体内で安定化させることを見出し、その高い安全性と合わせ

て核酸の最適な輸送担体となりうることを明らかにしてきました。この *in vivo* siRNA 導入用のアテロコラーゲンは「AteloGene」の名称で研究用試薬として販売を開始し、癌や炎症、遺伝病など様々な疾患研究に利用され、数多くの成果も報告されてきました。しかしながら全身投与から脳内へのデリバリーが未だ達成できていないことが神経化学を研究してきました私にとって残念なところです。今後はデリバリー機能に臓器特異性を付加させることと細胞内導入効率の一層の増強をさせることを推進して行きたいと考えております。

### 【日本神経化学会】

今から思えば私の入会した一番初めの学会が本学会です。活発な質疑応答が魅力の学会ですが、先輩方が次々に火だるまになる姿を目の前にして、自分自身の学会デビューを戦々恐々としていたものです。その後、私は以下のように神経化学の研究領域で多くのことに興味を持ち、幾つかのテーマを手掛け、本学会で叩かれながらも成長してきたと思います。

私は平成元年に大阪大学理学部を卒業後、大学院時代は御子柴克彦教授のご指導のもと、学習や記憶に関わる LTP 様の現象を誘導するハチ毒ペプチドの機構解明を行い、結合するチャネルタンパクの精製や G タンパクの機能解析などを行いました。就職した名古屋市立大学医学部では西野仁雄教授のもと、パーキンソン病のモデルラットを作成してドーパミン細胞の再生に必要な神経栄養因子の探索をディファレンシャルディスプレイ法で行い、さらに生理学研究所に異動してからは池中一裕教授のもと、脳内の細胞膜表面糖鎖に着目し蛍光ラベル化した糖鎖を 2 次元 HPLC にてその立体構造の解析する方法の樹立を行いました。そののち東京大学医科学研究所では小さいながらもラボを運営させていただける機会をいただきまして、原子間力顯微鏡にて膜タンパク質の分子イメージングを生体内と同様の水溶液中での観察を試みたり、細胞内 pH を制御する膜タンパクの機能を分子生物学的に追いかけたりしてきました。このような幅広い研究領域を全て受け入れ

てくれた本学会の間口の広さにも助けられ、研究成果が出ると発表させていただきました。研究者としての基礎を作ってくれたのはこの学会であったと思います。

### 【アカデミア研究から離れて思うこと】

数多くの手法や技術を学び、自らも開発してきた経験は企業に来てからも役立っております。大学と企業の研究所で行う研究に違いはあるのか? と言う問いには私は内容そのものには全く違ひはないと言えます。それは研究の根底となる仮説と検証のやり方は同じだからです。しかしながら、大学の研究室と比べ企業の研究にスタンスの違いを感じる所は、大前提に製品開発を念頭に置いた研究を行っていることであり最新の知見を望むものではないことあげられます。カビの生えた手法やアイデアであっても素晴らしい製品が完成するのであればゴーサインなのです。しかしながら、特許も取得することも出来ない常識の範囲内の製品開発では他社と比較して優先的な製品にならないのも現状です。そのため、程ほどに最先端で現実の確証の持てる手法でモノづくりしております。

また、私自身は先人達に企業に入ると研究にスピードが問われるよ、と脅されてきました。私は、これまで国際的に競争の厳しいテーマに対して、足りない分を自分の時間と体力で補ってきました。その経験は企業に入っても役立っていますが、彼らの言っていたスピードの意味合いが違うことも分かってきました。企業のスピードはテーマの見切りの速さでした。数ヶ月検討を行ってきた実験を進展していくながらもやむなく中止しなくてはいけないときは断腸の思いになると感じています。

### 【最後に】

開発途中の研究内容は発表できない状況なのですが、神経化学会は基礎と臨床の両方の研究分野が一度に聴ける貴重な学会であり、是非これからも参加させていただきたいと考えております。今後とも御指導、御鞭撻をどうぞよろしくお願ひいたします。

## 学会参加レポート

### Society for Neuroscience 39<sup>th</sup> Annual Meeting に参加して

旭川医科大学 医学部 法医学講座/病院薬剤部 大村 友博

このたび、「学会参加レポート」の執筆の機会を頂きましたので、2009年10月17日—21日に、米国イノイ州・シカゴで開催されました“Society for Neuroscience 39<sup>th</sup> Annual Meeting”（以下、SfN）についてご報告させて頂きます。私はこのミーティングに初めて参加させて頂きました。といいますか、私自身は初めての海外でしたので、パスポート申請などの準備から慌ただしく始まりました。

このミーティングに参加させて頂いたきっかけは、神経化学会をはじめ、国内学会への参加は何度か経験があるのですが、海外の学会に参加したことが無いことを当講座の清水恵子教授が知り、清水教授や旭川医科大学病院薬剤部（以下、当院薬剤部）の松原和夫教授より、「海外の学会に参加することで、世界の神経化学の現状を知ることはもちろんだが、日本人以外の研究者と直接話したりすることで、海外の研究者の考え方などを学び、それを自分にフィードバックすることで自分自身が得るもののが大変大きい」と勧められ、参加させて頂くことに致しました。

シカゴに到着した日に、両教授の紹介で Loyola University Chicago Stritch School of Medicine の Michael A. Collins 教授と食事をさせて頂く機会があり、荷物をホテルに置いてそちらに向かいました。御専門は私と同じパーキンソン病関連の仕事をされており、その話を多少いたしましたが、私の英語力不足に加えて緊張してしまい、うまく話すことはできませんでした。ただ、最後のほうでジャズバーの話で少し盛り上がり（シカゴはジャズバーが有名と聞いていたので）、お勧めの店などを教えて頂き、その日はホテルに戻りました。

翌日より McCormick Place で SfN が始まりましたが、人数、ポスター、シンポジウムの数の多さに圧倒されました。また、参加している先生方が大変ラフな格好で来られていて、逆にスーツ姿の人を見かけるのが難しかったぐらいです（写真1）。あのスタイルは日本の神経化学会でも浸透しつつあるが、昨年の神経化学会大会（伊香保）でも感じられました。3万人を超える参加者、ポスターの数も1万5千を超え、シンポジウムも NIH Director の特別講演から始まり、さまざまな神経化学に関連するシンポジウム、ミニシンポジウム、ナノシンポジウムなどがありました。その中で、見たいものをピックアップするのが大変難しかったぐらいです。テーマは分野ごとに A—H に分かれているのですが、さらに細分化されてシンポジウムなどのタイトルになっており、目移りするぐらいの数でした。私はパーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患のシンポジウムや小胞体ストレス関連の話を聞いたりしていました。

ミニシンポジウムやナノシンポジウムでは、鋭い質問が飛び交っていて、質疑応答というよりも周りを巻き込んだディスカッションに近い感覚で行われていました。雰囲気自体は大変よく、大学の研究室内で行われるセミナーのような感じでした。私自身は英語になかなかついていけず、理解するのに難しい内容などもありましたが、大変勉強になりました。

ポスターセッションでは、決まった時間に発表者がポスターの前に立ち、質疑応答に答える形式でしたが、大変多くのポスターが掲示されており、それが午前と午後で入れ替わるので、一日では全てを見ることができず、いくつか選んで見に行くのが精一杯でしたが、どのポスターセッションでも研究者同士がお

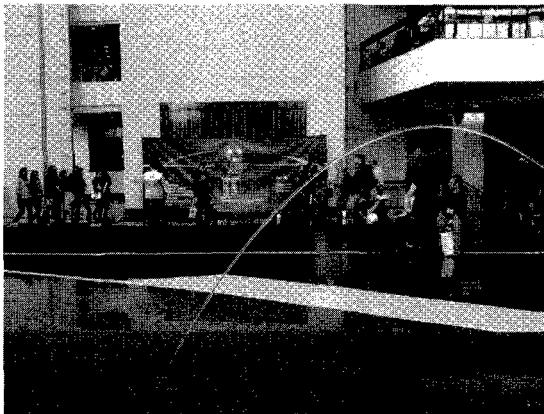


写真1 学会会場風景 (McCormick Place 1階)

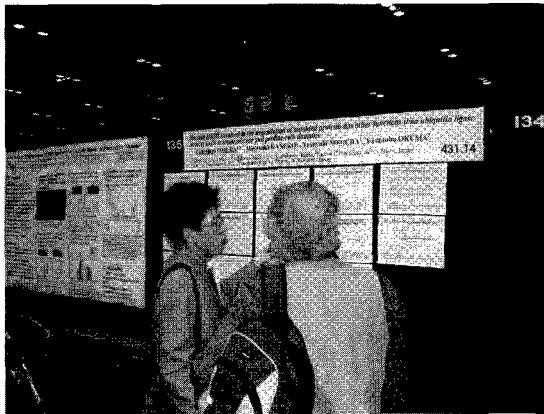


写真2 発表風景 (右が Collins 教授, 左が筆者)

互いに意見交換しており、会場は常に人が多くて、ディスカッションも大変盛んでした。

私はポスター会場にいることが多かったですが、ポスター発表の内容や作り方など、大変勉強になりました。私は19日（月）の午後からの発表でしたが、特に英会話の勉強もしなかったので、もし質問がきたら英語で何と答えようなどと考えているうちにPresentation Timeが始まりました。最初はNIHで研究されている日本人の方が質問に来て、日本語でいいと言われたのでその時は日本語で話していましたが、気づいたら結構周りに人がいて、以降英語の質疑応答に切り替えました。拙い英語力で、私が質問に対して夢中で答えているうちにいつの間にかPresentation Timeをかなり過ぎていました（写真2）。

なんとか自分の発表を終えたあと、気になるポスターセッションなどで私も質問したりしていましたが、なかなか自分の質問内容を理解してもらえず苦労しました。それでも根気よく聞いて下さる方が多かったので、質問に答えてもらえてうれしかったのを記憶しています。ポスター会場では、日本でお世話になった先生方と久しぶりにお会いしたりもして（日本では近くてもなかなか会えないので、不思議な感じでしたが）、意見交換をしたりして有意義な時間だったと思います。

今回参加させて頂いたSFNでは、世界的にも規模が大変大きい学会であるため、出発前に聞く演題などを絞っていった方がいいことを実感しました。また自身の英語力が未熟な分、質問に対しきちんと答えられたか、いまだに不安ですが、逆に英語がある程度できるようになれば、世界中の様々な分野で活躍されている先生方と知り合いになり、共同研究等の話に発展する機会があることも肌で感じました。もし機会があれば、またSFNに参加させて頂ければと思いました。

さて話は少しそれますが、SFNで私の発表が終わった日の夜、Collins教授に教えて頂いたジャズバーに行ってみました。行ってみると、とってもフレンドリーな雰囲気で生演奏を聴くことができました。そこは人気の店だったらしく、平日なのに店は大変混んでいました。ジャズセッションも一般的な編成でチャージ料金と飲み物だけよく（しかもリーズナブル）、大変楽しかったです。一人で行ったのですが、なんとか英語も通じたようでした。しかもその日はたまたまピアニストが日本人だったので（歌もその方が歌っていたのですが）、一曲だけ日本語の歌詞が入ったりして大変面白かったです。次の日も学会があったのであまり遅くまでいられませんでしたが、シカゴの文化に少し触れたような気がしました。

最後になりましたが、一緒にSFNに参加された当講座清水恵子先生、浅利優先生、当院薬剤部松原和夫先生、田崎嘉一先生、お疲れ様でございました。また、いろいろとご教示下さりありがとうございました。そして出発前にいろいろアドバイスを頂いたり、諸手配をしてくださった関係各位の皆様、ありがとうございました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

## 学会参加レポート

### Society for Neuroscience meeting 2009 に参加して

宮崎大学 医学部 解剖学講座 分子細胞生物学分野 齋藤 敦

私は2009年10月17日—21日にアメリカ・シカゴで開催されたSociety for Neuroscience meeting 2009に参加させて頂きました。今回光栄にも、その参加レポートを執筆する機会を頂きましたので、ここで報告させて頂きたいと思います。

Society for Neuroscienceへの参加は今回が二回目で、去年に引き続いての参加となりました。去年、そして今年とSociety for Neuroscienceに参加して圧倒されたのは、まず学会自体の規模の大きさでした。プレゼンテーションが行われるルームが50ルーム以上、ポスター発表も一日だけで数百に及ぶポスターが張り出されます。そこで5日間、様々な興味深い研究成果が次々と報告される日々は、国内では味わうことが難しいものなのではないかと思います。もちろん世界中から集まった研究者同士で交わされるレベルの高い討論も、大きな魅力の一つです。発表される分野も多岐に渡り、その名の通り Neuroscienceに関わるほぼ全ての分野の研究成果報告に接することができるのでないかと思います。

その規模の大きさゆえに、とても全てのセクションを巡れるものではありません。自分も出発の数日前からプログラムをチェックし、飛行機に乗っている時間も抄録に目を通して足を運ぶプレゼンテーションを決めつつ、仮眠をとる、という感覚で過ごしました。シカゴ・オヘア空港に到着してからは学会場に直接向かわずに、まずは荷物を預けるために地下鉄でホテルに向かいました。学会開催中は、事務局がピックアップした指定ホテル（指定ホテルは数十ヶ所ほどあります）と学会場のコンベンションセンターの間で無料のシャトルバスが運行されています。しかも早朝から夜まで約15分おきに運行されているので、少々学会場から遠いホテルでも、全く不自由を感じませんでした。ホテルからシャトルバスで学会場に移動したら、飛行機の中で想定した順番に沿って会場を歩き回りました。とにかく広いのですが、案内板が至る所に設置されているので、あまり迷うことなく移動できました。

発表及び討論はもちろん英語なので、内容の全てを理解することは非常に困難です。しかし黙って五日



間を過ごしても、はるばるシカゴまでやって来た甲斐が無いので、片言の英語と身振り手振り、どうしても伝わらなければメモ用紙に絵を書いてコミュニケーションを図りました。相手もこちらが納得するまで辛抱強く耳を傾けて下さるので、何度も繰り返すうちに抵抗も無くなってきます。Society for Neuroscience に限ったことではないですが、英語による討論にどっぷり漬かる事ができるのも、国際学会の大きな醍醐味ではないかと思います。さらに今回のように非常に規模の大きな学会ならば、世界中に散らばる様々な分野の研究者が一同に集まり、独自の視点から御意見を下さるので、多くの情報を得ることができました。

学会場では自分と同様に、日本からお越しになった先生も多数いらっしゃいました。そのような先生方からも沢山の素晴らしい御意見を頂くことができ、非常に有意義な学会だったと思います。大規模な学会で、世界中から Neuroscience の研究者が一同に集まること、高名な先生の講演を拝聴することができる事、Neuroscience という括りの中での分野も多岐に渡り、広い視点を養うことができること等、得るものが多い国際学会であり、是非今後も参加し続けられればと思います。

## 追悼文

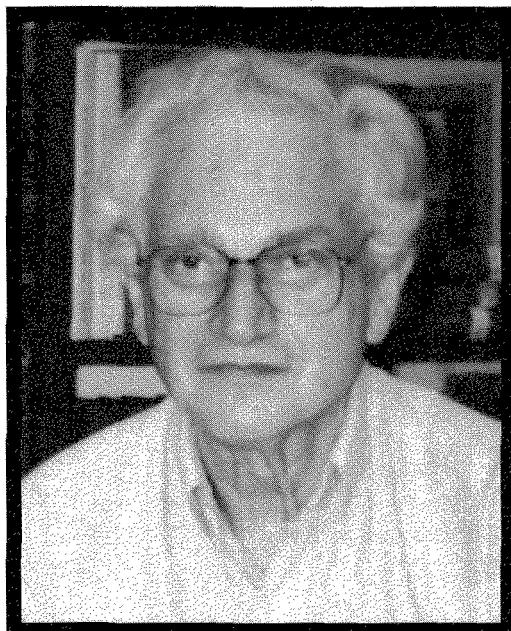


写真 Dr. Marshall Nirenberg、NIH 研究室にて、1999  
年 8月 4日

### Dr. Marshall Nirenberg の逝去を悼んで

日本神経化学会名誉会員；藤田保健衛生大学医学部薬理学講座  
名古屋大学環境医学研究所脳機能分野客員教授 永津 俊治

Dr. Marshall Warren Nirenberg (マーシャル ニーレンバーグ博士) は、2010年1月15日に逝去された。Dr. Nirenberg は日本神経化学会の最初の外国名誉会員であった。日本神経化学会大会では、1980年松山市で柿本泰男教授・会長が開催された日本神経化学会大会、2003年新潟市で辻省次教授・会長が開催された日本神経化学会大会で、2回特別講演をしている。

Dr. Marshall Nirenberg は1927年4月10日に New York 市で生まれた。少年時代より生物学に興味をもち、動物学の研究で、1948年に B. Sc. を、1952年に M. Sc. を、the University of Florida で得た。この動物学の研究の間に生化学に興味を持ち、the University of Michigan で生化学を研究して 1957年に PhD. を受けた。1957年より National Institutes of Health (NIH) に移り、1959年より DNA—>RNA—>タンパク質の生合成経路の研究を開始して、タンパク質合成にはメッセンジャー RNA (mRNA) が必要であることを、合成 RNA を mRNA の代わりに用いて遺伝暗号 (genetic code) の解明に応用できることから立証した。遺伝暗号は、DNA の遺伝情報が mRNA を介してタンパク質のアミノ酸配列に翻訳される

際、用いられる各アミノ酸と終止シグナルに対応するトリヌクレオチドの塩基配列（コドン）の総称であるが、Dr. Nirenberg が 1961 年に、大腸菌の無細胞系にポリ U を mRNA の代わりに加えるとポリフェニールアラニンが合成されることを発見して、UUU コドンはアミノ酸フェニルアラニンに対応することを立証したのが最初である。1962 年には NIH で Head of the Section of Biochemical Genetics に就任して研究を推進して、DNA の 3 塩基よりなる、“The genetic code”（遺伝暗号）をすべて解読して、1968 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

Dr. Nirenberg は、1968 年にノーベル賞を受賞した後に、突然に神経化学、分子神経生物学に研究テーマを変えた。やはり研究の興味は生物学にあり、最も複雑な脳の分子機構が重要で興味があると考えたと思われる。この神経化学への転向のために、自身で神経科学の基礎の講習会に参加した。彼の 1980 年代までの神経化学の研究目標は *in vitro* でのシナプスの神経伝達分子機構の解明であった。ペプチド系神経伝達物質などの受容体を介するシグナルransダクション分子機構の詳細を解明した。そのために、神経細胞由来のニューロblastoma のようなクローン化された多種類の培養細胞を開発して用いた。彼の研究グループにより開発された NG108-15 細胞や PC12 細胞のようなクローン細胞は現在も世界で広く使われている。1980～1990 代よりショウジョウバエ脳発生関連遺伝子の網羅的解析の研究を開始した。2010 年逝去の直前まで RNA interference による遺伝子探索の研究をつづけていた。

私が Dr. Marshall Nirenberg と最初に会ったのは、1962 年であった。当時、彼は Section Head of Biochemical Genetics で、私が所属した Dr. Sidney Udenfriend の Laboratory of Clinical Biochemistry の 3 Sections の一つの Section Head であった。Dr. Sidney Udenfriend が私を紹介してくれた時に、彼は全ての研究室を実験室にしており、彼一人が入れる狭い場所に机と腰掛とをおいて机の上の書棚には天井まで実験ノートと文献の山があった。おだやかな感じの人柄で、にこやかに挨拶してくれた。その後で、私は Dr. Sidney Udenfriend が “He will get the Nobel Prize.” と言われたことを鮮明に記憶している。当時の彼の研究室は遺伝暗号研究の熱気あふれる最中で、昼食は廊下に机をおいて彼の研究室の全員が集まり討論をしながら食事をしていた。夕方に食事に家に帰り、7 時頃再び研究室にきて実験をしていたので、私と同じ時間に夜に研究室で会うことが多くなり自然に親しくなった。彼の研究室にある機器をよく使わせてもらったが、とても親切で、“You can use it.” といってくれた。Dr. Sidney Udenfriend の研究室所属で、彼が 1961 年に結婚した夫人 Dr Perola Zaltzman と私は同じ実験室で研究しており、よく私の実験室にきて研究をみていた。1964 年当時にすでに神経化学に興味があったと想像される。私は 1964 年に日本に帰国して、1995 年に愛知学院大学歯学部生化学講座に移動した。その後、度々 NIH に行ったが、いつも Dr. Nirenberg をたずねていた。当時に東田陽博博士（金澤大学医学部・教授、当時は名古屋大学環境医学研究所・助手）より Dr. Marshall Nirenberg 研究室で研究したいとの強い希望があり、東田博士を Dr. Nirenberg に推薦した。東田博士は Dr. Nirenberg 研究室で大きい研究成果をあげられて、金澤大学の三木教授の下に帰国されたが、三木教授の御好意で、再び Dr. Nirenberg 研究室で長期に渡り研究されて、2010 年逝去当時まで共同研究をされていた。これらのことについては、日本神経化学会名誉会員就任にあたり、「神経化学」誌に東田教授との対談を掲載していただいた。東田教授の Dr. Nirenberg への弔辞も本誌に掲載されている。Dr. Nirenberg 研究室では、東田教授の他にも天野博士（三菱生命科学研究所部長）など多くの日本人研究者が研究した。

Dr. Nirenberg は論文を書くのに厳しいことで有名で、よほどに独創性の高い成績でないと論文を書かなかった。また論文を書いても何回となく修正して遂に論文投稿を中止することも多いと聞いていた。若い共同研究者にとり、何年も論文が出ないのは苦しいことであり、彼自身もそのことは十分にわかっていたが、その学問的な厳しさの故に、自分の満足する基準に達しない論文は出さなかった。文献をよく調べることも驚くほどで、彼のオフィスには膨大な文献とモノグラフが置いてあった。また手紙、FAX、E-

mail などに殆ど返信しないのも有名であったが、必要のない内容に返信する時間を惜しむためと想像される。1980 年松山市での日本神経化学会大会の講演の時に、当時私は東京工業大学に在任しており、東京から松山に同行したが、米国神経科学会(Society for Neuroscience)の厚い Abstracts Book を常に携帯していた。Dr. Marshall Nirenberg はこのように学問的に冷厳とも評されるが、人間的には温かみのある、温厚な紳士であった。無口な人であるが、常に笑顔を絶やさず、誰にでもえらぶることは全くなく、同じように対応していた。毎日研究室におり、学会にも殆ど出席しなかった。外国の学会へも特別な招待講演以外は出席しなかった。1980 年に NIH で「日本の神経化学の状況を知りたいので訪問してみたい」といわれた時には、嬉しいと共に驚きであった。日本各地の大学・研究所を訪問し、柿本泰男教授・会長の松山での日本神経化学会大会で特別講演をした。夫人 (Dr Perola Zaltzman) はブラジル出身の化学者で才媛であったが、子供さんはなく、晩年に病気になった。Dr Nirenberg は朝食と夕食は家でとり、昼間は家で介護者に依頼して NIH の研究室で研究をし、家庭で手厚い介護をしながら研究を継続された。米国内でも日帰りできる講演以外は全く旅行しなかった。夫人が亡くなられてから、数年して、うつ病の疫学研究で国際的に高名で、明朗闊達な Professor Dr. Myrna M. Weissman (Professor of Epidemiology in Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University) と再婚された。日本神経化学会名誉会員として、2003 年に、Dr. Myrna Weissman と共に、辻省次教授・会長の新潟での日本神経化学会大会の特別講演に招聘できたのは真に幸いであった。最後にお会いしたのは、2005 年 Washington D. C. での米国神経科学会 (Society for Neuroscience) で NIH を訪問した時であった。1960 年代に研究した Building 10 の同じ場所にある素晴らしい設備の新研究室に移動した直後であり、最新の機器を詳しく説明して、脳発生遺伝子の網羅的解析のこれから的研究計画について情熱をこめて話された。

2003 年に来日された折に愛知県豊明市の藤田保健衛生大学を訪問されて若手研究者の研究の発表を聞き適切な助言をされて、次の励ましの言葉をのこされた：“If you are really interested in your research it is easy to work hard and you probably will discover something of great interest.”

Dr. Marshall Nirenberg の、ノーベル賞受賞の遺伝暗号解読より、生化学・神経化学・分子神経生物学の領域における偉大な業績と日本神経化学会名誉会員としての功績を偲び、心より御冥福をお祈りする。

## 追悼文

### ニーレンバーグ博士を偲んで

金沢大学大学院医学系研究科脳細胞遺伝子学教授 東田 陽博

本会外国人名誉会員の Marshall Nirenberg 博士は、2010 年 1 月 15 日ニューヨーク市で亡くなられた。1927 年 4 月生まれであるので、享年 82 歳であった。

昨(2009)年の 10 月頃、ニーレンバーグ博士は職場の米国国立衛生研究所(NIH)の国立心肺血液研究所(NHLBI)の遺伝生化学部(Laboratory of Biochemical Genetics)のメンバーに、「3 週間ほど前に直腸にがんが見つかり、手術不可能で肝臓にも転移しており、ニューヨークの Memorial Sloan-Ketterling Cancer Center で抗がん療法をしてくるから」と自ら告げられたそうだ。ニーレンバーグ先生は、NIH の所長もした Varmus(1989 年 Oncogene の研究でノーベル賞)が Sloan-Ketterling 研究所の所長をしていることもあり、それを頼って入院された。私は、マーシャルのがんを聞いた時は大変おどろいたが、治療に関しては、再婚相手の Myrna Weissman 教授(コロンビア大学精神科で小児の「うつ」などの統計的研究で著名)がニューヨークに住んでおられることもあり、彼女に近くて、世界最高の治療を受けられる病院もあるので、一番良い選択と、感じた。

実際、ニーレンバーグ先生は回復されワシントンに帰られた。11 月 12 日にはアメリカ化学会が遺伝子暗号解読(Deciphering the Genetic Code)50 年を記念し、ニーレンバーグ先生の発見を化学史上の大成果として NIH で表彰のシンポジウムを行った。ニーレンバーグ先生はその会で、遺伝子暗号解読に携わった人々について話をされた(Trends in Biochemistry, 29, 46-54, 2004 に書かれている内容)。その事を知り、少しでも長く生きられるように期待し、御病気からの完全な回復を祈ったものだった。

しかし、1 月 16 日に研究室の主任研究員の Alessandra Rovescalli から “I am very very sad to notify you that our beloved friend, Marshall passed away yesterday, after a bold fight with cancer. He did not suffer, and was in the warmth of his family in N. Y.” というメールが届きニーレンバーグ先生の死を知った。2 日後にはお葬式の前夜に Myrna さんから ‘It is with profound sadness that I inform you that Marshall died Friday January 15 after a short illness of cancer. I remember our visit to Japan and your visits to our home in Maryland with pleasure’とのメールを受け取り、本当と実感し涙した。

ニーレンバーグ先生は、背の高い大柄な体型でかつ、誰が見てもハンサムな顔立ちであった。少し顔をかたむけうなずきながら、もの静かに丁寧にしゃべられた。

ニューヨークで衣類の製造とアメリカ国内へ販売をされていた御両親が、リウマチにかかった少年のマーシャルの転地療法のため、1941 年(当時は宇宙基地やデズニーランドもない)フロリダのオーランドに移られたと聞いている。そこで、のびのびと自然とともに成長されたようである。ニーレンバーグ先生は 1977 年(53 歳の)夏、突然、腹部の激痛のため、NIH 横のサーパンホスピタルに緊急入院された事があった。結果的には単純な胆石であったのだが、脾臓や胆管のがんが併発していないかずいぶん心配したことがあった。それ以来 30 年余も、我々は絶えずご病気される事を恐れていた様に思う。夜昼逆転の生活をされていたので、少し蒼白であったことも影響して、快活な感じよりも、弱い印象を得ていたのかもしれない。

ニーレンバーグ先生の御業績や本会への御貢献については、本号の永津俊治先生の追悼文に書かれているところでもあり、また、外国人名誉会員に推挙したいきさつも含めて、平成14年(2002年)12月発行の神経化学41巻4号482-493ページに掲載されているので、興味のある方は改めて読んでいただきたい。

私が、ニーレンバーグ博士の研究に興味を持ったのは、天野(三化成生命研)先生が書かれた「神経生物学を拓く」という、(今はなくなった)自然という雑誌に書かれたニューロプラストーマのクローニングやニューロプラストーマとグリオーマ雑種細胞の話を読んだからであった。Neurobiologyという言葉が使われはじめ、神経研究が生物学研究の一部を獲得する頃であった。私が岐阜大学の学生として渡辺悟教授と院生として名古屋大学の御手洗教授に指導を受け、脳のグリア細胞から細胞内電位を記録する研究をしていたこともあり、ニューロンとグリアが一つの細胞に融合されていれば、最高に面白い研究ができると思えたからであった。永津先生の御紹介で、ニーレンバーグ研究室にVisiting Fellowとして留学できたのは1976年5月の事だった。東大農学部から留学していた松沢さんが、ニューロプラストーマ細胞でムスカリン受容体刺激によりサイクリックGMPが200倍も上昇する事を報告し、帰国した後に空いた席に入れてもらえた。

今でこそ、神経腫瘍培養細胞での研究は、vivoを反映しないとして、Primary cultureで仕事をするようになったが、1970年代のニューロプラストーマの培養は、一つの大きな方向性を持った研究であった。タンパク質合成を含む細胞内代謝生化学が完成し、膜生化学や細胞間コミュニケーションの生化学へと移行する時期で、大腸菌からほ乳動物細胞への研究対象の移行、ダルベッコによる動物培養条件の普遍化や、染色体セグレゲーションによりヒト遺伝子の特定番号の染色体への同定、(阪大岡田先生の見つけられた)センダイウイルスによる細胞融合の応用など、神経腫瘍培養系は生物学の重要な要素が全て入り込んだ系であった。それら一つ一つをわくわくしながら理解していった事を覚えている。

私がニーレンバーグ博士の研究室に留学したのは、1976年で、行った時は、Gタンパク質でノーベル賞を受賞したA.Gilman教授は既にノースカロライナへ去っていた。後に、カルシウムやナトリウムチャネルのタンパク質を麦芽胚のアグルテネーションのアフィニティカラムで精製し、生化学的に初めて同定すると共に、サブユニットの存在を予言する事になるW.Catterallが、医局長的な立場でラボのランチセミナーの順番を決めたりしていた。毎週金曜日の午前中は、マーシャルの研究グループのリサーチプログレスセミナーがあった。午後から出勤する事が常であったマーシャルも金曜日だけは午前中から出勤していた。

ニューロプラストーマ融合雑種細胞は、染色体的には4倍体弱で、染色体的な発見はなかったが、そのかわり丈夫であった。そして、均一細胞集団として、神経伝達物質受容体と受容体信号系の神経化学研究分野で大変役立った。ニーレンバーグ先生の得た結論は二つあったと思う。一つは、オピエトなどの耐性をサイクリックAMPの低下後の上昇という動態で(生化学的に)示した事であった。二つ目は、神経細胞への分化において、カリウムチャネルの出現<神経突起伸展<アセチルコリンエステラーゼの活性<ニューロフィブリル<ナトリウムチャネルの出現、へと成熟していくという結論を得た事であったと思う。

遺伝子暗号解読後のニーレンバーグ先生の研究は、記憶の解説へ向かったわけであるが、その方法は先端の研究をいち早く取り入れ、神経系で徹底的に研究するというものであったと言える。ミルシュタインによるモノクローナル抗体作成法の発見直後にそれを応用し、網膜やニューロプラストーマの細胞表面膜分子に対する抗体を作成した。網膜では、トップという分子が勾配をもって発現していた事から、位置情報を荷っていると主張された。また、マーシャルは1980年頃、それら数多くのモノクローナル抗体が機能抗体として使え、神経機能分子、特にカルシウムチャネルや受容体の遺伝子クローニングに使えるの

ではないか、と予測したようだ。松山での神経化学会に来日された時、マーシャルからシナプス形成やシナプス伝達効率を変化させる事を指標にアッセイするので、東田に再度 NIH に来るようになると要請された。上司の三木教授や永津先生の御了解を得て NIH にアッセイのため 4 ヶ月留学した。自分が必要とされている事を感じ、感激した事を覚えている。3 度目の留学中(1984-87 年)のある時、「国師三喚」(中国の皇帝を指導的する立場の師がその弟子を 3 回召喚し、難問について質したところ、その弟子は 3 度答えを出し、師は弟子を認めた) という言葉を見つけた時、それをマーシャルと自分に準えた事がある。

1985 年頃の私は、名古屋大学の生理学教室が痛みとブラジキニンについて研究していた関係でブラジキニンに興味をもち、岐阜大学生化学の野沢教授と PI 代謝の研究を重ねた上で、ロンドン大学のブラウン教授と NIH ニーレンバーグ研究室で電気生理学的な研究を推し進めていた。その時、ニーレンバーグ先生の指示でポスドクの一人がブラジキニン PI 反応を指標にプールしたコロニーの中からシャーレ内でブラジキニン受容体遺伝子のクローニングを試みた事があった。結果は失敗であったが、その後、Ca 濃度を光で測る事が出来るようになり、Julius がセロトニン 3 型受容体やカプサイシン受容体のクローニングに Ca 濃度上昇を指標に成功した事を思えば、考え方は正しかったが、方法がついて来ていなかったのだった。

以上の研究や、さらにニーレンバーグ先生が手がけられた、G タンパク質の性質や Gs のクローニングの研究は Gilman や Rodbell の、Homeobox 分子の NK2 は Nusslein-Volhard の、RNAi による神経形成遺伝子包括探索研究は Fire と Mello のそれぞれのノーベル賞受賞に先立つ数年前からそれぞれ始められた実験であった。画期的な方法の中から、「記憶」の神経化学の研究が大ブレークするのではないかと、最先端を走ってこられた。横から見ていると、アメリカが世界の警察国家であるように、ニーレンバーグ先生は米国国立の医学生物学研究所(NIH)にどっしりと腰を落ち着けて研究され続け、自身への研究への応用とともに、世界の最重要研究成果の真偽の検査官の役をされていたような気がしてならない。

日本神経化学会 2003 年新潟大会で、名誉会員の受諾記念講演をされた時は、Myrna さんとともに来日された。それは、お二人にとっては、新婚旅行をかねていた。マーシャルから、Myrna さんとの再婚を内明けられ、「ニューヨークとワシントンとの 2 重生活になるが、なり立つかね?」と真顔で(2 重生活を 30 年來して来た東田に)尋ねられた事があった。再婚は「本当に幸せになれるかを感じられるのなら、いいのじゃないですか! 2 重生活も気持ちの切り替えができるので、良い面も有ります」と、まるでどちらが、人生を長く生きてきたかわからないように解答した事を思い出す。最初の来日も、2 回目の来日でも、金沢大学で講演をしていただいた。その功績で、金沢大学名誉博士号をお贈りした。おもてなしとしては、裏千家の本格的なお茶会を兼六園と料亭「つる好」のお茶室で行なった。千家 3 代目千宗室直筆という掛け軸や(100 万円とお聞きした)茶碗で和敬清寂の本当の日本の神髄を堪能していただいた。お茶会の写真は NIH の web サイトの Profiles in Science, National Library of Medicine (<http://profiles.nlm.nih.gov/JJ/B/B/C/N/>) 中で見る事ができるし、日本生理学雑誌 66 卷 3 号 77-78 (2004) にも書いておいた。晩年の 4 年間、バイタリティーあふれる Myrna さんと、ニューヨークとワシントン間の移動のみならず、世界のあちこちに旅されるなど、人生を楽しく過ごされた様に思う。(50 歳になられた頃からしか知らないでも) 厳しい求道者の研究生活をされ続けたニーレンバーグ先生の(本来持つておられたであろう)快活で、陽気で、(空港に迎えにきてくださったり新居に招待してくださるなど)親切な面を晩年に知り得た。

ニーレンバーグ先生の死は悲しいことでもあり、本会にとっても最大の損失であるにちがいない。しかし、神経化学会の若いメンバーにとっては、ニーレンバーグ博士がついに完全には成し遂げられなかつた記憶の解明(Decoding of Memory)に、彼の死を乗り越えて進んで行かねばならないという知らせでもある。マーシャルが(Review を書くのをことわりその代わりに) Interview を受けられた時の記事(Nature Rev. Mol. Cell Biol. 9, 190-191, 2008) にあるように、「研究をしつくして、発見することは楽しいこと」、を

我々が実践する時が来た。

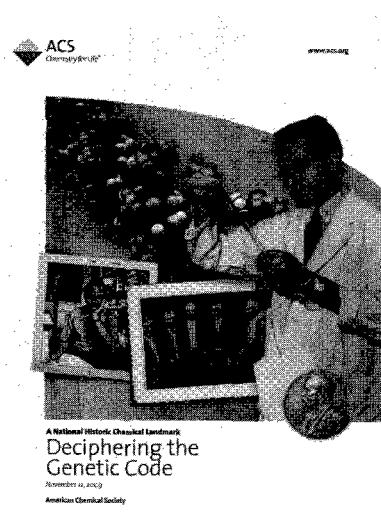


図1 2009年11月12日にアメリカ化学会がNIHで開いた、「Deciphering the Genetic Code」の集まりで使われたパンフレットの表紙。



図2 2008年5月27日、自宅玄関前にて、Myrnaさんと。イスラエル大使館でのイスラエルの科学研究へのFund raising の夕食会に二人して出かけられる直前。その夜東田は自宅の留守番をした。

## 第53回日本神経化学会（神戸）大会のご案内と演題募集

### 一般演題募集、事前参加登録および宿泊のご案内

この度、第53回日本神経化学会大会が、第33回日本神経科学大会ならびに第20回日本神経回路学会との合同大会 Neuro2010 (<http://www.neuro2010.org/>) として、2010(平成22)年9月2日(木)から4日(土)の3日間、神戸コンベンションセンターにて開催されます。

最近の脳神経研究の進展はめざましいものがあり、それは本研究分野を構成する分子、遺伝子、細胞、神経回路、行動、理論、データベースなどの各階層において、新しい方法論や研究パラダイムが続々と出現していることに大きく依っています。こうした脳神経研究の日本の中心となっている3学会がそのような背景を踏まえて、『社会に広がる脳科学』をテーマにして合同で大会を開催いたします。

現在、一般演題募集中です。締め切りは平成22年4月14日(水)12:00ですが、事前登録を済ませる必要がありますので、ご注意ください。なお、事前登録には、「早期事前参加登録」と「後期事前参加登録」を用意しました。これにより、2回の注意喚起となり、当日登録による受付の混雑が緩和されることと思います。登録が早ければそれだけ経済的になります。どうぞ、早めのご登録をお願いします。さらに宿泊につきましても準備いたしましたので、詳しくは、Neuro2010のHPをご覧ください。

Neuro2010では将来日本の神経科学の世界で活躍することが期待される国際的な若手研究者の交流を目的とした若手研究者国際交流会を開催いたします。対象は、Travel Award(和中明生選考委員長)でオーブンした方を含めた海外の若手研究者と、応募された国内の若手研究者(大学院生、及び学位取得のポストドク相当者と助教相当職着任後5年以内の若手研究者)からの選抜になります。応募方法等はHPをご覧ください。

また、Neuro2010の直前(8月30日(月)～9月1日(水))に、同会場でNeuroinformatics2010が開催され、400～500名程度の海外の研究者の参加が見込まれます。神経化学研究にも重要な概念を提供してくれる国際会議として期待されますので、このNeuroinformatics2010とNeuro2010の両学会に同時に参加登録をされる場合に割引制度を設け、両学会活性化を促します。ただし、同時参加登録割引適用期間は早期事前参加登録期間のみの対象となりますので御注意下さい。

さらに、日本神経化学会独自のプログラムでは、武田会長により2007年大会から創始され、田代会長による2008年大会へとバトンタッチされた日本神経化学会の「若手育成セミナー」が大変好評でしたので、Neuro2010では8月31日(火)と9月1日(水)にかけて、六甲山の中腹にてサテライトシンポジウムとして開催すべく和田理事のご尽力で準備が進んでおります。また、日本神経化学会公開シンポジウム(柳沢理事ご担当)では、西川徹先生(東京医科歯科大学)のオーガナイズにより「うつ病の分子・細胞基盤」が設定されました。

このように、日本神経化学会の揺るぎない「分子基盤に立脚した脳神経機能の理解・病態解明」を随所にちりばめたプログラムが目白押しです。会員の皆様のご興味とサイエンスへの期待に充分にお応えできる内容となると考えておりますので、どうぞご参集ください。

第53回日本神経化学会大会  
大会長 井上 和秀  
(九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 教授)

## 日本神経化学会最優秀奨励賞候補者および 奨励賞候補者募集のお知らせ

本学会では神経化学分野の優秀な若手研究者を対象に、日本神経化学会最優秀者を募集致します。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。今年度の最優秀奨励賞と奨励賞受賞者の発表と授賞式は第53回日本神経化学会期中に行います。最優秀奨励賞受賞者には副賞が贈られ、第53回日本神経化学会後に研究成果を発表していただきます。各受賞者は「神経化学」誌にご自身によるすることができます。最優秀奨励賞受賞者は次年度の大会でシンポジウムを企画

### 受賞の対象

・会員歴3年以上、研究歴3年以上で、2010年4月1日現在で満40歳未満の方  
・神経化学の進歩に寄与する顕著な研究を発表した方に、奨励賞は将来の発展を期します。

### 手順

各自自薦とします。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）にて下さい。なお、応募書類は返却致しません。

### 研究の概要

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><学術的意義・特色・独創的な点>に分けて、A4用紙2枚以内に記入して下さい。

### 研究者の略歴

学卒業からの略歴を記載して下さい。学位の種類、取得年月日、取得機関も記載下さい。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して下さい。内容による重複受賞を回避するため、他の受賞歴がある場合にはその詳細を記載して下さい。

### 業績目録

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、タイトルおよび最終ページを記入して下さい。申請者名は太字にするか、下線を引いて下さい。抄録や要旨、Proceedingsなどは含めず、業績目録の書式は“Journal of Neurochemistry”規定に準じるようにして下さい。

### 参考文献に連する主要論文の別刷り

論文を8部ずつ添付して下さい。

### 手順

次の選考委員会による書類審査で、原則として1名の最優秀奨励賞受賞者と若手研究者を選出します。

年度選考委員は以下の通りです。

田中圭司（委員長/国立精神・神経医療研究センター）

直田弘師（長崎大）

佐野 輝（鹿児島大）

塙坂 貞夫（奈良先端科学技術大学院大）

馬場 広子（東京薬科大）

久永 真市（首都大学東京）

柳澤 勝彦（国立長寿医療研究センター）

\*「選考委員は自らが所属する研究室からの自薦者についてはその審査にあたらない（奨励賞内規6.）」と定められております。

(4) 締切

2010年5月28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

\*規定・内規とともに平成22年3月4日に内容が改定されました。ご一読ください。

## 日本神経化学会最優秀奨励賞・奨励賞規定

(平成22年3月4日改定)

日本神経化学会最優秀奨励賞は、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た若手研究者個人に対して授与する。日本神経化学会奨励賞は、本会会員で将来の発展を期待される若手神経化学研究者個人に対して授与する。

1. 申請者は会員歴および研究歴3年以上の者で、且つ本学会において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. 応募者の中から原則として1名の最優秀奨励賞受賞者、若干名の奨励賞受賞者を日本神経化学会奨励賞選考委員会において選定し、賞状を贈呈する。
3. 各受賞者は受賞した賞には再応募できない。
4. 最優秀奨励賞、奨励賞の募集要項は「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内規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選考委員会内規

(平成22年3月4日改定)

### 1. 候補者の推薦について

最優秀奨励賞、奨励賞の募集要項は「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、和文総説のそれぞれについて記入すること。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部ずつ提出のこと。

### 2. 最優秀奨励賞、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、所属等に偏りがないことを考慮して評議員から委員を選出し、理事長がこれを委嘱する。選考委員の名前は日本神経化学会ホームページおよび「神経化学」誌にて公表する。
- (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、原則として1名の最優秀奨励賞受賞者、若干名の奨励賞受賞者を選考する。最優秀奨励賞受賞者は日本神経化学会大会において受賞記念口演を行う。

### 4. 日本神経化学会最優秀奨励賞の英文名

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

### 5. 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。

### 6. その他申し合わせ事項

選考委員は自らが所属する研究室からの自薦者についてはその審査にあたらない。

## Neuro2010事前参加登録と同時参加登録割引に関する重要なお知らせ

### ●事前参加登録について

Neuro2010（2010年9月2日（木）～4日（土）、神戸コンベンションセンター）では、事前参加登録の受付期間を「早期」と「後期」に分け、大会直前までオンラインで参加登録をしていただくことが可能となりました。従来の「事前参加登録」名称を「早期事前参加登録」とし（期間・費用ともに従来と変更はありません）、さらに、当日登録より低い金額で参加登録をしていただける「後期事前参加登録」を追加しました。このシステムを導入することにより、当日登録による受付の混雑が緩和され、また、参加者の皆様にとっても大変便利なだけでなく、費用面でもお得です。尚、1月号同封の「演題募集要領参加登録要領」の3ページにあります参加登録費一覧には、後期参加登録による登録費が掲載されておりませんので下表をご参照ください。

### 【参加登録費一覧】

参加カテゴリー その他	早期事前参加登録 (2010年2月3日～ 2010年6月30日)	後期事前参加登録 (2010年7月1日～ 2010年8月19日)	当日登録
一般（会員）	13,000円	15,000円	17,000円
一般（非会員）	15,000円	17,000円	19,000円
大学院生（会員）	1,000円	1,500円	2,000円
大学院生（非会員）	3,000円	3,500円	4,000円
学部学生（会員/非会員）	(筆頭演者の学部学生：1,000円)		無料
懇親会/一般	3,000円	4,000円	5,000円
懇親会/大学院生	2,000円	2,500円	3,000円
懇親会/学部学生	1,500円	1,500円	2,000円

※ネームカードと大会誌の発送は、8月上旬を予定しています。（ただし8月5日（木）までに登録された方に限ります。8月6日（金）以降に登録された方については、大会当日に受付にてのお渡しとなりますのでご了承下さい。詳細は大会ホームページ【<http://www.neuro2010.org>】をご覧下さい。）

### ●同時参加登録割引について

Neuro2010の直前（8月30日（月）～9月1日（水））に、同会場で Neuroinformatics2010 が開催されます。この Neuroinformatics2010 と Neuro2010 の両学会に同時に参加登録をされる場合、参加登録費が最大で 38% 割引されます。ただし、同時参加登録割引適用期間は、早期事前参加登録期間のみの対象となり、また、学生の方は対象外となりますので御注意下さい。詳細は大会ホームページ【<http://www.neuro2010.org>】をご覧下さい。

### 【同時参加登録割引】（※早期事前参加登録期間 2/3～6/30 のみ適用）

	従来 Neuro2010 + Neuroinformatics2010= 合計	→	同時参加登録割引 Neuro2010 + Neuroinformatics2010= 合計
一般（会員）	13,000円 + 35,000円 = 48,000円		8,000円 + 29,000円 = 37,000円
一般（非会員）	15,000円 + 35,000円 = 50,000円		9,000円 + 29,000円 = 38,000円
ポスドク（会員）	13,000円 + 19,000円 = 32,000円		8,000円 + 15,000円 = 23,000円
ポスドク（非会員）	15,000円 + 19,000円 = 34,000円		9,000円 + 15,000円 = 24,000円

※ Neuroinformatics2010 では、参加カテゴリーが「一般」と「ポスドク」に分けられ金額が違うため、同時参加登録割引に限り、Neuro2010 でも一般とポスドクの金額を区別致しますのでご了承下さい。

※ Neuroinformatics2010 の登録料はユーロ建てで決済されます（決済時の為替レート適用）。

## 学会掲示板

# 第10回（平成22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：

- (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22年2月1日から4月末日（必着）

## 5. その他：

詳細につきましては、ホームページ (<http://www.mst.or.jp/prize/>) をご覧下さい。

※検索サイトで“山崎貞一賞”と検索いただきますと、リンクがすぐに見つかります。

## 6. 推薦書請求先、提出先：

〒157-0067 東京都世田谷区喜多見1-18-6

財団法人 材料科学技術振興財団 山崎貞一賞事務局

TEL：03-3415-2200 E-mail：[prize@mst.or.jp](mailto:prize@mst.or.jp)

FAX：03-3415-5987 URL：<http://www.mst.or.jp/prize/>

# 千里ライフサイエンスセミナー 「パーソナルゲノム時代の統合医療データベース戦略」

- 日時： 2010年5月21日（金） 10:00～17:00
- 場所： 千里ライフサイエンスセンタービル 5階ライフホール  
(大阪府豊中市新千里東町1-4-2、地下鉄御堂筋線/北大阪急行千里中央下車)
- 趣旨： 最近の次世代高速シーケンサの急速な進歩を始め、網羅的分子(omics)情報の発展は著しく、臨床情報だけでなく分子情報も含めた「統合的な医療データベース」の構築が注目されている。このようなデータベースはパーソナルゲノム時代の「個別化医療」、薬剤効果や疾患経過を正確に予測する「予測医療」を推進するものと期待されている。本セミナーではその現状、動向、将来の可能性を論じる。
- プログラム：
1. はじめに  
　　大阪大学サイバーメディアセンター 特任教授 坂田恒昭
  2. オミックス情報に基づいた統合医療データベース—個別化予測医療の到来  
　　東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部 教授 田中 博
  3. 疾患関連ゲノム多型データベースと個別化医療  
　　東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学 教授 德永勝士
  4. 診療情報のデータベース化：循環器領域における試み  
　　東京大学大学院医学系研究科 教授 永井良三
  5. ヒト遺伝子変異データベースの現状と Human Variome Project  
　　浜松医科大学光量子医学研究センター 教授 斎島伸生
  6. 医学クラウドによる医師連携網の構築（医学サイネス）  
　　理化学研究所生命情報基盤研究部門 門長 豊田哲郎
  7. パーソナルゲノム時代のデータベース戦略  
　　国立遺伝学研究所 五條堀 孝
  8. パネルディスカッション「統合的医療データベースと個別化医療」  
　　徳永勝士、永井良三、斎島伸生、豊田哲郎、五條堀 孝/モデレーター：田中 博
  9. おわりに  
　　東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部 教授 田中 博
- コーディネーター：東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部 教授 田中 博  
　　大阪大学サイバーメディアセンター 特任教授 坂田恒昭
- 定員： 200名

参加費： 無料

申込要領： 氏名、勤務先、所属、〒所在地、電話番号、Eメールアドレスを明記の上、Eメールで下記宛お申し込み下さい。件名は「千里ライフサイエンスセミナー」として下さい。

申込先： (財) 千里ライフサイエンス振興財団セミナー A1係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 20 階

E-mail : sng@senri-life.or.jp TEL : 06-6873-2001

URL : <http://www.senri-life.or.jp>

主催： (財) 千里ライフサイエンス振興財団

# 千里ライフサイエンス技術講習会 第53回

## 「ポストトランスクリプトーム時代の新たな戦略」

日 時 平成22年7月16日（金）9:00～17:00

場 所 千里ライフサイエンスセンタービル6階 千里ルーム  
(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)

趣 旨 ヒトの全ゲノム塩基配列のみでなく、全mRNAの塩基配列も決定されたことで、ポストゲノム時代と言われてから10年近くも過ぎてしまいました。その間に蓄積されてきた膨大なDNAマイクロアレイデータもインターネットで自在に検索できるようになっています。一度やってみれば誰でもできるといって過言でないほど扱いやすい検索ソフトウェアが販売されていますが、誰にも教わらずに解説書を読みながら検索技術をマスターするのは容易ではありません。今回は様々なソフトウェアのうち、世界中で頻度高く使われている検索目的の異なる3つのソフトウェアを選び、その実際的な運用のための技術講習会を企画致しました。研究対象を問わず、データの解析方法や医学・生物学的な解釈まで含めて、原理からデータ解析にいたるまで、実戦的な技術の伝授を目指します。

コーディネーター 野島 博 大阪大学微生物病研究所 教授（兼）感染症DNAチップ開発センター長

### プログラム

#### 技術解説（午前）9:00～12:00

9:00	ポストトランスクリプトーム時代の現状	野島 博
9:40	公共オミクスデータベースの活用	田部 晓郎
10:30	IPAによるバイオロジカルナレッジの活用	田中 英夫
11:20	NextBio検索エンジンの拓く可能性	黒田 康弘

昼食：12:00～13:30

#### 技術実習（午後）：13:30～17:00（13:30より70分間ずつの実習を3つ行います）

実習1：Subioソフトウェアの操作実習	田部 晓郎
実習2：IPAソフトウェアの操作実習	田中 英夫
実習3：NextBio検索エンジンの操作実習	黒田 康弘
参加者持参のノートパソコンを用いてインターネット接続環境下で実施	

講師紹介 野島 博（大阪大学微生物病研究所 DNAチップ開発センター長）

田部 晓郎（株式会社 Subio）

田中 英夫（トミーデジタルバイオロジー株式会社）

黒田 康弘（セレスバイオサイエンス株式会社）

定 員 50名（トランスクリプトーム解析を行っている、あるいは興味をお持ちの方）

持参のコンピュータが動作環境を満たしているかどうか事前に各社より確認のメールが配信されます。

参 加 費 5,000円

**申込方法** ①氏名、勤務先、所属、役職名、〒、所在地、電話、FAX番号を明記の上、E-mailで下記宛  
お申込みください。

②事務局より受付の通知をお送りいたしますので、そこに記載した振込先口座に参加費をお  
振込みください。

③入金を確認後、通常2週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

**申込締切** 定員になり次第締め切れます。

**主 催** 財団法人千里ライフサイエンス振興財団

**協 賛** トミーデジタルバイオロジー株式会社

セレスバイオサイエンス株式会社

株式会社 Subio

**申込先** 財団法人千里ライフサイエンス振興財団 技術講習会G53係

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL 06-6873-2001 FAX 06-6873-2002

E-mail : dsp@senri-life.or.jp URL <http://www.senri-life.or.jp>

# 開催のご案内

## NeuroInformatics2010

### <http://www.neuroinformatics2010.org/>

日時：2010年8月30日（月）～9月1日（水）

場所：神戸コンベンションセンター（兵庫県神戸市）

= Neuro2010との同時参加登録割引実施中 =

#### プログラム概要

- ・Keynotes
- ・ワークショップ
- ・ポスター発表
- ・INCF Japan-Node 特別シンポジウム

#### 参加・演題登録

- ・演題登録 2010年2月4日（木）～4月21日（木）
- ・早期登録 2010年2月4日（木）～6月30日（水）
- ・後期登録 2010年7月1日（木）開始
- ・同時登録 2010年2月4日（木）～6月30日（水）

#### 同時登録について

NeuroInformatics2010と、その直後に同会場で開催される Neuro2010 の両学会に同時に登録される方の参加費を大幅に割り引きます。同時登録方法は両学会どちらかの大会ホームページをご覧下さい。

NeuroInformatics2010 : <http://www.neuroinformatics2010.org/>  
Neuro2010 : <http://www.neuro2010.org/>

その他詳細は大会ホームページをご覧下さい

<http://www.neuroinformatics2010.org/>



# Neuro Informatics 2010

Kobe, Japan, August 30 - September 1

Discount for attendees  
of **Neuro2010**

## Workshops

How to describe a model:  
Description language solutions  
and challenges

*Erik De Schutter, Sean Hill,  
Nicolas Le Novère,*

*Chung-Chuan Lo*

Neuroinformatics of BMI:  
Decoding and control  
of neural codes

*Kenji Doya, Ed Boyden,  
Yukiyasu Kamitani, Eilon Vaadia*

Synaptoprojectomes:  
Assembling, using and sharing  
dense cellular micromaps  
of brains

*Mark Ellisman, Davi Bock  
Robert Marc, Marcel Oberlaender*

Molecular mechanisms of  
neural signalling

*Stein Dahl, Philip Biggin,  
Slawomir Filipek,  
Rama Ranganathan*

## Keynote Speakers

**Upinder Bhalla**, India

**Lee Hood**, USA

**Colin Ingram**, UK

**Ryohei Kanzaki**, Japan

**Maryann Martone**, USA



## INCF Japan-Node Special Symposium

How Neuroinformatics can revolutionize Neuroscience

Shun-ichi Amari, Japan

Gary Egan, Australia

Sten Grillner, Sweden

Ryutaro Himeno, Japan

Soon-Young Lee, South Korea

Taishin Nomura, Japan

Shiro Usui, Japan

David Van Essen, USA

Submit your  
abstract latest  
**April 21**

**www.neuroinformatics2010.org**

# 第 29 回内藤コンファレンス

## GLIA WORLD—Dynamic Function of Glial Cells in the Brain—

### グリアワールドから見た脳

開催日程	平成 22 年 10 月 5 日（火）～10 月 8 日（金）
開催場所	湘南国際村センター（神奈川県三浦郡） <a href="http://www.shonan-village.co.jp/">http://www.shonan-village.co.jp/</a>
参加方法	参加をご希望なさる方には、必ずポスター発表を行っていただきます。ホームページ（URL : <a href="http://www.naito-for.jp">http://www.naito-for.jp</a> ）より必要事項をご記入の上、演題をご登録下さい。組織委員会において約 60 名を採択し、ご参加いただきます。（参加できる方は、招待講演者または選考された約 60 名に限ります。）
費用	参加費不要、宿泊費（食事代含む）は財団が負担致しますが、会場までの交通費は自己負担にてお願い致します。 (なお、部屋は原則 2 名 1 室です。あらかじめご了承下さい。)
選考基準	1) ポスター発表の内容が優秀であること 2) テーマ関連で活発に研究している若手研究者であること 3) 英語で討論ができること 4) 4 日間を通して参加できること
特定研究助成金の贈呈	当日発表されたポスター演題の中から、組織委員会において優秀と認められた発表者には、若手研究者を中心に、特定研究助成金（50 万円を 20 名、総額 1,000 万円）を贈呈致します。
演題応募期間	2010 年 4 月 6 日（火）～5 月 11 日（火）正午必着
選考結果	2010 年 6 月～7 月に、E メールにてお知らせする予定です。
ポスター応募者	株式会社サンプラネット（担当：田村洋介） 【問い合わせ先】TEL : 03-5940-2610 FAX : 03-3942-6396 e-mail : naito29@sunpla-mcv.com

#### 組織委員

高坂 新一（委員長）	国立精神・神経センター神経研究所
工藤 佳久	東京薬科大学
糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科
池中 一裕	生理学研究所分子生理研究系
岡部 繁男	東京大学大学院医学系研究科

#### Scientific Session

Session A	グリア細胞と脳の機能発達 Glial Cells and the Development of Brain Function
-----------	-------------------------------------------------------------------

Session B, C	グリア・ニューロン相互作用による神経情報処理 [I] [II] Information Processing Regulated by Glia-Neuron Network [I] [II]
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Session D, E

グリア細胞と病態脳 [I] [II]

Glial Cells in the Pathological Brain [I] [II]

★プログラム等詳細は以下 URL にてご確認下さい。

[http://www.sunpla-mcv.com/naito\\_conference/html/029/naitoj-029info.html](http://www.sunpla-mcv.com/naito_conference/html/029/naitoj-029info.html)

## 日本神経化学会 贊助会員

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  
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  
明治製薬株式会社  
レノバサイエンス株式会社

(50 音順)

**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し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 FAX 1-978-646-8600

**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 users except those in USA>**

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

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

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

**<Users in USA>**

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

ノーベル生理学・医学賞受賞者で日本神経化学会の外国名誉会員でもいらっしゃる Marshall Nirenberg 博士が 2010 年 1 月 15 日にお亡くなりになりました。人工 RNA から人工ポリペプチドを得たことにより、遺伝情報の解読に導いた偉大な研究者がありました。本号では先生と所縁のある永津俊治先生と東田陽博先生に追悼文を御執筆いただきました。Marshall Nirenberg 博士の研究に対する熱意と、それを見た当たりにされた両先生の思い出が詰まった素晴らしい内容になっております。是非ご一読いただきたいと思います。

さて、9 月開催予定の Neuro2010(神経化学会、神経科学学会、神経回路学会の 3 学会合同大会)は着々と準備が進められています。本号では開催に関するお知らせと演題募集を掲載しております。ひとりでも多くの学会員のご参加を願っております。また、第 51 回大会から始まりました若手育成セミナーは今回も実施されると伺っております。神経化学の次代を担う若手研究者にはこのセミナーに積極的にご参加いただきたいと思います。

(今泉和則)



# 神経化学 49巻 第1号

平成 22 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 株式会社 杏林舎